

Traiter le trouble d'usage aux opioïdes en grossesse : où en sommes-nous?

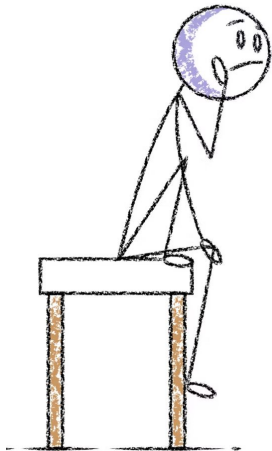
Anne Claire Desaulniers-Simon (R2)
UMF Verdun

2 juin 2023



L'idée derrière le projet

- ❖ Patiente vivant avec un trouble d'usage aux opioïdes (TUO)
- ❖ Stable sous implant de buprénorphine
- ❖ Désir de conception et tombe enceinte



Que faire?

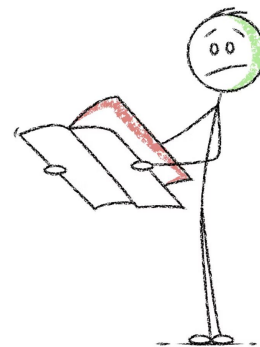
- ❖ Traitement actuel sécuritaire?
- ❖ Risques/bénéfices de modifier un traitement qui fonctionne chez patiente plus vulnérable?



Un problème sous-estimé

Dans la population générale :

- ❖ 30% des Canadiens ont consommé des opioïdes de manière illicite en 2020 ⁽⁴⁾



Chez les femmes enceintes :

- ❖ **Augmentation proportionnelle** du nombre de grossesses selon l'augmentation de la consommation d'opioïdes ⁽⁴⁾
- ❖ En 2014, 6.5 accouchements/1000 aux États-Unis ont été touchés par le TUO (augmentation de 400% depuis 1995) ⁽¹³⁾



TUO et grossesse

Risques associés à l'exposition aux opioïdes *in utero* (3) :

- ❖ Avortements spontanés et mort *in utero*
- ❖ Prématurité
- ❖ Retard de croissance intra-utérin (RCIU)
- ❖ Petit poids de naissance
- ❖ **Syndrome d'abstinence néonatal (NAS)**
 - Dx clinique basé sur la présence de sx de sevrage dans les premiers jours
 - Nécessite un tx avec opioïdes selon la sévérité (6)

+ risques inhérents à la consommation (infections, surdoses, insécurité, etc)

= visites médicales plus fréquentes et séjours hospitaliers plus longs



Traitement du TUO ⁽⁵⁾

Méthadone

- ❖ Agoniste pur (récepteurs mu) ⁽¹⁾
- ❖ Risque plus élevé de surdoses, détournement, mésusage
- ❖ Habituellement pour TUO sévères
- ❖ Forme PO
- ❖ Récupération quotidienne en pharmacie

Buprénorphine

- ❖ Agoniste partiel (récepteurs mu) ⁽¹⁾
- ❖ Au Canada, seulement approuvé en association avec naloxone
 - Induction de sevrage possible
- ❖ Traitement de 1^{ère} intention
- ❖ Plusieurs voies d'administrations
- ❖ Plus de latitude

En grossesse : **#1 = méthadone** (innocuité mieux documentée) ⁽¹⁰⁾



Un peu d'histoire

2010 : MOTHER trial ⁽⁷⁾

- ❖ Seul essai clinique randomisé à ce sujet (n = 175)
- ❖ **Diminution de l'incidence et de la sévérité du NAS** dans le groupe exposé à la buprénorphine (VS méthadone)
- ❖ Plusieurs limites reprochées à l'étude

2017 : modifications des lignes directrices de la SOGC ⁽¹¹⁾

- ❖ Buprénorphine considéré comme un traitement acceptable du TUO

2020 : revue Cochrane ⁽⁸⁾

- ❖ Probable équivalence entre méthadone et buprénorphine
- ❖ Études supplémentaires nécessaires



PICO



P : femmes enceintes avec TUO

I : utilisation de la buprénorphine

C : utilisation de méthadone

O : incidence du NAS et des autres complications obstétricales (RCIU, prématurité, etc.)



