

Comparaison de la naltrexone à longue action avec la buprénorphine-naloxone (Suboxone^{MD}) dans le traitement de la dépendance aux opioïdes

Alexandra Arruda^{*1,2,3}, Pharm.D., M.Sc., Isabelle Francoeur^{*1,4,5}, Pharm.D., M.Sc.,

Annie Routhier^{*1,2,6}, Pharm.D., M.Sc., Jordan Pelletier⁷, Pharm.D., M.Sc.

¹Candidate à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

²Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

³Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁴Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada;

⁵Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, site Hôpital général juif, Montréal (Québec), Canada;

⁶Pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁷Pharmacien, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, site Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal (Québec) Canada

*Alexandra Arruda, Isabelle Francoeur et Annie Routhier ont contribué de façon équivalente à la rédaction de cet article

Reçu le 29 mai 2018; Accepté après révision par les pairs le 22 novembre 2018

Titre : *Comparative effectiveness of extended-release naltrexone versus buprenorphine-naloxone for opioid relapse prevention (X:BOT): a multicentre, open-label, randomised controlled trial.* Lancet 2018;391:309-18¹.

Auteurs : Lee JD, Nunes EV Jr, Novo P, Bachrach K, Bailey GL, Bhatt S et coll.

Commanditaires : Cette étude a été financée par le National Institute for Drug Abuse, qui a aidé à créer et à implanter l'étude, à collecter et à analyser les données et à écrire la première version du manuscrit. La compagnie Indivior a fait don de la buprénorphine-naloxone et a eu accès aux données d'innocuité, mais pas au manuscrit en cours de rédaction. La naloxone injectable a aussi été fournie gratuitement.

Cadre de l'étude : La dépendance aux opioïdes, qu'elle soit à l'héroïne ou aux opioïdes sous prescription, est un enjeu mondial associé à une morbidité et à une mortalité élevées^{2,3}. En 2016, 2861 décès ont été attribués à la dépendance aux opioïdes au Canada et une augmentation de ces décès a été notée dans plusieurs provinces canadiennes dans les dernières années^{4,5}. Le contexte actuel de la crise des opioïdes a favorisé l'élaboration de lignes directrices nationales sur la prise en charge des troubles liés à l'usage d'opioïdes⁵. Actuellement, la buprénorphine-naloxone et la méthadone, respectivement agonistes partiel et complet des récepteurs opioïdes μ , sont les deux traitements de substitution en usage^{2,3,5}. En raison de son meilleur profil d'innocuité et de son utilisation plus flexible que la méthadone, la buprénorphine-naloxone est le traitement à privilégier selon les lignes directrices susmentionnées⁵. La naltrexone pour sa part est un antagoniste des récepteurs opioïdes μ . La formulation en comprimés par voie orale ne présenterait pas d'avantages en termes d'abstinence, de fidélité au traitement et d'innocuité comparativement aux benzodiazépines et à la buprénorphine⁶. La formulation en injection intramusculaire à longue action, approuvée par la Food and Drug Administration en 2006, permettrait d'améliorer l'adhésion au traitement³. Elle s'est démontrée plus efficace que le placebo en termes de fidélité au traitement, d'abstinence et de diminution du désir intense de consommer⁷. Il est donc pertinent de l'étudier en la comparant au traitement de première ligne. Au moment de la rédaction des lignes directrices canadiennes, les deux études concernant la naltrexone à longue action n'étaient pas encore publiées et ce produit n'était pas commercialisé au Canada^{5,8}.

Protocole de recherche : Il s'agit d'une étude à répartition aléatoire contrôlée, ouverte, avec un plan de traitement parallèle, réalisée sur une période de 24 semaines entre le 30 janvier 2014 et le 25 mai 2016 dans huit centres de désintoxication aux États-Unis. La stratification a été faite selon le centre de traitement et l'intensité de la consommation d'opioïdes : élevée si la consommation d'au moins six sachets d'héroïne intraveineuse (soit 600 mg, communément appelé six points) ou l'équivalent (environ 300 mg d'hydromorphone intraveineuse) était quotidienne dans les sept jours avant l'admission⁹. Certains patients ont été répartis précocement dans les groupes (moins de 72 heures après la dernière prise d'un opioïde), d'autres tardivement (plus de 72 heures), mais ils ne commençaient pas nécessairement le traitement au moment de la répartition en raison de certaines contraintes (voir interventions). Les suivis ont eu lieu une fois par semaine durant le traitement, puis aux semaines 28 et 36 après son arrêt.

