

**L'EFFICACITÉ ET LA SÉCURITÉ DE
LA NALTREXONE LONGUE ACTION
INJECTABLE DANS LA
PRÉVENTION DES RECHUTES CHEZ
LES PATIENTS AYANT UN TROUBLE
D'USAGE AUX OPIOÏDES**

PROJET ÉRUDITION 2021 – CUMF SAINT-EUSTACHE

PRÉSENTÉ PAR CHARLOTTE LEROY

SUPERVISEUR : DR. LEBLANC ET DR. NGUYEN



TABLE DES MATIÈRES

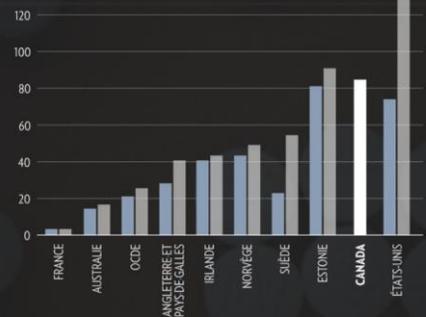
- Contexte
- Problématique
- Bref rappels cliniques
- PICO
- Méthodologie
- Résultats
- Discussion
- Impact clinique / application à la pratique
- Conclusion



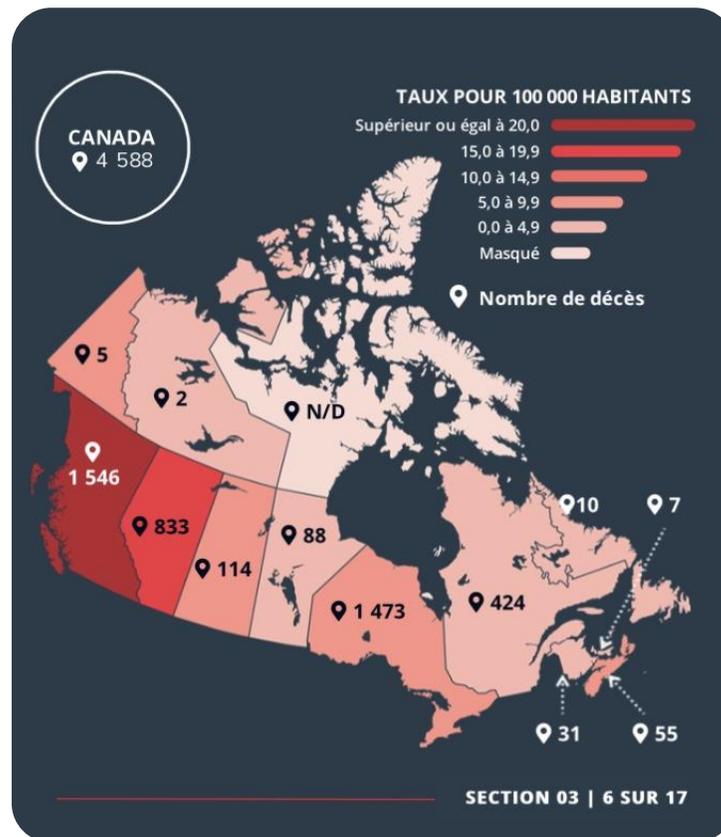
AUGMENTATION DU NOMBRE DE MORTS LIÉES AUX OPIOÏDES

Nombre de morts par million d'habitants

■ 2011 ■ 2016



Source : Observatoire européen des drogues et des toxicomanies et OCDE (2019)



<https://sante-infobase.canada.ca/mefaits-associes-aux-substances/opioides-stimulants/cartes>

CONTEXTE

- Épidémie de surdosage et décès reliés à la consommation d'opioïdes
- Nouvelle classe de consommateur
- Canada : 2e rang mondial
- Enjeu de santé publique
- Responsabilités professionnelles

