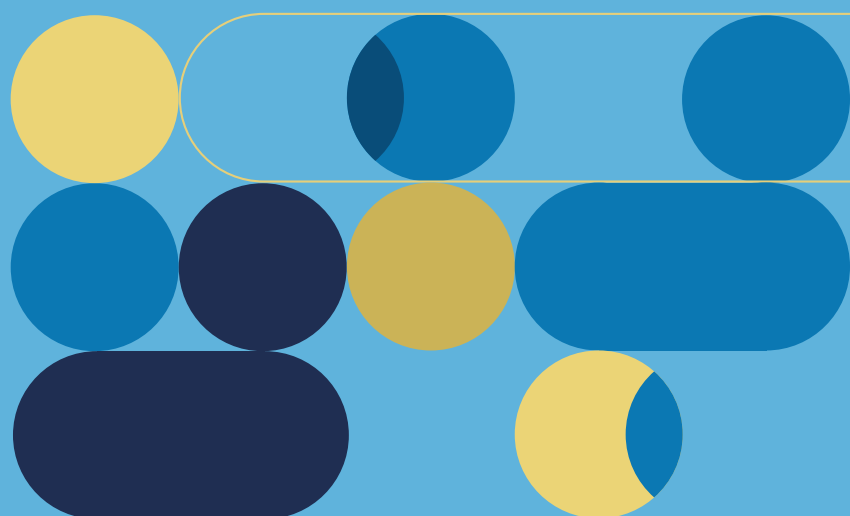
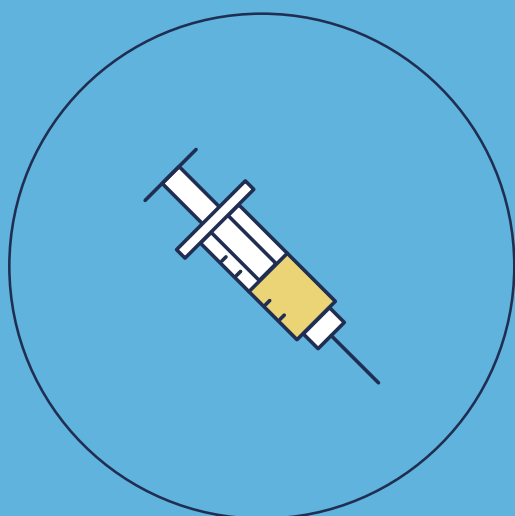




**L'Équipe de soutien
clinique et organisationnel**
en dépendance et itinérance

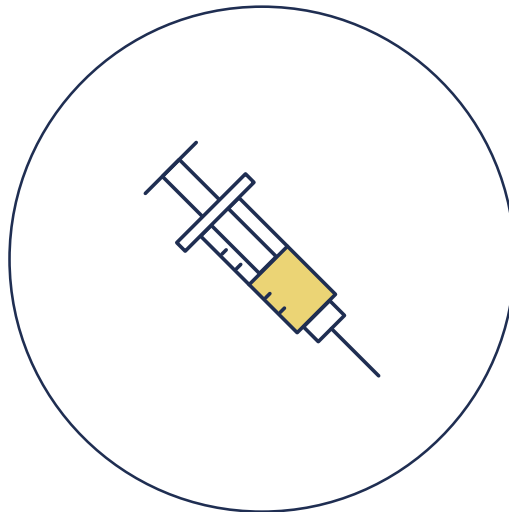
Guide d'utilisation de la buprénorphine injectable à libération prolongée (Sublocade^{MC}) dans le cadre d'un traitement par agonistes opioïdes (TAO)

MARS 2023



Guide d'utilisation de la buprénorphine injectable à libération prolongée (Sublocade^{MC}) dans le cadre d'un traitement par agonistes opioïdes (TAO)

MARS 2023



Guide d'utilisation de la buprénorphine injectable à libération prolongée (Sublocade^{MC}) dans le cadre d'un traitement par agonistes opioïdes (TAO) est une production de l'Équipe de soutien clinique et organisationnel en dépendance et itinérance du CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal.

950, rue de Louvain Est
Montréal (Québec) H2M 2E8
514 385-1232
ciuss-centresudmtl.gouv.qc.ca

CRÉDITS AUTEURS ET COLLABORATEURS

SOUS LA DIRECTION DE

D^{re} Marie-Ève Goyer, M.D., M.Sc., Directrice scientifique, Équipe de soutien clinique et organisationnel en dépendance et itinérance, CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

COORDINATION

Karine Hudon, Coordonnatrice, Équipe de soutien clinique et organisationnel en dépendance et itinérance, CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

RÉDACTION DU GUIDE

D^{re} Julie Horman, M.D., FRCPC, Psychiatre, CISSS du Bas-Saint-Laurent, Installation de Rivière-du-Loup

Elise Schurter, Professionnelle de recherche, Équipe de soutien clinique et organisationnel en dépendance et itinérance, CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

COMITÉ D'EXPERTS QUÉBÉCOIS, RÉVISEURS DU GUIDE

Annie Breton, Infirmière clinicienne, Service correctionnel Canada

Sofiane Chougar, Infirmier clinicien, assistant-infirmier-chef, Service de médecine des toxicomanies, CHUM

D^r Nicolas Demers, M.D., Clinique universitaire de médecine familiale de Verdun et Service de toxicomanie et de médecine urbaine, CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

Shafik Dissou, Pharm. D., M. Sc., Pharmacien, CHUM

D^r Pierre-Olivier Dufresne, M.D., CISSS du Bas-Saint-Laurent

D^r David Lesage, B.Sc., M.D., Médecin institutionnel, Service correctionnel Canada

Sophie Prophète, B. Pharm., M.Sc., Pharmacienne, CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

Kathy Tremblay, Chargée de projet, Communauté de pratique médicale en dépendance, CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

COMITÉ D'EXPERTS QUÉBÉCOIS, SECTION GROSSESSE ET ALLAITEMENT

D^{re} Wissal Ben Jmaa, M.D., Professeure adjointe de clinique à l'Université de Montréal, Pédiatre, Néonatalogiste, Cheffe de Service de Néonatalogie du CHUM, Montréal

D^r Louis-Xavier D'Aoust, M.D., CCMF, Médecin de famille – CIUSSS Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal & Rond-Point, Centre d'expertise périnatal et familial en toxicomanie, Professeur adjoint de clinique – Faculté de médecine de l'Université de Montréal

Brigitte Martin, B. Pharm., M.Sc., Pharmacienne, centre IMAGE (Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse), CHU Sainte-Justine, Clinicienne associée, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

D^{re} Maya Nader, M.D., CCMF (MT), Cheffe médicale – Programme Rond-Point, Médecin – CLSC des Faubourgs et Service de toxicomanie et de médecine urbaine du CIUSSS Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal, Professeure adjointe de clinique – Faculté de médecine de l'Université de Montréal

Anne-Sophie Otis, Pharm.D., M.Sc., Pharmacienne, centre IMAGE (Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse), CHU Sainte-Justine, Clinicienne associée, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

D^{re} Yasmine Ratnani, M.D., FRCPC, Cheffe du département de pédiatrie, CIUSSS Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal, Professeure adjointe de clinique, Département de pédiatrie, Faculté de médecine, Université de Montréal

RÉVISION LINGUISTIQUE

Marie-Josée Dion, Agente d'information, Équipe de soutien clinique et organisationnel en dépendance et itinérance, CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

Denise Babin Communication

GRAPHISME

Annie St-Amant

COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE

Ce comité a été mis sur pied afin d'évaluer les potentiels conflits d'intérêts des membres des comités d'experts québécois.

Any Brouillette, Pht, M.A. bioéthique, Conseillère en éthique, Direction adjointe, Qualité, risques et éthique, CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

Isabelle Fournier, Conseillère en éthique, Direction adjointe, Qualité, risques et éthique, CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

Marie-Alexandra Gagné, Conseillère en éthique, Direction adjointe, Qualité, risques et éthique, CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

CONFLITS D'INTÉRÊTS

Deux membres du comité d'experts québécois réviseurs du guide ont divulgué des conflits d'intérêts. Cependant, aucun de ces conflits n'a été jugé suffisamment important par le Comité d'éthique de la recherche pour justifier une exclusion.

FINANCEMENT

Les travaux ont été financés grâce à un financement de la Direction des services en dépendance et itinérance du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec et par le Programme sur l'usage et les dépendances aux substances (PUDS) de Santé Canada.

MISE EN GARDE

Le contenu de ce guide est fondé sur des données scientifiques et des guides cliniques, et est le résultat de travaux de réflexion réalisés avec un comité de praticiens experts québécois. De plus, des vérifications auprès d'experts compétents ont été effectuées afin de s'assurer que le contenu du document soit le plus juste possible, dans un contexte où encore peu de littérature de qualité est disponible.

Toutefois, il est à noter que le guide n'est pas prescriptif et que les auteurs **ne peuvent être tenus responsables** de la pratique clinique des professionnels. Il est attendu que les cliniciens ont la responsabilité d'être qualifiés et formés adéquatement. Ils doivent offrir des soins et des services selon leur jugement clinique et dans le respect des normes professionnelles et du code de déontologie auxquels ils sont assujettis. En cas de doute sur l'utilisation de la molécule, une consultation avec un expert est recommandée.

NOTES

Dans le présent document, l'emploi du masculin générique désigne aussi bien les femmes que les hommes et est utilisé dans le seul but d'alléger le texte. Par contre, le terme « infirmière » est utilisé par souci de cohérence avec les normes de l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec (OIIQ).

Les conseils donnés dans ce guide peuvent provenir de rapports de cas de la littérature scientifique ou de l'expertise clinique québécoise – la distinction est faite dans le texte.

Bien que seule l'utilisation du Sublocade^{MC} soit abordée dans le présent document en raison de sa disponibilité au Canada, la revue de la littérature ayant permis d'élaborer ce guide inclut également des données de l'extérieur du Canada qui se fondent sur des formulations autres de buprénorphine injectable à libération prolongée, commercialisées sous des noms et à des dosages qui diffèrent de ceux du Sublocade^{MC}.

Lorsqu'il est fait référence à la buprénorphine-naloxone (Suboxone^{MC}), il est admis qu'il s'agit des formulations en comprimé sublingual et/ou en film soluble sublingual/buccal.

Revue de la littérature disponible sur demande.

POUR NOUS JOINDRE

L'Équipe de soutien clinique et organisationnel en dépendance et itinérance

Ligne téléphonique dédiée : 514 863-7234

Courriel : soutien.dependance.itinerance.ccsmtl@ssss.gouv.qc.ca

Site web : dependanceitinerance.ca

Dépôt légal (PDF) – 1^{er} trimestre 2023

Bibliothèque et Archives nationales du Québec

Bibliothèque et Archives Canada

ISBN 978-2-550-94031-9 (PDF)

© Équipe de soutien clinique et organisationnel en dépendance et itinérance (ESCODI) du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal (CCSMTL), 2023

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document

Équipe de soutien clinique et organisationnel en dépendance et itinérance (ESCODI) du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal (CCSMTL). Guide d'utilisation de la buprénorphine injectable à libération prolongée (Sublocade^{MC}) dans le cadre d'un traitement par agonistes opioïdes (TAO). Montréal, Qc : CCSMTL ; 2023. 37 p.

TABLE DES MATIÈRES

Guide d'utilisation de la buprénorphine injectable à libération prolongée (Sublocade^{MC}) dans le cadre d'un traitement par agonistes opioïdes (TAO)	6
1. Principes généraux	6
2. Admissibilité	6
3. Contre-indications	7
4. Principes de traitement	7
Évaluation avant le traitement	7
Évaluation en cours de traitement	8
Administration	8
Ordonnance	9
Induction, dosage et stabilisation du traitement	9
Doses manquées ou retardées	10
Arrêt et transfert de traitement	11
5. Précautions	12
Effets indésirables	12
Métabolisme et élimination	12
Interactions médicamenteuses	12
Risques liés à l'injection	13
Gestion de la douleur	13
Grossesse et allaitement	13
Références	16
Annexes	17
Annexe 1: Contre-indications	18
Annexe 2: Trousse de départ (outil de suivi de la personne en traitement et modèle d'ordonnance)	19
Annexe 3: Ajustement de dosage	21
Annexe 4: Interactions médicamenteuses communes avec la buprénorphine injectable à libération prolongée (Sublocade ^{MC})	23
Annexe 5: Buprénorphine injectable à libération prolongée (Sublocade ^{MC}) : Questions courantes ..	25
Annexe 6: Résumé des étapes lors de l'induction de buprénorphine injectable à libération prolongée (Sublocade ^{MC})	28
Annexe 7: Résumé du rapport intitulé <i>Innocuité de la buprénorphine à libération prolongée pour injection sous-cutanée durant la grossesse et l'allaitement en traitement par agonistes opioïdes (TAO) dans le cadre du traitement des troubles liés à l'utilisation des opioïdes</i> , par le Centre IMAGe (Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse), 2022	29

Guide d'utilisation de la buprénorphine injectable à libération prolongée (Sublocade^{MC}) dans le cadre d'un traitement par agonistes opioïdes (TAO)

1. PRINCIPES GÉNÉRAUX

- La buprénorphine injectable à libération prolongée (BILP) est un agoniste partiel du récepteur opioïde de type mu (μ) et des récepteurs de type ORL-1¹. Elle est également un antagoniste des récepteurs opioïdes kappa et delta¹.
- Le Sublocade^{MC}, seule formulation de BILP actuellement disponible au Québec, est couvert par le régime public d'assurance médicaments du Québec à titre de médicament d'exception. Ce médicament utilise le polymère Atrigel® comme système de libération. Il est injecté comme un liquide et crée une masse solide (un « dépôt ») au contact des liquides organiques. La buprénorphine est libérée par la diffusion et la biodégradation du dépôt ainsi formé.
- La BILP est approuvée et couverte comme TAO par Santé Canada dans le cadre du programme des services de santé non assurés (SSNA) pour les Premières Nations et les Inuits.
- La BILP est administrée par voie sous-cutanée tous les 28 jours (intervalle possible de 26 à 42 jours).
- Le taux plasmatique maximal de la BILP est atteint 24 heures après l'injection. Sa demi-vie plasmatique est de 43 à 60 jours¹.
- L'état d'équilibre de la BILP est atteint après 4 à 6 mois, soit après 4 à 6 injections.
- De façon générale, la molécule de buprénorphine montre moins d'impact négatif sur l'allongement du QTc que la méthadone²⁻⁴. Cependant, comme tout produit à base de buprénorphine, la BILP peut être associée à un allongement de l'intervalle QTc chez certaines personnes¹⁵. (Voir section [Principes de traitement](#) pour en savoir plus.)
- La BILP élimine le besoin de doses supervisées des TAO oraux et réduit le nombre de visites en clinique ou en pharmacie. Cette plus grande flexibilité du traitement favorise l'atteinte des objectifs de traitement, et se traduit par une satisfaction élevée des personnes, un fardeau du traitement moins important et une qualité de vie généralement améliorée⁶⁻¹¹.
- Comme la BILP est injectée par voie sous-cutanée par un professionnel de la santé, elle présente un risque de diversion faible.