Patients : Les patients admissibles devaient avoir au moins 18 ans, parler anglais, avoir reçu un diagnostic de trouble d'usage d'opioïdes selon les critères du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux V (DSM-V)* et avoir utilisé des opioïdes

Pour toute correspondance : Annie Routhier, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, 1051, rue Sanguinet, Montréal (Québec) H2X 3E4, CANADA; Téléphone : 514 890-8000; Télécopieur : 514 412-7381; Courriel : annie.routhier.1@gmail.com

sans prescription dans les 30 jours précédant l'inclusion. Ont été exclus les patients présentant d'autres conditions sérieuses, qu'elles soient médicales, psychiatriques ou de consommation de substance, des niveaux de transaminases excédant cinq fois les limites supérieures de la normale, des tendances suicidaires ou homicidaires, une allergie ou une hypersensibilité aux traitements étudiés, un traitement de maintien à la méthadone (dose quotidienne d'au moins 30 mg), de la douleur chronique nécessitant la prise d'opioïdes, un statut juridique qui ne permettait pas à ces patients de terminer l'étude ou pour qui des injections intramusculaires de naltrexone n'auraient pas été sécuritaires. Les femmes ont été exclues si elles étaient enceintes, si elles allaitaient, prévoyaient une grossesse ou refusaient d'utiliser une méthode de contraception.

Interventions : Les protocoles de désintoxication préalables à la répartition ainsi que leur durée variaient selon les sites. Ils étaient constitués de méthodes non opioïdes (clonidine ou autre), de méthadone ou de buprénorphine. Le groupe expérimental a reçu 380 mg de naltrexone à longue action en injection intramusculaire tous les 28 jours (groupe XR-NTX). Avant leur première dose, ces patients devaient avoir achevé leur désintoxication (pas d'opioïde depuis au moins trois jours), la détection urinaire d'opioïdes devait se révéler négative et ils devaient recevoir une dose test de naltrexone sans réaction de sevrage. Le groupe témoin a reçu de la buprénorphine-naloxone en film sublingual une fois par jour à des doses variables (groupe BUP-NX), la première dose ayant été administrée dès l'apparition des symptômes de sevrage et sans protocole de désintoxication. La molécule était autoadministrée et servie à des semaines prédéterminées.

Points évalués : L'objectif primaire visait à évaluer la durée de l'abstinence jusqu'à la rechute. Elle était définie par l'usage d'opioïdes à l'extérieur de l'étude après le 20^e jour qui suivait la répartition (les opioïdes reçus dans le cadre du protocole de désintoxication pouvant fausser les résultats avant ce délai). Les objectifs secondaires visaient à évaluer la proportion de patients ayant réussi l'induction au traitement (prise de la première dose), la survenue d'effets secondaires (dont les surdoses), la fréquence de l'usage d'opioïdes à l'extérieur de l'étude, la fréquence de détection urinaire positive et le désir intense de consommer.

Résultats : Parmi les 772 patients évalués pour leur admissibilité, 570 ont été répartis aléatoirement et inclus dans l'analyse en intention de traiter, soit 283 dans le groupe XR-NTX et 287 dans le groupe BUP-NX. Pour ce qui est de l'analyse *per protocole*, 204 et 270 patients y ont respectivement été inclus. Les caractéristiques des patients étaient initialement semblables entre les deux groupes, à l'exception du fait qu'il semble que l'usage de stimulants et de sédatifs était plus présent dans le groupe BUP-NX. Les participants étaient principalement des hommes caucasiens, âgés entre 25 et 45 ans, célibataires et sans emploi, qui avaient, selon la définition des auteurs, un trouble de la consommation d'héroïne par voie intraveineuse de faible intensité.