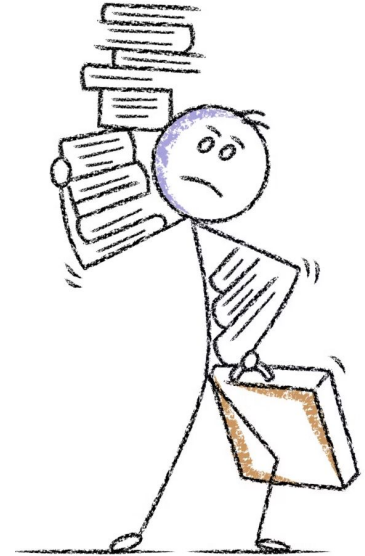
Méthodologie





Méthodologie

- 506 articles repérés dans Medline et Embase
 - MeSH : « *pregnancy* », « *opioid use disorder* », « *methadone* », « *buprenorphine* »
 - Exclusion : articles parus avant 2015, autre langue que français/anglais, autre devis qu'une étude de cohorte
- 35 *abstracts* analysés pour inclusion
 - Exclusion : articles ne comparant pas la buprénorphine à la méthadone ou ne mentionnant pas le NAS
- 11 textes intégraux analysés
 - Exclusion : articles avec $n < 250$ et parus avant 2020
- 3 articles sélectionnés





Résultats



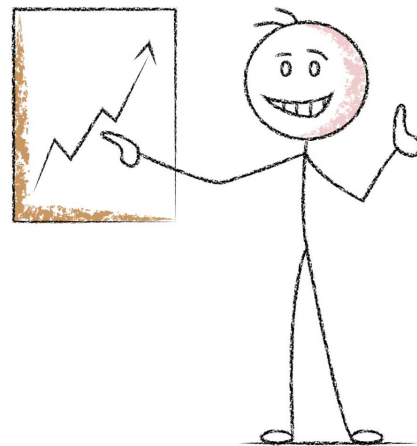
Étude #1 (Suarez, 2022)	Étude #2 (Petrich, 2022)	Étude #3 (Staszewski, 2020)
Étude de cohorte rétrospective, multicentrique, États-Unis	Étude de cohorte rétrospective, unicentrique, États-Unis (Ohio)	Étude de cohorte rétrospective, unicentrique, États-Unis (NY)
n = 31 419 via base de données <i>Medicaid</i>	n = 588 suivi et accouchement à leur H	n = 260 suivi et accouchement à leur H
Exclusion si : <ul style="list-style-type: none"> ✓ Anomalies chromosomiques ✓ Exposition à tératogène ✓ Exposition à autres drogues ✓ Mortinaissance 	Exclusion si : <ul style="list-style-type: none"> ✓ < 3 visites prénatales ✓ Accouchement dans un autre hôpital 	Exclusion si : <ul style="list-style-type: none"> ✓ Naissance < 37 semaines ✓ Accouchement dans un autre hôpital ✓ Grossesse multiple ✓ Anomalie foetale
Utilisation de la buprénorphine par rapport à la méthadone sur l'incidence du NAS	Utilisation de la méthadone par rapport à la buprénorphine (+naloxone sur l'incidence du NAS)	Utilisation de la buprénorphine par rapport à la méthadone sur l'incidence du NAS

Étude #1 (Suarez, 2022)	Étude #2 (Petrich, 2022)	Étude #3 (Staszewski, 2020)
Groupe sous buprénorphine : ✓ + ROH ✓ + tabac ✓ + médicaments psychoactifs ✓ + trouble anxio-dépressifs	Groupe sous buprénorphine : ✓ + antidépresseurs ✓ + marijuana Groupe sous méthadone : ✓ suivi prénatal + précoce (début à 15 sem VS 17 sem)	Groupe sous buprénorphine : ✓ + médicaments psychoactifs
Contrôle pour >200 covariables	Contrôle pour âge gestationnel et autres covariables (?)	Contrôle pour >20 covariables
✓ Différences standardisées ✓ Scores de propension ✓ Régression binominale ✓ Régression log-binominale ✓ Analyses de sensibilité ✓ Évaluation de l'e-value	✓ Chi carré ✓ T-test ✓ U de Mann-Whitney ✓ Régression binominale ✓ Régression linéaire	✓ T-test ✓ U de Mann-Whitney ✓ Régression logistique

Résumé des résultats principaux

❖ Résultats statistiquement significatifs

- Étude #1 : groupe exposé à la **buprénorphine**
 - Réduction du risque de NAS de 27%
- Étude #2 : groupe exposé à la **méthadone**
 - Augmentation du risque de NAS de 300%
- Étude #3 : groupe exposé à la **buprénorphine**
 - Incidence du NAS idem (97% vs 92.5%)
 - Diminution de sa sévérité :
 - -3 jours de séjour hospitalier moyen
 - diminution du risque d'avoir besoin d'un traitement de 50%



❖ Résultats aussi statistiquement significatifs pour les autres issues (RCIU, petit poids de naissance, prématurité)