Pour l'équipe de soins partenaire :

Selon l'expertise clinique, il est possible d'allonger l'intervalle entre les injections une fois l'état d'équilibre atteint et suivant le degré de confort de la personne en traitement. Les données probantes actuelles indiquent que les injections se font dans un intervalle de 26 à 42 jours^{1,12}.

Il est à noter que le dépôt formé à la suite de l'administration de la BILP reste visible ou palpable plusieurs semaines et qu'il disparaît habituellement dans les deux mois suivant l'injection.

2. ADMISSIBILITÉ

Admissibilité au traitement

- Avoir de 18 à 65 ans (sauf exception).
- Avoir un diagnostic de trouble lié à l'utilisation d'opioïdes tel que décrit par le DSM-5.

À noter :

La sécurité de la BILP n'a pas été étudiée chez les personnes de moins de 18 ans. Exceptionnellement, et sous réserve du respect des [règles du consentement aux soins pour les mineurs](#), une personne de moins de 18 ans pourrait être admissible à un TAO avec la BILP, selon le jugement clinique du prescripteur expérimenté.

Il n'existe actuellement aucune donnée disponible sur l'utilisation de la BILP chez la population gériatrique (≥ 65 ans). Si l'équipe de soins partenaire choisit tout de même d'introduire cette molécule, une attention particulière doit être portée lors du suivi de la personne. (Consulter l'[annexe 3](#) pour en savoir plus.)

3. CONTRE-INDICATIONS

Contre-indications principales

- Hypersensibilité au médicament ou à l'un des ingrédients non médicamenteux, dont l'un des composants du système de libération Atrigel®.
- Insuffisance respiratoire grave.
- Insuffisance hépatique aiguë. (Voir [annexe 3 : Ajustement de dosage.](#))
- Insuffisance hépatique chronique modérée à sévère (cirrhose Child B et C). (Voir [annexe 3 : Ajustement de dosage.](#))
- Obstruction gastro-intestinale (y compris iléus paralytique).
- Dépression grave du système nerveux central, telle qu'une intoxication aiguë significative à un dépresseur du système nerveux central (opioïde, alcool, benzodiazépine, etc.).
- Prise concomitante ou prise dans les 14 jours précédents d'un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO).

💡 Pour une liste complète des contre-indications, consulter l'[annexe 1](#) et la [monographie](#).

💡 Pour l'équipe de soins partenaire :

En présence de contre-indications relatives, une période d'induction plus longue de buprénorphine-naloxone peut être recommandée afin d'assurer la sécurité de la personne avant la première injection de BILP.

4. PRINCIPES DE TRAITEMENT

Évaluation avant le traitement

- Vérifier la présence d'interactions médicamenteuses et tenir compte des risques d'interactions avec les autres substances pouvant être consommées.
- Effectuer un test de grossesse chez toute personne susceptible de devenir enceinte.
 - ⇒ Il n'est pas recommandé d'inclure la BILP durant la grossesse. Un test de grossesse et une méthode de contraception devraient donc être proposés avant d'instaurer le traitement. (Voir section [Précaution – grossesse et allaitement.](#))
- Obtenir le consentement libre et éclairé de la personne avant chaque traitement. (Consulter l'[annexe 5.](#))
- Effectuer un examen physique, en particulier des zones d'injection prévues de la BILP, et rechercher des stigmates d'hépatopathie.
- Évaluer la fonction hépatique
 - ⇒ Questionner le risque d'atteinte hépatique (hépatite, trouble de l'usage de l'alcool, cirrhose hépatique, etc.).
 - ⇒ Faire un bilan hépatique afin de connaître les valeurs de base de la personne.
 - ⇒ Informer la personne des signes et des symptômes d'atteinte hépatique à surveiller à la suite de l'initiation du traitement.
- Évaluer le risque d'arythmie cardiaque
 - ⇒ Questionner les antécédents d'anomalie du QTc.
 - ⇒ Évaluer si présence d'une médication concomitante pouvant augmenter le QTc.
 - ⇒ Faire un ECG en cas d'antécédents significatifs, de conditions médicales (désordres électrolytiques) et/ou de médication à risque d'augmenter le QTc.
- Discuter de la conduite de véhicules motorisés et de l'utilisation de machineries
 - ⇒ Comme tout opioïde, la BILP peut provoquer de la somnolence, des étourdissements et de la faiblesse¹. Ces effets se produisent le plus souvent au cours des premiers jours suivant l'injection et en début de traitement, étant donné l'atteinte du pic plasmatique dans les 24 premières heures.

💡 Pour en savoir plus sur l'évaluation initiale de la personne en vue de la prescription d'un traitement par agonistes opioïdes, se référer [aux lignes directrices du CMQ, de l'OIIQ et de l'OPQ.](#)

Évaluation en cours de traitement

- Avant chaque nouvelle injection :
 - ⇒ Réévaluer le risque d'interactions médicamenteuses et d'interactions avec les substances consommées.
 - ⇒ Offrir à la personne un test de grossesse, si pertinent.
 - ⇒ Valider le délai depuis la dernière injection (généralement 28 jours, intervalle possible de 26 à 42 jours).
 - ⇒ Examiner les zones d'injection pour y chercher des signes d'infection ou d'altération.
- Faire le suivi de la fonction hépatique :
 - ⇒ Chez les personnes sans condition hépatique significative, continuer de porter attention à la fonction hépatique et faire des investigations supplémentaires selon le jugement clinique.
 - ⇒ Chez les personnes ayant une condition hépatique significative, faire un examen physique et un bilan hépatique de contrôle toutes les 2 à 4 semaines en début de traitement, puis tous les 3 à 6 mois une fois le traitement stabilisé¹². (Pour en savoir plus, consulter l'[annexe 3 : Ajustement de dosage](#).)
- Faire le suivi du risque d'arythmie cardiaque :
 - ⇒ Réévaluer si l'ajout d'une médication concomitante peut augmenter le QTc.
 - ⇒ Faire un ECG de contrôle, selon le jugement clinique.

Administration

- Santé Canada requiert que les prescripteurs reçoivent la [certification préparée par Indivior](#) pour prescrire la BILP. Bien que la formation ne soit pas obligatoire pour administrer la molécule, elle est fortement recommandée.
- La BILP se présente sous forme de solution stérile, claire et visqueuse qui peut être incolore ou de teinte jaune à ambrée et qui est uniquement destinée à l'injection sous-cutanée¹. Elle est disponible en seringues stériles préremplies, fournies avec une aiguille de calibre 19G de 16 mm à usage unique, et en doses de 100 mg/0,5 ml ou 300 mg/1,5 ml.
- La BILP est administrée par voie sous-cutanée sur l'abdomen.
- Elle doit être gardée au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) et en être retirée au moins 15 minutes avant l'injection afin que le produit soit administré à température ambiante. Jeter tout produit gardé à température ambiante plus de 7 jours.
- Si la personne se présente en état d'intoxication au moment de l'injection, s'assurer qu'elle est en mesure de donner son consentement libre et éclairé et qu'il est sécuritaire de procéder à l'injection. La concentration plasmatique maximale étant atteinte 24 heures après l'injection, il y a peu d'indications cliniques à retarder l'injection.

💡 Pour en savoir plus sur l'administration, consulter la [monographie](#).

💡 Pour l'équipe de soins partenaire :

Certains experts recommandent, pour atténuer la douleur causée par l'injection, de procéder à une injection plus lente et d'appliquer de la glace 15 minutes avant sur la zone d'injection prévue. Il est à noter que l'injection d'une dose de 300 mg de BILP est plus longue et plus douloureuse que celle d'une dose de 100 mg.

Il est important d'aviser la personne de ne pas masser ou toucher le dépôt pendant 1 à 2 heures après l'injection.

Il n'est pas obligatoire que la personne soit en position couchée pour procéder à l'injection. La position assise ou debout est possible, selon le degré de confort de la personne.

L'utilisation d'une aiguille de 20G peut également être envisagée afin d'atténuer la douleur liée à l'injection, bien que hors indication.

L'injection de la molécule peut être faite en clinique par un médecin ou une infirmière, mais aussi en pharmacie par une infirmière habilitée à le faire (des coûts supplémentaires par injection sont à prévoir, selon la pharmacie). Actuellement, au Québec, les pharmaciens ne sont pas autorisés à procéder à l'injection de BILP.

Ordonnance

- Pour une trousse de départ contenant un outil de suivi et un modèle d'ordonnance de la BILP, consulter l'[annexe 2](#).
- Le prescripteur doit envoyer une copie de sa certification à la pharmacie après avoir suivi la formation.
- La BILP étant un médicament d'exception, le [formulaire de la RAMQ](#) doit être rempli en ligne.

Pour l'équipe de soins partenaire :

Avant la première injection, un arrimage est nécessaire entre le clinicien et la pharmacie communautaire en raison des délais de commande de la molécule (jusqu'à 3 semaines pour la première dose). Cet arrimage est également nécessaire afin de s'assurer de disposer d'un stock suffisant de buprénorphine-naloxone pour sept jours de stabilisation avant la première injection.

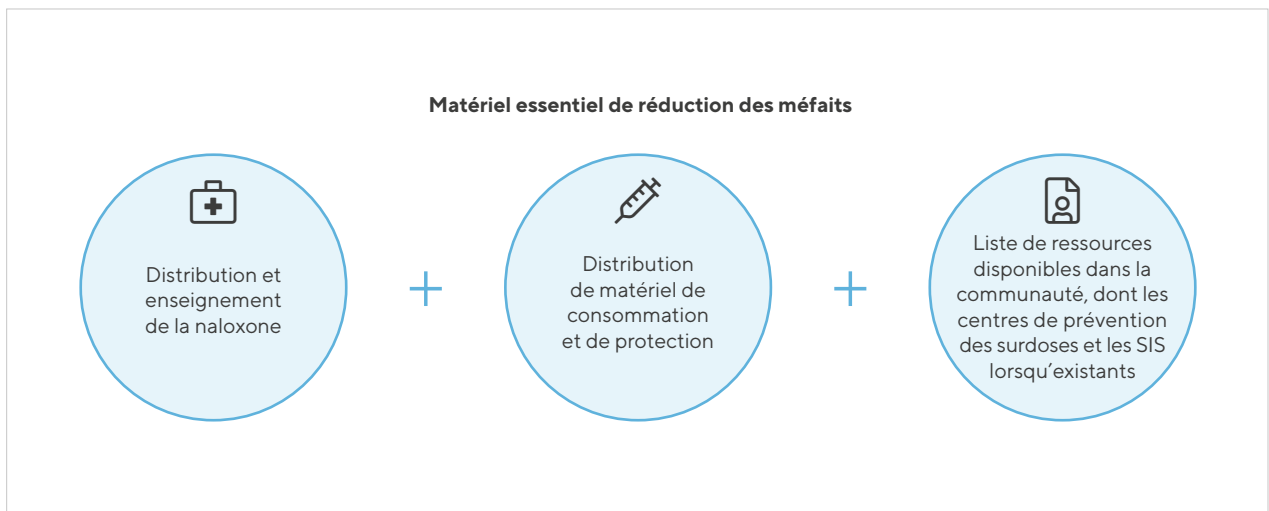
Planifier les ordonnances des injections suivantes pour assurer la disponibilité en pharmacie, et colliger les informations dans le dossier de la pharmacie.

Indiquer sur l'ordonnance la date prévue de l'injection suivante. Se rappeler que la date prévue et la date effective de l'injection peuvent différer.

Pour un résumé des étapes d'induction de la buprénorphine injectable à libération prolongée, consulter l'[annexe 6](#).

Induction, dosage et stabilisation du traitement

- Habituellement, avant d'initier un traitement de BILP, la personne doit être préalablement stabilisée pendant au moins 7 jours avec une dose de buprénorphine-naloxone comprise entre 8 et 24 mg/jour¹.
- La première injection de BILP est généralement administrée 24 heures après la dernière dose de buprénorphine-naloxone^{1,12}. Cependant, en raison de l'atteinte du taux plasmatique maximal 24 heures après l'injection, il n'est pas nécessaire de retarder l'injection si la dernière dose de buprénorphine-naloxone a été administrée le jour même¹².
- Une fois stabilisée avec la buprénorphine-naloxone, la personne commence le traitement de BILP avec une dose de 300 mg/mois pendant deux mois (deux injections), puis poursuit en général le traitement avec une dose de maintien de 100 mg/mois¹. Cependant, une personne en TAO stable de buprénorphine-naloxone à une dose de 8 à 18 mg, peut recevoir une dose de maintien de 100 mg dès la deuxième injection¹.
- Si la personne présente des symptômes de sevrage, d'envies impérieuses de consommer ou des signes d'utilisation d'opioïdes illicites avec 100 mg/mois, la dose de maintien recommandée est alors de 300 mg/mois^{1,12}.
- En cas d'inquiétude quant à la sécurité de la personne (par exemple, maladie hépatique sévère) ou des interactions médicamenteuses, il est possible d'initier le traitement en administrant une dose de 100 mg de BILP¹².
- Si des symptômes de sevrage ou d'envies impérieuses de consommer se manifestent, un traitement d'appoint de buprénorphine-naloxone est possible jusqu'à la dose suivante de BILP¹². Il est recommandé d'en administrer un maximum de 8 mg par jour.
- La remise de la trousse de naloxone et l'enseignement de son utilisation ainsi que la distribution de matériel essentiel de réduction des méfaits devraient être proposés à la première évaluation et à chacune des rencontres suivantes.



Pour les prescripteurs :

Selon l'expertise clinique, il est possible d'initier un traitement de BILP aux doses recommandées si la personne est stabilisée à une dose supérieure à 24 mg de buprénorphine-naloxone.

Il est également possible d'initier un traitement de BILP lorsque la personne est stabilisée à une dose inférieure à 8 mg de buprénorphine-naloxone tel que recommandé. Il est alors conseillé d'initier le traitement de BILP à une dose de 100 mg plutôt que de 300 mg.