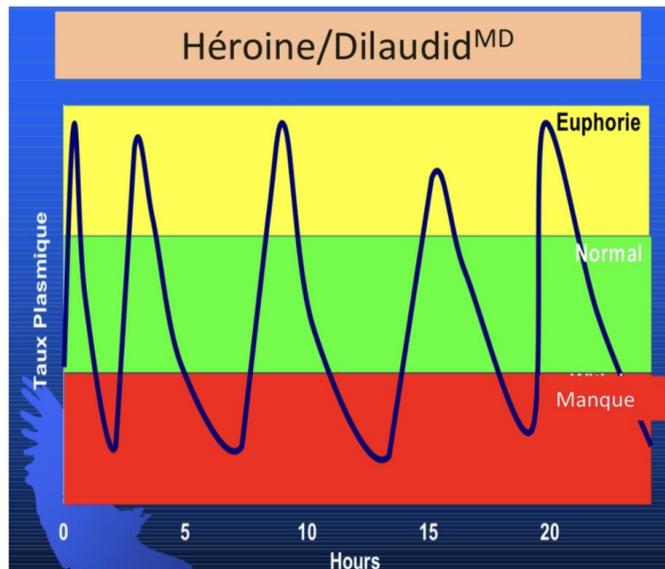
<https://www.lapresse.ca/actualites/sante/2019-05-17/crise-des-opioides-le-canada-au-deuxieme-rang-des-pays-les-plus-touchees>

PROBLÉMATIQUE

- TROUBLE USAGE OPIOIDES (TUO) = MALADIE CHRONIQUE
- RISQUE RECHUTE ÉLEVÉ
- AUGMENTATION MORTALITÉ PAR OVERDOSE
- SEVRAGE NON-RECOMMANDÉ
- TAO
- RISQUE D'ÉCHEC À L'INDUCTION
- DIMINUTION DES MÉFAITS
- ACCESSIBILITÉ
- ENJEU 1^{ÈRE} LIGNE

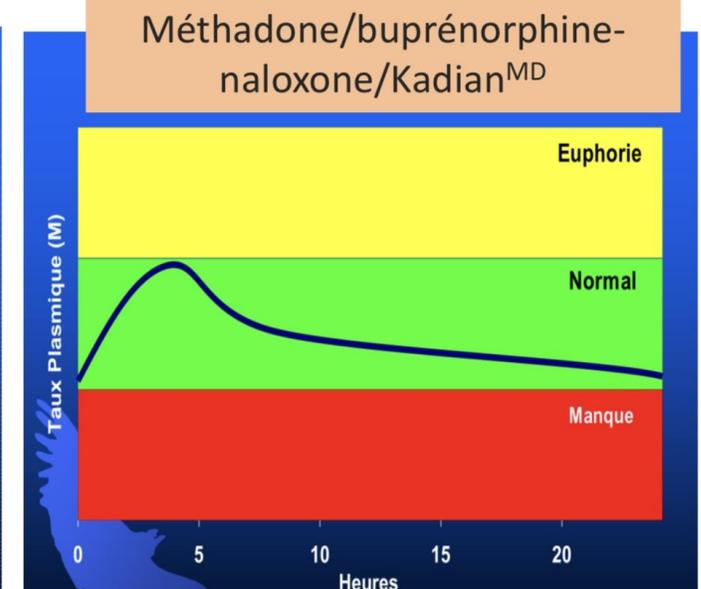
Traitement par agonistes opioïdes (TAO)

Opiïdes courte action



Source : DOLE, V.P. et NYSWANDER, M.E., *Pharmacological Treatment of Narcotic Addiction (The Eight Nartan B. Memorial Award Lecture)*, NIDA, 1982.

