

Deuxième exemple d'interventions: l'offre diversifiée des traitements de substitution pour la dépendance aux opioïdes

› Journée thématique: l'Urgence de se préparer pour faire face aux surdoses de drogues

Suzanne Brissette, M.D., MSc



JASP 2017



Conflits d'intérêt

Aucun



JASP 2017



Plan de la présentation

1. Projet OPTIMA
2. Nouvelles lignes directrices
3. Traitement par opioïdes injectables

CANADIAN RESEARCH INITIATIVE IN SUBSTANCE MISUSE INITIATIVE CANADIENNE DE RECHERCHE EN ABUS DE SUBSTANCE



- ▶ **270** chercheurs répartis dans 36 institutions
 - Sciences cliniques (ex. toxicomanie, psychiatrie) sciences fondamentales, méthodologie de la recherche, statistiques, épidémiologie, économie de la santé, organisation des services de santé, etc.
- ▶ **200** utilisateurs de connaissances
- ▶ **4 pôles:**
 - Québec–Maritimes (J Bruneau)
 - Ontario (B Fischer)
 - Prairies (R Lim)
 - Colombie–Britannique (E Wood)



Plan de la présentation

1. Projet OPTIMA
2. Nouvelles lignes directrices
3. Traitement par opioïdes injectables

Projet OPTIMA

“**O**ptimizing patient centered-care: a **P**ragmatic randomized control **T**rial comparing models of care **I**n the **MA**nagement of prescription opioid misuse”

Essai randomisé contrôlé pragmatique de phase IV

Contexte

- ▶ Seulement **10%** des personnes ayant un trouble lié à l'usage d'opioïdes (TUO) ont accès à des tx (Traitement par Agoniste Opioïde = TAO; méthadone ou buprénorphine) à long terme (> 6 mois)
- ▶ La stigmatisation associée à ces tx et la réglementation stricte constituent des barrières à ces tx comparé à la disponibilité relative des opioïdes de prescription (OP)
- ▶ Les TAOs ont été conçus pour les usagers d'héroïne
- ▶ La plupart des études comparant la méthadone à la buprénorphine ont été réalisées dans cette population
- ▶ Peu d'études ont comparé la méthadone et la buprénorphine dans la population des usagers d'OP et dans un contexte de "real world" et selon leur profil d'innocuité

Question de vocabulaire

Attention !

Au Canada, la buprénorphine a été approuvée en combinaison avec la naloxone (Suboxone^{md})

Prise adéquatement (s/l) la naloxone n'est pas absorbée; par contre si injectée...

Objectifs et hypothèses

▶ Objectif principal:

- Comparer l'efficacité réelle de 2 modèles de TAOs pour les personnes utilisant des OPs dans un contexte "real world" de différents types de cliniques au Canada

▶ Hypothèse principale:

- Le TAO avec buprénorphine + attribution souple et rapide de doses non-supervisées sera non-inférieur au TAO standard avec méthadone

Profil d'innocuité méthadone vs buprénorphine

▶ Propriétés pharmacologiques:

La buprénorphine est un **agoniste partiel** (plus haute affinité, mais moindre effet, effet plafond) réduisant le risque de surdose mortelle

▶ Moins d'interactions médicamenteuses significatives avec la buprénorphine-naloxone, par exemple:

- Les effets dépresseurs sur le système nerveux central en association avec la consommation concomitante de benzodiazépines sont plus graves avec la méthadone qu'avec la buprénorphine.
- La méthadone, surtout à dose $\geq 100\text{mg/jour}$, peut prolonger l'intervalle QTc de manière considérable sur le plan clinique, et augmenter le risque de torsades de pointes. La buprénorphine ne provoque pas cet effet.

Objectifs secondaires

Mesurer les différences entre les 2 groupes quant à:

1. Rétention en traitement
2. Profil de sécurité
3. Adhérence à la médication
4. Satisfaction
5. Engagement du patient

Sites régionaux

▶ 7 sites cliniques à travers le Canada

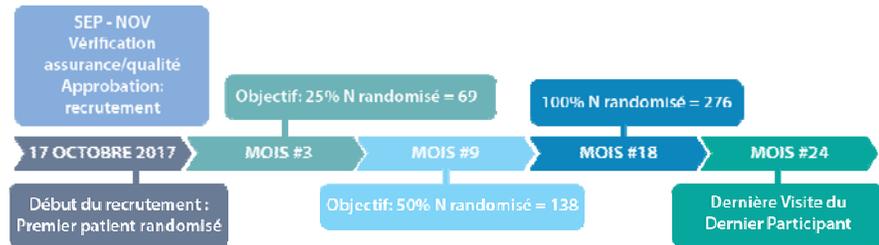


▶ Sites choisis en fonction des caractéristiques suivantes:

