

DOSAGE SEMI-QUANTITATIF DE LA BUPRÉNORPHINE PAR UNE MÉTHODE IMMUNOENZYMATIQUE HOMOGENÈ (RÉFÉRENCE – 2013.02.001)

Avis d'évaluation

1 INFORMATION GÉNÉRALE

- 1.1 **Demandeur** : Hôpital Saint-Luc du CHUM
- 1.2 **Date de transmission de la demande d'examen au MSSS** : 28 août 2012
- 1.3 **Date de réception de la demande à l'INESSS** : 1^{er} juillet 2013
- 1.4 **Date de transmission de l'avis au ministre** : 31 octobre 2013

Mise en garde

Le présent avis est fondé sur l'information scientifique et commerciale [déposée par le demandeur] ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire, selon les données disponibles au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS.

2 TECHNOLOGIE, SOCIÉTÉ ET LICENCE

2.1 Nom de la technologie

Méthode immunoenzymatique homogène, semi-quantitative

2.2 Description brève de la technologie et précisions techniques et cliniques

La buprénorphine est un analgésique opioïde¹ semi-synthétique dérivé de la thébaïne, un composant de l'opium. Elle peut être utilisée dans la gestion de la douleur chronique et comme traitement de substitution pour la dépendance aux opiacés.

La trousse² *CEDIA® Buprenorphine assay* (Microgenics Corporation) utilise un dosage immunoenzymatique homogène pour la détermination qualitative ou semi-quantitative de la présence de buprénorphine dans l'urine humaine. L'essai est basé sur l'enzyme bactérienne β -galactosidase qui a été génétiquement modifiée en deux fragments inactifs.

1. Les opioïdes sont des opiacés de synthèse ayant des effets semblables à ceux de l'opium, mais sans nécessairement en avoir les mêmes structures chimiques [Demalare et Garnier, 2002; Quevauvilliers, 2007].

2. CEDIA : *cloned enzyme donor immunoassay*.

Ces derniers se réassocient spontanément pour former des enzymes actives qui clivent un substrat, générant un changement de couleur qui peut être mesuré par spectrophotométrie.

La buprénorphine (l'analyte) présente dans l'échantillon entre en compétition avec l'analyte conjugué à un fragment inactif de β -galactosidase pour un nombre limité de sites liants d'anticorps. Si la buprénorphine est présente dans l'échantillon, elle se lie aux anticorps, ce qui permet aux fragments d'enzymes inactives libres de se réassocier spontanément pour former des enzymes actives. En l'absence de buprénorphine dans l'échantillon, les anticorps se lient à l'analyte conjugué à un fragment inactif, ce qui empêche la réassociation des fragments inactifs de β -galactosidase. Par conséquent, il n'y a pas formation d'enzymes actives. La quantité d'enzymes actives formées et le changement d'absorbance qui en résulte augmentent de façon directement proportionnelle à la quantité de buprénorphine présente dans l'échantillon [Microgenics Corporation, 2012].

Quant à la trousse *Buprenorphine Enzyme Immunoassay*, vendue par Lin-Zhi International, elle détecte la présence de norbuprénorphine (le métabolite de la buprénorphine) dans l'urine. L'essai est basé sur la compétition entre la buprénorphine (l'analyte) de l'échantillon et l'analyte étiqueté conjugué à l'enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PDH) pour un nombre fixe de sites de fixation des anticorps. Si la buprénorphine est présente dans l'échantillon, l'anticorps se lie à celle-ci et l'analyte conjugué au G6PDH manifeste une activité enzymatique maximale. En l'absence de buprénorphine, l'analyte conjugué se lie à l'anticorps et l'activité enzymatique est inhibée. Le changement d'absorbance augmente de façon directement proportionnelle à la quantité de buprénorphine présente dans l'échantillon [Lin-Zhi International, 2013].

2.3 Société ou développeur : ne s'applique pas.

2.4 Licence : ne s'applique pas.

2.5 Brevet, le cas échéant : ne s'applique pas.

2.6 Statut d'homologation (Santé Canada, FDA)

La trousse *CEDIA® Buprenorphine assay* (Microgenics Corporation) est homologuée par Santé Canada (n° 68551) et par la FDA (n° K040316) tout comme la trousse *Buprenorphine Enzyme Immunoassay* (Lin-Zhi International) (Santé Canada n° 91762 et FDA n° K081008). Par ailleurs, il y a huit autres trousse homologuées par Santé Canada³, fabriquées par d'autres compagnies et servant aux mêmes fins mais dont le format diffère (bandelettes, cassettes, cartouches).

2.7 Valeur pondérée : 13,51

3. Mise à jour le 23 octobre 2013.

3 INDICATIONS CLINIQUES, MILIEUX DE PRATIQUE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION

3.1 Patients ciblés

Selon l'information fournie par le requérant, l'analyse cible les personnes en situation de désintoxication d'opiacés et qui sont traitées à la buprénorphine, dans le but d'assurer le monitoring de la prise de ce médicament [CMQ-OPQ, 2009; Simpson *et al.*, 1997].

