INESSS
LE SAVOIR PREND FORME

MAI 2021

GUIDES ET NORMES

Agonistes opioïdes oraux dans le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes

Rapport en soutien au guide d'usage optimal

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation et de la pertinence des modes d'intervention en santé

Québec

Agonistes opioïdes oraux dans le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes

Rapport en soutien au guide d'usage optimal

Rédaction
Alain Prémont

Collaboration
Stéphane Gilbert
Émilie Viel
Jean-François Boivin
Hélène Guay

Coordination scientifique
Frédéric St-Pierre

Direction
Catherine Truchon
Ann Lévesque

Le plan de réalisation du présent produit de connaissance a été présenté au Comité d'excellence clinique — Usage optimal du médicament (incluant les protocoles médicaux nationaux et les ordonnances associées) (CEC-UOM-PMNO) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 5 décembre 2019.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe projet

Auteur principal
Alain Prémont, Pharm., MBA

Collaborateurs internes
Stéphane Gilbert, Ph. D.
Émilie Viel, Ph. D.
Jean-François Boivin, M.D., D. Sc.
Hélène Guay, Ph. D.

Coordonnateur scientifique
Frédéric St-Pierre, Ph. D.

Adjointe à la direction
Ann Lévesque, Ph. D.

Directrice
Catherine Truchon, Ph. D., M. Sc. Adm.

Repérage d'information scientifique
Bin Chen, *tech. doc.*
Renaud Lussier, M.S.I.

Soutien administratif
Jean Talbot

Équipe de l'édition

Denis Santerre
Hélène St-Hilaire
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de
Gilles Bordage, révision linguistique
Mark A. Wickens, traduction
Lucy Boothroyd, révision scientifique de traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2021
Bibliothèque et Archives Canada, 2021
ISBN 978-2-550-89335-6 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2021

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Agonistes opioïdes oraux dans le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes – Rapport en soutien au guide d'usage optimal. Rédigé par Alain Prémont. Québec, Qc : INESSS; 2021. 88 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

INESSS LE SAVOIR PREND FORME
10 ANS avec vous pour l'EXCELLENCE

Comité consultatif

Pour ce rapport, les membres du comité d'experts sont :

M^me^ Patricia Beaulac, inf., M. Sc., MIT, infirmière praticienne spécialisée en santé mentale (IPSSM), Service de psychiatrie des toxicomanies du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

D^re^ Aline Boulanger, anesthésiologiste, directrice de la clinique de la douleur du CHUM; professeure titulaire, Faculté de médecine, Département d'anesthésiologie et de médecine de la douleur

D^re^ Suzanne Brissette, médecin, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) -Service de médecine des toxicomanies; professeure agrégée du Département de médecine familiale et d'urgence de l'Université de Montréal

D^r^ François Couturier, M.D. M. Sc., clinicien au Groupe de médecine de famille universitaire Charles-Le Moyne; professeur titulaire, Département de médecine de famille de l'Université de Sherbrooke

D^re^ Sophie Gosselin, médecin, spécialiste en médecine d'urgence, chef du Département d'urgence du CISSS de la Montérégie-Centre

D^re^ Eve Guillotte, médecin de famille, coordonnatrice médicale aux Services réguliers et de la Clinique Relais du Programme CRAN, CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

D^re^ Christine Robin, M.D. CMFC (MU), assistante-chef du Département de médecine générale, Centre de réadaptation en dépendance de l'Estrie; médecin d'urgence au CIUSSS de l'Estrie - CHUS

M^me^ Félice Saulnier, pharmacienne (B. Pharm.), pharmacienne propriétaire affiliée à Pharmaprix, Montréal; Fellow de l'Ordre des pharmaciens du Québec (FOPQ) – expertise dans le traitement des troubles liés à l'utilisation des opioïdes et des surdoses d'opioïdes

Comité de suivi

Pour ce rapport, les membres du comité de suivi sont :

M. Michel Caron, représentant de l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ)

D^re^ Louise Fugère, représentante de la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec (FMOQ) (pour la réunion de janvier 2020)

D^re^ Marie-Ève Goyer, représentante du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS)

D^r^ Claude Guimond, représentant de la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec (FMOQ)

D^r^ Anas Nseir, représentant du Collège des médecins du Québec (CMQ)

M^me^ Caroline Roy, représentante de l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec (OIIQ)

M^me^ Chana Wittenberg, représentante de l'INSPQ

Usagers

L'INESSS remercie les personnes qui ont accepté de participer à la consultation d'usagers et qui ont contribué par les informations recueillies à enrichir et à adapter l'*Aide-mémoire : discussion avec l'usager*.

Lecteurs externes

Pour ce rapport, les lecteurs externes sont :

Dr Jean-François de la Sablonnière, psychiatre, chef du Service de psychiatrie du CISSS du Bas-Saint-Laurent, Centre hospitalier régional du Grand-Portage

Dr Pierre Lauzon, médecin de famille, chef adjoint du Service de toxicomanie et de médecine urbaine (STMU), associé au CRAN, Hôpital Notre-Dame, CIUSSS du CCSMTL

Mme Sophie Prophète, pharmacienne clinicienne, Unité de médecine familiale et toxicomanie, Hôpital Notre-Dame, CIUSSS du CCSMTL

Comité d'excellence clinique UOM-PMNO

Dr Pierre Ernst, pneumologue, Hôpital général juif de Montréal; professeur titulaire, Université McGill (président)

Mme Sylvie Desgagné, pharmacienne, CIUSSS de la Capitale-Nationale (vice-présidente)

Dre Maryse Cayouette, microbiologiste-infectiologue, Direction de santé publique du CISSS de Lanaudière

M. Benoît Cossette, professeur, Université de Sherbrooke

Dre Lucie Deshaies, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale

Dr Mathieu Forster, médecin de famille, CISSS de la Côte-Nord

M. Jean-Simon Fortin, conseiller en éthique, Centre d'éthique du CISSS de Laval

Mme Karina Gauthier, B. Pharm, M. Sc., pharmacienne, CISSS de Laval

Mme Nancy Lavoie, IPSPL, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal et clinique de médecine privée ExcelleMD

M. Simon Lessard, Pharm. D., MBA, CRE, CTE, pharmacien propriétaire, Pharmacie Simon Lessard

Mme Marie-Josée Gibeault, membre citoyenne

M. Jean-François Proteau, membre citoyen

Autres contributions

L'Institut tient aussi à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés :

M^me^ Hélène Beaudry, professeure associée, Faculté de médecine vétérinaire - Département de biomédecine vétérinaire, Université de Montréal; directrice exécutive du Réseau québécois de recherche sur la douleur; coordonnatrice du Consortium québécois sur l'utilisation judicieuse des opioïdes

D^r^ Louis-Xavier D'Août, M.D., Directeur médical - GMF universitaire des Faubourgs, Professeure adjointe de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal

M^me^ Fanny Fafard, adjointe au directeur, DSMD, intérim des services réguliers du CRAN, CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

D^re^ Claude-Émilie Jacob, M.D., F.R.C.S.C., Obstétricienne-gynécologue, Professeure adjointe de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal

M^me^ Marilyn Fortin, INESSS

M^me^ Karine Gagnon, infirmière, CRD du Saguenay–Lac-Saint-Jean, CSSS de Jonquière

D^r^ Marc O. Martel, Ph. D., professeur adjoint, Faculté de médecine et Faculté de médecine dentaire, Université McGill, Réseau québécois de recherche sur la douleur : Consortium québécois sur l'utilisation judicieuse des opioïdes

D^re^ Gabrielle Pagé, Ph. D., psychologue, professeure sous octroi adjointe, Département d'anesthésiologie et de médecine de la douleur, Faculté de médecine, et Département de psychologie, Faculté des arts et des sciences, Université de Montréal, Réseau québécois de recherche sur la douleur : Consortium québécois sur l'utilisation judicieuse des opioïdes

D^re^ Annie-Claude Privé, M.D., CRD du Saguenay–Lac-Saint-Jean, CSSS de Jonquière

M^me^ Élise Roy, infirmière clinicienne, GMF-U de Maria, CISSS de la Gaspésie–Îles-de-la-Madeleine

L'INESSS remercie également les personnes suivantes, qui ont contribué, à titre de futurs utilisateurs potentiels, à l'évaluation du guide d'usage optimal sur les agonistes opioïdes oraux dans le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes et de l'*Aide-mémoire : discussion avec l'usager*:

D^re^ Marie-Dominic Breault, médecin au Service des urgences, Hôpital de Chandler, CISSS de la Gaspésie-Îles-de-la-Madeleine

M^me^ Justine Bouchard, pharmacienne communautaire, Pharmacie Gingras, Hébert et Ferlatte, FAMILIPRIX, Québec

D^re^ Geneviève Côté, médecin de famille, pratique spécialisée en médecine des dépendances et troubles concomitants, Clinique Accueil Santé de Laval

Dre Marie-Ève Desnoyers, médecin de famille, Clinique SPOT et Archimède, GMF Clinique médicale Saint-Vallier

Dr Pierre-Olivier Dufresne, médecin de famille, Hôpital de Notre-Dame-du-Lac, CISSS du Bas-Saint-Laurent

Mme Caroline Fauteux, M. Sc., IPSPL, Groupe Itinérance/Détention, SIDEP/Clinique des jeunes, CIUSSS de l'Estrie

Dre Violaine Germain, M.D., CRD de Québec, programme de traitement du TUO

Dr Julien Lamarche, médecin de famille, professeur adjoint de clinique, Département de médecine de famille et de médecine d'urgence, Université de Montréal, GMF-U de Maria

Mme Marie-Christine Laramée, M. Sc., IPSPL, GMF-CLSC Hochelaga-Maisonneuve, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

Mme Claudia Larrivée, pharmacienne communautaire, Pharmacie Brunet Marie Dunn, Maria

Dre Sarah Marcoux, médecin de famille, compétences avancées en médecine des toxicomanies, GMF-U de Maria

Dre Noémie Noël-Beau, médecin de famille, professeure adjointe de clinique, Département de médecine de famille et de médecine d'urgence, Université de Montréal, GMF-Harricana (Amos)

Dr Martin Potter, M.D. (MT), M. Sc., CCMF, FCMF, CSAM, médecin de famille, professeur adjoint de clinique, Département de médecine de famille et de médecine d'urgence, Université de Montréal, GMF Vaudreuil-Soulanges

Mme Isabelle Têtu, M. Sc., IPSPL, Coopérative de solidarité Sabsa, Québec

Déclaration de conflits d'intérêts

L'auteur de ce rapport et du guide d'usage optimal (GUO) et ses collaborateurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ces documents. Les membres du comité consultatif qui ont déclaré avoir des conflits d'intérêts sont mentionnés ci-dessous.

Dre Aline Boulanger : Perception d'honoraires pour la participation à un comité aviseur sur l'usage du tapentadol (Nucenta) pour le traitement de la douleur chronique pour la compagnie Paladin en 2017.

Dre Suzanne Brissette : Implication dans des protocoles de recherche portant sur l'efficacité et l'innocuité des traitements de substitution (méthadone, buprénorphine, opioïdes injectables) en tant que chercheuse au Centre de recherche du CHUM. Coauteure d'articles scientifiques portant sur le sujet en tant que membre de l'Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances (ICRAS). Médecin experte pour des réponses média.

Dr François Couturier : Collaboration avec Pfizer, Schening et Reckitt Benckiser en tant que conseiller médical et conférencier pour faire connaître la pertinence d'ajouter la combinaison buprénorphine-naloxone à l'arsenal thérapeutique entre 2008 et 2012.

Dre Marie-Ève Goyer : Perception d'honoraires d'Indivior, une compagnie qui commercialise la Suboxone, pour des conférences et participation à un comité aviseur. De même, perception d'honoraires de l'INSPQ comme responsable scientifique de la formation sur le traitement des troubles d'utilisation des opioïdes, du Collège des médecins du Québec comme médecin experte en dépendance, spécialement en opioïdes, du MSSS comme médecin-conseil à la Direction des services en dépendance et en itinérance et comme chercheure sur les opioïdes à l'Institut universitaire sur les dépendances via le Programme sur l'usage et les dépendances aux substances (PUDS). Coauteure de guides de pratique et d'articles scientifiques qui font partie des références bibliographiques du présent projet.

Dr Jean-François de la Sablonnière : Perception d'honoraires pour l'animation d'une journée dans le cadre du lancement du *Guide québécois d'amélioration des pratiques sur la prise en charge du trouble lié à l'utilisation des opioïdes*, publié par l'Institut universitaire sur les dépendances du CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal, le 12 mars 2020.