1. Dispensent TAOs
2. Médecins ayant l'autorisation de prescrire les TAOs et volontaires à respecter les procédures de l'étude
3. Bassin d'utilisateurs de OPs suffisant pour atteindre les objectifs de recrutement
4. Accès à une (ou des) pharmacie capable de dispenser et superviser la médication sur une base quotidienne

Déroulement de l'étude

- ▶ **Approbation des sites:**
 - Complété: CHUM, Vancouver, Toronto
- ▶ **Recrutement:**
 - Débuté CHUM et Vancouver
- ▶ **Fin de l'étude:**
 - Fin 2019



CRISM National Guideline

for the Clinical Management of

OPIOID USE DISORDER



Méthode

- ▶ Revue systématique de la littérature
- ▶ Processus de consultation et de révision



- ▶ Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)
- ▶ Recommandations limitées aux traitements oraux
- ▶ **Résultat: 11 recommandations MACRO** sur les meilleurs traitements disponibles pour le TAO

Résumé: Comparaison entre la méthadone et la buprénorphine/naloxone

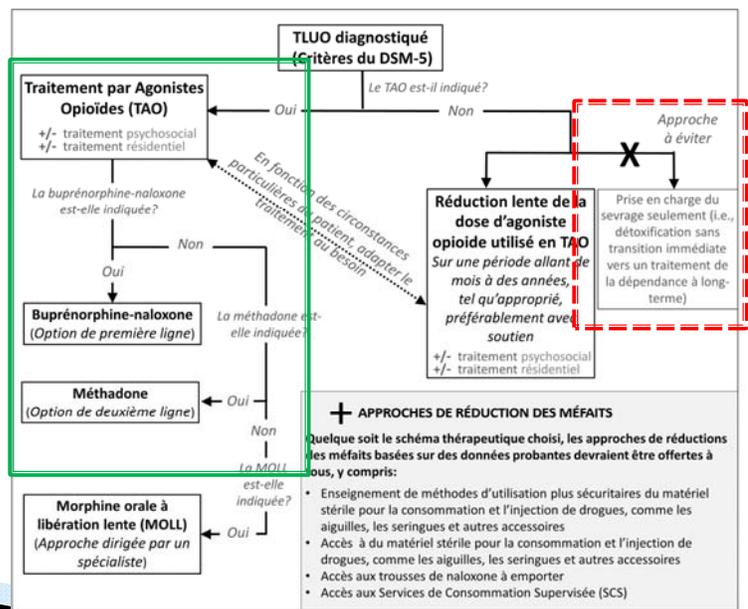
	Méthadone	Buprénorphine-naloxone
Propriétés pharmacologiques (profil d'innocuité, transitions)	Agoniste pur (indice thérapeutique étroit, longue demi-vie d'élimination) Risque de surdose plus élevé en début de traitement Potentiel plus élevé d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables Transition vers buprénorphine-naloxone requiert un sevrage modéré Risque plus élevé pour la santé publique si détournée	Agoniste partiel (haute affinité, demi-vie plus longue) Moins de risque de surdose (effet plafond pour la dépression respiratoire), mais peut être plus difficile à renverser le cas échéant Moins de risque de toxicité/interactions médicamenteuses Profil d'effets secondaires moins marqué Transition vers méthadone plus facile (traitement par palier) Risque plus faible pour la santé publique si détournée
Efficacité pour le soulagement des symptômes de sevrage	Peut être plus efficace pour les TLUO graves	Allévation peut être inadéquate si tolérance élevée
Rétention des patients en traitement	Meilleure rétention pour les TLUO grave	Rétention possiblement inférieure (TLUO grave), peut être une meilleure option pour les TLUO moins grave
Souplesse de traitement (schéma posologique, induction, accès au traitement)	Dose thérapeutique en plus de temps (plusieurs semaines) Moins de flexibilité (progression plus lente vers la dose à emporter) Exemption requise (art. 56)	Dose thérapeutique en 1-3 jour, mais risque de sevrage précipité durant l'induction Schémas posologiques plus souples (dosage un jour sur deux, doses à emporter plus rapidement) Aucune exemption requise. Optimale pour endroits ruraux.