3.2 Description de la maladie visée

Dépendance aux opioïdes

La toxicomanie est un problème en croissance, dévastateur et coûteux à travers le monde [Yokell *et al.*, 2011]. Elle entraîne des taux élevés de morbidité et de mortalité ainsi que des coûts sociétaux importants. En effet, les personnes dépendantes aux opiacés et qui ne sont pas traitées peuvent s'exposer à divers problèmes de santé (infections transmises par le sang, problèmes de santé mentale ou de comportement) ou sociaux (marginalisation, pauvreté, itinérance, incarcération) [CRAN, 2011]. Un toxicomane non traité coûte au moins dix fois plus à la société annuellement qu'un toxicomane traité⁴.

En 2007, l'Office des Nations Unies contre la drogue et le crime (UNODC⁵) a estimé que 15,6 millions de personnes étaient dépendantes aux opioïdes [Yokell *et al.*, 2011]. Au Québec, environ 12 000 personnes (estimation très conservatrice) consomment ou ont déjà consommé de l'héroïne ou d'autres opiacés non prescrits [MSSS, 2006]. On considère qu'environ 20 % de ces personnes ont développé une dépendance. L'incidence du risque de dépendance aux drogues illicites au Québec est estimée à 8 % [MSSS, 2006]. En 2008, au Québec, 157 personnes sont décédées par intoxication aux opioïdes, de manière intentionnelle, accidentelle ou par suicide [CRAN, 2011].

Traitement contre la dépendance aux opioïdes

L'usage de la buprénorphine pour le traitement de la dépendance aux opioïdes a été introduit en 1980 [Yokell *et al.*, 2011; Kleber, 2007]. Aux États-Unis, elle a été adoptée pour cet usage en 2002 [Wu *et al.*, 2009]. En 2005, sur 1,2 million de personnes dépendantes aux opioïdes, seulement environ 100 000 ont été traitées à la buprénorphine aux États-Unis. Le nombre de personnes traitées à la buprénorphine a été estimé à 400 000 à travers le monde en 2008 [Bryson *et al.*, 2010].

Au Québec, environ 20 % des personnes dépendantes aux opioïdes bénéficient d'un programme de prise en charge médicale, sociale et psychologique comprenant le maintien à la méthadone [CRAN, 2011; INESSS, 2012b]. Ce programme vise un maintien du patient au médicament et, à plus long terme, une désintoxication totale ou l'abstinence d'opioïdes. Par ailleurs, la majorité des personnes dépendantes aux opioïdes ne sont pas traitées en raison du manque de ressources médicales et psychosociales [INESSS, 2012b].

4. Une personne toxicomane non traitée coûte 44 600 \$ annuellement à la société comparativement à moins de 4 000 \$ par année si elle est traitée à la méthadone [CRAN, 2011].

5. United Nations Office on Drugs and Crime.

Au Québec, la buprénorphine en association avec la naloxone⁶ (Suboxone^{MC}) est inscrite à la liste des médicaments et couverte par le Régime public d'assurance médicaments depuis juin 2008⁷ en tant que médicament d'exception « pour le traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes : lors d'un échec, d'une intolérance, d'une contre-indication à la méthadone; ou lorsqu'un programme de maintien à la méthadone n'est pas disponible ou accessible » [CMQ-OPQ, 2009 ; INESSS, 2012b]. Les modalités de son administration sont relativement contraignantes durant la phase de stabilisation⁸.

Pharmacologie et effets indésirables

Le Suboxone^{MC} est administré par voie sublinguale⁹. La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs μ des opioïdes et un antagoniste des récepteurs κ des opioïdes [APhC, 2013].

À cause de sa haute affinité avec les récepteurs μ , cet agent empêche les molécules des autres opioïdes de se lier aux récepteurs et d'agir sur le système nerveux central [CSAT, 2004]. Les effets de la buprénorphine sont qualitativement similaires à ceux de la morphine, mais ils sont de 25 à 30 fois plus puissants que ces derniers et ont une durée d'action plus longue [Simpson *et al.*, 1997]. En raison de sa faible toxicité relative et de ses propriétés pharmacologiques, et principalement à cause de l'effet plateau, les véritables intoxications à la buprénorphine sont rares [CMQ-OPQ, 2009].

La buprénorphine est éliminée à environ 70 % dans les fèces et à 30 % dans l'urine [APC, 2013]. La demi-vie d'élimination globale de la buprénorphine plasmatique est de 37 heures en moyenne, bien que sa demi-vie réelle pourrait être plus courte [APC, 2013].

Les effets indésirables les plus fréquemment observés liés à l'utilisation de Suboxone^{MC} sont conformes aux effets du sevrage des opioïdes ou aux effets des agonistes opioïdes. Ce sont, notamment : des céphalées, de la douleur, la transpiration, l'insomnie et des symptômes digestifs (constipation, nausées, vomissements, diarrhée) [APC, 2013]. Par ailleurs, l'administration prolongée de la buprénorphine peut entraîner un état de dépendance semblable à celui qu'engendrent les opiacés [APC, 2013].

Succès du traitement et pertinence de l'analyse

Le taux de succès d'un programme de désintoxication ou de maintien à la buprénorphine n'est pas documenté. Un des objectifs d'un tel programme est de maintenir l'observance du traitement à la buprénorphine. La durée optimale du programme de maintien à la buprénorphine n'est pas bien définie [Kleber, 2007].