Méthodes d'induction hors indication :

Il existe actuellement peu de données sur les méthodes d'induction hors indication de BILP, n'exigeant pas de période de stabilisation de 7 jours avec un même dosage de buprénorphine-naloxone. Cependant, selon l'expertise clinique et des cas anecdotiques répertoriés dans la littérature¹³⁻¹⁵, il serait possible d'utiliser des méthodes d'induction alternatives, telles que :

- ⇒ L'induction par microdosage de buprénorphine-naloxone (« méthode bernoise ») : celle-ci consiste à introduire de faibles doses de buprénorphine-naloxone (p. ex., dose de départ 0,5 mg DIE à BID) en concomitance avec la substance préalablement utilisée (généralement un agoniste opioïde pur), puis d'augmenter graduellement les doses jusqu'à atteindre une dose de confort de buprénorphine-naloxone permettant l'arrêt de l'opioïde initial. Une fois la dose de confort atteinte, la première injection de BILP peut être administrée dès le lendemain. Se reporter au *Guide d'utilisation de l'induction par microdosage de buprénorphine-naloxone* pour en savoir plus sur le sujet (à venir).
- ⇒ L'induction par macrodosage de buprénorphine-naloxone : celle-ci consiste à introduire de fortes doses consécutives de buprénorphine-naloxone lors d'un transfert depuis un agoniste opioïde pur (p. ex., dose de départ 8 mg, doses subséquentes 8-16 mg et dose maximale 32 mg)¹⁶. Une fois la personne suffisamment stabilisée grâce à la buprénorphine-naloxone, il est possible de procéder à l'injection de BILP¹⁷.

Ces méthodes d'induction alternatives permettent notamment d'atténuer les symptômes de sevrage précipité lors d'un transfert depuis un agoniste opioïde pur. Elles peuvent être envisagées pour les personnes dont l'objectif de stabilisation durant au moins 7 jours à un même dosage de buprénorphine-naloxone semble inatteignable. Comme ces méthodes d'induction sont hors indication, le prescripteur est invité à bien documenter le dossier clinique de la personne et à consulter un expert, au besoin.

Pour l'équipe de soins partenaire :

En début de traitement, proposer à la personne des rendez-vous de suivi réguliers, en clinique ou en téléconsultation, dont au moins un suivi dans la semaine qui suit l'injection afin de s'assurer de l'absence d'effets secondaires et de symptômes de sevrage.

Surveiller l'apparition de symptômes de sevrage tant que la personne n'est pas stabilisée.

Dans une optique de réduction des méfaits, il est possible de prescrire un approvisionnement plus sécuritaire (APS)* en complément de la BILP. Toutefois, il est possible que l'effet de l'APS soit réduit ou masqué par la présence de buprénorphine sur les récepteurs mu (μ). Pour en savoir plus sur l'APS consulter [La pharmacothérapie de remplacement des substances psychoactives dans le contexte de pandémie de COVID-19 au Québec : Guide clinique à l'intention des prescripteurs](#).

Selon la pratique clinique, et bien que cela n'ait pas été étudié scientifiquement, une injection de 100 mg de BILP présenterait un certain effet protecteur contre les surdoses, tout en laissant à la personne la possibilité de consommer des substances psychoactives. Une prescription concomitante d'APS pourrait alors être envisagée.

*Un approvisionnement plus sécuritaire (APS) consiste à remplacer les substances psychoactives achetées sur le marché illicite par des substances pharmaceutiques dont le contenu est connu et stable¹⁸.

Doses manquées ou retardées

- L'administration des doses est prévue tous les 28 jours, mais il est possible de les devancer de 2 jours et de les reporter de 14 jours au maximum (pour un intervalle minimal de 26 jours et un intervalle maximal de 42 jours)^{1,12}.
- Une fois l'état d'équilibre atteint (après 4 à 6 injections) :
 - ⇒ Un retard d'administration occasionnel pouvant atteindre 4 semaines après la date prévue de l'injection (p. ex., ≤ 8 semaines après la dernière injection) ne devrait pas avoir d'effet significatif sur l'efficacité du traitement. Les taux plasmatiques de buprénorphine sont généralement maintenus durant cette période¹². Le dosage de BILP peut alors reprendre sans modification.
 - ⇒ Un retard supérieur à 4 semaines après la date prévue de l'injection (p. ex., ≥ 8 semaines après la dernière injection) peut en revanche entraîner une réduction des taux plasmatiques de buprénorphine, et donc causer une diminution du seuil de tolérance aux opioïdes chez la personne¹². Il peut alors être recommandé d'administrer

une dose de buprénorphine-naloxone (p. ex., 8 mg) afin de tester la tolérance de la personne, puis reprendre le traitement habituel de BILP le lendemain¹².

- ⇒ Si un opioïde autre qu'une formulation de buprénorphine a été consommé de façon régulière depuis la dernière injection, il est recommandé d'induire de nouveau le traitement selon le protocole initial afin d'éviter des symptômes de sevrage précipité¹².

Arrêt et transfert de traitement

→ Arrêt volontaire du traitement :

- ⇒ En général, l'arrêt d'un TAO n'est pas recommandé, et ce, en raison des risques liés au sevrage d'opioïdes (risques de rechute et de surdose)¹⁹.
- ⇒ La décision d'arrêter un traitement de BILP devrait se prendre après considération des bienfaits et des risques qui y sont associés et après évaluation de la possibilité de poursuivre un TAO avec une autre molécule. Pour en savoir plus sur le sevrage des opioïdes, consulter l'[annexe 4 du Guide québécois d'amélioration des pratiques sur la prise en charge du trouble lié à l'utilisation des opioïdes \(TUO\)](#).
- ⇒ Il est conseillé de réduire la dose à 100 mg en prévision de l'arrêt du traitement des personnes stables à une dose de 300 mg¹².
- ⇒ Les concentrations plasmatiques de buprénorphine dues aux injections diminuent graduellement après la dernière injection et demeurent à des niveaux thérapeutiques durant plusieurs semaines, voire plusieurs mois¹². Cette particularité de la BILP peut rendre imprévisible la survenue de symptômes de sevrage, d'événements indésirables ainsi que d'interactions médicamenteuses et avoir une incidence sur la transition vers d'autres opioïdes¹². Il est également possible que cela crée un effet protecteur contre les surdoses en cas de reprise de la consommation d'opioïdes¹².
- ⇒ Après l'arrêt du traitement, il est recommandé d'assurer un suivi auprès de la personne pendant plusieurs mois pour surveiller les signes de sevrage et offrir le traitement approprié. La personne devrait avoir la possibilité de recommencer un TAO en tout temps.
- ⇒ Remettre à la personne une trousse de naloxone et lui enseigner comment s'en servir.

→ Arrêt forcé du traitement et retrait du dépôt :

- ⇒ En cas d'intolérance ou de réaction grave au site d'injection, le dépôt formé par la BILP peut être retiré chirurgicalement sous anesthésie locale dans les 14 jours suivant l'injection¹.
- ⇒ Tout comme dans le cas d'un arrêt volontaire du traitement, l'arrêt forcé du traitement avec retrait du dépôt devrait donner lieu à un suivi auprès de la personne pendant plusieurs mois pour surveiller les signes de sevrage et offrir le traitement approprié. Il est à noter qu'en cas de retrait prématuré du dépôt, les symptômes de sevrage peuvent apparaître plus rapidement qu'à la suite d'un arrêt normal du traitement.

→ Transfert de traitement :

- ⇒ Pour procéder à un transfert de la BILP vers une formulation de buprénorphine-naloxone, il est conseillé d'administrer une faible dose de buprénorphine-naloxone (généralement 8 mg) au moment prévu de la prochaine injection de BILP, soit environ 4 semaines après la dernière injection, puis d'ajuster si nécessaire le dosage à la hausse dans les jours ou les semaines qui suivent¹².
- ⇒ En l'absence de données sur le transfert de la BILP vers la méthadone ou un autre opioïde, il est conseillé de transférer la personne vers une formulation de buprénorphine-naloxone pendant au moins 4 semaines en vue d'une induction à un autre TAO, selon les recommandations habituelles¹².

Pour l'équipe de soins partenaire :

Un rapport de cas de 2020 fait mention du recours réussi à une injection unique de 100 mg de BILP dans le but de mettre fin à un TAO à base de buprénorphine-naloxone, après plusieurs tentatives infructueuses d'arrêt de cette molécule²⁰.

5. PRÉCAUTIONS

Effets indésirables

- Les effets indésirables de la BILP sont similaires à ceux de la buprénorphine-naloxone, à l'exception des effets indésirables liés à l'injection^{6-8,11,20}.
- Les effets indésirables majeurs (relativement rares) de la BILP sont les mêmes que ceux causés par les opioïdes et comprennent la dépression respiratoire pouvant aller jusqu'à la mort, en particulier quand la BILP est associée à des benzodiazépines et à d'autres déprimeurs du SNC, comme d'autres opioïdes ou de l'alcool¹.
- Les effets indésirables les plus communs ($\geq 5\%$) sont la constipation, les nausées, les vomissements, les céphalées, la fatigue, l'insomnie, l'augmentation des enzymes hépatiques (très souvent asymptomatique), la douleur et le prurit au site d'injection, l'œdème périphérique^{1,6-8,20}.
- Les effets indésirables moins fréquents (environ 1 %) sont les douleurs abdominales hautes, les anomalies au site d'injection (dont l'érythème, l'ecchymose, l'induration ou l'œdème), la somnolence, la sédation, les étourdissements et la léthargie¹.
- Les effets indésirables plus rares ($< 1\%$) sont la vision trouble, les anomalies ou les infections au site d'injection, dont l'ulcère ou la cellulite, l'hypotension avec ou sans hypotension orthostatique, la syncope, l'euphorie, la dysfonction érectile et la diminution de la libido, la rétention urinaire¹.
- L'usage chronique de la BILP, tout comme l'usage chronique des autres opioïdes, peut aussi être associé à des désordres endocriniens comme l'insuffisance surrénalienne et l'hypogonadisme¹.

Métabolisme et élimination

- La buprénorphine est métabolisée en son principal métabolite, la norbuprénorphine, principalement par réaction d'oxydation (réaction de phase I) au niveau du cytochrome P450. Le substrat principal de la buprénorphine est le CYP3A4 puis, dans une moindre mesure, le CYP2C8¹. Dans le cas de la BILP, comme l'administration se fait par voie sous-cutanée, le premier passage hépatique est évité (réaction de phase I) et les concentrations plasmatiques de norbuprénorphine sont ainsi significativement plus faibles que celles observées avec la buprénorphine-naloxone. Le ratio de l'aire sous la courbe norbuprénorphine/buprénorphine est de 0,2 à 0,4 avec la BILP, tandis qu'il est de 0,7 à 2,11 avec la buprénorphine-naloxone. La transformation de la buprénorphine par la voie des cytochromes est donc environ 4 fois moindre avec l'emploi du produit injectable¹. Conséquemment, l'effet du CYP3A4 et du CYP2C8 sur le métabolisme ainsi que l'impact clinique de ceux-ci sont significativement moins importants¹.
- La biotransformation de la buprénorphine implique aussi des réactions de glucuroconjugaison (réactions de phase II) par le biais des isoenzymes UGT1A1, UGT1A3, UGT2B7.
- La buprénorphine a un effet légèrement inhibiteur sur le CYP1A2, le CYP2A6, le CYP2C19 et le CYP2D6.
- La buprénorphine est éliminée dans les urines (30 %) et les selles (69 %). La buprénorphine et la norbuprénorphine ont été retrouvées sous forme majoritairement conjuguée dans les urines et sous forme majoritairement libre inchangée dans les selles.

Interactions médicamenteuses

- Avant l'introduction de la BILP, il est important de considérer certaines interactions médicamenteuses (consulter l'[annexe 4](#) et la [monographie](#) pour en savoir plus) :
 - ⇒ Déprimeurs du système nerveux central
 - ⇒ Naltrexone
 - ⇒ Inhibiteurs du CYP3A4 (impact cliniquement peu significatif de ce type d'interaction avec la BILP en raison du premier passage hépatique évité – voir [annexe 4](#) pour en savoir plus)
 - ⇒ Inducteurs du CYP3A4 (impact cliniquement peu significatif de ce type d'interaction avec la BILP en raison du premier passage hépatique évité – voir [annexe 4](#) pour en savoir plus)
 - ⇒ Certains antirétroviraux
 - ⇒ Inhibiteurs de la monoamine oxydase
 - ⇒ Agents sérotoninergiques
 - ⇒ Diurétiques
 - ⇒ Agents anticholinergiques
 - ⇒ Médicaments à risque d'allongement du QTc

Risques liés à l'injection

- L'injection de BILP autre que sous-cutanée présente des risques significatifs d'effets graves ou de décès en raison du dépôt qu'elle forme au contact des liquides organiques¹.
- L'administration par voie intraveineuse peut provoquer une occlusion, des lésions tissulaires localisées et des accidents thromboemboliques, telle qu'une embolie pulmonaire mettant en jeu le pronostic vital¹.

Gestion de la douleur

- La BILP n'a pas fait l'objet d'étude comparative de gestion de la douleur.
- La buprénorphine, peu importe sa formulation, est un agoniste partiel des récepteurs opioïdes mu (μ) ayant une forte affinité pour ces récepteurs. Ces propriétés pharmacologiques doivent être prises en compte lorsque l'ajout d'un autre agent opioïde est cliniquement indiqué. Dans ce cas, il est conseillé d'utiliser un agoniste pur des récepteurs opioïdes mu (μ) ayant aussi une forte affinité pour ces récepteurs, tel que l'hydromorphone, afin d'obtenir l'effet désiré²².
- Les stratégies suivantes devraient être mises en place de manière séquentielle pour prendre en charge les douleurs chez les personnes suivant un TAO :
 - ⇒ Favoriser les mesures non pharmacologiques (glace, acupuncture, physiothérapie, etc.).
 - ⇒ Favoriser une coanalgésie avec des agents non opioïdes (acétaminophène, anti-inflammatoire non stéroïdien, infiltration, gabapentinoïdes)²³.
 - ⇒ Lorsque l'ajout d'un opioïde est indiqué, des doses plus élevées sont parfois nécessaires pour soulager adéquatement la personne. Cette stratégie thérapeutique devrait être envisagée à court terme seulement.
 - ⇒ Si la personne demeure inconfortable, consulter un expert en TAO ou en douleur.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Induction :

- Considérant le manque de données chez l'humain, et en raison des effets tératogènes chez l'animal d'un composant de l'Atrigel® – le N-méthyl-2-pyrrolidone (NMP) –, il n'est pas recommandé d'induire la BILP pendant la grossesse. Il est plutôt indiqué d'induire la personne avec les traitements oraux conventionnels, comme la [buprénorphine-naloxone](#), la [méthadone](#) ou la [morphine à libération lente unique quotidienne](#).

Poursuite du traitement :

- La poursuite du traitement de BILP à la découverte d'une grossesse doit quant à elle se faire après considération des bienfaits et des risques associés (consulter l'[annexe 7](#) pour en savoir plus). Cette décision devrait se prendre après obtention du consentement libre et éclairé de la personne enceinte, et devrait inclure une consultation avec un expert en périnatalité et TAO, en considérant que le manque de données actuel rend difficile de bien prévoir les effets du traitement sur la personne et son fœtus.