Dans l'analyse en intention de traiter, la durée d'abstinence jusqu'à la rechute, mesurée entre les semaines trois et 24, était de 8,4 semaines (3,0-23,4) pour le groupe XR-NTX, comparativement à 14,4 semaines (5,1-23,4) pour le groupe BUP-NX (rapport de risques [RR]: 1,36; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] 1,10-1,68, $p = 0,004$). Pour ce qui est de la proportion de patients ayant rechuté par la prise d'opioïdes entre les semaines 3 et 24, elle était de 65 % dans le groupe XR-NTX et de 57 % dans le groupe BUP-NX (RR : 1,44; IC 95 % : 1,02-2,01, $p = 0,04$). Par contre, dans l'analyse *per protocole*, les résultats précédemment cités se sont avérés non statistiquement significatifs. Dans le groupe XR-NTX, la réussite de l'induction variait selon le centre et le protocole. Elle était meilleure dans un centre de long séjour sans usage d'opioïde (95 %), et moindre dans un centre de court séjour avec des doses décroissantes de méthadone (52 %). Le risque de rechute était plus élevé dans le groupe XR-NTX au début de l'étude, mais après environ huit semaines, la différence n'était plus significative. Le risque de rechute était également plus élevé pour les patients ayant été répartis précocement (RR : 1,32; IC 95 % : 1,06-1,63) peu importe le traitement qu'ils avaient reçu ($p = 0,70$). Aucune différence d'efficacité entre les hommes et les femmes n'a été détectée. La fréquence du désir intense de consommer était initialement moindre dans le groupe XR-NTX, mais à la 24^e semaine, cette différence n'était plus significative.

La fréquence et la gravité des effets secondaires rapportés étaient semblables entre les groupes, à l'exception des réactions au site d'injection, qui sont spécifiques au groupe XR-NTX et des effets secondaires gastro-intestinaux qui semblent plus fréquents dans le groupe BUP-NX. Au total, 28 surdoses ont affecté 23 patients, 18 dans le groupe XR-NTX (dont deux fatales) et 10 dans le groupe BUP-NX (dont trois fatales).

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES ?

Les patients ont-ils été répartis de façon aléatoire dans les groupes de traitement ? OUI. Ils ont été répartis aléatoirement dans le groupe BUP-NX ou XR-NTX selon un ratio 1:1.

Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude ? OUI. L'analyse primaire évaluait l'intention de traiter pour l'objectif primaire et les objectifs secondaires. Tous les patients répartis aléatoirement y ont été inclus, même ceux qui n'avaient jamais reçu l'un ou l'autre traitement en raison d'un échec de l'induction.

Le suivi des patients a-t-il été mené à terme ? NON. 430 patients (75 %) ont bénéficié d'un suivi à la semaine 36. Le nombre de patients n'ayant pas fait l'objet de suivi à la 36^e semaine est semblable dans les deux groupes, soit 78 patients (27 %) dans le groupe XR-NTX et 62 patients (22 %) dans le groupe BUP-NX. La principale raison de retrait de l'étude dans les deux groupes est la perte au suivi.

Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter) ? OUI. Cela est normal, puisque cette étude avait pour but d'évaluer l'efficacité de deux traitements dans un contexte de vie réelle.

Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné ? NON. C'est une étude ouverte qui ne comprend aucun masquage du traitement et des résultats. Ce qui est normal, puisque les deux médicaments étudiés ne sont pas commercialisés sous la même forme pharmaceutique. De plus, cette étude a pour but d'évaluer l'efficacité dans un contexte de vie réelle.

Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude ? OUI. Les caractéristiques des patients dans les deux groupes sont globalement similaires, autant dans la population « intention de traiter » que *per protocole*. Cependant, il semble que les patients du groupe BUP-NX recouraient davantage aux stimulants et aux sédatifs que ceux du groupe XR-NTX. De plus, l'induction ayant mieux réussi dans le groupe BUP-NX, le nombre de patients dans l'analyse *per protocole* y est plus grand que pour le groupe XR-NTX.

Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche ? NON. Les protocoles de désintoxication et d'induction aux traitements, la durée du séjour dans les centres de désintoxication et les services médicaux et psychosociaux n'étaient pas pris en considération et variaient entre les sites. Ces variables confondantes peuvent influencer les résultats. Pour atténuer le risque de biais, les investigateurs ont effectué une analyse de sensibilité en stratifiant les patients par site de traitement. Toutefois, les résultats de chaque centre ne sont pas présentés dans l'ensemble des objectifs, mais il aurait été pertinent de le faire.