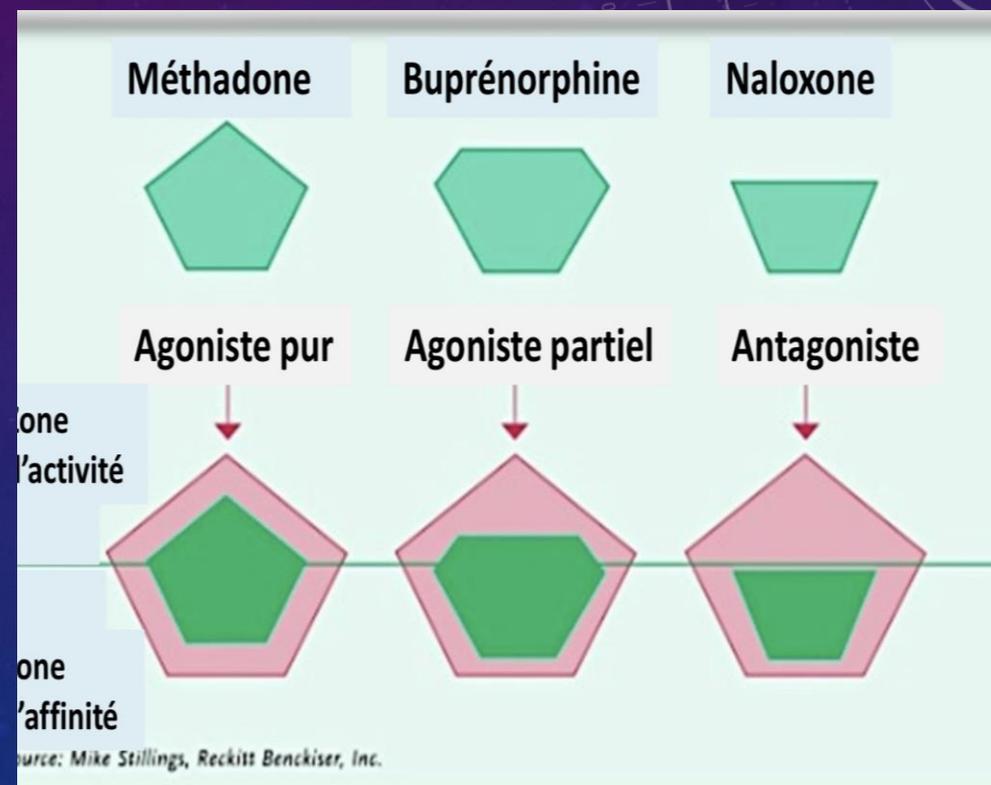
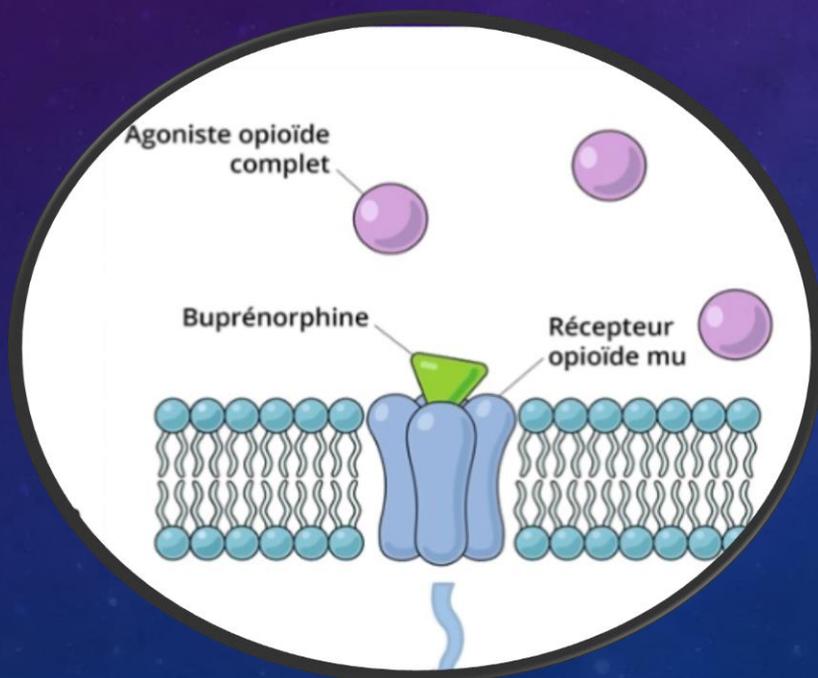
Opiïdes longue action



Source : DOLE, V.P. et NYSWANDER, M.E., *Pharmacological Treatment of Narcotic Addiction (The Eight Nartan B. Memorial Award Lecture)*, NIDA, 1982.