Mme Félice Saulnier : Perception d'honoraires d'Omega Pharma, de Sandoz Canada et d'Adapt Pharma ainsi que de l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires (AQPP) pour des conférences, du contenu scientifique et pour un avis d'expert sur l'utilisation de la naloxone. De même, perceptions d'horaires de Merck Frost Canada, d'Indivior, de l'Association des bannières et des chaînes de pharmacies du Québec (ABCPQ), de l'Association professionnelle des pharmaciens salariés du Québec (APPPSQ), de Pharmaprix et de l'INSPQ pour un avis expert et des conférences sur le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et recommandations qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ I
SUMMARY IV
SIGLES ET ABRÉVIATIONS VII
GLOSSAIRE IX
INTRODUCTION 1
1. MÉTHODOLOGIE 5
1.1. Questions de recherche 5
1.2. Recherche et méthodes de synthèse des informations scientifiques 7
1.2.1. Type de revue de la littérature 7
1.2.2. Stratégie de repérage d'information scientifique 7
1.2.3. Sélection des publications 9
1.2.4. Évaluation de la qualité méthodologique des documents 10
1.2.5. Extraction des données 10
1.2.6. Analyse et synthèse des données 10
1.3. Recherche et méthodes de synthèse des informations contextuelles et des savoirs expérientiels 10
1.3.1. Comités de l'INESSS 11
1.3.2. Usagers 11
1.3.3. Confidentialité et considérations éthiques 12
1.3.4. Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs 13
1.4. Approche d'intégration de l'ensemble de la preuve 13
1.5. Méthode délibérative et de formulation des recommandations 14
1.6. Méthode d'élaboration de l'outil clinique 14
1.7. Validation 15
1.8. Mise à jour 15
2. RÉSULTATS 16
2.1. Description des documents retenus 16
2.2. Généralités 17
2.2.1. La réduction des méfaits 17
2.2.2. Le cadre légal 18
2.3. Présentation clinique 20
2.3.1. Diagnostic du TUO 20
2.3.2. Mésusage des opioïdes 21
2.3.3. Évaluation clinique 24
2.3.4. Symptômes et signes de sevrage des opioïdes 25

2.3.5. Analyses de laboratoire 26
2.4. Traitement 27
2.4.1. Principes généraux 27
2.4.2. Choix du TAO 29
2.4.3. Populations particulières 36
2.4.4. Buprénorphine-naloxone 40
2.4.5. Méthadone 47
2.4.6. Transfert d'un TAO à un autre 48
2.4.7. Traitement des symptômes de sevrage 49
2.4.8. Effets indésirables 50
2.4.9. Interactions médicamenteuses 52
2.5. Suivi 54
2.5.1. Continuité dans le traitement 55
2.5.2. Cas particulier 56
DISCUSSION 57
RECOMMANDATIONS 62
CONCLUSION 81
RÉFÉRENCES 82

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion des publications (questions 4 et 5) 9
Tableau 2 Critères symptomatiques du TUO selon le DSM-5 21
Tableau 3 Comportements inappropriés évoquant un mésusage des opioïdes [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020] 24
Tableau 4 Symptômes et signes de sevrage des opioïdes 26
Tableau 5 Posologies comparées de la monographie et des documents qui en faisaient mention 42
Tableau 6 Échelle du sevrage clinique des opioïdes (COWS : Clinical Opiate Withdrawal Scale) 44
Tableau 7 Traitement des symptômes de sevrage 50
Tableau 8 Effets indésirables (adapté de [INSPQ, 2018a]) 51
Tableau 9 Effets indésirables principaux 51
Tableau 10 Interactions [INSPQ, 2018a] 52

RÉSUMÉ

Introduction

Le trouble lié à l'usage d'opioïdes (TUO) est associé à des taux élevés de mortalité et de morbidité et est considéré comme une condition médicale des plus complexes par le système de santé canadien. Ce trouble est notamment pris en charge à l'aide d'un traitement pharmacologique à base d'agonistes opioïdes (TAO), qui soulagent rapidement les symptômes de sevrage pour ensuite atténuer la dépendance physique et psychologique à long terme et ainsi prévenir les rechutes, la transmission de maladies infectieuses, la mortalité par surdose et la récidive criminelle. La buprénorphine-naloxone et la méthadone sont les deux TAO oraux homologués par Santé Canada pour le traitement du TUO. Malgré les bienfaits reconnus des TAO et les différentes mesures prises pour en faciliter l'utilisation, dont l'abolition de l'obligation pour les prescripteurs d'obtenir une exemption du gouvernement fédéral pour prescrire la méthadone, peu importe son indication, et l'ajout en 2018 de la buprénorphine-naloxone à la liste régulière du régime public d'assurance médicaments du Québec, peu de personnes souffrant d'un TUO semblent en bénéficier actuellement au Québec.

Ce manque d'accès à un TAO découlerait notamment d'une importante pénurie d'effectifs médicaux dans le champ de la dépendance au Québec, et particulièrement dans celui du TUO alors qu'aucune formation sur la prescription des TAO n'est intégrée au cursus académique des médecins. L'amélioration de la prise en charge et de l'offre de services constitue d'ailleurs un besoin de santé publique inscrit dans les priorités du gouvernement du Québec (Plan d'action interministériel en dépendance 2018-2028). Par ailleurs, l'introduction plus récente sur le marché de la buprénorphine-naloxone, laquelle possède des caractéristiques différentes de celles de la méthadone et comporte un risque de sevrage provoqué lors de l'induction du traitement, demande une clarification et un outillage pour les prescripteurs qui ne sont pas toujours à l'aise avec cette situation clinique plus complexe. C'est dans cette perspective que le MSSS a demandé à l'INESSS d'élaborer des recommandations cliniques pour favoriser l'usage optimal des agonistes opioïdes dans le traitement d'un TUO.

Méthodes

La réalisation de ce GUO des agonistes opioïdes oraux et de l'*Aide-mémoire : discussion avec l'usager* repose sur les meilleures données scientifiques disponibles provenant d'une revue systématique d'études primaires, d'une consultation sur la perspective des usagers ainsi que sur des recommandations de bonne pratique clinique et des analyses pharmacoéconomiques. Elles ont été bonifiées par des éléments du contexte législatif et organisationnel propres au Québec et par le savoir expérientiel de plusieurs experts et cliniciens québécois qui ont collaboré aux travaux. Cette revue systématique a été effectuée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique dans les banques de données PubMed (National Library of Medicine), Embase (Ovid), Evidence-Based Medicine Reviews (EBM Reviews; Ovid) et Cochrane Database of Systematic

Reviews afin de repérer les guides de pratique clinique (GPC), les lignes directrices et les rapports de conférences de consensus. La recherche documentaire a couvert la période s'étendant depuis le début des bases de données jusqu'en janvier 2020. Seules les publications en français et en anglais ont été retenues. Une recherche manuelle de la littérature a également été effectuée en consultant les sites Web des agences et des organismes d'évaluation des technologies et modes d'intervention en santé, ceux d'organismes gouvernementaux, d'associations ou d'ordres professionnels en lien avec la thématique des travaux et des sites Web phares dans le domaine des toxicomanies. Les bibliographies des publications sélectionnées ont été parcourues pour repérer d'autres documents pertinents. Le moteur de recherche Google a aussi servi à trouver des publications provenant des agences réglementaires nord-américaines, dont la Food and Drug Administration (FDA) et Santé Canada. Les monographies officielles des TAO ont également été consultées.

Afin de connaître les préférences des usagers concernant la méthadone et la buprénorphine-naloxone, des personnes sous traitement par agonistes opioïdes ont été consultées au moyen d'entrevues individuelles. Les informations recueillies ont contribué à enrichir et à adapter l'*Aide-mémoire : discussion avec l'usager*, notamment en ce qui a trait aux avantages et inconvénients perçus.

Résultats

Toute personne qui consomme des opioïdes, qu'ils soient illicites ou de prescription, est à risque de développer un TUO. Par conséquent, la reconnaissance précoce de facteurs et de comportements évoquant un mésusage des opioïdes est primordiale pour faciliter la prise en charge et ainsi éviter que le problème ne soit trop prononcé avant d'être traité. À la suite de l'établissement du diagnostic, une évaluation complète de la personne devrait être effectuée avant de prescrire le traitement du TUO afin de permettre une prise en charge globale. Cette évaluation devrait notamment porter sur la reconnaissance des comportements à risque pour la personne (p. ex., partage de matériel de consommation) et des complications liées à l'usage de drogues telles que les ITSS et la tuberculose, sans oublier la reconnaissance de l'ensemble des comorbidités de la personne, dont la présence de problèmes de santé physique et mentale, et les habitudes de consommation de médicaments ayant des propriétés psychoactives. Le refus de l'évaluation ou de la prise en charge des comorbidités par la personne ne doit toutefois pas empêcher l'offre et le début d'un TAO, à moins de contre-indication, car les bénéfices du traitement sont très grands, notamment pour diminuer le risque de surdose.

Bien que d'efficacité similaire, la buprénorphine-naloxone présente des avantages intéressants comparativement à la méthadone, ce qui en fait un choix de traitement généralement plus sécuritaire. D'abord, la présence dans cette formulation de la naloxone, un antagoniste des opioïdes qui n'est pas absorbé en administration sublinguale, permet de diminuer le potentiel d'abus de la buprénorphine en limitant son usage inapproprié par la voie intraveineuse. Ensuite, la composante de la buprénorphine, qui est un agoniste partiel des opioïdes, offre une plus grande sécurité en diminuant les risques de surdoses et la sévérité des symptômes de sevrage lors de l'arrêt du

traitement. Ces caractéristiques facilitent une prise plus sécuritaire et permettent d'envisager des doses non supervisées. Plusieurs usagers consultés confirment que la buprénorphine-naloxone est le traitement de choix pour les personnes qui souhaitent cesser complètement leur consommation illicite. Elle est aussi perçue comme comportant beaucoup moins d'effets indésirables et elle facilite les déplacements puisqu'elle est disponible sous forme de comprimés.

Malgré certains avantages de la buprénorphine-naloxone, la méthadone demeure une option disponible et efficace pour traiter les personnes atteintes de TUO. Certains des usagers consultés ont par ailleurs exprimé une préférence marquée pour la méthadone. Il revient donc aux professionnels de la santé d'offrir un traitement souple, adapté à la spécificité de chaque patient, à ses valeurs et préférences, et fondé sur le jugement professionnel et clinique. Pour ce faire, la décision de traiter et le choix de traitement devraient s'effectuer en partenariat avec la personne et, si possible, son entourage afin d'impliquer celle-ci dans son plan de traitement. Les différentes options doivent être présentées à la personne afin qu'elle en comprenne bien les avantages et inconvénients.

Outre l'induction des traitements, un défi important pour le professionnel habilité durant le suivi est d'anticiper et de pallier toute problématique qui pourrait survenir et nuire à la continuité des soins et de la prise du TAO, pouvant entraîner des conséquences importantes pour les personnes traitées, dont le sevrage et la rechute.

Conclusion

Les recommandations élaborées permettent de tenir compte des plus récentes données probantes susceptibles de soutenir la pratique québécoise sur l'usage des TAO. Intégrées dans un guide d'usage optimal et un aide-mémoire visant à faciliter la discussion entre le professionnel et son patient, les recommandations mettent globalement l'accent sur la clarification des principaux éléments à considérer lors de l'évaluation clinique, sur le choix du traitement pharmacologique et les principes d'induction et de stabilisation du traitement, ainsi que sur les principaux éléments à considérer en suivi d'un TAO.

SUMMARY

Oral opioid agonists for the treatment of opioid use disorder

Introduction

Opioid use disorder (OUD) is associated with high mortality and morbidity rates and is considered a highly complex medical condition by the Canadian healthcare system. The disorder is usually managed with opioid agonist therapy (OAT), which quickly relieves withdrawal symptoms and then reduces long-term physical and psychological dependence, thus preventing relapse, transmission of infectious diseases, overdose mortality and criminal recidivism. Buprenorphine-naloxone and methadone are the two oral OATs approved by Health Canada for the treatment of OUD. Despite the recognized benefits of OAT and the various measures taken to facilitate its use, including doing away with the requirement for prescribers to obtain an exemption from the federal government to prescribe methadone, regardless of its indication, and the addition, in 2018, of buprenorphine-naloxone to the regular list in Québec's public prescription drug insurance plan, few people in Québec with OUD appear to be receiving OAT at present.

This lack of access to OAT is due mainly to a significant shortage of medical personnel in the area of addiction in Québec, particularly in the field of OUD, while no training on prescribing OAT is included in the academic curriculum for physicians. Improving management and the offer of services is, in fact, a public health need figuring among the Québec government's priorities (2018-2028 Interministerial Addiction Action Plan [PAID]). Furthermore, the more recent introduction into the market of buprenorphine-naloxone, which has different characteristics from those of methadone and carries a risk of withdrawal caused upon treatment induction, requires clarification and tools for prescribers, who are not always comfortable with this more complex clinical situation. With this perspective in mind, MSSS asked INESSS to develop clinical recommendations to promote the optimal use of opioid agonists in the treatment of OUD.

Methods

The development of this OUG on oral opioid agonists and the *Aide-mémoire : discussion avec l'usager* (user discussion checklist) is based on the best available scientific data arising from a systematic review of primary studies, consultation on the user's perspective, recommendations on best clinical practices and pharmacoeconomic analyses. These sources were supplemented with legislative and organizational contextual elements specific to Québec and with experiential knowledge provided by several Québec experts and clinicians who collaborated on the project. This systematic review was conducted in collaboration with a scientific information specialist using the following databases, with the aim of identifying clinical practice guidelines [CPGs], guidance documents and consensus conference reports: PubMed [National Library of Medicine], Embase [Ovid], Evidence-Based Medicine Reviews [EBM Reviews; Ovid] and

the Cochrane Database of Systematic Reviews. The literature search covered the period from each database's inception to January 2020. Only publications in French and English were retrieved. In addition, a manual literature search was conducted by consulting the websites of health technology assessment agencies and organizations, government bodies and professional associations or orders related to the project's topic, as well as leading websites in the field of drug addiction. The bibliographies of the retained publications were scanned for other relevant documents. In addition, the Google search engine was used to find publications from North American regulatory agencies, including those of the Food and Drug Administration [FDA] and Health Canada. Lastly, official OAT product monographs were consulted.

To ascertain user preferences regarding methadone and buprenorphine-naloxone, individuals undergoing treatment with opioid agonists were consulted via individual interviews. The information obtained helped INESSS enrich and adapt the *Aide-mémoire : discussion avec l'usager* checklist, particularly with regard to material on perceived advantages and disadvantages.

Results

Anyone who uses opioids, whether illicit or prescription, is at risk for developing OUD. Therefore, early identification of factors and behaviours suggestive of opioid misuse is paramount for facilitating management and thus preventing the problem from becoming too pronounced before it is treated. After the diagnosis is made and in order to allow for comprehensive, global management, the individual should be thoroughly evaluated before prescribing treatment for OUD. This assessment should include identifying their at-risk behaviours (e.g., sharing drug paraphernalia) and drug use-related complications, such as STBBIs and tuberculosis, as well as all comorbidities, including physical and mental health problems and psychoactive drug use habits. Refusal by the individual to have their comorbidities assessed or managed should not, however, prevent proposing and initiating OAT, unless there is a contraindication, since the benefits of this treatment are substantial, particularly for reducing the risk of overdose.