La détection de la buprénorphine est souvent faite en concomitance avec d'autres substances illicites¹⁰ [CMQ-OPQ, 2009 ; CSAT, 2004]. Cette analyse informe sur la consommation et peut s'avérer utile pour, notamment, accorder l'autorisation de doses non

6. La naloxone est un antagoniste des récepteurs μ des opioïdes. Lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse, elle provoque des symptômes de sevrage alors que, si elle est administrée par voie sublinguale ou orale, elle n'entraîne pas d'effet pharmacologique détectable en raison de sa faible biodisponibilité [APhC, 2013]. Son ajout dans Suboxone^{MC} vise à dissuader l'administration de ce dernier par voie intraveineuse.

7. En février et en octobre 2012, l'INESSS a publié un avis de refus de transférer Suboxone^{MC} à la section régulière des listes de médicaments. Ce produit est donc maintenu sur la liste des médicaments d'exception [INESSS, 2012ab].

8. La prise du médicament doit se faire sous la supervision quotidienne (jours ouvrables) d'un professionnel de la santé pour une période minimale de deux mois et jusqu'à ce que le patient soit cliniquement stable et en mesure de conserver ses doses en lieu sûr [APhC, 2013].

9. La biodisponibilité de la buprénorphine par voie orale est faible et elle n'agit donc pas bien lorsqu'elle est administrée de cette façon.

10. Un guide de pratique clinique américain recommande d'effectuer les tests toxicologiques portant sur les drogues illicites pertinentes à une fréquence d'une fois par mois [CSAT, 2004].

supervisées et confirmer l'abstinence ou la consommation d'autres substances pouvant interagir avec la buprénorphine [CMQ-OPQ, 2009].

3.3 Nombre de patients visés

Le requérant estime que le volume provincial attendu est d'environ 1300 analyses par année.

Depuis que Suboxone^{MC} a été inscrit en 2008 à la liste des médicaments d'exception de la RAMQ¹¹, le nombre de patients traités est passé de 148 en 2009 à 376 en 2012 [données de la RAMQ]. Ce nombre continue de croître : durant les 5 premiers mois de 2013, 326 patients ont bénéficié de ce traitement.

Étant donné que 60 % des personnes dépendantes aux opioïdes sont traitées à Montréal [CRAN, 2011], le volume provincial annuel attendu est réaliste si la tendance se maintient. Il est également possible que le recours à ce test de suivi (observance du médicament) augmente avec le nombre croissant de patients traités à la buprénorphine. Toutefois, il n'y a pas de lignes directrices qui indiquent la fréquence à laquelle l'analyse devrait être prescrite. La fréquence des analyses demandées est donc à la discrétion et tributaire du jugement clinique du médecin traitant [CMQ-OPQ, 2009; Handford *et al.*, 2011; CSAT, 2004; Kleber, 2007].

3.4 Spécialités médicales et autres professionnels concernés

Biochimie médicale, toxicologie.

En toxicomanie, les intervenants impliqués dans le programme de maintien à la buprénorphine (médecins formés, pharmaciens, infirmiers).

3.5 Modalités d'administration du test

L'analyse nécessite un échantillon d'urine du patient, conformément aux modalités habituelles de collecte de ce type de spécimen.

Les lignes directrices publiées par le Collège des médecins du Québec et l'Ordre des pharmaciens du Québec mentionnent que « les urines doivent être recueillies sous surveillance directe ou vérifiées par détection thermique, de façon aléatoire, pendant les deux premiers mois du traitement » [CMQ-OPQ, 2009]. Cependant, de telles mesures ne sont pas appliquées en raison des coûts engendrés et de leur pertinence dans une approche de réduction des méfaits. L'application d'une telle surveillance est très rare, voire exceptionnelle¹².

Aucune recommandation particulière n'a été faite dans les autres guides de pratique clinique quant aux lieux de prélèvement ni aux conditions de collecte de l'échantillon (ex : surveillance étroite des patients afin d'éviter la falsification de l'échantillon par adultération ou par substitution).

11. Régie de l'assurance maladie du Québec.

12. Entretien avec des intervenants du CRAN.

4 CONTEXTE TECHNOLOGIQUE

4.1 Nature de la technologie diagnostique : analyse unique.

4.2 Brève description de la situation technologique actuelle

La buprénorphine ou ses métabolites peuvent être détectés en utilisant des méthodes chromatographiques ou immunologiques (hétérogène¹³ ou homogène). Parmi les méthodes immunologiques hétérogènes, il y a le RIA (*radioimmunoassay*) et l'ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*) [Cirimele *et al.*, 2003; Cirimele *et al.*, 2004; De Giovanni *et al.*, 2005, Miller *et al.*, 2006]. Quant aux méthodes immunologiques homogènes, ce sont notamment le CEDIA (*cloned enzyme donor immunoassay*), l'EMIT (*enzyme multiplied assay technique*) et le dosage fluoroimmunologique (*fluoroimmunoassay*) [Wang *et al.*, 2007] et le LUCIO [Alves *et al.*, 2003].

Il existe des trousse homologuées utilisant la méthode immunoenzymatique en divers formats (bandelettes, cassettes ou cartouches de réactifs) pour la détection de la buprénorphine ou de ses métabolites. De plus, d'autres substances (drogues d'usage illicite) peuvent également être détectées en même temps, avec la même trousse [Santé Canada, 2013].