Profil d'innocuité méthadone vs buprénorphine

- ▶ **Propriétés pharmacologiques:** buprénorphine est un **agoniste partiel** (plus haute affinité, mais moindre effet, effet plafond) réduisant le risque de surdose mortelle
- ▶ **Moins d'interactions médicamenteuses significatives** avec la buprénorphine–naloxone, par exemple:
 - Les effets déprimeurs sur le système nerveux central en association avec la consommation concomitante de benzodiazépines sont plus graves avec la méthadone qu'avec la buprénorphine.
 - La méthadone, surtout à dose $\geq 100\text{mg/jour}$, peut prolonger l'intervalle QTc de manière considérable sur le plan clinique, et augmenter le risque de torsades de pointes. La buprénorphine ne provoque pas cet effet.
- ▶ **Moins d'effets indésirables** avec la buprénorphine–naloxone, par exemple:
 - Dysfonction sexuelle associée aux opioïdes en général, mais semble plus fréquente avec la méthadone qu'avec la buprénorphine–naloxone, selon le nombre limité d'études comparatives disponibles.
 - Risques pour la santé buccale plus importants avec la méthadone (peu d'études sur la buprénorphine dans ce contexte)

Algorithme de traitement des TLUO

- Traitement de choix: Traitement par agoniste opioïdes, si indiqué
- Choix du TAO:
 - facteurs propres au patient
 - profil d'innocuité
 - souplesse du traitement
 - facilité d'accès
- Recommandation:
 - 1^{ère} ligne: Buprénorphine–naloxone
 - 2^e ligne: Méthadone
- Sevrage seul à éviter



Conclusion

- ▶ Il est fortement recommandé dans les présentes lignes directrices d'**éviter** toute stratégie de traitement qui s'appuierait uniquement sur **la prise en charge des symptômes de sevrage seulement** sans plan de transition vers un traitement de dépendance à long terme
 - Méthode hautement associée à la rechute et à un risque plus élevé de consommation non sécuritaire de drogues et de surdose
- ▶ En raison de son profil de sécurité supérieur et profil non-inférieur d'efficacité comparativement à la méthadone, la **buprénorphine-naloxone est recommandée comme traitement de première ligne** lorsque possible, de préférence avec une approche de traitement progressive de soins intégrés.

À venir: TAO par opioïdes injectables

- **Population visée:**
 - Personnes ayant un TUO réfractaires (ne répondant pas) aux traitements usuels
- **Plusieurs études ont démontré la supériorité de l'héroïne pharmaceutique (diacétylmorphine) injectable sur la méthadone dans cette population**
- **2 études canadiennes:**
 - NAOMI: héroïne pharmaceutique injectable supérieure à la méthadone dans cette population
 - SALOME

À venir: TAO par opioïdes injectables

	HM N = 25	DAM N = 115	Total N = 140
Retention	22 88,0%	101 87,8%	123 87,9%
Response	16 64,0%	77 67,0%	93 66,4%

JASP 2017

SALOME

- Un petit groupe de participants (n=25) du groupe injectable de l'étude NAOMI a reçu de l'hydromorphe (Dilaudid^{md}) injectable plutôt que de la diacétylmorphe injectable (double insu)
 - Les données suggèrent des résultats comparables quant à l'efficacité et la rétention; pas de puissance statistique
 - Les participants du groupe injectable ne semblaient pas pouvoir déterminer laquelle des 2 molécules ils avaient reçue
- Étude randomisée contrôlée de non-infériorité hydromorphe IV vs diacétylmorphe IV
 - Résultats concluants
 - Avantages
 - Hydromorphe déjà disponible au Canada
 - Profil d'innocuité avantageux de l'hydromorphe ? Peu de données

JASP 2017

Remerciements

- **Pôle Colombie-Britannique**

Evan Wood
Maria Eugenia Socias
Keith Ahamad
Jill Fikowski
Lilja Bergnards

Sites

- Rapid Access Addiction Clinic (RAAC)
 - St Paul's Hospital
- Drug Users Resource Centre
- Participant Referral
 - Vancouver Detox
 - St Paul's Hospital

- **Pôle Prairies**

Cameron Wild
Ronald TH Lim
Denise Adams

Sites

- Edmonton Opioid Dependency Program
- Calgary Opioid Dependency Program

- **Pôle Ontario**

Benedikt Fisher
Bernard LeFoll
Jose Trigo

Sites

- CAMH
- Sudbury (OATC)

- **Pôle Québec-Maritime**

Julie Bruneau
Didier Jutras-Aswad
Suzanne Brissette
Amel Zertal
Maykel Ghabrash

Sites

- CHUM Service de Médecine des Toxicomanies
- CRAN

- **Unité de Recherche Clinique Appliquée (URCA)**

- Membres de l'équipe
- Benoit Mâsse
- Chantal Roy
- Josée Robillard

- **Dr Marie-Éve Goyer**