TYPES DE RÉCEPTEURS

Récepteurs opioïdes	Mu (morphine)
Analgésie	+++
Dépression respiratoire	+++
Euphorie	+++
Dépendance	+++



AVANTAGES / INCONVÉNIENTS DES TAO

MÉTHADONE



Sécuritaire grossesse

- Prescripteur certifié / Législation
- Surveillance die



- Addictif
- + effet 2nd graves
- + risque surdose et mortalité
- + interactions avec rx
- Long à ajuster
- Augmentation QTc



Coûteux



- Meilleure fidélisation au tx
- Bonne gestion dlr
- Meilleur contrôle sx sevrage

SUBOXONE



Non-Sécuritaire grossesse

- Facile à prescrire
- Pas de surveillance
- Autonomie du patient



- + sx sevrage
- Rétention au tx difficile



- Sécuritaire si mésusage / effet plafond
- Moins addictif
- + facile usage
- Posologie + souple et facile à ajuster

POURQUOI L'ÉTUDE DE LA NALTREXONE INJECTABLE

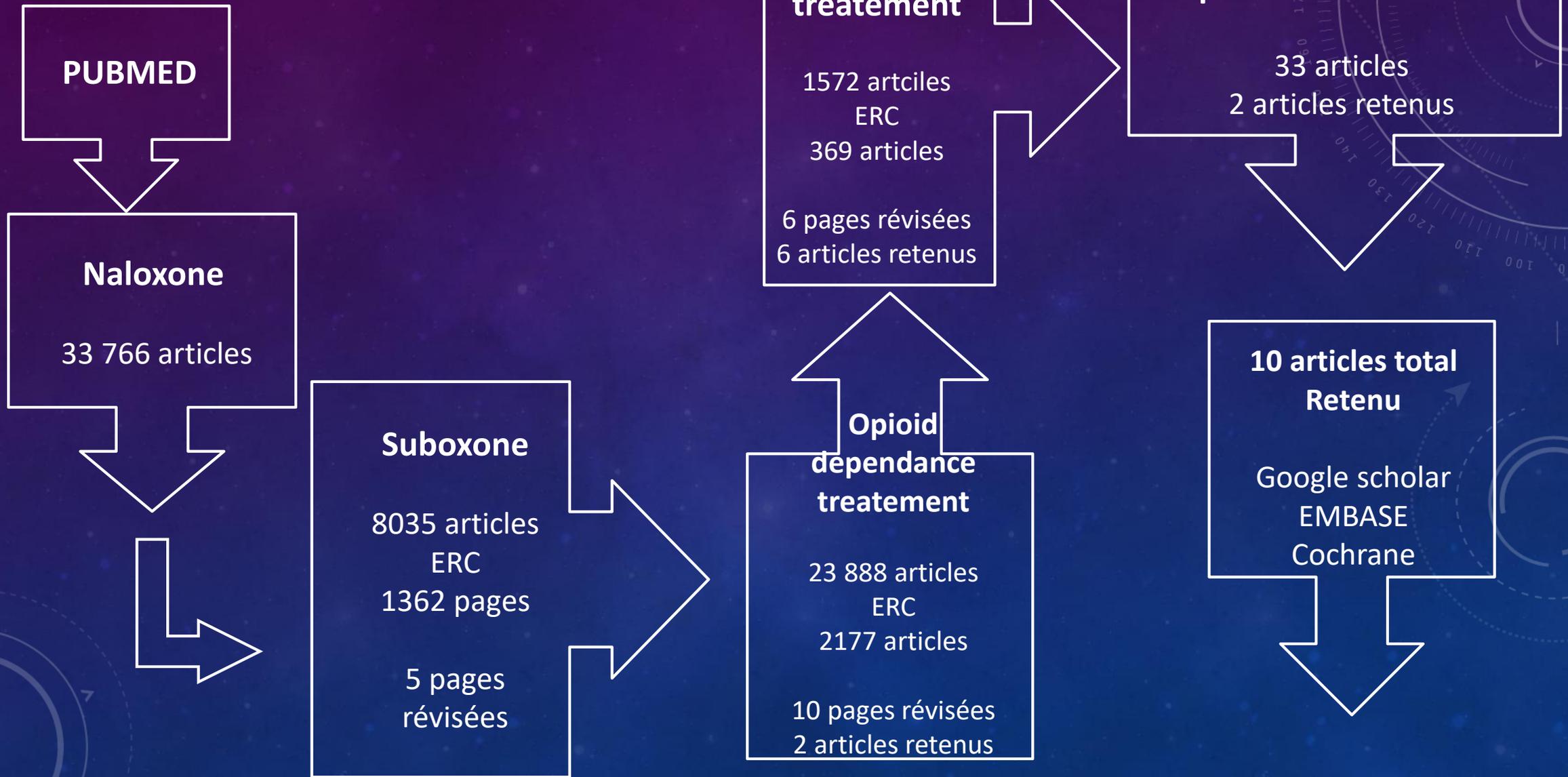
- Antagoniste pur récepteurs mu
- Naltrexone orale 
- Tx TLU ROH
- Forme injectable
- *** NON-AUTORISÉ AU CANADA
(mais USA oui)