Étude #1 (Suarez, 2022)	Étude #2 (Petrich, 2022)	Étude #3 (Staszewski, 2020)
<p>Différence significative dans le groupe exposé à la buprénorphine pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ NAS <ul style="list-style-type: none"> ○RR = 0.73 ○incidence 69% VS 52% ✓ Prématurité <ul style="list-style-type: none"> ○RR = 0.58 ✓ RCIU <ul style="list-style-type: none"> ○RR = 0.72 ✓ Petit poids de naissance <ul style="list-style-type: none"> ○RR = 0.56 	<p>Différence significative dans le groupe exposé à la méthadone pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ NAS requérant traitement <ul style="list-style-type: none"> ○OR = 3.46 ✓ NAS requérant > 1 opioïde <ul style="list-style-type: none"> ○OR = 6.32 ✓ Durée de traitement du NAS <ul style="list-style-type: none"> ○OR = -2.31 ✓ RCIU <ul style="list-style-type: none"> ○OR = 1.73 	<p>Différence significative dans le groupe exposé à la buprénorphine pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Petit poids de naissance <ul style="list-style-type: none"> ○11.4% (M) et 2.5% (B) ✓ Durée d'hospitalisation <ul style="list-style-type: none"> ○11.4 jrs (M) et 8.2 jrs (B) ✓ Séjour hospitalier > 7 jours <ul style="list-style-type: none"> ○38.6% (M) et 22.5% (B) ✓ Séjour hospitalier > 10 jours <ul style="list-style-type: none"> ○30.7% (M) et 16.6% (B) ✓ Traitement avec morphine <ul style="list-style-type: none"> ○44.6% (M) et 24.2% (B) <p>Incidence du NAS similaire dans les 2 groupes : 97% (M) et 92.5% (B), p = 0.08.</p>



Discussion





Étude #1 (14)

- ❖ La plus importante (n = 31 419)
- ❖ Qualité des analyses statistiques et de la validité interne
 - « Pseudo-randomisation » : groupes jugés équivalents
 - Contrôle de > 200 facteurs de confusion
 - *E-value* : très faible probabilité que des facteurs de confusion significatifs aient été oubliés
 - Reproductibilité des résultats lors des analyses de sensibilité
 - Biais de sélection en excluant les mortinaissances?
- ❖ Excellente validité externe
 - Pluralité de contextes



Étude #2 (9)

- ❖ Validité interne acceptable
 - Covariables contrôlées?
 - Biais de sélection (exclusion des femmes avec < 3 visites prénatales)?
- ❖ Validité externe difficile à établir
 - Clinique spécialisée : critères pour y être référée?
 - Suivi médical hebdomadaire et professionnels accessibles sur demande : peu réaliste

Étude #3 (12)

- ❖ Intéressante car mesures des indices de sévérité du NAS
- ❖ Bonne validité interne
 - Plusieurs dizaines de covariables contrôlées
- ❖ Meilleure validité externe que l'étude #2
 - Accouchements dans un seul hôpital mais suivis faits dans plusieurs cliniques = plusieurs contextes

Un seul hic...

Aucune donnée sur les doses de méthadone ou de buprénorphine utilisées!

- ❖ Équivalents morphiniques plus élevés dans les groupes exposés à la méthadone?
- ❖ Résultats explicables par effet de dose?

Bémol : $\frac{2}{3}$ études présentent l'utilisation de buprénorphine sans naloxone (non-approuvé au Canada), pouvant aussi être utilisé dans les cas de TUO sévères.





Globalement

Résultats **cliniquement significatifs** :

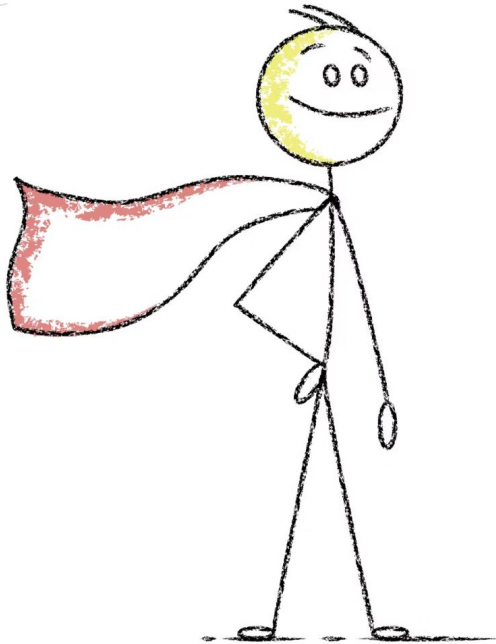
- ❖ Homogénéité parmi les 3 études
- ❖ En accord avec la littérature déjà existante (7)
- ❖ Concordant avec guides pratiques destinés à la population non enceinte (5)
- ❖ Associés à
 - Diminution des coûts pour le système de santé
 - Diminution de l'anxiété et de la culpabilité chez les parents
- ❖ Supportent l'utilisation d'un médicament avec (10) :
 - Moins d'interactions médicamenteuses
 - Moins d'effets secondaires (notamment cardiovasculaires)
 - Meilleure qualité de vie pour les patients



Conclusion



Conclusion



Burpénorphine en grossesse =
minimalement sécuritaire,
sinon souhaitable



Conclusion

La suite :

- ❖ Essais cliniques randomisés
- ❖ Comparaison entre buprénorphine et buprénorphine/naloxone
- ❖ Comparaison entre les différents modes d'administration de la buprénorphine

Le meilleur traitement du TUD est celui correspondant aux besoins du patient.