Dans la littérature, la chromatographie en phase liquide ou gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS ou GC-MS) est la méthode de référence [Bottcher *et Beck*, 2005; Hull *et al.*, 2008; Kronstrand *et al.*, 2008; Leino *et Loo*, 2007; Wu *et al.*, 2009]. Ces méthodes sont mentionnées dans la monographie de *Buprenorphine Enzyme Immunoassay* [Lin-Zhi International, 2013] alors que celle de la trousse CEDIA® *Buprenorphine assay* recommande la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) comme méthode de confirmation [Microgenics Corporation, 2012].

4.3 Brève description des avantages évoqués de la nouvelle technologie

La méthode immunoenzymatique homogène, comparativement à la méthode chromatographique, permet d'obtenir des résultats plus rapidement, elle est simple, peu coûteuse et nécessite un faible volume d'échantillon. De plus, elle est plus rapide et sensible que la méthode hétérogène car elle ne nécessite pas l'étape du lavage et celle de la séparation [Wang *et al.*, 2007; Wild, 2005].

Les limites des tests immunologiques sont notamment la détermination des valeurs seuils (*cut-off*) et la réaction croisée possible avec des substances présentes dans l'échantillon, autres que l'analyte recherché [George, 2004].

Par ailleurs, les limites inhérentes à la détection de la buprénorphine, dans le cadre d'un monitoring en désintoxication, sont l'adultération et la substitution des échantillons d'urine [George, 2004]. Toutefois, le dosage régulier de la buprénorphine et de l'un de ses métabolites (par exemple la norbuprénorphine) pourrait aider à déceler ces problèmes grâce aux paramètres physiologiques obtenus (ex. : valeurs attendues du plateau d'un

13. Dans la méthode immunoenzymatique homogène compétitive, les analytes de l'échantillon entrent en compétition avec les analytes étiquetés pour se lier à un anticorps. La quantité d'analytes étiquetés non liés est alors mesurée. Comme la méthode précédente, la méthode immunoenzymatique hétérogène compétitive implique une compétition entre les analytes de l'échantillon et les analytes étiquetés pour se lier à un anticorps. Toutefois, les analytes étiquetés non liés sont séparés ou enlevés par lavage. Il reste alors des analytes étiquetés liés, qui sont mesurés [Wild, 2005].

dosage pharmacologique). Les experts consultés ne considèrent pas ce problème comme majeur et ils indiquent que la prise surveillée de l'échantillon se limite à des cas bien ciblés.

4.4 Coût de la technologie et des options : n'a pas été analysé.

5 DONNÉES PROBANTES

5.1 Pertinence clinique

5.1.1 Remplacement par un autre test : ne s'applique pas.

5.1.2 Valeur diagnostique ou pronostique

Disponibilité d'un traitement

L'analyse de la buprénorphine sert à monitorer l'administration du médicament substitutif de la dépendance aux opioïdes.

Modifications du traitement en raison des résultats du test

Les résultats du test permettraient de vérifier l'observance du traitement, d'ajuster des dosages ou de modifier le plan de traitement pharmacologique afin de mieux l'adapter aux besoins du patient.

Des cas d'abus ou de détournement de la buprénorphine ont été signalés. C'est pourquoi une certaine vigilance est recommandée aux intervenants [APC, 2013 ; Yokell *et al.*, 2011].

5.1.3 Valeur thérapeutique

L'analyse de la buprénorphine sert principalement à vérifier l'observance du traitement pharmacologique qui est inclus dans une prise en charge globale du patient. Lorsqu'elle est jumelée à la détection d'autres substances illicites, cette analyse peut servir à documenter la consommation de drogues par le patient.

5.2 Validité diagnostique

TERME	PRÉSENCE	ABSENCE	SANS OBJET
Sensibilité	X		
Spécificité	X		
Valeur prédictive positive (VPP)	X		
Valeur prédictive négative (VPN)	X		
Rapport de vraisemblance (LR)		X	
Courbe ROC		X	
Exactitude	X		

La présente analyse cible deux trousse commerciales disponibles pour le dosage de la burpénorphine, en raison d'un changement qui a eu lieu dans le laboratoire du requérant après le dépôt de la demande. Ces trousse font appel à la méthode immunoenzymatique homogène. Les données relatives à la sensibilité et à la spécificité diagnostiques ainsi que l'exactitude sont présentées au tableau 1. Dans l'ensemble, pour les deux trousse, les valeurs des paramètres évalués sont supérieures à 80 %, sauf dans l'étude de Melanson et ses collaborateurs [2012] qui présente des valeurs un peu plus faibles.

Par ailleurs, le seuil de positivité des résultats proposé par le fabricant est de 5 ng/ml pour la trousse CEDIA et de 10 ng/ml pour la trousse EIA [Microgenics Corporation, 2012; Lin-Zhi International, 2013].

L'étude de Hull et ses collaborateurs [2008] est la seule à présenter des valeurs prédictives positive et négative en comparant la trousse CEDIA avec la CL-MS/MS et en faisant appel à l'interprétation d'un clinicien pour la trousse CEDIA comparativement à la méthode de référence (tableau 2).