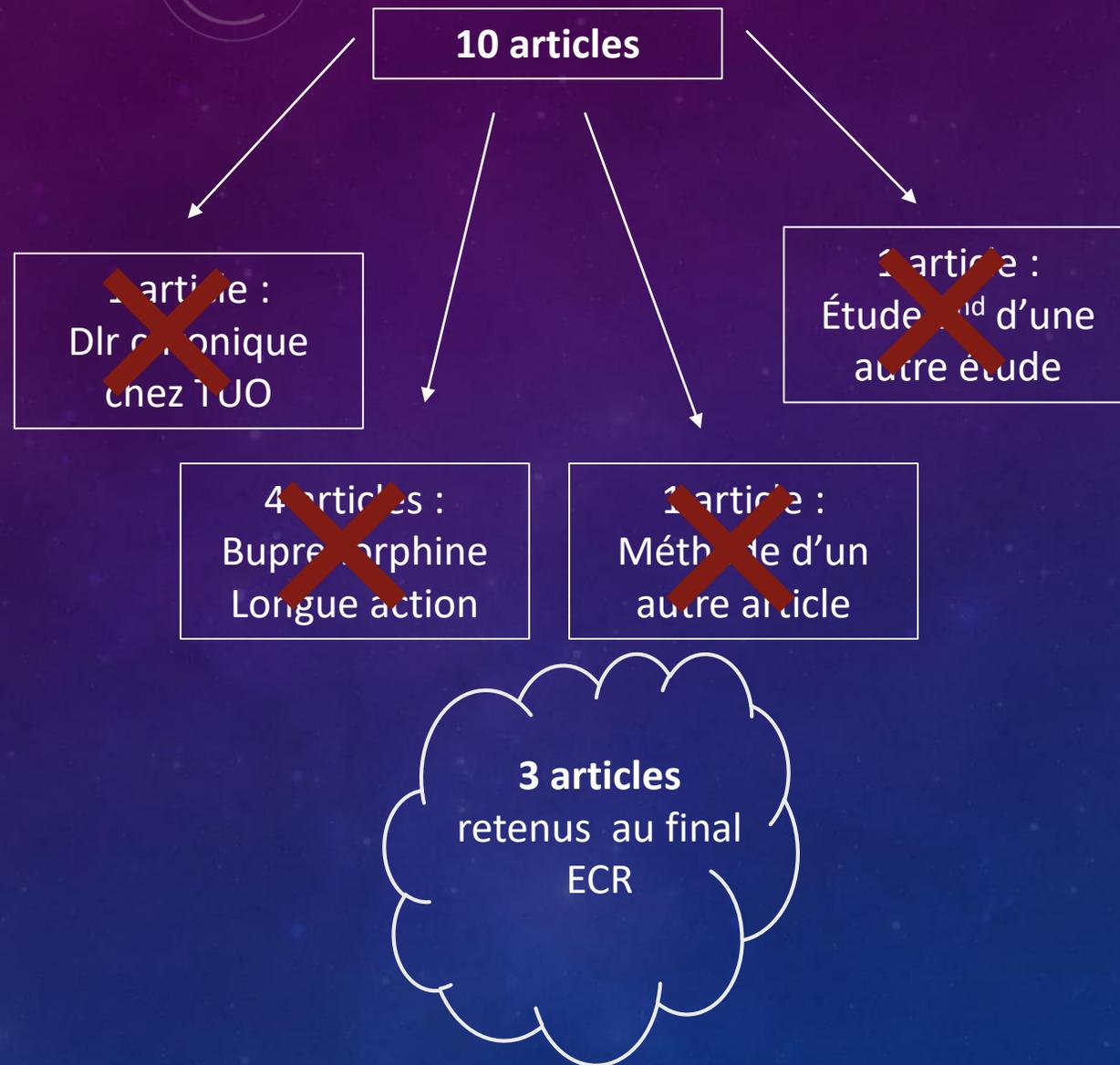


QUESTION PICO

- Est-ce que l'utilisation de naltrexone à libération prolongée en injection est aussi efficace et sécuritaire que la buprenorphine-naloxone, traitement actuel, dans la prévention de rechute chez les patients ayant une dépendance aux opioïdes ?

MÉTHODE





RÉSULTATS

Article 1 – gr. Intention de tx	XR-NTX	BUP-NX	Signification statistique
Induction complétée de la médication	204 (72%)	270 (94 %)	OR : 0,16 IC à 95% (0,09-0,28) P < 0,0001
Rechute (sem 3-24)	185 (65%)	163 (57%)	OR : 1,44 IC à 95% (1,02-2,01) P = 0,036
Période d'abstinence (sem 3-24)	8,4	14,4	HR : 1,36 IC à 95 % (1,10-1,68) P = 0,004

Article 2 –per-protocole	XR-NTX	BUP-NX	Signification statistique
Rechute (sem 3-24)	106/204 (52%)	150/270 (56%)	OR : 0,87 IC à 95% (0,6 – 1,25) P = 0,44
Période d'abstinence (sem 3-24)	20,4	15,2	HR : 0,92 IC à 95 % (0,71-1,18) P = 0,49

Article 2	Nombre de sem.	XR-NTX	BUP-NX	Signification statistique
Nombre de jours d'utilisation d'héroïne	Sem 4	0,8	3,7	IC à 95% (-4,9 à -1,5) P < 0,001
	Sem 8	0,8	4,4	
	Sem 12	1	4,1	
Nombre de jours d'utilisation d'autres drogues opioïdes illicites	Sem 4	1,2	4,2	IC à 95 % (- 4,6 à - 0,9) P < 0,001