Bienfaits potentiels du maintien de la BILP :

- ⇒ Lorsque le traitement est déjà connu et toléré par la personne, il est généralement recommandé d'éviter les changements de TAO durant la grossesse afin de préserver la stabilité clinique de la personne enceinte (en raison du risque d'épisodes de sevrage associé à un changement de TAO)²³.
- ⇒ Le profil de libération soutenu de la BILP pourrait constituer un avantage théorique supplémentaire pour la stabilité clinique de la personne, étant donné la stabilité des concentrations plasmatiques de buprénorphine évitant les épisodes de pics et de creux.
- ⇒ Les bienfaits associés à l'administration mensuelle de la BILP devraient également être considérés (diminution des visites en pharmacie, l'adhésion facilitée, prévention des surdoses en raison du blocage des récepteurs mu).

Risques du maintien de la BILP :

- ⇒ La rigidité posologique de la BILP et la difficulté à ajuster rapidement le traitement, ainsi que les changements pharmacocinétiques imprévisibles, mais potentiellement significatifs attendus durant la grossesse et le post-partum, constituent des contraintes importantes. L'emploi d'une préparation dont la posologie peut être rapidement ajustée pourrait être à favoriser.
- ⇒ Le manque de données chez l'humain, et les risques de tératogénéité du NMP.
- ⇒ L'impact de l'exposition à de hautes doses de buprénorphine (surtout avec des injections de 300 mg) est difficile à prévoir quant au risque d'apparition du syndrome de sevrage néonatal et à sa sévérité.

- Dans le cas où il est choisi de cesser le traitement de BILP, il est recommandé de transférer la personne vers une formulation orale de buprénorphine-naloxone. (Voir la section [transfert de traitement](#) pour en savoir plus.)
- Le suivi obstétrical, fœtal et néonatal, et les approches de gestion de la douleur intra et post-partum, devraient être les mêmes que pour les personnes traitées avec de la buprénorphine-naloxone.

Allaitement

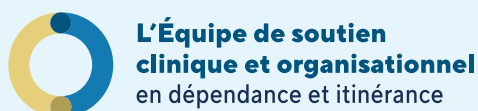
- L'utilisation de la BILP durant l'allaitement devrait se faire après considération des bienfaits et des risques qui y sont associés (consulter l'[annexe 7](#) pour en savoir plus), et après obtention du consentement libre et éclairé de la personne. Dans tous les cas, la décision d'allaiter ou de transférer la personne sous BILP vers un autre TAO devrait être prise à la suite d'une consultation avec des professionnels expérimentés en suivi post-partum et en suivi pédiatrique dans un contexte de TAO durant la grossesse.
 - ⇒ Les éléments suivants sont à considérer dans la réflexion :
 - Le manque de données sur l'utilisation de la BILP durant l'allaitement et le passage probable de NMP dans le lait maternel (bien qu'ayant un risque limité d'accumulation).
 - Les concentrations plasmatiques élevées de buprénorphine, et notamment lorsque la posologie de 300 mg par mois est employée, mènent à une exposition pour le nourrisson plus élevée que celles documentées jusqu'à présent. L'exposition importante attendue constitue un risque d'effet indésirable chez l'enfant allaité (sédation, léthargie, dépression respiratoire, constipation, nausées). La personne en traitement devrait être avisée de ces effets et être orientée pour y répondre.
 - Comme l'exposition à la buprénorphine est maximale dans les premiers jours après l'administration de BILP puis décline lentement, un suivi plus rapproché de l'enfant doit être envisagé dans les 48 à 72 h suivant l'injection, et un allaitement mixte pourrait alors être proposé temporairement, bien que cette approche comporte également des risques de précipiter des symptômes de sevrage chez l'enfant.
 - Certains facteurs viennent augmenter le risque de survenue d'effets indésirables chez le nourrisson :
 - Polythérapie avec des médicaments sédatifs ou avec des substances dont les effets sédatifs peuvent s'additionner à ceux de la buprénorphine (p. ex. cannabis, alcool).
 - Doses élevées requises (p. ex., BILP 300 mg par mois, ou BILP 100 mg par mois avec des doses d'appoint souvent requises).
 - Allaitement exclusif d'un enfant très jeune (p. ex., moins de 2 mois), dont la vulnérabilité aux effets sédatifs est accrue et dont les voies métaboliques immatures prédisposent à l'accumulation du médicament.
 - Nouveau-né présentant un ou des problèmes de santé.
 - ⇒ Les risques devraient être placés dans la balance avec les bienfaits de l'allaitement (nutrition optimale, consolidation du système immunitaire, développement du lien d'attachement, diminution des symptômes de sevrage néonatal les premiers jours, etc.). Certains éléments protecteurs peuvent également moduler les risques potentiels (p. ex., accès à du soutien familial ou infirmier, nouveau-né hospitalisé pour le traitement du sevrage néonatal et surveillance étroite possible de ce fait).
 - ⇒ Lorsque le cumul d'éléments rend l'allaitement à risque, l'allaitement devrait être déconseillé. Si des facteurs de protection sont présents, un allaitement mixte pourrait être proposé pour réduire l'exposition chez l'enfant.
- Considérant les risques potentiels de l'exposition à la BILP chez l'enfant allaité, un suivi pédiatrique régulier et un accompagnement lors du sevrage de l'allaitement demeurent essentiels, et ce, pour toutes les molécules utilisées en TAO.
 - ⇒ L'arrêt de l'allaitement devrait être entrepris de façon graduelle pour éviter l'apparition de signes de sevrage aux opioïdes chez l'enfant.
- Dans le cas où il est choisi de cesser le traitement de BILP, il est recommandé de transférer la personne vers une formulation orale de buprénorphine-naloxone. (Voir la section [transfert de traitement](#) pour en savoir plus.)

Ressources disponibles

- [Société canadienne de pédiatrie](#)
- [Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada](#)

Ressources québécoises pour soutien

- Centre IMAGe (Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse), CHU Sainte-Justine
Centre d'information téléphonique réservé aux professionnels de la santé.
Téléphone : 514 345-2333 (lundi au vendredi)
www.chusj.org/image
- Rond-Point, Centre d'expertise périnatal et familial en toxicomanie
2135 rue Alexandre-DeSève, Local KR-1203
Montréal (Québec) H2L 2W5
Téléphone : 438 386-4050
Télécopieur : 514 528-2433
rondpoint@pediatriesociale-cs.org
- CHUM, Service de néonatalogie, Département d'obstétrique-gynécologie
1051, rue Sanguinet, Montréal (Québec) H2X 0C1
Téléphone : 514 890-8000, poste 27244
Télécopieur : 514 412-7604



Pour nous joindre

Pour toute information complémentaire, veuillez communiquer avec l'Équipe de soutien clinique et organisationnel en dépendance et itinérance en écrivant à l'adresse suivante :

Hôpital Notre-Dame, Pavillon Lachapelle
1560, rue Sherbrooke Est, local TS3338
Montréal (Québec) H2L 4M1

Ligne téléphonique dédiée et textos (en service du lundi au vendredi de 9 h à 17 h) : 514 863-7234

Courriel : soutien.dependance.itinerance.ccsmtl@ssss.gouv.qc.ca

Site web : dependanceitinerance.ca

RÉFÉRENCES

1. Indivior UK Limited. Monographie de produit incluant les renseignements sur le médicament pour le patient - 'Sublocade - Buprénorphine à libération prolongée pour injection [Internet]. 2022. Disponible sur: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00066766.PDF
2. Fareed A, Patil D, Scheinberg K, Blackinton Gale R, Vayalapalli S, Casarella J, et al. Comparison of QTc interval prolongation for patients in methadone versus buprenorphine maintenance treatment: a 5-year follow-up. *J Addict Dis.* 2013;32(3):244-51.
3. Stallvik M, Nordstrand B, Kristensen Ø, Bathen J, Skogvoll E, Spigset O. Corrected QT interval during treatment with methadone and buprenorphine—relation to doses and serum concentrations. *Drug Alcohol Depend.* 1 avr 2013;129(1-2):88-93.
4. Anchersen K, Clausen T, Gossop M, Hansteen V, Waal H. Prevalence and clinical relevance of corrected QT interval prolongation during methadone and buprenorphine treatment: a mortality assessment study. *Addiction.* juin 2009;104(6):993-9.
5. Schmith VD, Curd L, Lohmer LRL, Laffont CM, Andorn A, Young MA. Evaluation of the Effects of a Monthly Buprenorphine Depot Subcutaneous Injection on QT Interval During Treatment for Opioid Use Disorder. *Clin Pharmacol Ther.* sept 2019;106(3):576-84.
6. Lintzeris N, Dunlop AJ, Haber PS, Lubman DI, Graham R, Hutchinson S, 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 network open.* 2021/05/11 éd. 3 mai 2021;4(5):e219041.
7. Frost M, Bailey GL, Lintzeris N, Strang J, Dunlop A, Nunes EV, 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 (Abingdon, England).* 2019/04/24 éd. août 2019;114(8):1416-26.
8. Andorn AC, Haight BR, Shinde S, Fudala PJ, Zhao Y, Heidbreder C, et al. Treating Opioid Use Disorder With a Monthly Subcutaneous Buprenorphine Depot Injection: 12-Month Safety, Tolerability, and Efficacy Analysis. *Journal of clinical psychopharmacology.* 2020/04/14 éd. mai 2020;40(3):231-9.
9. Ling W, Nadipelli VR, Solem CT, Ronquest NA, Yeh YC, Learned SM, et al. Patient-centered Outcomes in Participants of a Buprenorphine Monthly Depot (BUP-XR) Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, Phase 3 Study. *Journal of addiction medicine.* 2019/03/08 éd. nov 2019;13(6):442-9.
10. Parsons G, Ragbir C, D'Agnone O, Gibbs A, Littlewood R, Hard B. Patient-Reported Outcomes, Experiences and Satisfaction with Weekly and Monthly Injectable Prolonged-Release Buprenorphine. *Substance abuse and rehabilitation.* 2020/11/12 éd. 2020;11:41-7.
11. NSW Ministry of Health. Clinical guidelines for use of depot buprenorphine (Buvidal® and Sublocade®) in the treatment of opioid dependence - Alcohol and other drugs [Internet]. 2019 [cité 30 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.health.nsw.gov.au/aod/Pages/depot-bupe-guidelines.aspx>
12. Lintzeris N, Dunlop A, Masters D. Clinical guidelines for use of depot buprenorphine (Buvidal and Sublocade) in the treatment of opioid dependence [Internet]. Sydney, Australia: NSW Ministry of Health; 2019 [cité 19 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.health.nsw.gov.au/aod/Publications/full-depot-bupe-interim-gl.pdf>
13. Mariani JJ, Mahony A, Iqbal MN, Luo SX, Naqvi NH, Levin FR. Case Series: Rapid Induction Onto Long Acting Buprenorphine Injection for High Potency Synthetic Opioid Users. *The American journal on addictions.* 2020/03/14 éd. juill 2020;29(4):345-8.
14. Azar P, Wong JSH, Jassemi S, Moore E, Vo DX, Nikoo M, et al. A Case Report: Rapid Micro-Induction of Buprenorphine/ Naloxone to Administer Buprenorphine Extended-Release in an Adolescent With Severe Opioid Use Disorder. *The American journal on addictions.* 2020/04/30 éd. nov 2020;29(6):531-5.
15. Tay Wee Teck J, Baldacchino A, Gibson L, Lafferty C. Using Microdosing to Induct Patients Into a Long-Acting Injectable Buprenorphine Depot Medication in Low Threshold Community Settings: A Case Study. *Frontiers in pharmacology.* 2021/04/10 éd. 2021;12:631784.
16. Monteiro C, Golden R. Buprenorphine macro-dosing induction for OUD in the inpatient setting: a Case Series. 2021; ASAM.
17. Marion-Bellemare L, Samson J. Desperate times call for desperate measures, Breaking barriers for OUD using macrodosing and depot buprenorphine [Internet]. 2021 sept 24; META:PHI Conference. Disponible sur: http://www.metaphi.ca/wp-content/uploads/Conference2021_DesperateTimes.pdf
18. Goyer ME, Hudon K. La pharmacothérapie de remplacement des substances psychoactives dans le contexte de pandémie de COVID-19 au Québec: guide clinique à l'intention des prescripteurs. 2020 p. 83.
19. Goyer MÈ, Hudon K, Bell S, Ferguson Y, Lavoie S, Plessis-Bélaïr MC. Guide québécois d'amélioration des pratiques sur la prise en charge du trouble lié à l'utilisation des opioïdes (TUO) [Internet]. Montréal (Québec): Institut universitaire sur les dépendances (IUD); 2020. Disponible sur: https://ciusss-centresudmtl.gouv.qc.ca/sites/ciusscsmtl/files/media/document/Guide%20TUO_VF_envoy%C3%A9%20au%20MSSS%20le%202%20mars%202020.pdf
20. Ritvo A, Calcaterra SL. Using Extended Release Buprenorphine Injection to Discontinue Sublingual Buprenorphine. *Journal of Addiction Medicine.* 2020;14(6):e422.
21. Haight BR, Learned SM, Laffont CM, Fudala PJ, Zhao Y, Garofalo AS, et al. Efficacy and safety of a monthly buprenorphine depot injection for opioid use disorder: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England).* 2019/02/23 éd. 23 févr 2019;393(10173):778-90.
22. Volpe DA, McMahon Tobin GA, Mellon RD, Katki AG, Parker RJ, Colatsky T, et al. Uniform assessment and ranking of opioid μ receptor binding constants for selected opioid drugs. *Regul Toxicol Pharmacol.* avr 2011;59(3):385-90.
23. Institut national d'excellence en services en santé et services sociaux (INESSS). Guide usage optimal - Traitement par agonistes opioïdes [Internet]. Québec, Qc: INESSS; 2021 [cité 16 juin 2021] p. 8. Disponible sur: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/GUO_TUO_FR.pdf

ANNEXES

Annexe 1: Contre-indications

Annexe 2: Trousse de départ (outil de suivi de la personne en traitement et modèle d'ordonnance)