QUELS SONT LES RÉSULTATS ?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement ? Une proportion supérieure de patients a réussi à entreprendre le traitement à la BUP-NX (270/287 [94 %]) comparativement au groupe de traitement à la XR-NTX (204/283 [72 %]; RR : 0,16; IC 95 % : 0,09 à 0,28, $p < 0,0001$). Selon l'analyse en intention de traiter, le nombre de semaines sans rechute est inférieur parmi les patients recevant la XR-NTX (8,4 [3,0-23,4]) à celui des patients recevant la BUP-NX (14,4 [5,1-23,4]) et cela est intimement lié aux nombreux échecs lors de l'établissement du traitement à la XR-NTX (RR : 1,36; IC 95 % : 1,10 à 1,68, $p = 0,004$). Selon l'analyse *per protocole*, soit chez les patients qui ont réussi à entreprendre l'un ou l'autre traitement, l'efficacité était similaire, puisque la différence du nombre de semaines sans rechute dans les deux groupes n'est pas significative (RR : 0,92; IC 95 % : 0,71 à 1,18, $p = 0,49$).

Quelle est la précision de l'effet évalué ? L'objectif primaire, soit le nombre de semaines sans rechute, est évalué avec un IC 95 %. Les intervalles de confiance présentés sont assez étroits. Certains objectifs secondaires ne sont pas présentés avec un intervalle de confiance, il n'est donc pas possible de tirer des conclusions sur la précision de ces effets.

LES RÉSULTATS ME SERONT-ILS UTILES DANS LE CADRE DES SOINS PHARMACEUTIQUES QUE JE PRODIGUE ?

Les résultats peuvent-ils être appliqués à mes patients ? OUI et NON. Les critères d'admissibilité sont suffisamment larges (seulement 8 % d'exclusion) pour que la population étudiée soit représentative de la population à traiter. Les résultats sont pertinents pour les professionnels qui œuvrent auprès de patients souffrant de dépendance aux opioïdes, bien que la XR-NTX ne soit pas encore disponible au Canada, car cette étude confirme l'efficacité de la BUP-NX, qui est actuellement le traitement de première intention.

Les résultats ou « impacts » cliniques ont-ils tous été pris en considération ? OUI. Pour évaluer l'efficacité de la XR-NTX et de la BUP-NX, le nombre de personnes qui ont rechuté, le nombre de semaines sans opioïdes, le nombre de semaines d'échantillons urinaires négatifs et le nombre rapporté de jours d'abstinence aux opioïdes ont été pris en compte. L'innocuité des deux traitements et les surdoses d'opioïdes ont aussi été prises en considération.

Les avantages obtenus sont-ils cliniquement significatifs ? OUI. Malgré la similarité de l'efficacité des deux médicaments pour le traitement de la dépendance aux opioïdes, la plus grande fréquence des échecs à l'induction du traitement à la XR-NTX est associée à un plus grand nombre de rechutes dans un contexte de vie réelle.

Discussion

L'étude pivot X:BOT vise à déterminer la place de la XR-NTX pour le traitement de la dépendance aux opioïdes, puisque le traitement expérimental a été comparé à l'un des traitements actuellement préconisés en pratique, soit la BUP-NX. Les résultats laissent entendre que la XR-NTX est plus difficile à instaurer que la BUP-NX, mais une fois que le traitement a été mis en œuvre, l'efficacité et l'innocuité de ces deux agents sont équivalentes. La principale force de l'étude repose sur la validité externe des résultats. Cette étude met en relief les obstacles qui se dressent dans la vie réelle, comme l'ajout d'un médicament et ses modalités d'application, une restriction qui n'était pas prise en considération dans l'étude concurrente, soit l'étude norvégienne NTX-SBX⁸. Cette dernière a été réalisée en parallèle et semble être la seule autre étude ayant comparé la XR-NTX à la BUP-NX⁸. Elle a également conclu à la similarité de l'efficacité et de l'innocuité des deux agents lorsque les patients étaient en mesure d'entreprendre le traitement. Toutefois, puisque les patients ont été attribués à l'un ou l'autre groupe de traitement après avoir subi une désintoxication complète de l'opioïde illicite, la difficulté d'instaurer le traitement à l'XR-NTX n'a pas été évaluée dans cette étude, contrairement à l'étude X:BOT⁸. L'étude X:BOT a non seulement réussi à démontrer la difficulté à instaurer la XR-NTX, mais aussi à révéler les effets qui lui sont associés. Ceux-ci ne sont pas négligeables, puisqu'ils prolongent la durée du séjour et de la désintoxication dans les centres de soins et que les patients sont sujets à des rechutes plus fréquentes. Notons

aussi que le taux de fidélité au traitement à la 21^e semaine était seulement de 47 % dans le groupe XR-NTX et de 43 % dans le groupe BUP-NX, alors que dans l'étude NTX-SBX, ils étaient respectivement de 79 % et 68 % après 12 semaines⁸.