	Sem 8	1,8	4	
	Sem 12	2	4,4	
Satisfaction avec le tx (Échelle de 0-10)	Sem 4	8,3	2,8	
	Sem 8			
	Sem 12			

Article 3	XR-NTX	BUP-NX	Signification statistique
Désintoxication réussie	55 (56,1 %)	24 (46,2%)	P : 0,001
Induction réussie	55 (56,1%)	17 (32,7%)	P : 0,010
1 ^{ère} injection de XR-NTX réussie (n=72)	49 (89,1%)	14 (82,4%)	P : 0,012
2 ^e injection XR-NTX réussie à semaine 5 (n=63)	49 (50%)	14 (26,9%)	P : 0,012
2 sem. D'abstinence après injection XR-NTX (Durant sem 4 et 5)	43 (78,2%)	15 (88,2%)	

Perte au suivi	XR-NTX	BUP-NX
Article 1	28%	6%
Article 2	19%	29%
Article 3	50%	73%

Étude	Type de traitement	Effets 2 nd	Effets 2 nd sévère	Overdose	Fatal overdose
#1	XR-NTX	111 (54%)	29 (14%)	15	2
	BUP-NX	141 (52 %)	29 (11%)	8	3
#2	XR-NTX	43 (60,6%)	6 (8,5%)	1	0
	BUP-NX	22 (30,6%)	3 (4,2%)		
#3	XR – NTX	30 (55,6%)	2*	0	0
	BUP-NX	13 (76,5%)			

DISCUSSION – ARTICLE 1

- Étude américaine, adulte, entre 2014 et 2016
- ÉTUDE DE NON-INFÉRIORITÉ, non à l'aveugle
- But : comparer efficacité et sécurité

FORCES

- validité externe
- Sécurité patient
- Réduction risque overdose / tx long terme
- Bonne Puissance
- Profil sécurité et tolérance similaire