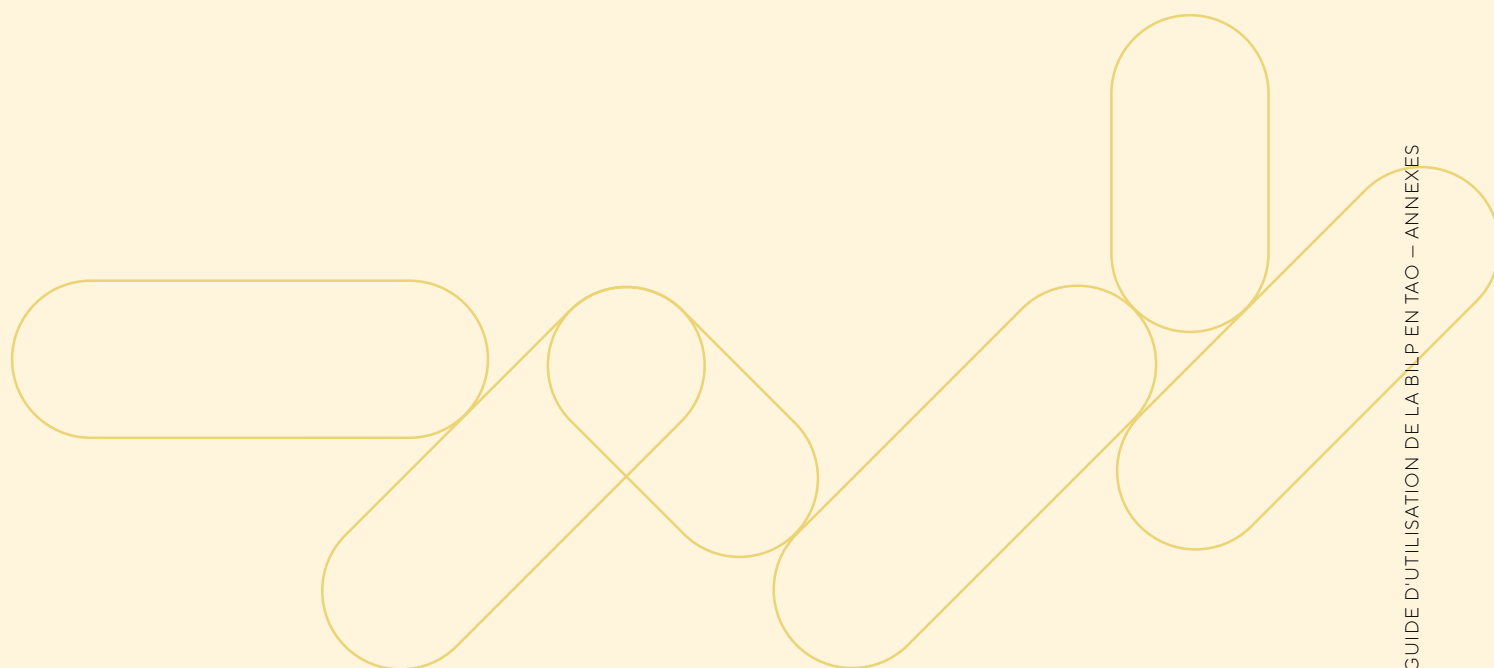
Annexe 3: Ajustement de dosage

Annexe 4: Interactions médicamenteuses communes avec la buprénorphine injectable à libération prolongée (Sublocade^{MC})

Annexe 5: Buprénorphine injectable à libération prolongée (Sublocade^{MC}) : Questions courantes

Annexe 6: Résumé des étapes lors de l'induction de buprénorphine injectable à libération prolongée (Sublocade^{MC})

Annexe 7: Résumé du rapport intitulé *Innocuité de la buprénorphine à libération prolongée pour injection sous-cutanée durant la grossesse et l'allaitement en traitement par agonistes opioïdes (TAO) dans le cadre du traitement des troubles liés à l'utilisation des opioïdes*, par le Centre IMAGE (Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse), 2022



ANNEXE 1

Contre-indications

Contre-indications absolues à la BILP

- Hypersensibilité au médicament ou à l'un de ses ingrédients non médicamenteux, tel qu'un des composants du système de libération Atrigel® (N-méthyl-2-pyrrolidone, Poly (DL-lactide-co-glycolide))
 - ⇒ Cas rapportés d'hypersensibilité sévère sous forme de bronchospasme, d'œdème de Quincke, voire de choc anaphylactique.
 - ⇒ Plus couramment, cas rapportés d'hypersensibilité sous forme d'éruptions cutanées, d'urticaire ou de prurit.
- Insuffisance respiratoire grave (asthme avec bronchospasme sévère, maladie pulmonaire obstructive chronique [MPOC] sévère)
- Dépression respiratoire aiguë
- Insuffisance hépatique aiguë
- Insuffisance hépatique chronique, modérée à sévère (cirrhose Child B et C). Pour en savoir plus, consulter l'[annexe 3 : Ajustement de dosage](#)
- Dépression grave du système nerveux central, telle qu'une intoxication aiguë significative à un dépresseur du système nerveux central (opioïde, alcool, benzodiazépine, etc.)
- Obstruction gastro-intestinale (y compris l'iléus paralytique)
- Prise concomitante ou prise dans les 14 derniers jours d'un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO)
 - ⇒ Comme tout opioïde, la BILP peut provoquer une interaction significative avec les IMAO.

Contre-indications relatives à la BILP

- Hypersensibilité à d'autres analgésiques opioïdes
- Insuffisance respiratoire légère à modérée (asthme ou maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) d'intensité légère à modérée)
- Abdomen aigu (par ex., appendicite ou pancréatite aiguë)
- Delirium tremens
- Troubles convulsifs :
 - ⇒ Avant de débiter la BILP, il est conseillé d'évaluer le risque convulsif de la personne (présence d'un trouble convulsif au long cours, consommation de substances psychoactives et/ou prise d'une médication abaissant le seuil convulsif). Comme tout opioïde, la BILP peut occasionner un abaissement du seuil convulsif, ce qui risque de provoquer des convulsions de novo ou exacerber une épilepsie déjà connue. Il est donc recommandé de faire une évaluation des bienfaits et des risques avec la personne avant d'initier le traitement.
- Prise concomitante d'un dépresseur du système nerveux central :
 - ⇒ Avant d'initier un traitement de BILP, il est essentiel d'aviser la personne des risques associés à la prise concomitante de BILP et de dépresseurs du système nerveux central (alcool, benzodiazépines, autres opioïdes, certains médicaments psychiatriques, etc.). Une telle combinaison accroît le risque d'effets indésirables et de complications graves, notamment de surdose et de décès par insuffisance respiratoire.
- Insuffisance hépatique légère. Pour en savoir plus, consulter l'[annexe 3 : Ajustement de dosage](#)
- Lésion cranio-cérébrale, principalement si associée avec une hypertension intracrânienne
- Augmentation du risque d'arythmie :
 - ⇒ Trouble du rythme cardiaque
 - ⇒ Syndrome du QT long congénital ou allongement de l'intervalle QT
 - ⇒ Hypokaliémie, hypomagnésémie ou hypocalcémie non corrigées
- Chirurgie imminente associée à un risque significatif de douleurs aiguës

💡 Dans le présent document, les contre-indications ont été divisées en deux catégories – absolues et relatives – sur la base du jugement clinique et de références pharmacologiques. Il est à noter qu'aucune distinction entre contre-indications absolues et relatives n'est faite dans la [monographie](#) du Sublocade^{MC}.

ANNEXE 2

Trousse de départ (outil de suivi de la personne en traitement et modèle d'ordonnance)

Outil de suivi de la personne en traitement de buprénorphine injectable à libération prolongée (Sublocade^{MC})

Nom :

Date de naissance (aaaa-mm-jj) :

Numéro de dossier :

Injection #

lot de la fiole :

Date (aaaa-mm-jj) :

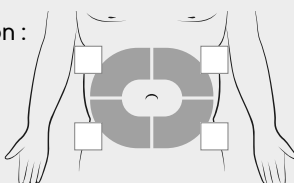
Signes vitaux :

Dosage : 300 mg

100 mg

Autre

Localisation :



Matériel utilisé : 19G

20G

Autre

Observation(s) :

Date du suivi post-injection (aaaa-mm-jj) :

Suivi post-injection #

Date (aaaa-mm-jj) :

Signes vitaux :

COWS :

Observation(s) :

Ajustement(s) du plan de traitement :

Date de la prochaine injection (aaaa-mm-jj) :

Modèle d'ordonnance

[Coordonnées du patient]

ORDONNANCE PHARMACEUTIQUE BUPRÉNORPHINE INJECTABLE À LIBÉRATION PROLONGÉE (SUBLOCADE^{MC})

Hôpital

Hébergement

Réadaptation

1^{re} ligne

Allergie(s) : _____ Aucune connue : Réactions indésirables aux médicaments : _____

BUPRÉNORPHINE INJECTABLE À LIBÉRATION PROLONGÉE (SUBLOCADE^{MC})

INDICATION

Inscrire au DSQ : **traitement de substitution de la dépendance aux opioïdes (traitement par agonistes opioïdes)**

Prescription approuvée par la RAMQ pour la période : DU ____/____/____ AU ____/____/____

Étape 1 (doses de charge) : Buprénorphine injectable à libération prolongée (Sublocade^{MC}) ____ mg S/C au niveau de l'abdomen q28 jours x 2 :

- Quantité totale prescrite : ____ injection(s)
- Servir 1 dose tous les ____ jours

Étape 2 (dose de maintien) : Buprénorphine injectable à libération prolongée (Sublocade^{MC}) ____ mg S/C au niveau de l'abdomen q28 jours ensuite :

- Quantité totale prescrite : ____ injection(s)
- Servir 1 dose tous les ____ jours

▪ Date prévue de l'injection (il est recommandé d'inscrire cette date au DSQ à chaque injection) : _____

▪ Au besoin, cochez la case appropriée :

- Livrer à : _____
- Administrer par une infirmière en pharmacie (si service offert)
- Remettre trousse de naloxone et procéder à son enseignement, s.v.p

- **Le médicament doit être administré dans les 26 à 42 jours qui suivent la dernière injection. Si le médicament ne peut être administré dans cette fenêtre thérapeutique, le pharmacien doit se référer au prescripteur pour un réajustement.**
- **Cesser la prescription antérieure de buprénorphine-naloxone (Suboxone^{MC}) le jour de la première injection de buprénorphine injectable à libération prolongée (Sublocade^{MC}). La première injection est généralement administrée 24 heures après la dernière dose de buprénorphine-naloxone (Suboxone^{MC}), il n'est cependant pas nécessaire de retarder l'injection si la dernière dose est administrée la même journée.**

AUTRES MÉDICAMENTS

TRANSMISSION CONFIDENTIELLE PAR TÉLÉCOPIEUR

Nom de la pharmacie : _____

Télécopieur : _____ Date/heure : _____

[Identification du lieu de pratique du prescripteur]

Nom du prescripteur (en lettres moulées) : _____ N° de permis : _____

Signature du prescripteur : _____ Date et heure : _____

En tant que médecin prescripteur de buprénorphine injectable à libération prolongée (Sublocade^{MC}), je confirme que :

- J'ai complété la formation requise par Santé Canada et reçu la certification développée par Indivior.
- J'ai transmis une copie de ma certification à la pharmacie.

ORDONNANCE PHARMACEUTIQUE BUPRÉNORPHINE INJECTABLE À LIBÉRATION PROLONGÉE (SUBLOCADE^{MC})

ANNEXE 3

Ajustement de dosage

Insuffisance hépatique aiguë ou chronique

Le lien entre l'usage de la BILP et l'insuffisance hépatique, que celle-ci soit aiguë ou chronique, n'a pas été formellement étudié. Les études consacrées aux effets de la buprénorphine sublinguale ont toutefois démontré l'importance d'user de prudence en matière d'insuffisance hépatique. En effet, comme la voie métabolique principale de la buprénorphine sublinguale est hépatique (via le cytochrome 3A4), le risque d'accumulation est significatif en insuffisance hépatique. Même si, avec l'administration sous-cutanée de la BILP, le premier passage hépatique est évité, la prudence est de mise. En effet, la formulation à libération prolongée reste associée à un risque significatif d'accumulation, entre autres, car d'éventuels ajustements de dosage ne se reflèteraient pas rapidement sur les taux plasmatiques de buprénorphine¹. De plus, les données actuelles sur les dosages de BILP ne nous offrent pas de base de comparaison fiable avec les données sur les dosages de buprénorphine-naloxone.

Pour l'ensemble de ces raisons, l'usage de la BILP n'est pas recommandé en insuffisance hépatique chronique, modérée à sévère (cirrhose Child B et C), et ce, même si la monographie ne cible que l'insuffisance hépatique chronique sévère (cirrhose Child C) dans les contre-indications, et qu'elle souligne l'importance de la prudence en insuffisance hépatique chronique modérée (cirrhose Child B). Ainsi, la BILP est seulement indiquée en insuffisance hépatique chronique légère (cirrhose Child A)². De plus, bien qu'aucun ajustement de dose ne soit recommandé en insuffisance hépatique chronique légère, certains experts suggèrent que la buprénorphine-naloxone soit maintenue plus de 7 jours à des doses de stabilisation, et ce, afin d'observer l'effet de la buprénorphine sur la fonction hépatique avant de procéder à la première injection de BILP. Il est à noter que des guides cliniques font des recommandations différentes au sujet de l'usage de la BILP en insuffisance hépatique chronique modérée (cirrhose Child B)^{1,3}. Après une analyse approfondie des options de traitement, si les bienfaits du traitement surpassent les risques, ces guides recommandent une utilisation prudente de la BILP en insuffisance hépatique chronique modérée et privilégient l'administration d'une dose d'induction de 100 mg au lieu d'une dose de 300 mg.

En plus des précautions liées à l'insuffisance hépatique chronique, la littérature rapporte des cas d'insuffisance hépatique aiguë secondaire liés au traitement. Ainsi, si la personne développe une insuffisance hépatique modérée à sévère à la suite de l'initiation du traitement de BILP, un suivi étroit doit être effectué, et ce, durant plusieurs mois¹. Ce suivi doit comprendre une surveillance de la fonction hépatique, mais aussi la recherche de signes et de symptômes de toxicité ou de surdose de buprénorphine pouvant découler de l'augmentation des taux plasmatiques de cette molécule¹. Le retrait du dépôt de BILP dans les 14 jours suivant l'injection peut même être nécessaire². Dans de tels cas, le retrait du dépôt peut entraîner une amélioration du bilan hépatique de contrôle¹.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de dosage n'est recommandé dans la monographie. Dans les études consacrées à la pharmacocinétique de la buprénorphine, l'insuffisance rénale n'est pas associée à une augmentation des taux plasmatiques de buprénorphine⁴. La prudence est suggérée en cas d'insuffisance rénale sévère.

Population gériatrique

Aucun ajustement de dosage n'est recommandé dans la monographie. Cependant, comme pour tout opioïde, la prudence est de mise avec la population gériatrique, étant donné le risque plus élevé d'insuffisance hépatique, rénale, cardiaque et/ou respiratoire, sans oublier un taux plus élevé de polypharmacie et/ou de multiples comorbidités physiques ainsi que l'incapacité d'ajuster le dosage une fois l'injection administrée^{4,5}.