Although similar in efficacy, buprenorphine-naloxone has significant advantages over methadone, making it a generally safer treatment option. First, the presence in this formulation of naloxone, an opioid antagonist that is not absorbed during sublingual administration, decreases the potential for buprenorphine abuse by limiting its inappropriate use via the intravenous route. Secondly, the buprenorphine component, a partial opioid agonist, provides greater safety by reducing the risk of overdose and the severity of withdrawal symptoms when the therapy is discontinued. These characteristics make for safer use and open up the possibility of unsupervised doses. Several of the consulted users confirmed that buprenorphine-naloxone is the treatment of choice for individuals who wish to completely stop using illicit drugs. It is also perceived as having far fewer adverse effects, and it makes changes of locale easier since it is available in tablet form.

Despite some of buprenorphine-naloxone's advantages, methadone remains an available and effective option for treating individuals with OUD. Some of the consulted users did, in fact, express a strong preference for methadone. It is therefore up to healthcare professionals to propose a flexible treatment adapted to each patient's situation, values and preferences, and based on professional and clinical judgment. To this end, the decision to treat and the choice of treatment should be made in partnership with the patient and, if possible, their family, friends or significant others, in order to involve the patient in the treatment plan. The different options should be presented to the patient in such a manner that they fully understand the advantages and disadvantages.

In addition to OAT induction, a major challenge for qualified professionals during the follow-up period is to anticipate and address any problem that might arise and negatively affect the continuity of the care and the taking of OAT, which could have major consequences for the patient, including withdrawal and relapse.

Conclusions

The recommendations developed by INESSS take into account the most recent evidence likely to support Québec practice with OAT. Incorporated into the optimal use guide and the checklist aimed at facilitating discussion between the professional and the patient, the recommendations focus overall on clarifying the main elements to be considered during the clinical assessment, on the choice of pharmacological treatment, on the principles of OAT induction and stabilization and on the elements to be considered when monitoring OAT.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AGREE GRS	*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation – Global rating scale*
ASAM	American Society of Addiction Medicine
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
CCDUS	Centre canadien sur les dépendances et l'usage de substances
CEC	Comité d'excellence clinique
CMQ	Collège des médecins du Québec
CRAN	Centre de recherche et d'aide pour narcomanes
CRD	Centre de réadaptation en dépendance
DSQ	Dossier santé Québec
CREMIS	Centre de recherche de Montréal sur les inégalités sociales, les discriminations et les pratiques alternatives de citoyenneté
ECRA	Essai comparatif à répartition aléatoire
e-CPS	Electronic - Compendium of Pharmaceuticals and Specialties
FDA	Food and Drug Administration
FMOQ	Fédération des médecins omnipraticiens du Québec
GIN	Guidelines International Network
GPC	Guide de pratique clinique
GRADE	*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*
GUO	Guide d'usage optimal
HHS	Health and Human Services
ICIS	Institut canadien d'information sur la santé
ICRAS	Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
ITSS	Infections transmissibles sexuellement et par le sang
IUD	Institut universitaire sur les dépendances du CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal
QTc	Intervalle QT corrigé
LSPQ	Laboratoire de santé publique du Québec
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NGC	National Guideline Clearinghouse
OBOT	*Office-based opioid treatment*
OIIQ	Ordre des infirmières et infirmiers du Québec
OPQ	Ordre des pharmaciens du Québec
OTP	*Opioid treatment programs*
OUD	*Opioid use disorder*

PEER	*Patients, Experience, Evidence, Research*
PIQ	Protocole d'immunisation du Québec
PIPOH	Population, intervention, professionnels, résultats (*outcomes*) et milieu d'intervention (*health care setting*)
POMI	*Prescription Opioid Misuse Index*
PRISMA	*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RPAM	Régime public d'assurance médicaments
RS	Revue systématique
SAMHSA	Substance Abuse and Mental Health Services Administration
SAN	Syndrome d'abstinence du nouveau-né
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TAO	Traitement par agonistes opioïdes
TC	Transfert des connaissances
TCO	Trouble de consommation d'opioïdes
TIP	*Treatment Improvement Protocol*
TLUO	Troubles liés à l'usage d'opioïdes
TUO	Troubles liés à l'usage d'opioïdes
UOM	Usage optimal du médicament
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

GLOSSAIRE

Agoniste opioïde

Toute substance qui, en se liant aux récepteurs opioïdes de type mu (μ) et en les activant, entraîne un soulagement des symptômes de sevrage et de l'état de manque chez les personnes atteintes de TUO. Les agonistes opioïdes oraux utilisés pour traiter le TUO comprennent notamment la méthadone et la buprénorphine [Bruneau *et al.*, 2018a].

Microdosage

Introduction très progressive de doses croissantes de buprénorphine-naloxone chez une personne qui consomme des opioïdes, incluant la méthadone. La pleine dose d'opioïdes est poursuivie tout au long du processus d'induction. Il se produit ainsi un remplacement lent et progressif des opioïdes consommés (agonistes purs) par la buprénorphine (agoniste partiel) au niveau du récepteur mu *(μ*), ce qui limiterait les inconforts de sevrage. Après l'atteinte d'une dose optimale de buprénorphine-naloxone, la consommation d'opioïdes est cessée d'un coup sans provoquer de sevrage. Par exemple, en microdosage, la buprénorphine-naloxone peut être prescrite à une dose initiale faible de 0,5 mg (avec naloxone à 0,125 mg) et les doses seront augmentées jusqu'à ce qu'une dose de buprénorphine généralement supérieure à 8 mg par jour soit atteinte [Germain, 2019].

Sevrage provoqué

Syndrome de sevrage qui peut survenir lors de l'administration d'un antagoniste opioïde ou d'un agoniste partiel, notamment la buprénorphine, chez une personne susceptible d'éprouver des symptômes physiques de sevrage et ayant récemment consommé un agoniste opioïde pur. En raison de la haute affinité de la buprénorphine et de sa faible activité intrinsèque auprès du récepteur de type mu (*μ*), l'agoniste partiel déloge les agonistes opioïdes purs de ce récepteur sans l'activer à une intensité équivalente, ce qui crée une diminution nette de l'effet. Le sevrage provoqué est plus intense et il se déclenche beaucoup plus rapidement que le sevrage typique des opioïdes [Bruneau *et al.*, 2018a].

Trouble lié à l'usage d'opioïdes

Maladie chronique récidivante associée à des taux élevés de morbidité et de mortalité pouvant faire l'objet d'une rémission durable avec le bon traitement. Le trouble lié à l'usage d'opioïdes peut inclure l'usage d'opioïdes fabriqués de manière illicite, comme l'héroïne ou le fentanyl de rue, ou la consommation de médicaments opioïdes [Bruneau *et al.*, 2018a]. Plusieurs appellations ont été répertoriées dans la littérature retenue pour désigner ce trouble. Les lignes directrices de l'ICRAS utilisent « trouble lié à l'usage d'opioïdes (TLUO) » [Bruneau *et al.*, 2018a], celles de PEER utilisent « trouble de consommation d'opioïdes (TCO) » [Korownyk *et al.*, 2019] et celles du CMQ-OIIQ-OPQ, « trouble lié à l'utilisation d'opioïdes (TUO) » [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020]. Les parties prenantes consultées ont mentionné qu'elles avaient déjà eu des discussions à ce sujet avec le CMQ et l'INSPQ et qu'il avait été convenu d'utiliser au Québec l'appellation

« trouble lié à l'utilisation d'opioïdes (TUO) », telle que proposée par les lignes directrices du CMQ-OIIQ-OPQ. D'ailleurs, cette appellation est très proche de celle américaine utilisée par la SAMHSA, soit « Opioid use disorder (OUD) » [SAMHSA, 2020]. Pour assurer une cohérence avec les livrables de l'INESSS qui sont des guides d'usage optimal des médicaments et non des guides d'utilisation, l'appellation retenue fait référence à « usage » plutôt qu'à « utilisation ». Le terme utilisé dans l'ensemble de ces travaux est donc « trouble lié à l'usage d'opioïdes (TUO) ».

INTRODUCTION

Mise en contexte

L'usage d'opioïdes peut engendrer de graves effets délétères sur la santé des personnes, tels que la surdose, l'exposition accidentelle d'enfants à ces substances et le trouble lié à leur usage (TUO) [MSSS, 2018; Busse, 2017; Roy *et al.*, 2017]. Le TUO induit une série de changements physiologiques et neurobiologiques au niveau du cerveau et implique une consommation incontrôlée et répétée d'opioïdes pour répondre à un besoin irrépressible et inassouvi, ce qui interfère avec les activités personnelles et professionnelles et conduit à une détresse importante [Bruneau *et al.*, 2018a]. Ce trouble est associé à des taux élevés de mortalité et de morbidité et est considéré comme une condition médicale des plus complexes par le système de santé canadien [Bruneau *et al.*, 2018a; OMS, 2013b]. Par ailleurs, le TUO est maintenant reconnu en tant que maladie chronique.

Au Canada, plus de 11 500 décès apparemment liés à la consommation d'opioïdes sont survenus pendant la seule période de janvier 2016 à décembre 2018. La très grande majorité de ces décès étaient accidentels et concernaient des personnes de tout âge, sexe et milieu socioéconomique [Gouvernement du Canada, 2019a]. Néanmoins, certaines populations semblent être davantage touchées par les décès résultant de surdoses d'opioïdes, notamment les personnes présentant un antécédent de problèmes de santé mentale, de toxicomanie ou d'expérimentation d'opioïdes, de traumatismes et de stigmatisation, une tolérance réduite aux médicaments, et une polytoxicomanie (en particulier la combinaison d'opioïdes, de benzodiazépines ou d'alcool) [Gouvernement du Canada, 2019b]. Ces personnes avaient en commun un manque de soutien social et une absence de coordination entre les services de santé et les services sociaux qu'elles recevaient [Gouvernement du Canada, 2019b]. Au Québec, plus spécifiquement, pour la période de janvier 2018 à mars 2019, 543 décès sont reliés à une intoxication suspectée aux opioïdes ou autres drogues et, contrairement aux données canadiennes, 76 % de ces personnes décédées étaient des hommes âgés entre 50 et 59 ans [INSPQ, 2019a].

La crise des opioïdes actuellement observée au Canada est un problème de santé publique complexe qui peut être expliqué, du moins en partie, par deux éléments principaux, soit l'apparition de puissants opioïdes synthétiques sur le marché des drogues illicites et la surprescription de cette classe de médicament. Ce dernier élément est en lien avec une mauvaise compréhension du risque de dépendance aux opioïdes d'ordonnance, la prescription fréquente de fortes doses d'opioïdes pour le soulagement de la douleur, la méconnaissance des autres options de traitement disponibles pour le soulagement de la douleur et finalement l'accès restreint à ces autres options de traitement [Gouvernement du Canada, 2019a]. Au Québec, l'usage par injection d'opioïdes non prescrits est en hausse et il est maintenant fréquent chez les jeunes âgés de moins de 24 ans, les exposant aux risques d'infections du virus d'immunodéficience humaine (VIH) et du virus de l'hépatite C [INSPQ, 2018b].

En 2016, avec 19 millions de prescriptions d'opioïdes, le Canada se positionnait au deuxième rang mondial, tout juste derrière les États-Unis, pour ce qui est du nombre d'usagers d'opioïdes sur ordonnance par habitant [INSPQ, 2019b]. Au Québec, pour cette même année, une personne sur dix couverte par le régime public d'assurance médicaments était utilisatrice d'opioïdes sur ordonnance [INESSS, 2018]. Toujours au Québec, la très grande majorité des nouveaux utilisateurs d'opioïdes prescrits en font un usage adéquat, mais un peu plus de 10 % en font un usage potentiellement inapproprié (p. ex., le chevauchement d'ordonnances d'opioïdes ou d'ordonnances d'opioïdes et de benzodiazépines; l'usage d'opioïdes à action prolongée à l'amorce du traitement; une dose quotidienne moyenne élevée et une dose d'opioïdes augmentée rapidement) [Gouvernement du Canada, 2019a; INESSS, 2018]. Une ordonnance d'opioïdes d'une durée aussi courte que cinq jours augmenterait la probabilité de consommation prolongée [Korownyk *et al.*, 2019], car la dépendance physique et psychologique peut se développer aussi rapidement qu'entre 2 à 10 jours [NICE, 2007]. Dans cette perspective, environ 23 % des personnes ayant reçu une ordonnance d'opioïdes initiale seraient à risque de développer un TUO, ce risque étant toutefois variable selon les études [Majid et Loshak, 2019]. Les personnes atteintes d'un TUO ne constituent pas un groupe homogène en termes de caractéristiques sociodémographiques, de substances consommées, de mode de consommation et de comorbidités. Par ailleurs, la prévalence de la douleur chronique non cancéreuse semble très répandue parmi les personnes atteintes d'un TUO puisque la présence d'une condition peut influencer l'expression de l'autre [Hser *et al.*, 2017]. En effet, les opioïdes sont utilisés pour soulager la douleur modérée à sévère, notamment la douleur chronique non cancéreuse. Les personnes atteintes d'un TUO et souffrant de douleur chronique non cancéreuse ont des besoins particuliers, notamment en raison de leur plus faible tolérance à la douleur [Perreault et Archambault, 2017; CMQ et OPQ, 2009]

Prise en charge clinique

Contrairement à ce qui prévalait auparavant, le sevrage d'opioïdes n'est plus recommandé comme traitement pour le trouble lié à l'usage d'opioïdes [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020; SAMHSA, 2020; Korownyk *et al.*, 2019; Bruneau *et al.*, 2018a; Farmer *et al.*, 2015]. Les lignes directrices recommandent maintenant généralement une approche de réduction des méfaits qui consiste à atténuer les conséquences négatives liées à l'usage d'opioïdes plutôt qu'à éliminer le comportement à tout prix. Le TUO peut être pris en charge par des traitements par agonistes opioïdes (TAO) qui soulagent rapidement les symptômes de sevrage pour ensuite atténuer la dépendance physique et psychologique à long terme et ainsi prévenir les rechutes [Bruneau *et al.*, 2018a]. Le traitement du TUO par agonistes opioïdes est un facteur protecteur pour les surdoses ultérieures et pour les infections au VIH et au VHC. Celui-ci permettrait également de réduire la mortalité, les hospitalisations, les visites à l'urgence, mais aussi d'autres méfaits associés au TUO (p. ex., conduite sous influence d'opioïdes, syndrome de sevrage néonatal, activités criminelles, perte de potentiel humain, augmentation de la pression sur les ressources communautaires et institutionnelles) [Marchand *et al.*, 2019; CCDUS-CCSA, 2017; OMS, 2013b; NICE, 2007]. Malgré les bienfaits reconnus d'un TAO, actuellement, au Québec,

un grand nombre de personnes souffrant d'un TUO n'en bénéficient pas, car peu de CISSS-CIUSSS offrent des services en évaluation de dépendance avec un bon niveau d'accessibilité, c'est-à-dire une capacité à offrir rapidement une première évaluation [Champagne *et al.*, 2018]. En effet, selon l'Institut national de santé publique du Québec, parmi les personnes utilisatrices de drogues injectables qui ont consommé par injection ou autrement des opioïdes durant les six derniers mois, seulement 31,8 % étaient sous un TAO [INSPQ, 2018b].