Tableau 1 Sensibilité diagnostique, spécificité diagnostique et exactitude

ÉTUDE (NOMBRE DE SPÉCIMENS)	MÉTHODE DE RÉFÉRENCE	SEUIL DE POSITIVITÉ (ng/ml)	SENSIBILITÉ (%)	SPÉCIFICITÉ (%)	EXACTITUDE (%)
TROUSSE CEDIA ¹⁴					
Hull <i>et al.</i> , 2008 (n = 96)	CL-MS/MS	5 20	100 100	87,5 96,3	97,9 99
	CL-MS/MS (interprétation clinique)	5 20	100 87,5	87,5 100	97,9 89,6
Leino <i>et Loo</i> , 2007 (n = 49)	CL-MS/MS	5	100	95	n.d.
Melanson <i>et al.</i> , 2012 (n = 149)	CL-MS/MS	5	88	75	79
TROUSSE EIA ¹⁵					
Melanson <i>et al.</i> , 2012 (n = 149)	CL-MS/MS	5 10	81 67	100 100	95 91

Abréviations : CG-MS : chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse; CL-MS/MS : chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem; n.d. : non disponible; ng/ml : nanogramme par millilitre

Tableau 2 Valeur prédictive positive et valeur prédictive négative de la trousse CEDIA

MÉTHODE DE RÉFÉRENCE	SEUIL DE POSITIVITÉ (ng/ml)	VALEUR PRÉDICTIVE POSITIVE (VPP)	VALEUR PRÉDICTIVE NÉGATIVE (VPN)
CL-MS/MS	5	97,6	100
	20	98,6	100
CL-MS/MS (interprétation clinique)	5	97,6	100
	20	100	61,5

Abréviation : ng/mL : nanogramme par millilitre

Les valeurs de VPP et de VPN sont supérieures à 97 %, sauf pour la VPN au seuil de positivité de 20 ng/ml lorsque la comparaison fait appel à l'interprétation d'un clinicien.

14. La trousse CEDIA désigne *CEDIA® Buprenorphine Assay* qui est vendue par Microgenics Corporation.

15. La trousse EIA désigne *Buprenorphine Enzyme Immunoassay* qui est vendue par Lin-Zhi International.

5.3 Validité analytique (ou technique)

Les données sur la validité analytique sont tirées des résultats de la monographie des produits et des études ayant comparé différents paramètres analytiques des trousses CEDIA ou EIA avec d'autres trousses, des méthodes immunologiques ou des méthodes chromatographiques.

PARAMÈTRE	PRÉSENCE	ABSENCE	SANS OBJET
Répétabilité	X		
Reproductibilité		X	
Sensibilité analytique	X		
Spécificité analytique	X		
Effet de matrice			X
Concordance	X		
Corrélation entre test et comparateur	X		

Répétabilité et précision

Les données de répétabilité et de précision sont tirées de la monographie des trousses évaluées [Microgenics Corporation, 2012; Lin-Zhi International, 2013] et sont présentées au tableau 3. Pour la trousse EIA, les données extraites se rapportent à l'analyseur DxC600, l'équipement qui se rapproche le plus de celui utilisé par le requérant¹⁶.

Pour les deux trousses, la précision intraessai et interessai augmente à mesure que la concentration dans l'échantillon augmente.

Tableau 3 Coefficients de variation intra et interessai observés à différentes concentrations de buprénorphine (trousses CEDIA et EIA)

CONCENTRATION (ng/ml)	NOMBRE DE SPÉCIMENS	INTRAESSAI	INTERESSAI*
		% CV	% CV
TROUSSE CEDIA			
4,4	120	5,7	5,0
6,8	120	3,9	3,8
36,5	120	2,6	4,0
TROUSSE EIA			
0	21 / 20**	0,0	200,0
2,5	21 / 20**	15,6	9,4
5,0	21 / 20**	4,9	5,0
7,5	21 / 20**	2,5	3,9
10,0	21 / 20**	3,8	3,0

16. D'après le *Manuel de procédures opérationnelles normalisées* de l'Hôpital Saint-Luc du CHUM.

CONCENTRATION (ng/ml)	NOMBRE DE SPÉCIMENS	INTRAESSAI	INTERESSAI*
		% CV	% CV
12,5	21 / 20**	3,2	2,5
15,0	21 / 20**	2,7	2,7
17,5	21 / 20**	2,8	2,9
20,0	21 / 20**	2,5	2,0

Abréviations : CV : coefficient de variation; ng/mL : nanogramme par millilitre

*2 semaines d'intervalle; ** dosage de 21 échantillons pour l'intraessai et de 20 échantillons pour l'interessai

Sensibilité analytique

La limite de détection de la buprénorphine est de 1,25 ng/ml pour la trousse CEDIA et de 3 ng/ml pour la trousse EIA.

Spécificité analytique

Selon la monographie du fabricant, la trousse CEDIA peut détecter le métabolite buprénorphine-3-β-D-G-glucuronide (réactivité croisée de 98 %). Une faible réactivité croisée (< 0,015 %) a également été observée avec la présence des métabolites norbuprénorphine et norbuprénorphine-3-β-D-G-glucuronide [Microgenics Corporation, 2012].

Une étude confirme les observations, mais avec des valeurs de réactivité plus élevées [Wu *et al.*, 2009].

Pour la trousse EIA qui détecte la norbuprénorphine, la buprénorphine présente une réaction croisée de 94,3 % alors que les autres métabolites, soit la buprénorphine-glucuronide et la norbuprénorphine-glucuronide, ont une faible réactivité croisée (< 1 %) [Lin-Zhi International, 2013].