FAIBLESSES

- Perte au suivi
- Induction difficile
- Protocole désintoxication non-uniforme
- Environnement contrôlé
- Validité interne
- Biais de sélection
- ++ critères exclusion
- Posologie BUP-NX ne respecte pas lignes directrices QC

DISCUSSION – ARTICLE 2

- Étude norvégienne, entre 2012 et 2015
- ÉTUDE DE NON-INFÉRIORITÉ, Non à l'aveugle
- BUT : comparer période abstinence, # jour de rechute et satisfaction

FORCES

- Étude Héroïne séparé des autres opioïdes
- Bonne validité externe
- Moins critères exclusion (inclus milieu carcéral)
- Sécurité patient
- Réduction risque overdose / tx long terme
- Meilleure satisfaction au tx
- Infos sur autres TLU

FAIBLESSES

- Étude courte durée
- Biais sélection
- Diminution validité interne
- Double effets 2nd pas rapportés
- Manque de puissance
- ++ perte au suivi

DISCUSSION – ARTICLE 3

- Étude américaine, 2016
- BUT : comparer induction XR-NTX avec tx induction suboxone en dose décroissante vs naltrexone orale en dose croissante

FORCES

- Tentative de trouver solution pour induction difficile
- Désintoxication externe
- Sécurité patient
- Validité externe

FAIBLESSES

- Étude courte durée
- Exclusion de pt ayant déjà fait une overdose
- Faible puissance
- ++ perte au suivi
- + effets 2nd avec XR-NTX
- Conclusion différente des auteurs

CONCLUSION

- Échec XR-NTX à démontrer non-infériorité par rapport à BUP-NX dans la prévention des rechutes chez les personnes ayant un TUO
- Confirmation de l'efficacité et sécurité de la BUP-NX
- Article 1 : échec / article 2 et 3 : réussite
- Prochaines études :
 - augmentation échantillon / étude + longue
 - Nouvelle technique d'induction
 - Autres molécules à considérer
- Potentiel tx avec TLU ROH

REMERCIEMENTS DR. LEBLANC et DR. NGUYEN POUR LEUR PRÉCIEUSE AIDE

BIBLIOGRAPHIE

- Barbeau, D., (2016-2017). Quand ça dérape, le trouble de l'usage des opioïdes. Le Médecin du Québec. [En ligne]. Consulté le 11 mai 2021. <https://lemedecinquebec.org/archives/2016/11/5-quand-ca-derape-le-trouble-de-l-usage-des-opioides/>
- Bérubé, N. (2021). Crise des opioïdes : le Canada au deuxième rang des pays les plus touchés. La Presse. [En ligne]. Consulté le 11 mai 2021. <https://www.lapresse.ca/actualites/sante/2019-05-17/crise-des-opioides-le-canada-au-deuxieme-rang-des-pays-les-plus-touchees>
- Centre canadien sur les dépendances et l'usage de substances. (2021). Ressources (opioïdes). [En ligne]. Consulté le 11 mai 2021. <https://www.ccsa.ca/fr/ressources-opioides>
- CMAJ March 05, 2018 190 (9) E247-E257; DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.170958>
- Crise des opioïdes : un trimestre meurtrier en pleine pandémie. (2020). Dans la section santé de Radio-Canada. <https://i.radio-canada.ca/nouvelle/1758264/crise-opioides-covid-bilan-morts>
- CRISM-ICRAS. (2021). Lignes Directrices Nationales de l'ICRAS sur la Prise en Charge Clinique du Trouble lié à l'usage d'opioïdes. [En ligne]. Consulté le 11 mai 2021. https://crism.ca/wp-content/uploads/2018/03/CRISM_NationalGuideline_OUD-FRENCH.pdf
- Formation à la prise en charge de la douleur, à la gestion des opioïdes et aux troubles de l'usage d'une substance fondée sur les meilleures données probantes et destinée à la prochaine génération de médecins canadiens. (2020). Consulté dans le module introduction, section 3. opioids.afmc.ca
- Gormley, A., Laventure, M. (2013). Intervenir auprès d'adultes dépendants en rechute : point de vue de l'utilisateur et de l'intervenant. Drogue-santé-société. Volume 11. No 2. [En ligne]. Consulté le 11 mai 2021. <https://drogues-sante-societe.ca/intervenir-aupres-dadultes-dependants-en-rechute/>
- Gouvernement du Canada. (2021). Méfaits associés aux opioïdes et aux stimulants au Canada. [En ligne]. Consulté le 11 mai 2021. <https://sante-infobase.canada.ca/mefaits-associes-aux-substances/opioides-stimulants/cartes>
- Guide québécois d'amélioration des pratiques sur la prise en charge du trouble lié à l'utilisation des opioïdes (TUO). Rapport rédigé par Goyer, Hudon et al.. Montréal, QC : IUD; année 2020, 96 p.