Cette étude comporte cependant plusieurs faiblesses affectant sa validité interne. Tout d'abord, elle ne possède pas la puissance nécessaire pour détecter des différences de résultats entre les groupes pour certains objectifs, notamment en ce qui concerne les surdoses. Ensuite, un biais d'information est possible, puisque les traitements n'étaient pas donnés à l'aveugle et que la façon de vérifier l'observance aux traitements à l'étude était sans doute différente entre les deux groupes, en raison des différents modes d'administration. Il est également important de mentionner que le protocole de désintoxication variait entre les différents sites. De plus, bien que la répartition aléatoire ait été stratifiée selon le centre de traitement et l'importance de la consommation d'opioïdes, rien n'indiquait si les groupes étaient semblables ou non à ce propos et les résultats de chaque sous-groupe n'ont pas été présentés. Ensuite, bien qu'il soit mentionné que le recours à la psychothérapie était recommandé dans tous les sites, aucune donnée n'est disponible sur la proportion de patients qui y ont eu recours dans chaque groupe, ce qui peut influencer l'efficacité globale du traitement. Finalement, il aurait été pertinent d'interroger les patients sur les raisons pour lesquelles ils ont abandonné l'étude, car cette information aurait permis le développement de stratégies facilitant l'usage de la XR-NTX.

Plusieurs faiblesses affectent également la validité externe de l'étude. Premièrement, il est difficile de comparer la gravité de la dépendance des participants à l'étude à celle de nos patients, car ce type d'évaluation est différent au Québec. Les auteurs ont défini l'importance de la consommation d'une façon qui semble arbitraire. En effet, la consommation était qualifiée de faible si elle s'élevait jusqu'à l'équivalent de 600 mg d'héroïne intraveineuse (équivalent à 300 mg d'hydromorphone intraveineuse) par jour et que la durée d'utilisation d'opioïdes était de 12 ans en moyenne⁹. Les auteurs auraient pu utiliser les critères de sévérité du DSM-V, basés sur les symptômes, plutôt que sur la dose quotidienne¹⁰. Deuxièmement, le mode de dispensation de la BUP-NX adopté dans l'étude diffère grandement des recommandations figurant dans les lignes directrices québécoises. Dans l'étude, la BUP-NX était initialement donnée quotidiennement sous supervision, puis dispensée chaque semaine pour une autoadministration et par la suite, toutes les deux, puis quatre semaines. Les lignes directrices québécoises, pour leur part, recommandent l'administration quotidienne sous supervision pendant les deux premiers mois au minimum et une administration sous supervision d'au moins une dose par semaine aux patients plus stables¹¹. Finalement, les lignes directrices canadiennes et celles de la Colombie-Britannique ne recommandent pas les protocoles de désintoxication de moins de sept jours avec la méthadone et la BUP-NX, car cette approche rapide a été associée à un risque plus élevé de rechute et de décès par surdose^{2,5}. Dans l'étude, les protocoles de désintoxication préalables à la répartition aléatoire duraient entre trois et cinq jours avec la méthadone et entre trois et quatorze jours avec la BUP-NX. Deux autres centres utilisaient un protocole à base de clonidine ou autre médication de confort. Les lignes directrices ne recommandent la clonidine qu'ajoutée à la méthadone ou à la BUP-NX pour obtenir un soulagement supplémentaire des symptômes et pendant une courte durée, alors que les autres médications de confort ne font pas partie de leurs recommandations^{2,5}. Par conséquent, une importante partie des protocoles de désintoxication utilisés dans les différents centres participant à l'étude ne correspondent pas aux lignes directrices en vigueur au Canada.