Des études indiquent des réactions croisées avec différentes substances (opioïdes) pouvant être présentes dans l'échantillon, à divers seuils de concentration. Ce sont notamment : la codéine, la dihydrocodéine, la morphine, la morphine-3-glucuronide, la méthadone, l'hydrocodone, la nalorphine, la naltrexone et la norpropoxyphène [Melanson *et al.*, 2012; Microgenics Corporation, 2012; Bottcher *et Beck*, 2005; Pavlic *et al.*, 2005]. Une liste plus exhaustive est disponible auprès des fabricants.

Interférences

Le potentiel d'interférence des substances physiologiques endogènes a été vérifié avec un test de dosage de la récupération de la buprénorphine. Ces substances peuvent interférer sur ± 10 % de la valeur de la buprénorphine [Microgenics Corporation, 2012] ou sur ± 12 % de la valeur de la norbuprénorphine [Lin-Zhi International, 2013].

Concordance

La concordance (qualitative) entre les résultats obtenus par les trousse CEDIA et EIA comparativement aux méthodes ELISA et CG-MS est présentée au tableau 4.

Tableau 4 Concordance entre les trousses et les autres méthodes

ÉTUDE	MÉTHODE COMPARATIVE	NOMBRE D'ÉCHANTILLONS	CONCORDANCE (%)	SEUIL DE POSITIVITÉ (ng/ml)
TROUSSE CEDIA				
Bottcher et Beck, 2005	ELISA	221	96,8	5
Microgenics Corporation, 2012	CG-MS	96	99,0	5
TROUSSE EIA				
Lin-Zhi International, 2013	CG-MS	82	97,4*	10

* Concordance positive. La concordance négative est de 95,3 %.

Corrélation entre le test et le comparateur

L'accord entre la trousse CEDIA et la CG-MS a été vérifié avec la régression linéaire. Le coefficient de corrélation est $r^2 = 0,968$ [Bottcher et Beck, 2005]. Les deux méthodes donnent donc des résultats très similaires puisque r^2 est proche de la valeur 1.

La corrélation entre la trousse CEDIA et la CG-MS a été vérifiée avec la régression des moindres carrés. Le coefficient de corrélation obtenu est $r = 0,988$ [Microgenics Corporation, 2012]. Cela signifie que les deux méthodes donnent des résultats très similaires puisque r est proche de la valeur 1.

L'étude de linéarité de la trousse EIA donne un coefficient de corrélation de $r^2 = 0,9941$ [Lin-Zhi International, 2013], ce qui indique que les résultats obtenus avec cette trousse sont proches des valeurs cibles attendues.

5.4 Recommandations d'autres organismes

Le monitoring des médicaments substitutifs de la dépendance aux opioïdes est une réalité dans différents pays [Pergolizzi *et al.*, 2010; AWMSG, 2008; CSAT, 2004] dont les États-Unis. Un guide de pratique clinique américain et des lignes directrices québécoises mentionnent que l'analyse de la buprénorphine peut servir à documenter l'observance du traitement par le patient [CMQ-OPQ, 2009; CSAT, 2004]. Toutefois, aucun guide ne précise si le fait de documenter l'observance du traitement permet de l'améliorer.

Bien que le suivi du maintien à la buprénorphine soit indiqué, la plupart des laboratoires ontariens ne testent pas de façon routinière la présence de buprénorphine dans l'urine [Handford *et al.*, 2011].

6 RÉPERCUSSIONS POSSIBLES DE L'INTRODUCTION DE L'ANALYSE

6.1 Effet sur les ressources matérielles et humaines

Les répercussions seraient minimales sur le personnel, car il s'agit d'un test à ajouter à l'ensemble des analyses à faire traiter par un analyseur automatisé. Quant aux ressources matérielles, cette analyse nécessite l'achat et la gestion des réactifs et des solutions d'étalonnage [Lin-Zhi International, 2013; Microgenics Corporation, 2012] et elle peut être faite sur un analyseur déjà existant (pour d'autres substances à analyser).

6.2 Conséquences économiques de l'introduction de l'analyse dans le système de santé et de services sociaux québécois

À défaut d'un protocole clair sur la fréquence des analyses (à la discrétion du médecin traitant), il est impossible de déterminer le volume annuel d'analyses nécessaires dans le futur étant donné le nombre croissant de patients traités et la durée optimale indéterminée du programme de maintien à la buprénorphine [Kleber, 2007].

Il semble être de pratique courante que l'analyse de la buprénorphine s'effectue en concomitance avec la détection d'autres substances illicites ou pouvant présenter des réactions croisées [entretien avec les intervenants du CRAN]. Par ailleurs, il existe des trousse de détection de la buprénorphine avec d'autres substances (en bandelettes ou en cassettes).

6.3 Principaux enjeux organisationnels, éthiques ou autres (social, juridique, politique)

Les personnes traitées par buprénorphine doivent être suivies de près dans le cadre d'un programme global de désintoxication reposant sur une prise en charge médicale, sociale et psychologique de leur dépendance aux opioïdes [APC, 2013]. Or, l'analyse de la buprénorphine sert principalement à vérifier l'observance du traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes. Ainsi, cette analyse peut permettre un usage plus judicieux de ce médicament.