- Howlett, K., Crise des opioïdes au Canada (2020). Dans *l'Encyclopédie Canadienne*. Repéré à <https://www.thecanadianencyclopedia.ca/fr/article/canadas-opioid-crisis>
- Kahan, M., Wilson, L., Mailis-Gagnon, A., & Srivastava, A. (2011). Lignes directrices canadiennes sur l'utilisation sécuritaire et efficace des opioïdes pour la douleur chronique non cancéreuse: Résumé clinique pour les médecins de famille. Partie 2: populations particulières. *Canadian Family Physician*, 57(11), e419–e428.
- Kunøe, N., Opheim, A., Solli, K. K., Gaulen, Z., Sharma-Haase, K., Latif, Z. E., & Tanum, L. (2016). Design of a randomized controlled trial of extended-release naltrexone versus daily buprenorphine-naloxone for opioid dependence in Norway (NTX-SBX). *BMC pharmacology & toxicology*, 17(1), 18. <https://doi.org/10.1186/s40360-016-0061-1>
- Lee JD, Nunes EV Jr, Novo P, Bachrach K, Bailey GL, Bhatt S, Farkas S, Fishman M, Gauthier P, Hodgkins CC, King J, Lindblad R, Liu D, Matthews AG, May J, Peavy KM, Ross S, Salazar D, Schkolnik P, Shmueli-Blumberg D, Stablein D, Subramaniam G, Rotrosen J. Comparative effectiveness of extended-release naltrexone versus buprenorphine-naloxone for opioid relapse prevention (X:BOT): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018 Jan 27;391(10118):309-318. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32812-X. Epub 2017 Nov 14. PMID: 29150198; PMCID: PMC5806119.
- Beauchemin-Nadeau, M-E., de Montigny, C. (Avril 2021). Médecine des Toxicomanie. Présentation Power-Point dans le cadre de la journée académique offert par l'Université de Montréal.
- Shiab, N., Julien M., Lamontagne, F., Salcido, S., Guimaraes, A., St-Laurent, M. et Blanchette Pelletier, D. (2021). Évolution de la COVID-19. Radio-Canada. [En ligne]. Consulté le 11 mai 2021. <https://ici.radio-canada.ca/info/2020/coronavirus-covid-19-pandemie-cas-carte-maladie-symptomes-propagation/>
- Sullivan M, Bisaga A, Pavlicova M, Choi CJ, Mishlen K, Carpenter KM, Levin FR, Dakwar E, Mariani JJ, Nunes EV. Long-Acting Injectable Naltrexone Induction: A Randomized Trial of Outpatient Opioid Detoxification With Naltrexone Versus Buprenorphine. *Am J Psychiatry*. 2017 May 1;174(5):459-467. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16050548. Epub 2017 Jan 10. PMID: 28068780; PMCID: PMC5411308.
- Tanum L, Solli KK, Latif ZE, Benth JS, Opheim A, Sharma-Haase K, Krajci P, Kunøe N. Effectiveness of Injectable Extended-Release Naltrexone vs Daily Buprenorphine-Naloxone for Opioid Dependence: A Randomized Clinical Noninferiority Trial. *JAMA Psychiatry*. 2017 Dec 1;74(12):1197-1205. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.3206. Erratum in: *JAMA Psychiatry*. 2018 Mar 14;75(5):530. PMID: 29049469; PMCID: PMC6583381.