Références

(1) Beaulieu, Pierre, Frédéric D'Aragon, Jean Bussi eres, et Benoît Plaud. 2020. *Précis d'anesthésie et de réanimation*. Montréal: Les Presses de l'Université de Montréal.

(2) Chang, Grace. 2023. *Substance use during pregnancy: Overview of selected drugs*. avril. Accès le mai 22, 2023.
https://www.uptodate.com/contents/substance-use-during-pregnancy-overview-of-selecteddrugs?search=risksofopioiduseduringpregnancy&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H4255449384.

(3) Collège des médecins du Québec. 2020. «Le traitement du trouble lié à l'utilisation des opio ides.» février. Accès le 04 28, 2023.
<http://www.cmq.org/publications-pdf/p-1-2020-03-20-fr-le-traitement-du-trouble-lie-a-l-utilisation-d-opioides-tuo.pdf>.

(4) Green, Courtney, et Jocelyn Cook. 2021. «Chronic Pain, Opioid Use Disorder, and Opioid Use in Females Throughout the Lifespan .» Association of Faculties of Medicine of Canada.

(5) Institut National d'Excellence en Santé et Services Sociaux. 2021. *Efficacité et innocuité de la buprénorphine et de la méthadone dans le traitement du trouble lié à l'usage d'opio ides*. Québec: INESSS.

(6) Jansson, Lauren. 2023. *Prenatal substance exposure and neonatal abstinence syndrome (NAS): Management and outcomes*. avril. Accès le mai 20, 2023.
<https://www.uptodate.com/contents/prenatal-substance-exposure-and-neonatal-abstinence-syndrome-nas-management-and-outcomes#H1142463625>.

(7) Jones, Hendr e, Karol Kaltenbach, Sarah Heil, Susan Stine, Mara Coyle, Amelia Arria, Kevin O'Grady, Peter Selby, Peter Martin, et Gabriele Fischer. 2010. «Neonatal abstinence syndrome after Methadone or Buprenorphine Exposure.» *The New England Journal of Medicine* 363.



Références

(8) Minozzi, S, L Amato, S Jahanfar, C Bellisario, M Ferri, et M Davoli. 2020. «Maintenance agonist treatments for opiate-dependent pregnant women (Review).» *Cochrane Library of Systematic Reviews*.

(9) Petrich, Michelle, Megan Battin, Erin Walker, Morgan Brown, et Mahmoud Abdelwahab. 2022. «Comparison of neonatal outcomes in pregnant women undergoing medicated-assisted treatment of opioid use disorder with methadone or buprenorphine/naloxone.» *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 35.

(10) Seligman, Neil, Emily Rosenthal, et Vincenzo Berghella. 2023. *Overview of management of opioid use disorder during pregnancy*. Accès le avril 2023.

https://www.uptodate.com/contents/overview-of-management-of-opioid-use-disorder-during-pregnancy?search=opioid%20disorder%20-pregnancy&source=searchresult&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2083252449.

(11) Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. 2017. «Substance Use in Pregnancy.» *SOGC - Clinical practice Guideline*.

(12) Staszewski, Carla, Diana Garetto, Evan T. Garry, Victoria Ly, Jay A. Davis, et Kimberly Herrera. 2020. «Comparison of buprenorphine and methadone in the management of maternal opioid use disorder in full term pregnancies.» (*Journal of Perinatal Medicine*) 48.

(13) Strain, Eric. 2022. *Opioid use disorder: Epidemiology, pharmacology, clinical manifestations, course, screening, assessment, and diagnosis*. Accès le 04 29, 2023.

https://www.uptodate.com/contents/opioid-use-disorder-epidemiology-pharmacology-clinical-manifestations-course-screening-assessment-and-diagnosis?search=opioid%20disorder&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5#H3560956434.

(14) Suarez, E.A., K.F. Huybrechts, L. Straub, S. Hernandez-Diaz, H.E. Jones, et H.S. Connery. 2022. «Buprenorphine versus Methadone for Opioid Use Disorder in Pregnancy.» *The New England Journal of Medicine* 387.

Questions?

Un merci spécial à Dre Evelyne Trépanier et Mr Jean-Pierre Pellerin
pour leurs judicieux conseils!