Au Canada, la méthadone ainsi que la buprénorphine-naloxone sont les deux agonistes opioïdes oraux homologués par Santé Canada pour le traitement d'un TUO [Indivior UK Limited, 2019; Marchand *et al.*, 2019]. La méthadone, en suspension orale, est utilisée depuis plus de 40 ans pour le traitement d'un TUO et son efficacité est soutenue par un bon nombre d'études. Toutefois, son usage soulève certains questionnements en termes de qualité de vie et de sécurité pour les personnes utilisatrices. La buprénorphine-naloxone, avec un mode d'administration sublingual, est approuvée depuis un peu plus de 10 ans pour le traitement d'un TUO. Cette nouvelle molécule agit de façon différente de la méthadone et, de ce fait, présente plusieurs avantages. La présence dans cette formulation de la naloxone, un antagoniste des opioïdes qui n'est pas absorbé en administration sublinguale, permet de diminuer le potentiel d'abus de la buprénorphine en limitant son usage inapproprié par la voie intraveineuse. Toutefois, en tant qu'agoniste partiel du récepteur opioïde de type *μ,* par rapport à la méthadone qui est un agoniste pur, la buprénorphine présente un risque de sevrage provoqué lors de l'induction du traitement.

Il faut aussi noter que la morphine à libération lente uniquotidienne, un autre agoniste opioïde disponible en formulation orale, est également utilisée en pratique pour le traitement de certains cas de TUO. Ce médicament n'est toutefois pas approuvé par Santé Canada pour cette indication [BGP Pharma, 2015].

Contexte de la demande

Au Québec, on constate une importante pénurie d'effectifs médicaux dans le champ de la dépendance et particulièrement dans celui du TUO. Dans les quatre facultés de médecine, il y a peu ou pas de formation sur le sujet de la dépendance en général avec comme conséquence que la formation sur la prescription des TAO n'est pas intégrée au cursus académique des médecins et ne fait donc pas partie des compétences enseignées aux médecins de famille et aux médecins spécialistes. L'accessibilité à la prescription de médicaments dans le traitement du TUO est un enjeu de taille pour améliorer la prise en charge et l'offre de services pour les personnes aux prises avec un TUO, car, par exemple, faute d'accès à un TAO en temps opportun, plusieurs personnes ont recours à un sevrage rapide, ce qui les place en danger de surdose. Il devient donc essentiel d'augmenter le nombre de professionnels habilités à prescrire des TAO. D'ailleurs, l'amélioration de la prise en charge et de l'offre de services constitue un besoin de santé publique inscrit dans les priorités du gouvernement du Québec (Plan d'action interministériel en dépendance 2018-2028 [PAID]). Dans le contexte de la crise des opioïdes, la perspective d'habiliter le plus grand nombre possible de professionnels à

prescrire les TAO constitue un levier majeur pour soutenir les personnes ayant un TUO, réduire la morbidité et les risques de décès reliés aux surdoses. Il existe actuellement une grande disparité entre les 16 territoires administratifs en termes d'accessibilité à un médecin prescripteur de TAO. De plus, l'amorce d'un TAO avec la buprénorphine-naloxone est encore rarement effectuée dans les centres de réadaptation en dépendance, malgré les nouvelles lignes directrices de l'ICRAS (2018) qui l'identifie comme traitement de premier choix. Compte tenu des différences importantes des mécanismes d'action de la buprénorphine-naloxone par rapport à la méthadone, le clinicien a besoin de formation et d'outils pour se sentir habilité à recommander un traitement pour le TUO à un patient et à accompagner celui-ci.

C'est dans cette perspective que le MSSS a demandé à l'INESSS d'élaborer des recommandations cliniques pour favoriser l'usage optimal des agonistes opioïdes dans le traitement d'un TUO.

Objectifs

Le présent projet a pour objectif d'élaborer des recommandations cliniques pour, d'une part, améliorer les connaissances des cliniciens au regard du TUO et, d'autre part, favoriser l'usage optimal des agonistes opioïdes oraux. À cette fin, les meilleures pratiques cliniques basées sur les données et publications scientifiques les plus récentes ont été recensées puis complétées par le recueil d'informations contextuelles et de perspectives de cliniciens, d'experts québécois et d'usagers. Le GUO et l'aide-mémoire issus de ces travaux permettront de soutenir les cliniciens dans la prise de décision et l'accompagnement thérapeutique relativement au traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes.

1. MÉTHODOLOGIE

La méthodologie utilisée pour traiter les questions de recherche respecte les normes de qualité de l'INESSS. Les questions de recherche ont été élaborées en vue de déterminer les différentes informations nécessaires à l'élaboration des outils cliniques, y compris le GUO.

1.1. Questions de recherche

Les questions de recherche 1 et 6 ont été formulées dans un but de description générale. Les questions de recherche 2 et 3 l'ont été en tenant compte des éléments du modèle PICO – population à l'étude, intervention, comparateurs, résultats d'intérêt (*outcomes*) – présenté plus bas. Les questions de recherche 4 et 5 ont été formulées en tenant compte des éléments du modèle PIPOH, soit la population à qui s'adresse l'intervention, les interventions d'intérêt, les professionnels à qui s'adressent les travaux, les paramètres d'intérêt (*outcomes*) ainsi que le milieu et le contexte clinique de l'intervention (*health care setting*).

Question 1 : Aspects physiopathologiques
• Quelles sont les caractéristiques principales du trouble lié à l'usage d'opioïdes? • Quelles sont les caractéristiques particulières du trouble lié à l'usage d'opioïdes en présence de douleur chronique non cancéreuse?

Question 2 : Efficacité
Quelle est l'efficacité de la buprénorphine-naloxone comparativement à la méthadone pour le traitement des personnes atteintes d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes (y compris en présence de douleur chronique non cancéreuse concomitante) quant aux paramètres suivants : • amélioration des signes cliniques et paracliniques; • amélioration de la qualité de vie et réduction des méfaits?

Question 3 : Innocuité
Quels sont les effets indésirables de la buprénorphine comparativement à la méthadone pour le traitement des personnes atteintes d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes (y compris en présence de douleur chronique non cancéreuse concomitante)?

Les questions 2 et 3 ci-dessus ont fait l'objet de revues systématiques de la littérature (RS), présentées en détail dans un rapport distinct [INESSS, 2021].

Question 4 : Interactions médicamenteuses

Quelles sont les interactions médicamenteuses les plus fréquentes à considérer lors de l'administration de la buprénorphine-naloxone et de la méthadone?

Question 5 : Modalités d'usage

Quelles sont les modalités d'usage des agonistes opioïdes dans le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes, en ce qui concerne les aspects suivants :

- les critères d'induction, de suivi et d'arrêt;
- les évaluations (médicale et psychosociale) à effectuer avant l'amorce;
- les posologies;
- les principes d'induction, de maintien et de décroissance;
- les modalités d'usage particulières en présence d'une douleur chronique non cancéreuse concomitante;
- les critères de transfert du traitement de la méthadone vers la buprénorphine-naloxone et vice-versa;
- la durée à privilégier;
- les contre-indications à retenir et les populations particulières à considérer (p. ex., personnes âgées, personnes avec une insuffisance rénale ou hépatique, etc.);
- la prescription de la naloxone lors de l'induction?

Question 6 : Aspects économiques

Quels sont les coûts et les bénéfices associés à l'usage des TAO pour le trouble lié à l'usage d'opioïdes?

Question 7 : Perspective des usagers

Quelles sont les préférences de traitement des personnes souffrant d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes concernant la méthadone et la buprénorphine-naloxone?

Autres aspects documentés en cours de projet

À partir de la consultation des différentes parties prenantes et des documents repérés lors de la recherche d'information scientifique, les aspects suivants ont également été documentés :

- la trajectoire de soins d'une personne souffrant d'un TUO;
- les enjeux organisationnels, les facteurs facilitants et contraignants pour les professionnels et les usagers (p. ex., accessibilité clinique, pharmacies communautaires offrant les services de TAO);
- les enjeux organisationnels des soins de santé;
- les enjeux légaux (p. ex., actes réservés pour le diagnostic et le traitement d'un TUO, distribution stricte des TAO);
- les enjeux professionnels (p. ex., formation, exigences et habiletés requises des médecins pour prescrire les TAO);
- les aspects relatifs à la buprénorphine-naloxone et à la méthadone qui mériteraient des rappels ou des formations pour les cliniciens non spécialisés;
- la rétroaction sur les habitudes de prescription des TAO et les modèles de soins appliqués dans les divers milieux de soins;
- l'acceptabilité de l'intervention proposée;
- l'applicabilité et les impacts potentiels de la mise en œuvre.

1.2. Recherche et méthodes de synthèse des informations scientifiques

1.2.1. Type de revue de la littérature

La méthodologie proposée pour traiter les questions de recherche inclut l'intégration de données de plusieurs sources, soit les données scientifiques, contextuelles et expérientielles. Une recherche documentaire a été réalisée pour répondre à chacune des questions de recherche. Pour les questions de recherche 1 et 6, sur les caractéristiques principales des conditions de santé retenues et sur les aspects économiques, une revue narrative de la littérature a été effectuée. Pour les questions d'évaluation 2 à 5, sur l'efficacité, l'innocuité, les interactions médicamenteuses et les modalités d'usage des TAO, une revue systématique de la littérature a été effectuée.

1.2.2. Stratégie de repérage d'information scientifique

La stratégie de repérage a été élaborée en collaboration avec un conseiller en information scientifique (bibliothécaire). Afin de diminuer les biais de divulgation, le repérage d'information a été effectué dans plus d'une base de données, soit PubMed (National Library of Medicine), Embase (Ovid), Evidence-Based Medicine Reviews (EBM

Reviews; Ovid) et Cochrane Database of Systematic Reviews. La recherche documentaire a couvert la période s'étendant depuis le début des bases de données jusqu'en janvier 2020. Seules les publications en français et en anglais ont été retenues. Une recherche spécifique a également été effectuée afin de répertorier les documents qui n'ont pas été publiés dans des périodiques consultés en utilisant le moteur de recherche Google. Dans le cas d'une absence de données pertinentes pour l'analyse dans la version publiée d'un document, les auteurs de cette publication ont été contactés.

Une recherche manuelle de la littérature a également été effectuée en consultant les sites Web des agences et des organismes d'évaluation des technologies et modes d'intervention en santé ainsi que ceux d'organismes gouvernementaux, d'associations ou d'ordres professionnels en lien avec la thématique des travaux. La liste des sites consultés est présentée à l'annexe A du document des annexes complémentaires à ce rapport.

Les documents provenant des agences réglementaires nord-américaines, dont la Food and Drug Administration (FDA) et Santé Canada, ont été consultés pour compléter la recherche sur l'innocuité. Les monographies officielles de la buprénorphine-naloxone et de la méthadone homologués par Santé Canada ont été consultées par le biais de la base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP) de Santé Canada ou, à défaut, par l'electronic Compendium of Pharmaceuticals and Specialties (e-CPS).

Plusieurs sites Web phares dans le domaine des toxicomanies ont aussi été consultés. Le Centre de toxicomanie et de santé mentale (Centre for Addiction and Mental Health [CAMH]) offre des dépliants et des livrets, des guides de cours, des manuels et des outils d'évaluation. Le site du Centre canadien sur les dépendances et l'usage de substances (CCDUS-CCSA) se penche particulièrement sur les pratiques exemplaires dans le continuum des soins pour le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes.

Les documents publiés par les différentes directions de l'INESSS, dont les avis d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription, ont également été pris en compte. Les bibliographies des publications retenues ont été parcourues afin de répertorier d'autres documents pertinents.

Pour les questions 1 à 5, la littérature scientifique et les guides de pratique clinique (GPC) ont été consultés. Une recherche manuelle de la littérature en utilisant le moteur de recherche Google a également été effectuée.

Pour la question 6, les avis d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription de l'INESSS ont été consultés.

Un complément d'information sur la prise en charge des femmes enceintes ou qui allaitent a été obtenu grâce au guide intitulé *Grossesse et allaitement : guide thérapeutique*, rédigé par Emma Ferreira et ses collaborateurs en 2013 [Ferreira *et al.*, 2013]. Ce guide, destiné tant aux professionnels de la santé qu'aux étudiants, est une référence québécoise dans le domaine et présente les modalités de traitement, des données d'innocuité et des précisions sur les risques associés à la prise d'une médication chez la femme qui prévoit une grossesse, qui est enceinte ou qui allaite.

Enfin, les sites Web de l'ASAM, du SAMHSA, du HHS, de l'Institut de recherche en santé du Canada, du Centre de recherche et d'aide pour narcomanes (CRAN), du CRD, de l'Institut universitaire sur les dépendances du CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal (IUD) et de la clinique Mayo ont été consultés en vue de l'élaboration de l'outil d'aide à la décision partagée.