Cependant, les résultats de cette analyse peuvent aussi avoir des répercussions judiciaires et sociales négatives sur la vie des personnes. Par exemple, la non-observance pourrait conduire au refus d'accorder l'autorisation de doses de buprénorphine non supervisées, ou pire, dans des cas exceptionnels, à l'exclusion du programme de désintoxication, lequel pourrait alors constituer la rupture d'une condition imposée par un tribunal dans le cas de la garde d'enfants [Clément et Tourigny, 1999; Simpson *et al.*, 1997].

La spécificité diagnostique du test est importante compte tenu des enjeux et des répercussions possibles sur le maintien au programme d'une personne dont l'analyse aurait eu un résultat faussement négatif ou sur l'efficacité du suivi (et des répercussions financières) à la suite d'un résultat faussement positif (réaction croisée avec d'autres drogues illicites). Par ailleurs, la prévention contre la falsification des échantillons par l'adultération ou par la substitution n'a pas été abordée dans les études répertoriées, malgré les recommandations relatives à la collecte d'échantillons d'urine [CMQ-OPQ 2009].

7 EN BREF

7.1 Pertinence clinique

L'analyse de la buprénorphine sert principalement à vérifier l'observance du traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes.

7.2 Validité diagnostique

La trousse CEDIA présente une bonne validité diagnostique avec des paramètres (sensibilité, spécificité, VPP, VPN, exactitude) supérieurs à 75 %. Quant à la trousse EIA, une seule étude est disponible pour documenter sa validité diagnostique qui est relativement bonne (au moins 67 %).

7.3 Validité analytique

Les deux trouses commerciales évaluées présentent une bonne validité analytique malgré les interférences possibles avec des substances physiologiques endogènes ou les réactions croisées avec des substances opioïdes.

7.4 Recommandations d'autres organismes

Selon un guide de pratique clinique américain et les lignes directrices du CMQ-OPQ, l'analyse de la buprénorphine peut servir à documenter l'observance du traitement.

8 AVIS EN BREF DE L'INESSS

Dosage semi-quantitatif de la buprénorphine par une méthode immunoenzymatique homogène

Le statut de la technologie diagnostique

- Établie
- Innovatrice
- Expérimentale (pour la recherche uniquement)
- Remplacement de la technologie _____ qui devient obsolète

La recommandation de l'INESSS

- Avis de recommandation d'introduction
- Avis de refus d'introduction
L'utilité clinique n'est pas démontrée.
- Avis de réévaluation

Recommandation additionnelle

- Lien à faire avec l'inscription de médicaments, si test compagnon
- Décision de production d'un guide d'usage optimal
- Production d'indicateurs dans le cas d'un besoin de vigilance

RÉFÉRENCES

- All Wales medicines strategy group (AWMSG). Buprenorphine/naloxone (Suboxone®) as substitution treatment for opioid dependence. Final appraisal report, advice No 1108. Vale of Glamorgan, Royaume-Uni : AWMSG; 2008. Disponible à : <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/70>.
- Alves MNR, Piccinotti A, Tamani S, Poletti A. Evaluation of buprenorphine LUCIO immunoassay versus GC-MS using urines from a workplace drug testing program. *J Anal Toxicol* 2013;37(3):175-78.
- Association des pharmaciens du Canada (APC). e-CPS : Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques, 2013. Ottawa, ON : APC; 2013.
- Bottcher M et Beck O. Evaluation of buprenorphine CEDIA assay versus GC-MS and ELISA using urine samples from patients in substitution treatment. *J Anal Toxicol* 2005;29(8):769-76.
- Bryson EO, Lipson S, Gevirtz C. Anesthesia for patients on buprenorphine. *Anesthesiol Clin* 2010;28(4):611-7.
- Center for substance abuse treatment (CSAT). Clinical guidelines for the use of buprenorphine in the treatment of opioid addiction. Treatment improvement protocol (TIP) series 40, DHHS Publication No (SMA) 04-3939. Rockville, MD : Substance abuse and mental health services administration; 2004. Disponible à : http://buprenorphine.samhsa.gov/Bup_Guidelines.pdf.
- Centre de recherche et d'aide pour narcomanes (CRAN). La dépendance aux opioïdes : portrait des traitements de substitution au Québec. Montréal, Qc : CRAN; 2011.
- Cirimele V, Etienne S, Villain M, Ludes B, Kintz P. Evaluation of the One-Step ELISA kit for the detection of buprenorphine in urine, blood, and hair specimens. *Forensic Sci Int* 2004;143(2-3):153-6.
- Cirimele V, Kintz P, Lohner S, Ludes B. Enzyme immunoassay validation for the detection of buprenorphine in urine. *J Anal Toxicol* 2003;27(2):103-5.
- Clément M-E et Tourigny M. Négligence envers les enfants et toxicomanie des parents : portrait d'une double problématique. Montréal, Qc : Comité permanent de lutte à la toxicomanie; 1999.
- Collège des médecins du Québec (CMQ) et Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ). La buprénorphine dans le traitement de la dépendance aux opioïdes. Lignes directrices. Montréal, Qc : OPQ; 2009.
- De Giovanni N, Fucci N, Scarlata S, Donzelli G. Buprenorphine detection in biological samples. *Clin Chem Lab Med* 2005;43(12):1377-9.
- Delamare J et Garnier M. Dictionnaire des termes de médecine. Paris, France : Maloine; 2002.
- George S. Position of immunological techniques in screening in clinical toxicology. *Clin Chem Lab Med* 2004;42(11):1288-309.