RÉFÉRENCES DE L'ANNEXE 3

1. Lintzeris N, Dunlop A, Masters D. Clinical guidelines for use of depot buprenorphine (Bupival and Sublocade) in the treatment of opioid dependence [Internet]. Sydney, Australia: NSW Ministry of Health; 2019 [cité 19 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.health.nsw.gov.au/aod/Publications/full-depot-bupe-interim-gl.pdf>
2. Food and Drug Administration. Prescribing information - Sublocade [Internet]. FDA; 2020 [cité 21 juill 2021]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/209819s012lbl.pdf
3. Indivior UK Limited. Monographie de produit incluant les renseignements sur le médicament pour le patient - 'Sublocade - Buprénorphine à libération prolongée pour injection [Internet]. 2022. Disponible sur: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00066766.PDF
4. Sublocade. In: Lexi-Drugs [Internet]. Lexicomp, Inc. [mis à jour le 13 janvier 2022; cité le 14 janvier 2022]. Disponible sur: <http://online.lexi.com>. Abonnement requis pour accéder.
5. Indivior UK Limited. Monographie de produit incluant les renseignements sur le médicament pour le patient - 'Sublocade - Buprénorphine à libération prolongée pour injection [Internet]. 2022. Disponible sur: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00066766.PDF

ANNEXE 4

Interactions médicamenteuses communes avec la buprénorphine injectable à libération prolongée (Sublocade^{MC})

Dépresseurs du système nerveux central (benzodiazépines, barbituriques, antihistaminiques H1, sédatifs, prégabaline, gabapentine, etc.), y compris l'alcool et les autres opioïdes

Risque accru sur le plan cardiorespiratoire, allant de l'hypotension à la détresse respiratoire pouvant causer la mort.

Naltrexone

La naltrexone étant un antagoniste opioïde, elle peut précipiter un syndrome de sevrage aux opioïdes ou annuler pratiquement tous les effets thérapeutiques des opioïdes.

Inhibiteurs du CYP3A4 (érythromycine, kétoconazole, ritonavir)

Risque théorique d'augmentation des concentrations plasmatiques de buprénorphine (substrat du CYP3A4) en raison de l'effet inhibiteur du CYP3A4 de certains médicaments. Cependant, comme le premier passage hépatique est évité avec l'administration de la buprénorphine par voie sous-cutanée, les répercussions des interactions via le CYP3A4 deviennent négligeables, et peu d'effets sont anticipés.

Inducteurs du CYP3A4 (rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital)

Risque théorique de diminution des concentrations plasmatiques de buprénorphine (substrat du CYP3A4) en raison de l'effet inducteur de certains médicaments. Cependant, comme le premier passage hépatique est évité avec l'administration de la buprénorphine par voie sous-cutanée, les répercussions des interactions via le CYP3A4 deviennent négligeables, et peu d'effets sont anticipés.

Certains antirétroviraux

Étravirine

Augmentation du Cmax, de l'aire sous la courbe (ASC) et du Cmin de la buprénorphine de 11 %, 25 % et 40 % respectivement. Augmentation du Cmax de la norbuprénorphine de 8 %, avec une diminution de l'ASC et du Cmin de la norbuprénorphine de 12 % et 25 % respectivement. L'effet inducteur oblige à surveiller les signes et symptômes de sevrage d'opioïdes. Il est à noter que ces observations ont été documentées avec la buprénorphine-naloxone et, donc, avec une plus forte proportion de norbuprénorphine.

Darunavir/cobicistat

Absence d'étude spécifique évaluant cette co-administration. Cependant, en raison de l'incidence sur la glucuronidation UGT2B7 et UGT1A1, risque théorique d'augmentation des concentrations plasmatiques de buprénorphine et de norbuprénorphine. Les signes et symptômes de surdosage doivent donc être surveillés.

Éfavirenz

Diminution de l'ASC de la buprénorphine de 50 % et diminution de l'ASC de la norbuprénorphine de 71 %. L'effet inducteur oblige à surveiller les signes et symptômes de sevrage d'opioïdes.

Inhibiteurs de la protéase coadministrés avec ritonavir

Pas de changement significatif des concentrations plasmatiques de buprénorphine, mais augmentation des concentrations plasmatiques de norbuprénorphine. Cependant, aucun effet clinique significatif n'est attendu.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (moclobémide, sélégiline, phénelzine, tranylcypromine)

Risque accru d'interactions médicamenteuses graves affectant le système nerveux central ainsi que les fonctions cardiorespiratoires (par exemple, syndrome sérotoninergique). Le risque existe durant la prise concomitante de l'IMAO ainsi que pendant les 14 jours suivant son arrêt.

Agents sérotoninergiques (les antidépresseurs, dont les ISRS, les IRSN, les tricycliques et la mirtazapine); **certains autres médicaments psychiatriques**, dont la buspirone, le lithium et la trazodone; **les antimigraineux**, dont les triptans; **les antiémétiques**, dont l'ondansétron; **les autres agents sérotoninergiques**, dont le linézolide, le dextrométhorphan, le cyclobenzaprine, le millepertuis et le tryptophane; etc.

Risque théorique de syndrome sérotoninergique (triade comprenant une altération de l'état mental, une instabilité du système nerveux autonome et des anomalies neurologiques, comme les myoclonies et l'hyperréflexie).

Diurétiques

Comme tout opioïde, la BILP réduit l'efficacité des diurétiques en induisant la libération de l'hormone anti-diurétique (ADH). De plus, la BILP peut provoquer une rétention urinaire aiguë en causant des spasmes du sphincter de la vessie. Ainsi, le risque de rétention urinaire augmente chez les personnes suivant un traitement de BILP.

Agents anticholinergiques

Risque accru de constipation et de rétention urinaire. La combinaison d'opioïdes et d'agents anticholinergiques peut contribuer à diminuer la motilité gastrique et provoquer, par conséquent, un iléus paralytique.

Médicaments à risque d'allongement du QTc (antiarythmiques, antipsychotiques, antidépresseurs ISRS ou IRSN, antidépresseurs tricycliques, antibiotiques macrolides, antibiotiques quinolones, antifongiques azolés [kétoconazole, fluconazole, voriconazole], dompéridone, etc.)

Comme tout opioïde, la BILP peut avoir un impact sur le QTc et être ainsi associée à un risque accru d'arythmie cardiaque. Le risque est plus significatif chez les personnes ayant plusieurs conditions ou prenant plusieurs médicaments associés à un allongement du QTc.

ANNEXE 5

BUPRÉNORPHINE INJECTABLE À LIBÉRATION PROLONGÉE (SUBLOCADE^{MC})

Questions courantes

Qu'est-ce que ce médicament? _____

La buprénorphine injectable à libération prolongée est un médicament de la classe des opioïdes, comme la morphine, l'hydromorphone (Dilaudid^{MC}), l'héroïne, le fentanyl, etc.

Ce médicament se présente sous la forme d'un liquide à injecter sous la peau (au niveau de l'abdomen), à administrer une fois par mois par un professionnel de la santé. De la buprénorphine est ainsi libérée en continu dans le corps jusqu'à la prochaine injection.

Le médicament est sous forme liquide quand il est dans la seringue. Il se solidifie et forme une masse solide une fois injecté sous la peau.

Pourquoi ce médicament est-il prescrit? _____

Lorsqu'une personne développe une dépendance aux opioïdes, maintenant appelée trouble lié à l'utilisation d'opioïdes (TUO), les données scientifiques démontrent que le traitement à long terme avec des agonistes opioïdes (TAO) est le traitement le plus efficace et sécuritaire.

Les agonistes opioïdes les plus connus sont la méthadone, la buprénorphine-naloxone (Suboxone^{MC}) et la morphine à libération lente unique quotidienne (Kadian^{MC}).

Le TAO est un traitement à long terme, aussi appelé traitement « de maintien » et consiste en la prise d'un médicament qui atténue les symptômes de sevrage, diminue l'envie de consommer et cause peu de somnolence ou d'euphorie.

Y a-t-il des conditions pour suivre ce traitement? _____

Il faut d'abord avoir pris pendant au moins 7 jours de la buprénorphine-naloxone (Suboxone^{MC} comprimé ou film) et être confortable à une dose de 8 mg ou plus avant de pouvoir recevoir une première injection.

Comment prendre ce médicament? _____

Ce médicament doit être injecté par un professionnel de la santé, sous la peau (par voie sous-cutanée) au niveau de l'abdomen. Une injection autre que sous-cutanée, par exemple intraveineuse, peut provoquer d'importantes complications, voire même la mort.

Idéalement, ce traitement est débuté après une phase de stabilisation d'au moins 7 jours avec de la buprénorphine-naloxone. Cette transition permet d'éviter de précipiter un sevrage et de s'assurer que la buprénorphine est le bon choix de médicament comme TAO.

Habituellement, la dose de départ est de 300 mg et elle est donnée pendant les 2 premières injections (les 2 premiers mois). Ensuite, la dose d'entretien est généralement de 100 mg tous les mois.

En début de traitement, et lorsque l'état de confort n'est pas atteint, il est possible d'ajouter une prescription de buprénorphine-naloxone en comprimé ou en film en plus de l'injection.

Bon à savoir suite à l'injection _____

La masse formée sous la peau à la suite de l'injection restera visible pendant plusieurs semaines après l'injection. Elle deviendra cependant de moins en moins visible avec le temps.

Après l'injection, il ne faut pas frotter, masser ou gratter la masse. Il est conseillé de porter des vêtements suffisamment amples pour ne pas serrer ou irriter la peau à cet endroit.

Quelle est la durée du traitement? _____

Il n'est généralement pas recommandé d'arrêter un traitement contre la dépendance aux opioïdes en raison des risques associés au sevrage d'opioïdes, notamment des risques de rechute et de surdose lors de la reprise d'un opioïde. S'il est tout de même décidé d'arrêter le

traitement, il est important de se faire accompagner par l'équipe de soins partenaire. Un traitement peut être repris en tout temps.

Que faire en cas d'une dose manquée? _____

Il est important de ne pas manquer les moments prévus des injections. Cela peut provoquer des symptômes de sevrage. Si cela arrive, il est important de contacter rapidement l'équipe de soins partenaire. Les injections doivent être données tous les mois, mais un délai allant de 26 à 42 jours entre les injections est possible et n'entraîne généralement pas de symptômes de sevrage.

Quels sont les effets secondaires? _____

L'injection peut être un peu douloureuse, surtout en début de traitement. Pour atténuer la douleur, il est généralement proposé d'appliquer de la glace 15 minutes avant l'injection.

Les effets secondaires sont similaires à ceux des autres opioïdes, soit la constipation, les nausées et vomissements, la somnolence et les maux de tête. Dans le cas de la buprénorphine injectable à libération prolongée, il faut également surveiller l'apparition d'effets secondaires au site d'injection (rougeur, gonflement, infection, etc.). Si ces effets secondaires causent des inconvénients, se référer à l'équipe de soins partenaire pour en diminuer les impacts.

Est-il possible de consommer de l'alcool ou d'autres substances psychoactives pendant le traitement? _____

Une consommation d'opioïdes, même un TAO, combinée à une consommation d'alcool ou d'autres dépresseurs, comme les benzodiazépines (Ativan^{MC}, Xanax^{MC}, Rivotril^{MC}, etc.) ou le GHB, cause de la somnolence. Cette consommation peut comporter un risque particulièrement dangereux de surdose pouvant, dans certains cas, aller jusqu'à la mort.

Si la poursuite d'une consommation d'opioïdes en parallèle du traitement est désirée, il est important d'en parler avec l'équipe de soins partenaire. Le prescripteur pourrait prescrire des médicaments de remplacement à la consommation habituelle. Cela s'appelle de l'approvisionnement plus sécuritaire (*Safer supply*).

Est-il possible de conduire et faire des travaux manuels? _____

Comme tout opioïde, ce médicament peut provoquer de la somnolence, des étourdissements et de la faiblesse. Ces effets se produisent plus souvent au cours des premiers jours suivant l'injection et en début de traitement. Pour ces raisons, il n'est pas recommandé de conduire ou d'utiliser de la machinerie en début de traitement, tant que le traitement n'est pas stabilisé et que de la somnolence est toujours présente. Aux yeux de la loi, toute personne reste responsable de ses actes.

Est-il possible de prendre ce médicament pendant la grossesse ou l'allaitement? _____

Si une grossesse est prévue prochainement, il n'est pas recommandé de prendre ce médicament. Si une grossesse survient en cours de traitement, en parler immédiatement avec l'équipe de soins partenaire afin d'évaluer si la poursuite du traitement est indiquée, ou si un autre traitement serait plus approprié.

Si l'allaitement est désiré, il est fortement recommandé d'en parler avec l'équipe de soins partenaire afin d'évaluer conjointement les bienfaits et les risques qui y sont associés durant la prise de ce médicament.

Que faire en cas de consommation d'autres médicaments ou de produits de santé naturels? _____

Si tel est le cas, il est important d'avertir le prescripteur et autres professionnels de la santé amenés à faire une évaluation de l'état de santé, ainsi que le pharmacien, qui évalueront les risques d'interaction entre les médicaments et autres produits naturels. Certains mélanges de médicaments peuvent provoquer de graves effets secondaires.

À qui s'adresser pour demander de l'aide ou poser des questions? _____

En cas de questions sur le traitement, si des effets secondaires sont présents et qu'il est difficile de savoir s'ils sont normaux, ou si des symptômes de sevrage ou des envies impérieuses de consommer persistent, il est important de contacter un membre de l'équipe de soins partenaire. Le pharmacien communautaire, membre de l'équipe de soins, est également en mesure d'offrir des conseils rapidement.

La naloxone et le matériel de consommation et de protection : partout, tout le temps, pour tout le monde!

La remise de la naloxone et l'enseignement de son utilisation, ainsi que la distribution de matériel de consommation et de protection devraient toujours être proposés à chacune des rencontres avec l'équipe.

La naloxone, parfois appelée « antidote aux surdoses d'opioïdes », sauve des vies en permettant de renverser les effets d'une surdose d'opioïdes. C'est pourquoi il est

important que l'entourage soit inclus dans la remise de la naloxone et dans l'enseignement de son utilisation. De plus, la distribution de matériel de consommation et de protection permet de diminuer les risques d'infection.

Les établissements de santé et de services sociaux peuvent distribuer de la naloxone et remettre du matériel de consommation et de protection au sein même de leurs services. Les personnes en traitement et leur entourage peuvent aussi s'en procurer en pharmacie et dans certains organismes communautaires.

Matériel de consommation et de protection



- Trousses de naloxone :**
[Trouver une ressource offrant de la naloxone](#)



- Matériel de consommation et de protection :**
 - ✓ Seringues et matériel d'injection
 - ✓ Tubes en pyrex
 - ✓ Bac de récupération
 - ✓ Condoms

Document inspiré du service de médecine des toxicomanies du CHUM

Merci à Marie-Christine Grégoire et Alexis Samson pour leur contribution

ANNEXE 6

Résumé des étapes lors de l'induction de buprénorphine injectable à libération prolongée (Sublocade^{MC})

AVANT LE DÉBUT DU TRAITEMENT

- Vérifier les contre-indications et les interactions médicamenteuses.
- Confirmer le plan de traitement.
- S'assurer de la disponibilité du médicament à la pharmacie de la personne.
- Compléter la formation sur l'administration du Sublocade^{MC}.
- Envoyer une copie de la certification avec l'ordonnance à la pharmacie communautaire de la personne.
- Compléter la demande auprès de la RAMQ.
- S'assurer du consentement libre et éclairé de la personne (présenter l'outil « Faire un choix éclairé de sa molécule en TAO »).