1.2.3. Sélection des publications

La sélection des documents répertoriés par la recherche de l'information scientifique a été effectuée de façon indépendante par deux examinateurs selon les critères présentés au tableau 1. Les divergences d'opinions ont été réglées en considérant l'avis d'un troisième examinateur. Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue pour l'analyse. Les raisons d'une inclusion ou d'une exclusion ont été inscrites dans un fichier indiquant la qualification des références. Un diagramme de flux selon le modèle de PRISMA [Moher *et al.*, 2009] illustrant le processus de sélection des études est présenté à l'annexe B.

Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion des publications (questions 4 et 5)

Critères d'inclusion	
Population	Personnes avec un diagnostic de TUO selon les critères du DSM-5
Intervention	Agoniste opioïde oral
Professionnels visés	Professionnels de la santé habilités à prescrire la buprénorphine-naloxone
Objectifs (*outcomes*)	Modalités d'usage des agonistes opioïdes pour le traitement d'un TUO
Milieu d'intervention (*health care setting*)	Soins primaires, soins d'urgence, soins spécialisés, soins ambulatoires, milieu hospitalier, à domicile, centres de détention et pharmacies
Années de publication	Guides de pratique clinique (GPC) : 2014 à 2020
Critères d'exclusion	
Langue	Autre que le français et l'anglais
Qualité méthodologique	Guide de pratique clinique dont la qualité méthodologique est jugée insuffisante à l'aide de la grille d'évaluation AGREE II

1.2.3.1. Gestion des références

La gestion des références a été faite par le logiciel bibliographique EndNote. Les publications ont été classées par groupes identifiés selon les questions d'évaluation ou les résultats d'intérêt (*outcomes*). Le fichier EndNote a été enregistré dans un répertoire électronique dédié au projet et géré par les membres de l'équipe du projet.

1.2.4. Évaluation de la qualité méthodologique des documents

Les documents ont été évalués indépendamment par deux professionnels scientifiques. En présence d'une divergence importante relativement à l'évaluation, un consensus a été recherché. À défaut de consensus, l'avis d'un troisième professionnel a été sollicité.

Les outils et grilles d'évaluation de la qualité méthodologique utilisés ont été les suivants :

- AGREE GRS (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation – Global rating scale)* pour évaluer la qualité des documents comportant des lignes directrices [Brouwers *et al.*, 2010];
- AACODS (*Authority, accuracy, coverage, objectivity, date and significance*) pour les revues narratives [Tyndall, 2008].

1.2.5. Extraction des données

L'extraction des données issues des documents qui présentent des recommandations a été effectuée par un professionnel scientifique à l'aide de formulaires d'extraction préétablis et préalablement testés sur quelques documents afin d'en assurer la validité. Les données ont été validées par un deuxième professionnel scientifique.

Les tableaux d'extraction ont été enregistrés dans un répertoire dont l'accès est réservé aux membres de l'équipe de projet. Ces tableaux ont été présentés aux différentes parties prenantes afin d'alimenter les discussions.

1.2.6. Analyse et synthèse des données

Les données scientifiques, les recommandations de bonne pratique clinique et les informations cliniques ont été extraites et synthétisées sous forme de tableaux. L'ensemble des données a été analysé et résumé sous la forme d'une synthèse narrative analytique, présentée en fonction des paramètres de résultats d'intérêt afin de pouvoir les comparer et de déterminer les similarités et les différences.

1.3. Recherche et méthodes de synthèse des informations contextuelles et des savoirs expérientiels

Les outils élaborés par l'INESSS sont le fruit de la triangulation des données issues de la littérature scientifique, du savoir expérientiel d'experts ou de cliniciens québécois ainsi que d'éléments contextuels propres au Québec. Les informations contextuelles et les savoirs expérientiels ont été obtenus par la consultation des différentes parties prenantes.

1.3.1. Comités de l'INESSS

Afin de l'accompagner dans ses travaux, l'INESSS a formé un comité consultatif, dont la liste des membres est présentée dans les pages liminaires du présent document. Le comité consultatif du projet est composé de professionnels travaillant quotidiennement dans le domaine du TUO. Les membres ont été réunis à deux reprises au cours du projet et ceux-ci ont été consultés quelques fois par courriel. Les rencontres avec ce comité ont permis, notamment, de recueillir des données expérientielles et de contextualiser les données scientifiques analysées au regard de la pratique clinique québécoise. La contribution des membres du comité consultatif a été documentée en utilisant une fiche d'interaction ainsi que des comptes rendus de réunion consignés dans un espace de travail commun. Ces documents contiennent l'information sur la date, le lieu et l'objet de la rencontre, la synthèse des points saillants discutés et des précisions sur le suivi à effectuer. Les méthodes de consultation et de délibération privilégiées et le processus décisionnel ayant mené aux conclusions et recommandations ont aussi été documentés.

L'INESSS a également formé un comité de suivi, composé de représentants des différents regroupements professionnels (ordres et fédérations) ainsi que de représentants du MSSS et de l'INSPQ. Le mandat de ce comité était notamment de s'assurer que l'orientation des travaux et le déroulement du projet étaient en phase avec les besoins du milieu.

Le Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament – protocoles médicaux nationaux et ordonnances (CEC – UOM – PMNO) a aussi contribué aux travaux en soumettant des commentaires et en soulevant des points importants sur le plan clinique et organisationnel lors de l'élaboration du plan de réalisation de ce projet. Ce comité a pour mandat d'assurer la rigueur scientifique ainsi que l'acceptabilité professionnelle et sociale des produits de l'INESSS. La liste des membres de ce comité est présentée dans les pages liminaires de ce document.

1.3.2. Usagers

Pour répondre à la question de recherche 7, des personnes suivant un traitement du TUO par agonistes opioïdes ont été consultées au moyen d'une entrevue dirigée individuelle téléphonique d'une durée de 45 minutes. L'objectif principal était d'obtenir leur perception concernant leurs préférences de traitement, les avantages et les inconvénients perçus, au regard des deux médicaments actuellement disponibles, soit la méthadone et la buprénorphine-naloxone. Les participants aux entrevues provenaient de trois régions du Québec, soit le Saguenay–Lac-Saint-Jean (SLSJ), la Gaspésie–Îles-de-la-Madeleine (GIDLM) et Montréal, et ont été recommandés respectivement par l'entremise du Centre de réadaptation en dépendance (CRD) de Jonquière, du Groupe de médecine familiale/Unité de médecine familiale (GMF-U) de Maria et du Centre de recherche et d'aide pour narcomanes (CRAN) de Montréal.

Les participants devaient répondre aux critères de sélection suivants : présenter une dépendance liée à un long historique de consommation et développée avec des drogues de la rue en lien avec des opioïdes ou une dépendance liée à une condition clinique chronique et développée à la suite d'une prescription d'opioïdes et idéalement avoir expérimenté les deux traitements [méthadone et buprénorphine-naloxone]. Lors des derniers recrutements, un effort supplémentaire a été fait pour trouver des personnes utilisant la méthadone afin de bien saisir leur perspective puisque les premiers usagers consultés étaient pour la plupart des utilisateurs de buprénorphine-naloxone.

Suivant la technique de la troisième personne, ce sont les infirmières pivots qui, selon les critères de sélection, ciblaient et contactaient les participants, soit lors des journées de suivi clinique ou par téléphone, pour vérifier leur intérêt à participer à une entrevue. Elles s'assuraient également qu'ils acceptent que leurs coordonnées personnelles soient transmises à l'INESSS dans le cadre de ce projet. Un premier contact a ensuite été établi entre la professionnelle scientifique de l'INESSS et les participants potentiels afin de valider leur intérêt à prendre part à une entrevue téléphonique, de présenter l'information concernant le consentement verbal, de recueillir les données sociodémographiques et les coordonnées nécessaires à la transmission du formulaire de consentement verbal, et de fixer un rendez-vous pour réaliser l'entrevue. L'obtention du consentement verbal des participants a été documentée au début de chacune des entrevues dans un tableau.

Les entrevues, enregistrées de façon audio, ont été réalisées par la professionnelle scientifique de l'INESSS qui a établi le premier contact. Cette dernière est formée en anthropologie de la santé et spécialisée en méthodologie qualitative et en passation d'entrevue. Un guide d'entrevue a été élaboré selon les quatre volets suivants : 1) les profils de consommation et de traitement des usagers qui ont participé aux entrevues; 2) l'information qu'ils possédaient avant de consulter un médecin pour amorcer ou modifier un traitement; 3) l'information qui leur a été transmise lors de la consultation avec le médecin qui a prescrit le traitement; et 4) leur expérience de traitement, particulièrement les avantages et les inconvénients des deux médicaments actuellement disponibles. À la suite de l'écoute des entrevues par la professionnelle scientifique de l'INESSS, les informations recueillies ont été catégorisées dans des tableaux d'extraction portant sur les quatre volets du guide d'entrevue et une synthèse narrative des résultats a été effectuée. Après leur participation à l'entrevue, une compensation financière de 35 $ a été remise aux participants.

1.3.3. Confidentialité et considérations éthiques

Les membres de l'équipe de projet ainsi que les membres des comités étaient tenus de respecter le devoir de réserve, de confidentialité, d'intégrité et de respect dicté par l'INESSS. Chaque membre de l'INESSS et chacun des collaborateurs participant au présent projet a pris connaissance du code d'éthique et s'est engagé à le respecter.

1.3.4. Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs

Toute personne appelée à collaborer à ce dossier a déclaré ses intérêts personnels qui la placent dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts, qu'ils soient commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnels ou autres. Elle a également déclaré les différentes activités professionnelles ou les rôles qui la placent dans une situation propice au développement de conflits de rôles. Une telle déclaration est faite sur la base du formulaire standardisé applicable à l'INESSS. Les déclarations remplies par les collaborateurs au dossier ont fait l'objet d'une évaluation par l'équipe de l'INESSS. Cette évaluation a permis de déterminer les modalités de gestion qui ont été appliquées, selon les situations déclarées. L'ensemble des conflits d'intérêts et de rôles ont été divulgués publiquement dans les pages liminaires du rapport par souci de transparence.

1.4. Approche d'intégration de l'ensemble de la preuve

Pour chacune des questions de recherche, l'ensemble des données a été colligé dans un tableau de preuve distinct résumant l'énoncé des données scientifiques et le niveau de preuve a été repris en y ajoutant une synthèse des données contextuelles et expérientielles relatives à chaque question. De plus, chacun des tableaux de preuve a été accompagné d'une synthèse narrative mettant en parallèle les données issues de la recherche, du contexte et de l'expérience en soulignant les éléments de convergence et de divergence.

L'ensemble de la preuve a été analysé en prenant en considération les cinq critères suivants :

- l'énoncé et le niveau de la preuve scientifique;
- les aspects pharmacologiques, cliniques, sociaux, pharmacoépidémiologiques et organisationnels;
- l'applicabilité de l'intervention;
- l'acceptabilité;
- les effets potentiels de la mise en œuvre.

L'appréciation de la valeur de l'ensemble de la preuve a été effectuée par un groupe de travail constitué de parties prenantes pour faciliter l'applicabilité et l'implantation des recommandations. À cette fin, un processus délibératif a permis de structurer l'argumentaire menant aux recommandations formulées par consensus.

1.5. Méthode délibérative et de formulation des recommandations

L'ensemble des recommandations ont été élaborées en collaboration avec les membres du comité consultatif. Pour chacune des recommandations, un tableau synthèse a été présenté aux membres du comité consultatif mettant en parallèle : 1) les données scientifiques; 2) les recommandations provenant des GPC; 3) les données contextuelles; et 4) les constats préliminaires formulés par l'équipe de projet à l'INESSS à la suite de l'analyse de l'ensemble de la preuve. Cette triangulation des données scientifiques, contextuelles et expérientielles permet de compenser les biais inhérents à chacune des sources de données et ainsi d'accroître la fiabilité des recommandations [Denzin et Lincoln, 2000].

Les membres du comité consultatif ont par la suite échangé sur l'ensemble de la preuve dans un processus délibératif informel en vue de formuler des recommandations initiales. Dans un deuxième temps, les membres du comité se sont prononcés sur les recommandations finales, soit en délibéré ou par courriel, selon le degré de divergence des opinions initiales. Les recommandations retenues sont celles pour lesquelles un consensus entre les experts a été obtenu. Pour être retenue, une recommandation devait avoir l'approbation d'au moins 80 % des membres du comité consultatif. À défaut d'un consensus sur la portée d'une recommandation ou la pertinence de l'inclure, celle-ci a été retirée ou reformulée.

Les recommandations ont été élaborées en prenant en considération la qualité de la preuve scientifique (niveau de preuve), l'équilibre entre les avantages et les inconvénients d'une recommandation, les valeurs et les préférences des professionnels et l'applicabilité de l'intervention dans le contexte de la pratique au Québec. Le processus d'élaboration des recommandations requiert également l'examen, avec la collaboration du comité consultatif, des retombées de leur application sur la population cible et celui des répercussions potentielles sur les pratiques et sur les ressources humaines, matérielles et organisationnelles.

1.6. Méthode d'élaboration de l'outil clinique

Les membres du comité consultatif ont été invités à identifier les besoins et le type d'outil clinique qui serait utile, en complément au GUO, pour soutenir les professionnels de la santé en première et en deuxième ligne. Par la suite, en considérant les besoins identifiés pour cet outil, les sections de l'outil clinique ainsi que le contenu ont été déterminés. À partir des recommandations cliniques élaborées et des informations jugées importantes à diffuser aux cliniciens, résultant des discussions avec le comité consultatif, une version préliminaire de l'outil a été proposée aux membres du comité. Ces derniers ont alors été invités à formuler des commentaires et à proposer des modifications selon leur expertise et leur expérience. Après l'intégration des commentaires et des modifications proposées, une seconde version de l'outil a été produite et les membres ont été invités à se prononcer de nouveau. Une fois que l'accord d'au moins 80 % des membres a été obtenu, l'outil a été présenté aux autres parties prenantes, y compris aux lecteurs externes.

L’outil clinique a pris la forme d’un aide-mémoire décrivant les points de discussion qu’un clinicien pourrait aborder avec la personne présentant un TUO. Entre autres, les traitements disponibles ainsi que les avantages et les inconvénients de chaque option y sont présentés. Cet échange servira à clarifier les préférences de la personne relatives aux options proposées.