- Handford C, Kahan M, Srivastava A, Cirone S, Sanghera S, Palda V, et al. Buprenorphine/Naloxone for opioid dependence. Clinical practice guideline. Toronto, ON : Centre for addiction and mental health; 2011. Disponible à : http://knowledgex.camh.net/primary_care/guidelines_materials/Documents/buprenorphine_naloxone_gdlns2012.pdf.
- Hull MJ, Bierer MF, Griggs DA, Long WH, Nixon AL, Flood JG. Urinary buprenorphine concentrations in patients treated with suboxone as determined by liquid chromatography-mass spectrometry and CEDIA immunoassay. *J Anal Toxicol* 2008;32(7):516-21.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Avis au Ministre : Suboxone [ressource électronique]. Évaluation publiée le 1 février 2012. Montréal, Qc : INESSS; 2012a. Disponible à : http://www.inesss.qc.ca/index.php?id=72&user_inessscapsules_pi1%5Buid%5D=1437&user_inessscapsules_pi1%5Bonglet%5D=2&cHash=3c084ecb2693fdaec15de37b985f2260.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Suboxone^{MC}. Dans : Avis au Ministre de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux pour la mise à jour des listes de médicaments. Montréal, Qc : INESSS; 2012b : 173-80. Disponible à : http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2012/AvisMinistre_innovateurs__2012_10_WEB.pdf.
- Kleber HD. Pharmacologic treatments for opioid dependence: detoxification and maintenance options. *Dialogues Clin Neurosci* 2007;9(4):455-70.
- Kronstrand R, Nystrom I, Andersson M, Gunnarsson L, Hagg S, Josefsson M, Ahlner J. Urinary detection times and metabolite/parent compound ratios after a single dose of buprenorphine. *Journal of Analytical Toxicology* 2008;32 (8):586-93.
- Leino A et Loo BM. Comparison of three commercial tests for buprenorphine screening in urine. *Ann Clin Biochem* 2007;44(Pt 6):563-5.
- Lin-Zhi international. Buprenorphine enzyme immunoassay. Revision 7. Sunnyvale, CA : Lin-Zhi international; 2013. Disponible à : <http://www.lin-zhi.com>.
- Melanson SE, Snyder ML, Jarolim P, Flood JG. A new highly specific buprenorphine immunoassay for monitoring buprenorphine compliance and abuse. *J Anal Toxicol* 2012;36(3):201-6.
- Microgenics Corporation. CEDIA[®] buprenorphine assay. Fremont, CA : Thermo Fisher Scientific; 2012. Disponible à : <https://fscimage.fishersci.com/images/D13661~.pdf>.
- Miller EI, Torrance HJ, Oliver JS. Validation of the Immunalysis microplate ELISA for the detection of buprenorphine and its metabolite norbuprenorphine in urine. *J Anal Toxicol* 2006;30(2):115-9.
- Ministère de la santé et des services sociaux (MSSS). Cadre de référence et guide de bonnes pratiques. Pour orienter le traitement de la dépendance aux opioïdes avec une médication de substitution. Québec, Qc : MSSS; 2006. Disponible à : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2006/06-804-01.pdf>.
- Office des Nations Unies contre la drogue et le crime (UNODC). [site Web]. 2013. Disponible à : <http://www.unodc.org>.

- Pavlic M, Libiseller K, Grubwieser P, Rabl W. Cross-reactivity of the CEDIA buprenorphine assay with opiates: An Austrian phenomenon? *Int J Legal Med* 2005;119(6):378-81.
- Pergolizzi J, Pappagallo M, Stauffer J, Gharibo C, Fortner N, De Jesus MN, et al. The role of urine drug testing for patients on opioid therapy. *Pain Pract* 2010;10(6):497-507.
- Quevauvilliers J. Dictionnaire médical de poche. 2e éd. Paris, France : Masson; 2007.
- Santé Canada. MDALL - Votre outil de référence concernant les instruments médicaux homologués au Canada [site Web]. Disponible à : <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/mdll-limh/start-debuter.do?lang=fra> (consulté le 8 juillet 2013).
- Simpson D, Braithwaite RA, Jarvie DR, Stewart MJ, Walker S, Watson IW, Widdop B. Screening for drugs of abuse (II): Cannabinoids, lysergic acid diethylamide, buprenorphine, methadone, barbiturates, benzodiazepines and other drugs. *Ann Clin Biochem* 1997;34 (Pt 5):460-510.
- Wang G, Vincent M, Rodrigues W, Agrawal A, Moore C, Barhate R, et al. Development and GC-MS validation of a highly sensitive recombinant G6PDH-based homogeneous immunoassay for the detection of buprenorphine and norbuprenorphine in urine. *J Anal Toxicol* 2007;31(7):377-82.
- Wild D. *The Immunoassay Handbook*. 3^e éd. Oxford, Angleterre: Elsevier.2005
- Wu MY, Wang YS, Lin CC, Lin DL, Su LW, Huang MH, Liu RH. An empirical study on the selection of analytes and corresponding cutoffs for immunoassay and GC-MS in a two-step test strategy--buprenorphine example. *Analyst* 2009;134(9):1848-56.
- Yokell MA, Zaller ND, Green TC, Rich JD. Buprenorphine and buprenorphine/naloxone diversion, misuse, and illicit use: an international review. *Curr Drug Abuse Rev* 2011;4(1):28-41.