JOUR DE L'INJECTION

Avant l'administration du médicament

- Sortir le médicament et appliquer de la glace sur le site d'injection 15 minutes avant l'injection.
- Ouvrir l'emballage devant la personne. Si la personne a elle-même apporté son médicament, s'assurer que les modalités de conservation ont été respectées.
- Changer l'aiguille 19G pour une aiguille 20G si cela semble cliniquement préférable.
- Demander à la personne dans quelle position elle souhaite se placer.
- Informer la personne que l'injection doit se faire lentement et est un peu douloureuse.



Après l'administration du médicament

- Expliquer à la personne que le dépôt ne doit pas être manipulé et qu'il disparaît 2 mois environ après l'injection.
- Rappeler les effets secondaires à surveiller, dont les complications au site d'injection et les symptômes de sevrage.
- Convenir des modalités de suivi avec la personne, dont un appel dans les premiers jours suivant l'injection.
- Planifier la date de l'injection suivante et en informer la pharmacie.

ANNEXE 7

Résumé du rapport intitulé *Innocuité de la buprénorphine à libération prolongée pour injection sous-cutanée durant la grossesse et l'allaitement en traitement par agonistes opioïdes (TAO) dans le cadre du traitement des troubles liés à l'utilisation des opioïdes, par le Centre IMAGE (Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse), 2022.*

Rapport complet disponible sur demande.

RÉSUMÉ DES DONNÉES ET ÉVALUATION

Il n'y a pratiquement pas d'expérience clinique publiée sur l'utilisation de la formulation injectable sous-cutanée à libération prolongée (Sublocade^{MC}) durant la grossesse et l'allaitement. La plupart des sociétés savantes et regroupements d'experts ne se sont pas encore positionnés sur l'utilisation de ce produit chez les femmes enceintes ou qui allaitent.

La monographie canadienne ne contre-indique pas explicitement l'emploi du Sublocade^{MC} chez ces femmes et demande aux cliniciens et à leurs patientes de balancer les risques (excipients et difficulté d'ajustement liée à la posologie peu flexible) avec les bienfaits attendus (stabilité du TUO).

Nous présentons ici un résumé de ces problématiques, puis notre analyse sur les implications attendues pour la grossesse et l'allaitement.

GROSSESSE

Excipients

- La formulation sous-cutanée à libération prolongée Sublocade^{MC} contient un système de libération novateur (Atrigel) qui comprend entre autres un solvant, le n-méthyl-2-pyrrolidone (NMP). Celui-ci est libéré rapidement après l'administration sous-cutanée, puis éliminé complètement en quelques jours.
- La toxicité développementale de ce solvant (p. ex. pertes embryonnaires ou fœtales, anomalies squelettiques) fait l'objet de plusieurs discussions dans la littérature scientifique. Les marges de sécurité dans les études animales publiées sont parfois relativement faibles (1 à 3 fois les doses humaines, en fonction de la surface corporelle) par rapport aux quantités contenues dans le Sublocade^{MC}. Dans ces études, le NMP était administré de façon répétée par voie cutanée, inhalée, orale ou intrapéritonéale et entraînait souvent de la toxicité maternelle.
- Dans les études animales conduites par le fabricant sur le produit Sublocade^{MC} complet administré par voie sous-cutanée (buprénorphine + Atrigel), les doses sans effet nocif observé (DSENO) sont de l'ordre de 2 à 15 fois les doses humaines maximales de buprénorphine (selon l'aire sous la courbe) selon les espèces animales. Pour le NMP seul, les DSENO sont de 15 fois l'exposition à la dose maximale mensuelle de NMP apportée par le Sublocade^{MC} (selon l'aire sous la courbe).
- Les différences entre les facteurs de sécurité calculés peuvent s'expliquer par les différentes voies d'administration utilisées, le type d'exposition (chronique ou aigu), les espèces testées, les équivalences de doses choisies, entre autres.

Profil de libération de la buprénorphine, pharmacocinétique et difficultés d'ajustement

- Dans les premiers jours suivant l'administration du Sublocade^{MC}, les concentrations plasmatiques de buprénorphine atteignent un pic puis déclinent lentement jusqu'à la prochaine dose. L'état d'équilibre est atteint après plusieurs mois.
- À l'équilibre, l'exposition de buprénorphine atteinte avec le Sublocade^{MC} est au moins équivalente ou plus élevée que celles obtenues avec les doses maximales des formulations sublinguales :
 - ⇒ Les concentrations plasmatiques moyennes de buprénorphine atteintes à l'équilibre avec le Sublocade^{MC} 100 mg sont semblables à celles du Subutex^{MC} sublingual 24 mg par jour.
 - ⇒ Les concentrations plasmatiques moyennes de buprénorphine atteintes à l'équilibre avec le Sublocade^{MC} 300 mg sont deux à trois fois plus élevées que celles du Subutex^{MC} sublingual 24 mg par jour.

- On ne connaît pas l'effet de la grossesse sur la pharmacocinétique de la buprénorphine libérée par la formulation sous-cutanée à libération prolongée. Il est possible que la cinétique d'absorption soit modifiée et il est probable que la clairance de la buprénorphine soit augmentée. La résultante des changements physiologiques est difficile à prévoir et pourrait varier en fonction des trimestres et des individus. On s'attend à ce que les changements pharmacocinétiques associés à la grossesse soient renversés dans les premières semaines suivant l'accouchement.
- En théorie, le profil de libération soutenu de cette formulation pourrait constituer un avantage pour l'efficacité durant la grossesse, et possiblement l'innocuité pour le fœtus, étant donné la stabilité des concentrations plasmatiques de buprénorphine évitant les épisodes de pics et de creux. Cependant, à ce jour, aucune donnée n'indique que le profil de libération de ces formulations pourrait entraîner des différences significatives en ce qui a trait aux complications fœtales ou obstétricales par rapport aux formulations sublinguales ou buccales de buprénorphine.
- Cette formulation qui libère de façon prolongée un agoniste partiel des récepteurs mu pourraient représenter un défi supplémentaire pour la gestion de la douleur intra et post-partum.
- Comme avec tout opioïde, l'exposition à la buprénorphine au 3^e trimestre et jusqu'à l'accouchement est associée à un risque de syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes. À ce jour, aucune donnée ne permet de comparer les délais de survenue, la fréquence et la sévérité du syndrome de sevrage entre les diverses formulations de buprénorphine (courte action ou libération prolongée). L'impact de l'exposition très élevée à la buprénorphine associée avec le Sublocade^{MC} 300 mg est difficile à prévoir puisque la sévérité du syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes ne corrèle pas uniquement avec la dose maternelle.

Implications pour la grossesse

- Étant donné la marge de sécurité des études animales avec l'excipient NMP, **il est raisonnable de rassurer une femme traitée au 1^{er} trimestre avant de se savoir enceinte.** Le suivi obstétrical usuel est recommandé.
- Néanmoins, compte tenu de cette marge relativement petite, **il est préférable d'éviter l'instauration d'un traitement durant la grossesse,** et particulièrement durant le 1^{er} trimestre, en attendant d'avoir plus de recul sur l'innocuité de cette formulation durant la grossesse.
- Cependant, **si cette formulation présente des avantages concrets pour la stabilité de la condition de la patiente, il reste raisonnable de considérer l'instauration ou la poursuite du traitement,** compte tenu des avantages importants d'une condition stable pour la femme elle-même, sa grossesse et son fœtus. Dans ce cas, il convient d'expliquer à la patiente et au couple les enjeux soulevés par le solvant NMP dans les études animales, ainsi que les limites de ces données et les difficultés d'extrapolation à l'humain. Le suivi obstétrical usuel est recommandé. Une évaluation de la croissance fœtale au 3^e trimestre est suggérée.
- La rigidité posologique de cette formulation et l'impossibilité d'ajuster facilement les doses, couplées aux changements pharmacocinétiques imprévisibles mais potentiellement significatifs attendus durant la grossesse et le post-partum, constituent une contrainte importante à l'utilisation du Sublocade^{MC} chez les femmes enceintes. **Les formulations sublinguales ou buccales, ajustables plus facilement, doivent être privilégiées durant la grossesse.**
- Néanmoins, si on estime que le Sublocade^{MC} présente des avantages concrets pour la stabilité de la condition et qu'on le débute ou le poursuit durant la grossesse, **les patientes doivent être suivies étroitement : un état d'équilibre pourrait être difficile à atteindre** en raison des changements physiologiques attendus. Des doses d'appoint en buprénorphine sublinguale ou buccale pourraient être requises.
- Des **réévaluations régulières tout au long de la grossesse et durant les premières semaines après l'accouchement** sont nécessaires pour déceler tout changement dans la stabilité de la condition maternelle et pour éviter le risque d'abus d'opioïdes, les envies impérieuses de consommer, les signes et symptômes de sevrage, ou les signes de toxicité.
- En l'absence de données spécifiques pour cette formulation, le suivi obstétrical et fœtal et les approches de soulagement de la douleur intra et post-partum devraient être les mêmes que pour les femmes traitées par la buprénorphine par voie sublinguale ou buccale. Une évaluation de la croissance fœtale au 3^e trimestre est suggérée.
- En l'absence de données spécifiques pour cette formulation, le suivi néonatal des enfants exposés *in utero* au Sublocade^{MC} est essentiel et devrait être le même que celui recommandé pour la buprénorphine par voie sublinguale ou buccale. Il faut néanmoins considérer que les nouveau-nés dont la mère reçoit du Sublocade^{MC}, et particulièrement à la posologie de 300 mg par mois, ont été exposés à des doses élevées de buprénorphine *in utero*.

Excipients

- Le transfert dans le lait maternel du solvant NMP présent dans le Sublocade^{MC} n'a pas été évalué mais il est probable étant donné ses caractéristiques physicochimiques.
- L'innocuité du NMP n'a pas été évaluée chez de tout jeunes enfants et l'impact de cette exposition pour le nourrisson est incertain. Néanmoins, parmi les éléments à considérer dans la décision d'utiliser cette formulation chez une femme qui allaite, notons la marge de sécurité de toxicité dans les études animales et le fait qu'il s'agit d'une exposition intermittente, et non continue, ce qui limite le risque d'accumulation.

Profil de libération de la buprénorphine, pharmacocinétique et difficultés d'ajustement

- Avec l'administration sublinguale de Subutex^{MC} à des doses ne dépassant habituellement pas 6 mg par jour, la buprénorphine et son métabolite se retrouvent en petites concentrations dans le lait maternel, et leur faible biodisponibilité orale limite l'exposition pour le nourrisson. Des concentrations plasmatiques, souvent faibles mais parfois dans l'écart thérapeutique, ont été mesurées chez des nourrissons, surtout chez ceux dont la mère recevait des doses élevées (16 mg et plus par jour). Des signes d'imprégnation et de toxicité ont été récemment rapportés chez un nouveau-né allaité âgé de deux semaines et dont la mère recevait 16 mg par jour. Cependant, la plupart des enfants allaités décrits dans la littérature n'ont pas présenté de complications.
- Des données limitées indiquent que les concentrations lactées de buprénorphine corrélaient avec les concentrations plasmatiques maternelles.
- Pour le Sublocade^{MC}, à l'équilibre, les concentrations plasmatiques de buprénorphine sont élevées, notamment lorsqu'une posologie de 300 mg par mois est employée (voir section [Grossesse](#)). L'exposition est maximale dans les premiers jours après l'administration puis décline lentement pendant un mois. Ainsi, le nourrisson dont la mère reçoit du Sublocade^{MC} est exposé à des concentrations plus élevées que celles qui ont été documentées à ce jour dans la littérature scientifique. Avec le Sublocade^{MC} 300 mg, l'exposition attendue pourrait être trois fois plus élevée que les doses les plus hautes évaluées jusqu'à présent en allaitement. L'exposition est maximale dans les premiers jours suivant la dose.
- Le profil de libération soutenu évitant les pics et les creux ne constitue pas un avantage en allaitement.