1.7. Validation

Le GUO, l’aide-mémoire et le présent rapport ont été transmis à trois lecteurs externes pour qu’ils évaluent la pertinence du contenu et la qualité scientifique globale de ces documents. Les lecteurs externes ont été choisis en fonction de leur expertise et de leur implication dans le domaine concerné et de manière à pouvoir représenter différentes régions du Québec; leur nom et leur affiliation sont présentés dans les pages liminaires du présent document.

De plus, afin de s’assurer de la qualité globale, de la clarté et de la complétude de l’information présentée dans le GUO ainsi que de l’applicabilité des recommandations, plusieurs futurs utilisateurs potentiels de différentes régions du Québec ont été consultés. Un sondage en ligne a été effectué au mois de décembre 2020 pour recueillir leurs commentaires sur le GUO. La liste des participants à ce sondage est présentée dans les pages liminaires de ce rapport.

Les commentaires des lecteurs externes ainsi que ceux des futurs utilisateurs ont été analysés par l’équipe de projet et intégrés au présent rapport en soutien.

1.8. Mise à jour

L’évaluation de la pertinence de mettre à jour les outils de ce projet se fera dans quatre ans à partir de la date de publication de la présente version.

2. RÉSULTATS

2.1. Description des documents retenus

La recherche d'information a permis de répertorier 2 509 documents, parmi lesquels 6 GPC de qualité méthodologique jugée acceptable, à la suite de l'évaluation avec la grille AGREE GRS, ont été retenus :

- 2 GPC canadiens, soit 1 produit par l'Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances (ICRAS) [Bruneau *et al.*, 2018a] et 1 produit par le groupe Patients, Experience, Evidence, Research (PEER) [Korownyk *et al.*, 2019];
- 3 GPC américains, soit 1 produit par le Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA) [2020], 1 produit par l'American Society of Addiction Medicine (ASAM) [2015] et 1 produit par le Department of Health and Human Services (HHS) [Farmer *et al.*, 2015];
- 1 GPC européen (collaboration entre le Royaume-Uni, l'Allemagne, l'Espagne, la Norvège, la Finlande et l'Italie) produit par Wright et ses collaborateurs [2016].

La version temporaire des lignes directrices sur le traitement du TUO, élaborée conjointement par le Collège des médecins du Québec (CMQ), l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec (OIIQ) et l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ) [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020], ainsi que le contenu des formations offertes par l'INSPQ [2018a] ont été retenus pour leur information contextuelle et réglementaire. Deux guides produits par l'Institut universitaire sur les dépendances (IUD) dans le contexte de la COVID-19 ont aussi été retenus pour documenter certaines particularités relatives à cette situation particulière [IUD, 2020a; IUD, 2020b]. Comme ces documents ne concordent pas avec la définition d'un GPC telle que formulée dans la grille d'évaluation AGREE GRS, leur qualité méthodologique n'a pas été évaluée.

Le diagramme de flux et les résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique de ces documents sont présentés respectivement aux annexes B et C du document d'annexes complémentaires à ce rapport. Les caractéristiques et les informations extraites de l'ensemble des documents retenus sont présentées aux annexes E et F du même document complémentaire.

Concernant l'aspect pharmacoéconomique, les données proviennent d'une évaluation coût-conséquences réalisée par l'INESSS dans le cadre d'un avis de transfert de la buprénorphine-naloxone à la section régulière des listes des médicaments.

2.2. Généralités

Tous les GPC retenus définissent le trouble lié à l'usage d'opioïdes (TUO) comme une maladie chronique récidivante. Le TUO est associé à des taux élevés de morbidité et de mortalité, mais, avec un traitement adéquat, peut faire l'objet d'une rémission durable [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020; SAMHSA, 2020; Korownyk *et al.*, 2019; Bruneau *et al.*, 2018a; Wright *et al.*, 2016; ASAM, 2015; Farmer *et al.*, 2015]. Tous les GPC retenus rapportent également qu'en plus des nombreuses surdoses mortelles recensées, le mésusage des opioïdes et la consommation illicite augmentent le risque de présenter un TUO et nuisent au bien-être des individus, des familles et des communautés, à un point tel qu'il est devenu un enjeu important de santé et de sécurité publique [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020; SAMHSA, 2020; Korownyk *et al.*, 2019; Bruneau *et al.*, 2018a; Wright *et al.*, 2016; ASAM, 2015; Farmer *et al.*, 2015]. PEER rapporte d'ailleurs qu'une estimation raisonnable du risque de TUO après une ordonnance initiale d'opioïdes serait de 4,7 %, tout en reconnaissant que les résultats des études varient grandement, allant de 0 à 34 % [Korownyk *et al.*, 2019]. On dit ici, selon des données nationales récentes, qu'au moins 2 816 Canadiens sont décédés d'une surdose d'opioïdes en 2016 [Bruneau *et al.*, 2018a].

2.2.1. La réduction des méfaits

Les méfaits sont définis par le CMQ-OIIQ-OPQ comme les effets immédiats sur la santé et les conséquences socioéconomiques de la consommation de substances illicites de type opioïdes, par exemple la transmission de maladies infectieuses, la mortalité par surdose et la récidive criminelle [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020]. Les trois ordres professionnels soulignent par ailleurs qu'offrir un traitement selon une approche de réduction des méfaits consiste à atténuer les conséquences négatives liées à l'usage de drogues de type opioïdes plutôt qu'à éliminer le comportement à tout prix [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020]. Bien que les approches de réduction des méfaits ne soient pas spécifiquement revues par l'ICRAS, il est mentionné que le comité de révision des lignes directrices recommande fortement d'inclure les services de réduction des méfaits, par exemple les programmes de naloxone à emporter (incluant la formation sur la prévention des surdoses et les soins à prodiguer lorsqu'il y a surdose pour les usagers et les familles), la distribution de matériel stérile de consommation ou d'injection ainsi que les services de consommation ou d'injection supervisées, dans le continuum des soins et services offerts aux personnes atteintes d'un TUO. Pour l'IUD, cette approche permet d'améliorer la qualité de vie des personnes, tout en respectant leurs choix individuels [IUD, 2020b]. La recommandation de l'ICRAS s'arrime aux données probantes bien établies et de plus en plus nombreuses selon lesquelles les services de réduction des méfaits diminuent efficacement la transmission du VIH et du VHC de même que les décès par surdose [Bruneau *et al.*, 2018a].

Les membres du comité consultatif sont en accord avec la pertinence de traiter les volets de prévention des surdoses, de transmission des ITSS et de santé globale de la personne (p. ex., traiter les infections) avec l'objectif de déstigmatiser l'intervention médicale. De plus, ils mentionnent qu'il faut offrir une trousse de naloxone à toute personne qui prend

des opioïdes et qu'il serait intéressant d'insérer dans le GUO des liens vers certains sites Web concernant la description de la philosophie de la réduction des méfaits [INSPQ, 2012], les endroits où se procurer les services de réduction des méfaits[1] (p. ex., distribution de matériel stérile de consommation), les outils d'enseignement et les aide-mémoire de la trousse de naloxone comme antidote pour les personnes qui semblent être en état de surdose d'opioïdes[2, 3], et l'endroit où se procurer cette trousse[4].

2.2.2. Le cadre légal

Au Canada (jusqu'en 2018) comme aux États-Unis (jusqu'en 2002), le traitement par agonistes opioïdes n'était disponible qu'en passant par les programmes de traitement de substitution autorisés car il fallait détenir une exemption du gouvernement fédéral pour prescrire la méthadone. Cette pratique semble toutefois avoir constitué une barrière importante à la prise en charge des personnes avec un TUO. C'est en réponse au nombre grandissant de Canadiens aux prises avec un TUO qui n'avaient pas accès à un traitement et au nombre grandissant de décès liés aux surdoses par opioïdes que le gouvernement fédéral a lancé la Stratégie canadienne sur les drogues et autres substances. Dans le cadre de cette stratégie, les restrictions nationales sur la prescription de méthadone ont été levées et les lignes directrices nationales sur le TUO ont été publiées [Korownyk *et al.*, 2019]. L'obligation d'obtenir une exemption du fédéral pour prescrire la méthadone a été abolie, peu importe son indication.

Dans cette foulée, le Collège des médecins du Québec, l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec et l'Ordre des pharmaciens du Québec ont rédigé conjointement des lignes directrices qui portent sur le contexte réglementaire et les règles déontologiques découlant de la pratique professionnelle au Québec en lien avec le traitement des personnes aux prises avec un TUO [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020]. Les parties prenantes sont d'avis qu'il est important d'insérer dans le GUO un lien vers ces lignes directrices.

Jusqu'à récemment, les professionnels souhaitant traiter une personne atteinte d'un TUO devaient suivre un programme de développement professionnel d'une journée accrédité par de la Faculté de formation continue de l'Université de Montréal [Bruneau *et al.*, 2018a]. Afin de favoriser la prise en charge des personnes atteintes d'un TUO, cette mesure s'est assouplie et le programme de formation sur le traitement des TUO et l'usage de la naloxone n'est plus obligatoire, mais demeure fortement suggéré (pour plus de détail, les professionnels sont invités à consulter les lignes directrices du CMQ-OIIQ-OPQ).

---

1 Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Trouver un centre d'accès au matériel d'injection (CAMI) [site Web]. Disponible à : http://www.xn--sant-epa.gouv.qc.ca/repertoire-ressources/cami/.

2 Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Administrer la naloxone [site Web]. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/surdoses-opioides/administrer-la-naloxone.

3 Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Naloxone – Mars 2018 [site Web]. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/protocoles-medicaux-nationaux-et-ordonnances-associees/naloxone.html.

4 Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Où trouver de la naloxone en tout temps au Québec [site Web]. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/cartes/naloxone/index.html.

Finalement, il est à noter que la buprénorphine-naloxone et la méthadone sont tous deux inscrits la liste régulière du régime public d'assurance médicaments du Québec [RAMQ, 2020].

2.2.2.1. Les intervenants

Avant la crise entourant l'usage des opioïdes, les lignes directrices canadiennes et d'autres pays portant sur la prise en charge du trouble lié à l'usage d'opioïdes s'adressaient uniquement aux médecins impliqués dans l'évaluation médicale et le traitement des personnes atteintes d'un TUO. Présentement, tous les GPC retenus, à l'exception de celui de l'ASAM [2015], s'adressent aux médecins, aux infirmières praticiennes et aux pharmaciens, « avec ou sans expérience spécialisée dans le traitement de la toxicomanie » [SAMHSA, 2020; Korownyk *et al.*, 2019; Bruneau *et al.*, 2018a; Wright *et al.*, 2016; Farmer *et al.*, 2015]. Au Québec, tous les praticiens habilités par une loi peuvent prescrire le traitement par agonistes opioïdes pour traiter les personnes présentant un TUO, en respectant les mêmes lois et règlements que pour les autres stupéfiants. Toutefois, la thérapie par agonistes opioïdes doit être amorcée à la suite d'une évaluation effectuée par un professionnel habilité à évaluer les troubles mentaux et ayant acquis des compétences dans le domaine du TUO [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020].

En 2020, concernant les prescripteurs habilités, les lignes directrices du CMQ-OIIQ-OPQ précisaient ce qui suit :

- Au Québec, en vertu des lois professionnelles et de certains règlements, seuls les médecins, les résidents en médecine et certains autres professionnels habilités par une loi, notamment les infirmières praticiennes spécialisées (IPS), peuvent, selon leur classe de spécialité, prescrire, ajuster et cesser la méthadone et la buprénorphine-naloxone.
- Aux fins de clarification, une IPS est une infirmière qui détient un titre de spécialiste délivré par l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec pour une classe de clientèle particulière, après avoir réussi une formation de deuxième cycle universitaire. Les IPS sont habilitées à exercer certaines activités médicales dans leur classe de spécialité, notamment la prescription de médicaments.
- Soulignons que l'infirmière qui ne détient pas la certification IPS n'est actuellement pas considérée comme une praticienne au sens de la loi fédérale. En conséquence, elle ne peut ni prescrire un stupéfiant ni ajuster une ordonnance de stupéfiant comme la méthadone, la buprénorphine/naloxone ou la morphine. Toutefois, elle peut, à la suite de son évaluation clinique, refuser de remettre une dose d'agoniste opioïde en présence de signes d'intoxication chez un patient.

- Bien que le pharmacien puisse amorcer, ajuster ou prolonger une ordonnance selon les conditions prévues par la loi, il ne peut pas, au moment d'écrire ces lignes, prescrire ni modifier une ordonnance de stupéfiant, puisqu'il n'est pas désigné comme étant un praticien au sens de la loi fédérale[5].
- Dans la situation où un pharmacien évalue qu'une ordonnance de stupéfiant devrait être modifiée pour être optimale, il peut faire ses recommandations directement auprès du prescripteur. S'il juge que les conditions sont réunies et qu'il a des motifs raisonnables de croire que l'intérêt de son patient l'exige, il doit refuser d'exécuter l'ordonnance, selon l'article 37 du Code de déontologie des pharmaciens, et prendre les mesures qui s'imposent à la suite de sa décision [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020].

2.3. Présentation clinique

2.3.1. Diagnostic du TUO

Tous les GPC retenus mentionnent que le diagnostic du TUO repose sur les critères détaillés dans la cinquième version du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* de l'Association américaine de psychiatrie (DSM-5). Comparativement à la version 4 du DSM, le DSM-5 combine en une seule catégorie, celle de trouble lié à l'utilisation d'une substance, les catégories abus de substance et dépendance à une substance. Selon ce manuel, le TUO est caractérisé par un mode d'usage problématique qui conduit à une altération du fonctionnement ou à une souffrance significative et la présence d'au moins 2 des 11 manifestations énumérées au tableau 2 au cours d'une période de 12 mois [APA, 2015]. De plus, la sévérité du TUO y est gradée de la façon suivante :

- LÉGER : présence de 2 à 3 symptômes;
- MOYEN : présence de 4 à 5 symptômes;
- GRAVE : présence de 6 symptômes ou plus [APA, 2015].