Le taux de fidélité au traitement de substitution est variable et certains patients doivent poursuivre ces traitements indéfiniment¹². La XR-NTX s'avère donc un traitement intéressant pour les patients qui veulent cesser tout usage d'opioïdes. Dans une étude menée à Vancouver auprès

de consommateurs d'opioïdes, 52 % des participants exprimaient une réelle volonté de prendre de la XR-NTX¹². Même si la pratique actuelle au Québec n'en est pas affectée pour le moment, les résultats de l'étude X:BOT méritent d'être connus des prescripteurs et des autres professionnels de la santé, dont les pharmaciens qui travaillent auprès de ces patients. Dans l'éventualité où la naltrexone à longue action serait commercialisée au Canada, elle pourrait être une solution pour les patients qui sont motivés à renoncer aux opioïdes et qui acceptent d'entreprendre un traitement dans un centre de réadaptation en dépendance ou en établissement de santé, mais elle ne détrônara pas la buprénorphine comme première ligne de traitement. D'ici là, il faut noter que l'acquisition de ce médicament est possible par le Programme d'accès spécial de Santé Canada, mais que son coût est supérieur aux traitements usuels².

Conclusion

Bien qu'une fois mis en œuvre les deux traitements aient une efficacité et une innocuité équivalente, l'étude X:BOT révèle une difficulté supérieure à entreprendre un traitement à la naltrexone à longue action, car il nécessite une désintoxication complète de l'opioïde illicite, ce qui n'est pas nécessaire avec la buprénorphine-naloxone. Cette étude confirme l'efficacité de l'agent actuellement utilisé en première intention, soit la buprénorphine-naloxone.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Remerciements

Cet article a été réalisé dans le cadre du cours Communication scientifique de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Les auteurs en remercient les responsables. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

Références

1. Lee JD, Nunes EV Jr, Novo P, Bachrach K, Bailey GL, Bhatt S et coll. Comparative effectiveness of extended-release naltrexone versus buprenorphine-naloxone for opioid relapse prevention (X:BOT): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:309-18.
2. British Columbia centre on substance use and B.C. ministry of health. A guideline for the clinical management of opioid use disorder (juin 2017). [en ligne] <http://www.bccsu.ca/care-guidance-publications/> (site visité le 31 janvier 2018).
3. Schuckit MA. Treatment of opioid-use disorders. *N Engl J Med* 2016;375:357-68.
4. Government of Canada. Apparent opioid-related deaths. [en ligne] <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/substance-abuse/prescription-drug-abuse/opioids/apparent-opioid-related-deaths.html> (site visité le 31 janvier 2018).
5. Bruneau J, Ahamad K, Goyer MÈ, Poulin G, Selby P, Fischer B et coll. CIHR Canadian research initiative in substance misuse. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. *CMAJ* 2018;190:E247-57.
6. Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M, Kirchmayer U, Verster A. Oral naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;4:CD001333.
7. Krupitsky E, Nunes EV, Ling W, Illeperuma A, Gastfriend DR, Silverman BL. Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomised trial. *Lancet* 2011;377:1506-13.
8. Tanum L, Solli KK, Latif ZE, Benth JS, Opheim A, Sharma-Haase K et coll. Effectiveness of injectable extended-release naltrexone vs daily buprenorphine-naloxone for opioid dependence: a randomized clinical noninferiority trial. *JAMA Psychiatry* 2017;74:1197-205.
9. Oviedo-Joekes E, Marsh DC, Guh D, Brissette S, Schechter MT. Potency ratio of hydromorphone and diacetylmorphine in substitution treatment for long-term opioid dependency. *J Opioid Manag* 2011;7:371-76.
10. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5^e éd. Arlington, Va.: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
11. Collège des médecins du Québec et Ordre des pharmaciens du Québec. La buprénorphine dans le traitement de la dépendance aux opioïdes (2009). [en ligne] <http://www.cmq.org/publications-pdf/p-1-2009-06-01-fr-buprenorphine-traitement-dependance-aux-opioides.pdf> (site visité le 18 novembre 2018).
12. Ahamad K, Milloy MJ, Nguyen P, Uhlmann S, Johnson C, Korthuis TP et coll. Factors associated with willingness to take extended release naltrexone among injection drug users. *Addict Sci Clin Pract* 2015;10:12-7.