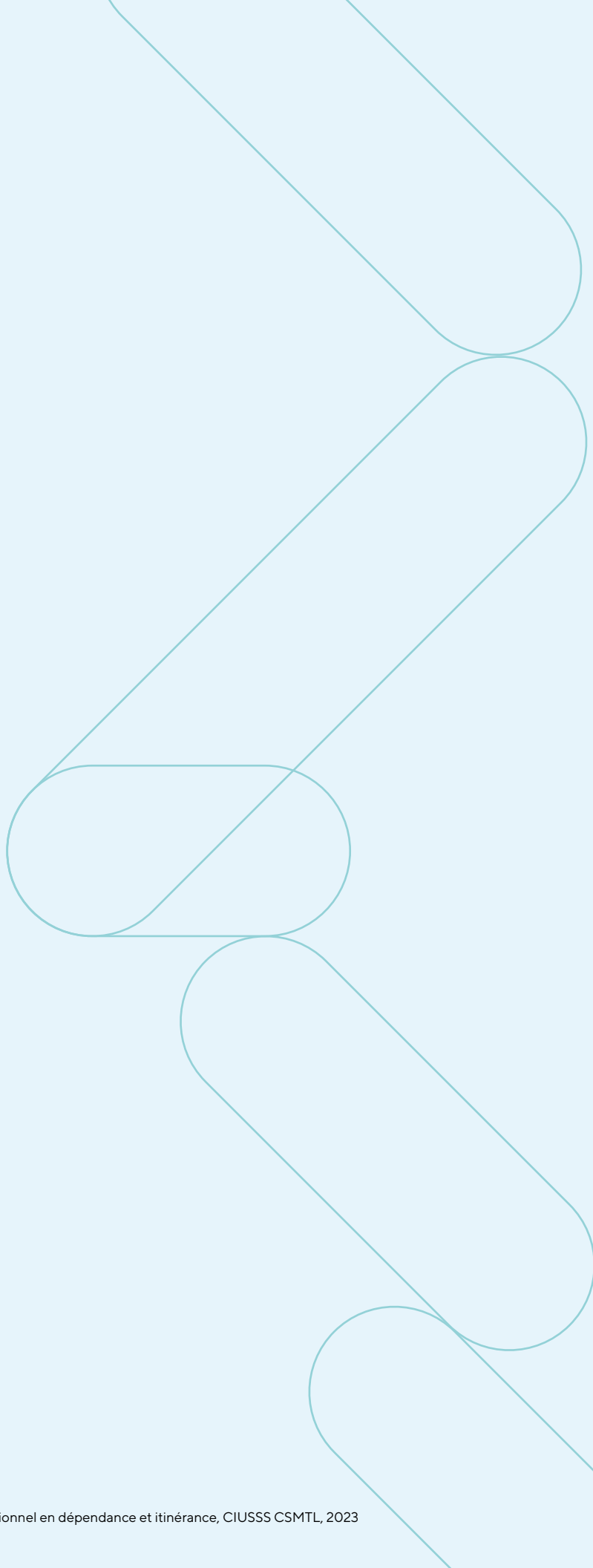
Implications pour l'allaitement

- Les concentrations plasmatiques élevées observées avec les formulations de Sublocade^{MC}, et notamment lorsque la posologie de 300 mg par mois est employée, vont mener à une exposition pour le nourrisson plus élevée que celles documentées jusqu'à présent.
- La décision d'entreprendre ou non un allaitement, ou de poursuivre un traitement à l'amorce d'un allaitement, doit être évaluée à la lumière de cette **exposition importante. Cette exposition constitue un risque d'effet indésirable et justifie un suivi étroit et régulier des effets possibles chez l'enfant allaité (sédation, léthargie, dépression respiratoire, constipation, nausées)**. Les risques sont d'autant plus importants en présence d'autres facteurs de risque, par exemple si la mère est traitée avec d'autres médicaments sédatifs ou exposée à d'autres substances psychoactives, si l'enfant allaité est jeune (moins de deux mois) ou exclusivement allaité. Ce suivi est particulièrement important si la transition au Sublocade^{MC} est effectuée pendant l'allaitement.
- L'impact de l'exposition au NMP par le lait maternel après l'administration est incertain. La mère et le couple doivent être informés de l'absence de données sur ce produit pour un jeune enfant. L'exposition est intermittente uniquement, et il est probable que les quantités retrouvées dans le lait soient inférieures aux seuils toxiques proposés dans la documentation scientifique.
- Les concentrations plasmatiques sont maximales dans les premiers jours après l'administration sous-cutanée des formulations à libération prolongée. **Une surveillance accrue des effets indésirables potentiels, tant chez la mère que chez l'enfant, est indiquée, particulièrement dans les une à deux semaines suivant l'injection sous-cutanée pour tenir compte de l'accumulation possible.**
- Un suivi régulier de l'état de santé du nourrisson, **au-delà de la période de surveillance néonatale immédiate**, devra être organisé (suivi de l'état d'éveil, état d'hydratation, croissance, développement).
- L'arrêt de l'allaitement devrait être entrepris de façon graduelle pour éviter la survenue de signes de sevrages aux opioïdes chez l'enfant.
- Finalement, s'il y a eu une augmentation des doses de buprénorphine à la fin de la grossesse (par doses sublinguales ou buccales d'appoint ou en augmentant la posologie du Sublocade^{MC}), il faut les réévaluer régulièrement pendant le post-partum pour éviter toute toxicité pour la mère et pour l'enfant allaité.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES CONSULTÉES

1. Indivior UK Limited. Sublocade®. Dans: Base de données sur les produits pharmaceutiques [En ligne]. Ottawa (ON): Santé Canada; 2022 [modifié le 5 juillet 2022; cité le 12 août 2022]. Disponible: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00066766.PDF
2. Lintzeris N, Dunlop A, Masters D. NWS Ministry of Health. Clinical guidelines for use of depot buprenorphine (Buvidal® and Sublocade®) in the treatment of opioid dependence. 2019. NSW Ministry of Health, Sydney Australia. [En ligne]. Consulté le 11 septembre 2022. Disponible: <https://www.health.nsw.gov.au/aod/Pages/depot-bupe-guidelines.aspx>
3. Winhusen T, Lofwall M, Jones HE et al. Medication treatment for opioid use disorder in expectant mothers (MOMs): Design considerations for a pragmatic randomized trial comparing extended-release and daily buprenorphine formulations. *Contemp Clin Trials* 2020 Jun;93:106014.
4. Cleary EM, Byron RK, Hinely KA, et al. Subcutaneous Buprenorphine Extended-Release Use Among Pregnant and Postpartum Women. *Obstet Gynecol.* 2020 Nov;136(5):902-903
5. Towers CV, Deisher H. Subcutaneous extended-release buprenorphine use in pregnancy. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*, 2020 Jul; 1-3
6. Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) [En ligne]. Paris (France): Hôpital Armand-Trousseau. Buprénorphine [modifié le 28 avril 2022; cité le 16 août 2022]; [environ 2 écrans]. Disponible: https://www.lecrat.fr/articleSearch.php?id_groupe=21
7. UK Teratology Information Service (UKTIS) [En ligne]. Buprénorphine [modifié en septembre 2017; cité le 16 août 2022]; [environ 4 écrans]. Disponible: <https://www.medicinesinpregnancy.org/Medicine-pregnancy/Buprenorphine/>
8. Center for Drug Evaluation and Research. Department of health and human services, Public health service, Food and drug administration. Pharmacology/toxicology NDA review and evaluation. Sublocade (RBP-6000; Buprenorphine-ATRIGEL). 2017. [En ligne]. Consulté le 11 septembre 2022. Disponible: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209819Orig1s000Approv.pdf
9. Commission des normes, de l'équité, de la santé et de la sécurité du travail (CNESST). Répertoire toxicologique. Fiche complète pour N-Méthyl pyrrolidone. [En ligne]. Consulté le 11 septembre 2022. Disponible: https://reptox.cnesst.gouv.qc.ca/Pages/fiche-complete.aspx?no_produit=175075
10. Therapeutic Goods Administration, Department of Health, Australian Government. Australian Public Assessment Report (AusPAR) for Buprenorphine. Proprietary Product Name: Buvidal. 2019. [En ligne]. Consulté le 11 septembre 2022. Disponible: <https://www.tga.gov.au/resources/auspar/auspar-buprenorphine-0>
11. Methylpyrrolidone. Dans: Reprotex®, IBM REPROTEXT® Database (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. (cité le 11 septembre 2022). Disponible: <https://www.micromedexsolutions.com>
12. N-Methylpyrrolidone. Dans: Reprotex®, IBM REPROTEXT® Database (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. (cité le 11 septembre 2022). Disponible: <https://www.micromedexsolutions.com>
13. Schardein J. Chemically Induced Birth Defects, Third Edition. 3rd ed. Hoboken: Taylor and Francis; 2000. (cité le 11 septembre 2022). Disponible: <https://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=1405171>
14. Solomon GM, Morse EP, Garbo MJ, Milton DK. Stillbirth after occupational exposure to N-methyl-2-pyrrolidone. A case report and review of the literature. *J Occup Environ Med.* 1996 Jul;38(7):705-13
15. Poet TS, Schlosser PM, Rodriguez CE, et al. Using physiologically based pharmacokinetic modeling and benchmark dose methods to derive an occupational exposure limit for N-methylpyrrolidone. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2016 Apr;76:102-12
16. ECHA Committee for Risk Assessment (RAC) and Scientific Committee on Occupational Exposure Limits(SCOEL) [En ligne]. Joint Opinion to resolve differences in scientific opinion as regards exposure levels for N-Methyl-2-Pyrrolidone [modifié le 30 novembre 2016; cité le 16 août 2022]. Disponible: https://echa.europa.eu/documents/10162/13579/rac_joint_nmp_opinion_en.pdf/e4b4f43b-a3bd-a7c0-08be-16c3886593e7
17. ICH harmonised guideline impurities: guideline for residual solvents. Q3C(R8). Current Step 4 version. [En ligne]. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH); avril 2021 [cité le 11 septembre 2022]. Disponible: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q3C-R8_Guideline_Step4_2021_0422_1.pdf
18. Coe MA, Lofwall MR, Walsh SL. Buprenorphine Pharmacology Review: Update on Transmucosal and Long-acting Formulations. *J Addict Med.* 2019;13(2):93-103.
19. Pellerin A. Impact des changements physiologiques sur la pharmacocinétique. Dans : Ferreira E, Martin B, Morin C. Grossesse et allaitement : guide thérapeutique. 2e édition. Montréal : Éditions du CHU Sainte-Justine. 2013. p.73-88.
20. Bastian JR, Chen H, Zhang H, et al. Dose-adjusted plasma concentrations of sublingual buprenorphine are lower during than after pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Jan;216(1):64.e1-64.e7.
21. Zhang H, Bastian JR, Zhao W, et al. Pregnancy Alters CYP- and UGT-Mediated Metabolism of Buprenorphine. *Ther Drug Monit.* 2020;42(2):264-270.

22. Caritis SN, Bastian JE, Zhang H et al. An evidence-based recommendation to increase the dosing frequency of buprenorphine during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* Oct 2017;217(4): 459.e1-6.
23. Bernstein SN, Peckham AM, Schiff DM, Gray JR. Subcutaneous Buprenorphine Extended-Release Use Among Pregnant and Postpartum Women. *Obstet Gynecol.* Feb 2021; 137(2):377-8.
24. Jones AK, Ngaimisi E, Gopalakrishnan M, et al. Population Pharmacokinetics of a Monthly Buprenorphine Depot Injection for the Treatment of Opioid Use Disorder: A Combined Analysis of Phase II and Phase III Trials. *Clin Pharmacokinet.* 2021 Apr;60(4):527-540
25. Committee on Obstetric Practice, American Society of Addiction Medicine. ACOG Committee Opinion no. 711. Opioid use and opioid use disorder in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2017;130:e81-94.
26. American Society of Addiction Medicine (ASAM). The ASAM National Practice Guideline for the Treatment of Opioid Use Disorder : 2020 Focused Update [En ligne]. Consulté le 16 août 2022. Disponible : <https://www.asam.org/quality-care/clinical-guidelines/national-practice-guideline>
27. World Health Organization (WHO) - Organisation mondiale de la santé (OMS). Guidelines for the identification and management of substance use and substance use disorders in pregnancy [En ligne]. Genève; 2014 [cité 25 février 2021]. Disponible sur : <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548731>
28. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). Clinical guidance for treating pregnant and parenting women with opioid use disorder and their infants [En ligne]. Publication SMA18-5054. Consulté le 16 août 2022. Disponible : <https://store.samhsa.gov/sites/default/files/d7/priv/sma18-5054.pdf>
29. British Columbia Centre on Substance Use (BCCSU), British Columbia Ministry of Health. Treatment of Opioid Use Disorder during pregnancy – Guideline supplement [En ligne]. Vancouver, BC; 2018 [cité 5 mars 2021]. Disponible : <http://www.perinatalervicesbc.ca/Documents/Guidelines-Standards/Maternal/OUO-Pregnancy.pdf>
30. United States Environmental Protection Agency (EPA) [En ligne]. Risk Evaluation for n-Methylpyrrolidone (2-Pyrrolidinone, 1-Methyl-) (NMP) [modifié en décembre 2020; cité le 16 août 2022]. Disponible : https://www.epa.gov/sites/default/files/2020-12/documents/1_risk_evaluation_for_n-methylpyrrolidone_nmp_casrn_872-50-4.pdf
31. Sitarek K, Stetkiewicz J, Wąsowicz W. Evaluation of reproductive disorders in female rats exposed to N-methyl-2-pyrrolidone. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2012 Jun;95(3):195-201
32. N-methylpyrrolidone. Dans : Hazard Evaluation System and Information Service (HESIS), California Department of Public Health [en ligne] California ; juin 2014 [cité le 11 septembre 2022]. Disponible : <https://www.cdph.ca.gov/Programs/CCDCPP/DEODC/OHB/HESIS/CDPH%20Document%20Library/nmp.pdf>
33. Buprenorphine. Dans: Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006. Consulté le 16 août 2022. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501202/>
34. Hale TW. Hale's Medications & Mothers' Milk : A Manual of Lactational Pharmacology. 19e éd. New York : Springer Publishing Company, LLC; 2021.
35. Jansson LM, Spencer N, McConnell K, et al. Maternal Buprenorphine Maintenance and Lactation. *J Hum Lact.* 2016;32(4):675-81.
36. Dorey A, et al. 2019. Possible buprenorphine toxicity in a breastfeeding neonate. *Clin Toxicol.* 57:889-890.



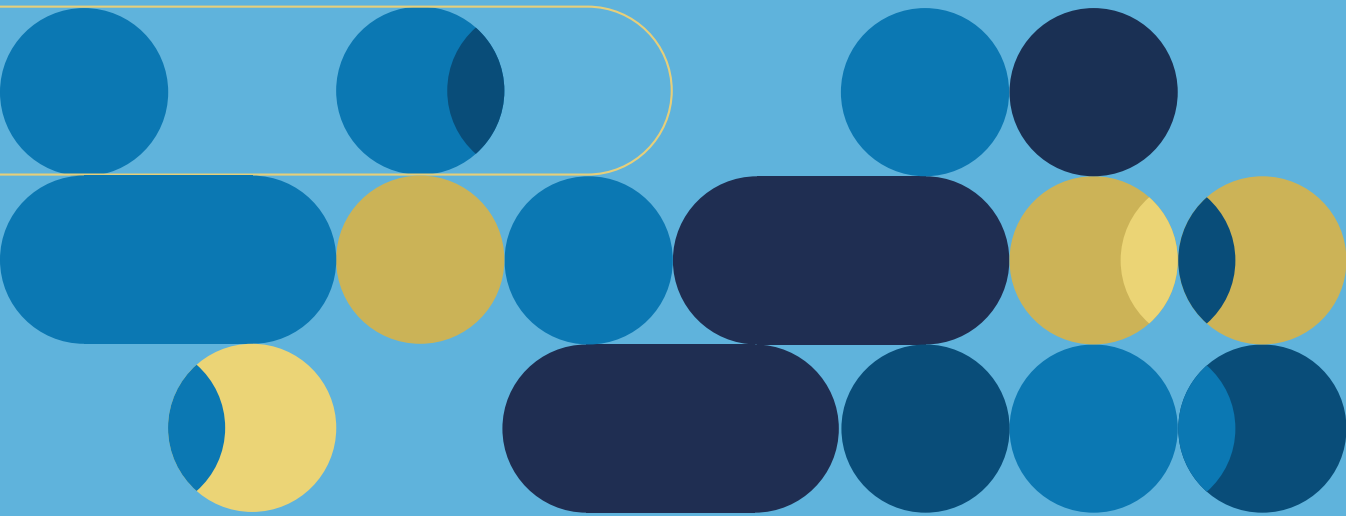
Une production de l'Équipe de soutien clinique
et organisationnel en dépendance et itinérance
du CIUSSS Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal,
avec la précieuse collaboration de :

Santé Canada
Ministère de la Santé et des Services sociaux

Mentions spéciales

« Les vues exprimées ici ne reflètent pas nécessairement celles de Santé Canada. »

« Les vues exprimées ici ne reflètent pas nécessairement celles du ministère de la Santé et des Services sociaux. »



**Centre intégré
universitaire de santé
et de services sociaux
du Centre-Sud-
de-l'Île-de-Montréal**

Québec 