Le groupe PEER mentionne toutefois que, malgré le fait que les critères diagnostiques du TUO du DSM-5 sont largement acceptés, la subjectivité et le nombre élevé de ces critères pourraient en limiter l'utilisation [Korownyk *et al.*, 2019]. De plus, le CMQ-OIIQ-OPQ et l'ICRAS précisent que, selon leur jugement clinique, le médecin et l'IPSSM pourraient conclure à un TUO et décider d'amorcer un traitement, même si les critères pour établir le diagnostic du TUO ne sont pas présents depuis 12 mois [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020; Bruneau *et al.*, 2018a].

[5] NOTE IMPORTANTE : Depuis le 19 mars 2020, vu le contexte exceptionnel de pandémie de la COVID-19, des exemptions ont été accordées par Santé Canada. Jusqu'à nouvel ordre, le pharmacien peut, entre autres, prolonger et ajuster une ordonnance de stupéfiant.

Les membres du comité consultatif sont en accord avec l'utilisation des critères du DSM-5 pour le diagnostic du TUO et précisent que ces critères devraient être inclus dans le GUO pour les mettre à la disposition des professionnels.

Tableau 2 Critères symptomatiques du TUO selon le DSM-5

• Prise d'opioïdes en plus grandes quantités ou pendant une période plus prolongée que prévu.
• Désir persistant, ou efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'usage d'opioïdes.
• Passer beaucoup de temps à des activités nécessaires pour obtenir des opiacés, à utiliser des opioïdes ou à récupérer de leurs effets.
• Envie impérieuse (« craving ») ou fort désir pressant d'utiliser les opioïdes.
• Usage répété d'opioïdes conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison.
• Usage continu d'opioïdes malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets des opiacés.
• Abandon ou réduction des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importants à cause de l'usage des opioïdes.
• Usage répété d'opioïdes dans des situations où cela peut être physiquement dangereux.
• Poursuite de l'usage d'opiacés bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par les opioïdes.
• Tolérance*, définie par l'un des symptômes suivants : - Besoin de quantités notablement plus fortes d'opioïdes pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré. - Effet notablement diminué en cas d'usage continu de la même quantité d'opioïdes.
• Sevrage* caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes : - Syndrome de sevrage caractéristique des opioïdes. - Les opioïdes (ou une substance très proche) sont pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.
* Ce critère ne s'applique pas aux personnes qui prennent des opioïdes uniquement sous surveillance médicale appropriée.

2.3.2. Mésusage des opioïdes

Comme il a été mentionné à la section 2.2.1, une première ordonnance d'opioïdes augmente de façon non négligeable le risque de TUO de la personne traitée. Les critères diagnostiques du DSM-5 ne seraient toutefois pas assez sensibles, selon les membres du comité consultatif, pour identifier les personnes qui sont sous traitement actif avec un opioïde de prescription et qui commencent à glisser vers une consommation problématique d'opioïdes qui pourrait aboutir à un TUO. Dans le but de favoriser la prise en charge rapide de ces personnes, il importe de faciliter leur repérage. À cet effet, le groupe PEER propose dans son algorithme diagnostique une version simplifiée appelée indice POMI (Prescription Opioid Misuse Index). La recommandation, jugée de niveau faible (données probantes de très faible qualité) [Korownyk *et al.*, 2019], indique que *les*

cliniciens peuvent envisager d'utiliser un outil simple comme l'indice POMI s'ils ont besoin d'aide pour identifier les personnes souffrant de douleur chronique qui pourraient être aux prises avec un TCO (TUO). Les autres GPC retenus n'abordent pas ce sujet [SAMHSA, 2020; Wright *et al.*, 2016; ASAM, 2015; Farmer *et al.*, 2015]. Toutefois, le CMQ-OIIQ-OPQ propose dans ses lignes directrices un tableau des facteurs et comportements évoquant un mésusage des opioïdes (voir le tableau 3), qui définit de façon plus élaborée les éléments présentés dans l'indice POMI [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020]. Les membres du comité consultatif sont d'avis que ce tableau, bien qu'il apparaisse déjà dans le document du CMQ-OIIQ-OPQ, devrait également être inclus dans le GUO afin de limiter le besoin de naviguer dans plusieurs documents. Ils ont toutefois proposé d'y apporter quelques modifications, qui sont décrites ci-dessous.

Tout d'abord, concernant le titre du tableau, les membres du comité consultatif sont d'avis que l'utilisation du terme *comportement* n'est pas totalement appropriée puisque ce tableau inclut également des facteurs prédisposants. Ce tableau a été originalement publié en langue anglaise en 2010 [Furlan *et al.*, 2010] avant d'être repris et traduit en français dans un article publié en 2016 dans la revue *Médecin du Québec* [Goyer *et al.*, 2016]. À l'origine, l'utilisation de *comportements inappropriés* visait un comportement avec un sens élargi. Les membres du comité consultatif proposent toutefois d'utiliser le titre suivant dans le GUO : *Facteurs et comportements évoquant un mésusage des opioïdes*. De plus, il a été proposé de modifier l'énoncé de la catégorie *Modification de la voie d'administration* pour parler du détournement de la voie orale et transdermique, afin d'inclure le détournement des timbres de fentanyl. Il a également été proposé d'ajouter internet comme source illicite d'obtention d'opioïdes dans la catégorie *Obtention d'opioïdes d'autres sources*. Ces deux dernières modifications ont été effectuées afin de tenir compte du contexte actuel.

Dans la catégorie *Recherche de drogue* (nom modifié par les membres du comité consultatif par *Recherche d'opioïdes*), pour l'élément descriptif *Harceler le personnel de la clinique pour obtenir une ordonnance par télécopieur ou un rendez-vous de dernière minute*, les membres sont d'avis qu'il faut retirer le mot *télécopieur*, car, bien que les prescriptions par télécopieur rendent le service d'opioïdes plus sécuritaire en évitant notamment la perte et la falsification, cette pratique de transmission par le clinicien n'exprime pas vraiment l'état d'urgence de la demande par l'usager. De plus, afin d'inclure la problématique en pharmacie, ils proposent d'ajouter l'énoncé *Harceler le personnel de la pharmacie pour avoir des médicaments*.

Dans la catégorie *Symptômes de sevrage répétés*, les membres sont d'avis que le terme *état de manque* n'est plus adéquat et devrait plutôt être remplacé par la notion plus actuelle d'*envie impérieuse*.

Les membres ont également proposé de retirer du tableau la catégorie *Fonctionnement social*, car, de leur point de vue, les deux éléments qui la décrivent, soit *Fonctionnement social médiocre ou qui se détériore* et *Inquiétudes exprimées par les proches*, se retrouvent déjà dans les critères diagnostiques du DSM-5 pour le TUO.

Les membres sont aussi d'avis qu'il serait important de mentionner le programme Alerte de l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ) qui vise à contrer l'abus de médicaments obtenus auprès de multiples médecins prescripteurs et pharmaciens ou au moyen d'ordonnances fausses ou falsifiées. Il vient en aide aux patients et aux professionnels de la santé en encourageant l'usage approprié des médicaments[6]. À cet effet, l'exemple *Avoir de multiples prescripteurs* du tableau serait utile pour rappeler l'existence du programme Alerte et pourrait être bonifié en ajoutant que la personne peut aussi s'approvisionner auprès de multiples pharmacies.

Dans un tableau similaire à celui du CMQ-OIIQ-OPQ, le SAMHSA inclut également dans les manifestations cliniques des *Signes d'intoxication aux opioïdes* [SAMHSA, 2020]. Les membres du comité consultatif sont toutefois d'avis que ce tableau n'apporte pas d'informations pratiques supplémentaires pour le clinicien, que cette information est déjà connue et qu'elle est facile à trouver. Cette information n'a donc pas été incluse dans le GUO.

Enfin, il est à souligner que les cliniciens du Québec qui voudraient en savoir plus sur la prise en charge du mésusage des opioïdes peuvent se référer à une série d'articles sur « Le bon usage des opioïdes » de la revue *Médecin du Québec* [Goyer *et al.*, 2016], aux capsules vidéo de la Direction du développement professionnel de l'Université de Montréal (*Les opioïdes : le bon usage et mésusage*)[7] et aux formations offertes sur Caducée, le portail de la formation en ligne de la FMOQ (*Le bon usage des opioïdes : enjeux et nouveautés* et *Le bon usage des opioïdes : gérer les abus*)[8].

---

6 Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ). Programme Alerte [site Web]. Disponible à : https://www.opq.org/programme-alerte/.

7 Université de Montréal. Développement professionnel continu (DPC). Capsules vidéo | Les opioïdes : le bon usage et mésusage. https://www.dpcmed.umontreal.ca/2018/10/01/la-sante-mentale-jeudi-22-et-vendredi-23-fevrier-2018/.

8 Fédération des médecins omnipraticiens du Québec (FMOQ). Consulter le répertoire des formations [site Web]. Disponible à : https://caducee.fmoq.org/accueil/repertoireFormationPublique.zul.

Tableau 3 Comportements inappropriés évoquant un mésusage des opioïdes [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020]

CATÉGORIE	EXEMPLES DE COMPORTEMENTS
Modification de la voie d'administration*	S'injecter, écraser ou croquer des médicaments destinés à être avalés
Obtention d'opioïdes d'autres sources*	Prendre les médicaments d'amis ou de parents Acheter le produit d'un revendeur de rue Avoir de multiples prescripteurs
Usage non autorisé	Accroître les doses à de multiples reprises sans autorisation Prendre plusieurs comprimés d'un coup plutôt qu'à l'heure prévue
Recherche de drogue	Perdre ses ordonnances et ses médicaments à répétition Insister avec agressivité sur le besoin d'augmenter la dose Harceler le personnel de la clinique pour obtenir une ordonnance par télécopieur ou un rendez-vous de dernière minute Affirmer que rien d'autre ne le soulage
Symptômes de sevrage répétés	Dysphorie marquée, myalgies, symptômes digestifs, état de manque
Maladies concomitantes	Dépendance à l'alcool, à la cocaïne, au cannabis ou à d'autres drogues Trouble de l'humeur ou trouble anxieux sous-jacent qui ne répond pas au traitement
Fonctionnement social	Fonctionnement social médiocre ou qui se détériore Inquiétudes exprimées par les proches
Opinion sur le traitement opioïde	Dépendance parfois admise par le patient Résistance marquée à un changement ou à une diminution d'opioïdes Usage admis pour les effets sur l'humeur Reconnaissance possible de symptômes de sevrage incommodants
* Comportements les plus évocateurs d'une dépendance.	

2.3.3. Évaluation clinique

Le SAMHSA, l'ASAM et le CMQ-OIIQ-OPQ soulignent qu'une évaluation complète de la personne devrait être effectuée avant de prescrire le traitement du TUO afin de permettre une prise en charge globale. Cette évaluation devrait notamment porter sur les facteurs et les comportements qui peuvent évoquer un mésusage des opioïdes, les comportements à risque (p. ex., partage de matériel de consommation), l'identification des complications liées à l'usage de drogues (hépatite, VIH-sida, ITSS, TB) et, plus généralement, l'ensemble des comorbidités de la personne, dont la présence de problèmes de santé physique et mentale qui pourraient constituer une contre-indication au traitement et les habitudes de consommation de médicaments ayant des propriétés psychoactives [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020; SAMHSA, 2020]. Des précisions concernant le dépistage des ITSS et de la tuberculose sont d'ailleurs disponibles dans le *Guide québécois sur le dépistage des ITSS* [MSSS, 2019a] et le guide d'intervention

La tuberculose [MSSS, 2017], respectivement, tous deux publiés par le MSSS. Les cliniciens devraient donc se référer à ces deux documents pour obtenir plus de détails sur les indications de dépistage et sur les tests à effectuer ainsi qu'aux lignes directrices du CMQ-OIIQ-OPQ en ce qui concerne l'anamnèse complète [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020].

Selon les membres du comité consultatif, les prescripteurs qui souhaitent vérifier les habitudes de consommation de médicaments ayant des propriétés psychoactives devraient consulter le pharmacien et le Dossier santé Québec (DSQ). Ils soulignent également que, chez cette clientèle, il n'est pas approprié de considérer la prise en charge des comorbidités comme un prérequis pour l'amorce du traitement, car les risques associés au TUO surpassent généralement les risques associés au TAO. Ils ajoutent que les cliniciens de première ligne devraient plutôt s'assurer que les comorbidités de la personne sont prises en charge en même temps que le TUO, soit directement ou par l'intermédiaire d'une consultation avec le spécialiste approprié lorsque nécessaire.

2.3.4. Symptômes et signes de sevrage des opioïdes

L'OMS définit le syndrome de sevrage comme étant *l'ensemble de symptômes qui se regroupent de diverses manières et dont la gravité est variable; ils surviennent lors d'un sevrage complet ou partiel d'une substance psychoactive consommée de façon répétée et habituellement prolongée ou massive. En règle générale, les caractéristiques d'un syndrome de sevrage sont à l'opposé de celles d'une intoxication aiguë. Le syndrome de sevrage aux opiacés s'accompagne de rhinorrhée (écoulement nasal), de larmoiements (formation excessive de larmes), de douleurs musculaires, de frissons, d'une piloérection et, sous 24 à 48 heures, de crampes musculaires et abdominales. Le comportement de recherche compulsive est très marqué et persiste après la diminution des symptômes physiques* [OMS, 2013a].

Les principaux symptômes et signes de sevrage des opioïdes rapportés par le SAMHSA le groupe PEER et le CMQ-OIIQ-OPQ sont les suivants : nausée, diarrhée, anxiété, irritabilité, transpiration, insomnie, douleur, dysphorie marquée, myalgies, symptômes digestifs et envie impérieuse [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020; SAMHSA, 2020; Korownyk *et al.*, 2019].

Les membres du comité consultatif sont en accord avec les symptômes et signes énumérés dans les documents retenus, qu'ils considèrent comme les plus représentatifs. Ils ajoutent toutefois qu'il serait également pertinent de mentionner les signes et symptômes suivants : agitation, bâillements, mydriase, douleurs osseuses, tachycardie et tremblements.

Tableau 4 Symptômes et signes de sevrage des opioïdes

Agitation, anxiété, irritabilité	Envie impérieuse (« craving »)	Piloérection
Bâillements	Larmoiement, rhinorrhée	Tachycardie
Diarrhée, crampes abdominales	Mydriase	Transpiration
Douleurs (p. ex., articulaires, musculaires, osseuses)	Nausée, vomissement	Tremblements

2.3.5. Analyses de laboratoire

Plusieurs GPC abordent la pertinence des tests urinaires lors de l'évaluation initiale et du suivi de la personne avec un TUO. Le SAMHSA, l'ASAM et le groupe PEER considèrent que le test urinaire peut être utile, au besoin, lors de l'évaluation initiale de la personne [SAMHSA, 2020; Korownyk *et al.*, 2019; ASAM, 2015]. À ce sujet, le SAMHSA mentionne que le test urinaire initial permet d'établir une base de référence des substances que la personne a utilisées, ce qui permet ensuite de suivre et de comparer la consommation en cours de traitement. Le dépistage d'une gamme de substances couramment utilisées aide à confirmer les antécédents des personnes, facilite la discussion sur la consommation récente de drogues et les symptômes, et aide à diagnostiquer et à déterminer la gravité du TUO [SAMHSA, 2020]. Seul le groupe PEER fait une recommandation gradée de niveau faible et mentionne que les cliniciens pourraient envisager le test urinaire de dépistage de drogues de type opioïdes dans le cadre de la prise en charge des personnes aux prises avec un TUO [Korownyk *et al.*, 2019]. Pour leur part, le HHS et l'ASAM recommandaient en 2015 un test urinaire hebdomadaire durant l'induction et la stabilisation [ASAM, 2015; Farmer *et al.*, 2015] et l'ICRAS n'a pas de recommandation, laissant cette expertise aux provinces [Bruneau *et al.*, 2018a].

Concernant son utilité durant le suivi, l'ICRAS mentionne dans la définition du TAO que le test urinaire effectué au besoin fait partie du suivi à long terme de la consommation de drogues de type opioïdes [Bruneau *et al.*, 2018b]. Par contre, le HHS et l'ASAM recommandaient en 2015 un test urinaire mensuellement durant le maintien [Farmer *et al.*, 2015], bien que « des recherches supplémentaires soient nécessaires sur les meilleures pratiques de dépistage des drogues de type opioïdes pendant l'évaluation initiale et tout au long du processus de traitement et que la fréquence des tests de dépistage soit déterminée par un certain nombre de facteurs, notamment la stabilité du patient, le type de traitement et le cadre de traitement » [ASAM, 2015].

Le CMQ-OIIQ-OPQ aborde le test urinaire en début de traitement en le décrivant comme un outil clinique qui peut avoir son utilité comme complément à l'anamnèse ou même pour aider la personne à dépister une consommation incertaine [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020]. Il ajoute toutefois pour le suivi que son utilisation fréquente et régulière d'emblée n'est pas recommandée [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020]. Étant donné les enjeux importants liés à la confiance entre le clinicien et la personne traitée ainsi que le peu de données disponibles

sur le sujet dans la présente revue de littérature, les membres du comité consultatif proposent de se référer aux lignes directrices du CMQ-OIIQ-OPQ pour plus de détails sur l'utilisation des tests urinaires dans la prise en charge du TUO.

Par ailleurs, compte tenu de l'augmentation de la fertilité résultant d'un traitement efficace du TUO, l'ASAM et le SAMHSA mentionnent qu'un test de grossesse devrait être effectué chez toutes les femmes en âge de procréer lors de l'évaluation initiale, celles-ci devant également être interrogées sur les méthodes de contraception qu'elles utilisent [SAMHSA, 2020; ASAM, 2015]. Cette mesure a pour but notamment d'offrir le bon TAO et tous les soins nécessaires à leur condition considérant leurs facteurs de risque [ASAM, 2015]. Les membres du comité consultatif sont d'accord que le test de grossesse devrait être effectué chez les femmes en âge de procréer.

Le CMQ-OIIQ-OPQ, qui encadre l'anamnèse, mentionne que, bien que les examens paracliniques puissent être proposés à la personne en fonction de ses facteurs de risque et de son état de santé, notamment ses comorbidités, un refus de s'y soumettre ne devrait pas empêcher le début du traitement [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020]. Parmi ces tests paracliniques et pour compléter les évaluations cliniques suggérées (section 2.3.3), l'ASAM mentionne que les tests de laboratoire suivants peuvent être nécessaires au moment de l'évaluation clinique initiale : hémogramme complet, fonction hépatique, hépatite C, VIH et ITSS, et TB. Le dépistage des hépatites A et B et la vaccination, le cas échéant, doivent être proposés [ASAM, 2015]. Au Québec, le MSSS met à la disposition des professionnels de la santé un feuillet sur les ITSS à rechercher selon les facteurs de risque décelés pour une intervention préventive [MSSS, 2019b].

Les membres du comité consultatif sont d'avis que les examens paracliniques visant une prise en charge globale de la personne sont essentiels. Ils ajoutent toutefois que la réalisation de ces examens paracliniques ainsi que la réception de leur résultat ne devraient pas être un préalable au début du traitement. Dans le même ordre d'idée, ils précisent qu'un refus de ces examens par la personne ne devrait pas non plus empêcher le début du traitement. Pour les membres du comité consultatif, il faut proposer tous les bilans recommandés en fonction de l'état de santé et des facteurs de risque de la personne.

2.4. Traitement

2.4.1. Principes généraux

Les lignes directrices de l'ICRAS, du SAMHSA, du HHS, du groupe PEER et du CMQ-OIIQ-OPQ recommandent d'éviter le sevrage direct ou médicalement supervisé à court terme des opioïdes chez une personne avec un TUO en raison des taux élevés de rechute, d'infection au VIH et à l'hépatite C, et de surdose [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020; SAMHSA, 2020; Korownyk *et al.*, 2019; Bruneau *et al.*, 2018a; Farmer *et al.*, 2015]. L'ICRAS rapporte les résultats d'un essai comparatif à répartition aléatoire selon lequel un sevrage qui ne prend en charge que les symptômes physiques de sevrage engendre un taux de récidive d'environ 88 % dans les 6 mois qui suivent, alors que d'autres essais

cliniques montrent qu'un sevrage effectué par une diminution progressive de la dose de méthadone engendrerait des taux de rechute variant entre 61 et 89 % dans les 6 mois qui suivent [Bruneau *et al.*, 2018a]. Il est plutôt recommandé, dans l'ensemble des documents consultés, d'offrir un TAO à toute personne présentant un TUO puisque plusieurs études ont démontré que l'efficacité des TAO est considérablement plus élevée que celle des traitements non pharmacologiques pour réduire la consommation d'opioïdes illicites et maintenir les usagers en traitement [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020; SAMHSA, 2020; Korownyk *et al.*, 2019; Bruneau *et al.*, 2018a; Wright *et al.*, 2016; ASAM, 2015]. De nombreuses données montrent par ailleurs que le TAO réduit efficacement la morbidité et la mortalité ainsi que le risque d'infection au VIH ou au VHC chez les personnes utilisatrices de drogues injectables [Bruneau *et al.*, 2018a]. De plus, l'ensemble des documents consultés recommandent le traitement à long terme [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020; SAMHSA, 2020; Korownyk *et al.*, 2019; Bruneau *et al.*, 2018a; Wright *et al.*, 2016; ASAM, 2015; Farmer *et al.*, 2015], le groupe PEER ajoutant que la durée optimale du traitement est inconnue et serait potentiellement indéfinie [Korownyk *et al.*, 2019].

En pratique, certaines personnes peuvent toutefois demander de cesser toute consommation d'opioïdes et refuser un traitement pharmacologique à long terme. Dans ce cas, l'ensemble des documents retenus précisent qu'un traitement avec un TAO devrait préférablement être amorcé, pour ensuite être réduit sur une période de plus d'un mois [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020; SAMHSA, 2020; Bruneau *et al.*, 2018a; Wright *et al.*, 2016; ASAM, 2015]. Les membres du comité consultatif sont en accord avec cette recommandation et ajoutent que cette transition devrait être accompagnée d'un suivi pendant et après le sevrage pour réintroduire au besoin un TAO en cas de rechute imminente ou avérée et que cette option devrait être discutée, si nécessaire, avec un collègue expérimenté.

Par ailleurs, l'ensemble des documents consultés recommandent d'offrir des interventions psychosociales et d'accompagnement en soutien au traitement pharmacologique pour favoriser l'adhésion à celui-ci, mais également pour prendre en charge les autres aspects du TUO tels que la stabilité et la qualité de vie personnelle ou familiale [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020; SAMHSA, 2020; Korownyk *et al.*, 2019; Bruneau *et al.*, 2018a; Wright *et al.*, 2016; ASAM, 2015; Farmer *et al.*, 2015]. L'ICRAS ajoute cependant que cette offre ne doit pas être perçue comme conditionnelle ou obligatoire pour l'accès à un TAO (recommandation moyenne, preuve élevée) puisque les données probantes disponibles indiquent que la décision d'une personne de ne pas participer aux interventions psychosociales complémentaires ne devrait jamais nuire à l'accès aux traitements pharmacologiques ni en retarder la prestation [Bruneau *et al.*, 2018a]. Les membres du comité consultatif sont d'avis qu'une proposition d'interventions psychosociales et d'accompagnement, sans qu'elle soit perçue comme conditionnelle ou obligatoire pour l'accès au TAO, devrait être formulée. Au Québec, les professionnels peuvent se référer à leur centre de réadaptation en dépendance (CRD) régional pour des

interventions psychosociales et d'accompagnement et le site Web du CRAN offre une liste de ces différentes ressources[9].

Bien que les membres du comité consultatif soient en accord avec ce que recommandent les documents consultés, c'est-à-dire offrir un TAO à toute personne présentant un TUO, ils mentionnent qu'en pratique, on entreprend généralement un TAO avec les personnes ayant un diagnostic de TUO de gravité moyenne à grave, car celles présentant un TUO léger ne reconnaissent généralement pas avoir un tel trouble. De plus, et ce en accord avec les lignes directrices du Québec [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020], les membres du comité consultatif sont d'avis qu'au moment d'amorcer un TAO ainsi qu'à tout moment durant le suivi, il est important que le clinicien s'assure de la prise en charge des comorbidités diagnostiquées chez la personne traitée, et de l'orienter vers une spécialité si nécessaire [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020]. En ce qui concerne le sevrage, les membres du comité consultatif sont en accord avec ce que recommandent les documents consultés, c'est-à-dire de l'éviter. Ils ajoutent toutefois que, si la personne insiste pour faire un sevrage, un TAO devrait d'abord être amorcé (si ce n'est pas déjà fait). Cette personne serait ensuite sevrée progressivement sur une période d'au moins 1 à 2 mois, et suivie pendant et après le sevrage pour réintroduire au besoin un TAO en cas de rechute imminente ou avérée. Par ailleurs, ils soulignent que plusieurs situations posent un défi important pour les cliniciens moins expérimentés dans la prise en charge du TUO, notamment lors de l'induction du traitement et la gestion des transitions entre deux TAO (risque élevé de surdose pour la méthadone et de sevrage provoqué avec la buprénorphine-naloxone). D'ailleurs, l'une des raisons pour lesquelles la prise de buprénorphine-naloxone est plus faible que prévu peut être liée à l'inconfort ou à l'incertitude des médecins quant à la surveillance des personnes prenant ce médicament [Farmer *et al.*, 2015]. De plus, il est plus facile de remplacer la buprénorphine-naloxone par la méthadone que l'inverse s'il advient un besoin de changer de TAO. Les membres du comité consultatif sont donc d'avis que les professionnels qui se sentent moins à l'aise avec ces situations devraient envisager la possibilité de consulter un collègue expérimenté (ou le mentorat d'experts par l'intermédiaire du CHUM, du CRAN ou des CRD régionaux).

2.4.2. Choix du TAO

Les deux principaux TAO oraux disponibles au Québec et recommandés dans l'ensemble des GPC retenus pour le traitement du TUO sont la méthadone et la buprénorphine-naloxone [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020; SAMHSA, 2020; Korownyk *et al.*, 2019; Wright *et al.*, 2016; ASAM, 2015; Farmer *et al.*, 2015]. Alors que la méthadone est un agoniste pur des récepteurs opioïdes (ou récepteurs μ), la buprénorphine est un agoniste opioïde partiel qui a un effet plateau qui limite les effets euphorisants de cette molécule, ce qui diminue son potentiel de surdose [Bruneau *et al.*, 2018a]. Par ailleurs, la buprénorphine présente une haute affinité pour les récepteurs opioïdes qui lui permet de déloger les autres molécules opioïdes et ainsi d'en bloquer l'action.

[9] CRAN. Ressources en traitement [site Web]. Disponible à : http://www.cran.qc.ca/fr/opioides/liens-utiles/ressources-en-traitement

Selon les documents retenus, la buprénorphine-naloxone constitue le premier choix de traitement de maintien en raison de son profil d'innocuité supérieur, des effets indésirables et des interactions médicamenteuses de moindre importance, et d'une plus grande sécurité d'utilisation [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020; SAMHSA, 2020; Bruneau *et al.*, 2018a; Wright *et al.*, 2016]. Le SAMHSA précise toutefois qu'actuellement, aucune donnée empirique n'indique quelles personnes répondront le mieux à quels médicaments pour un TUO [SAMHSA, 2020]. De plus, selon les GPC retenus, le choix d'un TAO s'appuie sur plusieurs autres facteurs qui sont propres à la personne traitée, notamment la présentation initiale, ses comorbidités (p. ex., VIH, hépatite C, maladie hépatique avancée, intervalle QTc prolongé), les interactions entre drogues illicites et médicaments, ses préférences, ses antécédents de traitement, sa réponse au traitement ainsi que l'expérience du prescripteur [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020; SAMHSA, 2020; Korownyk *et al.*, 2019; Bruneau *et al.*, 2018a]. Un autre élément pouvant influencer le choix de la molécule est le fait que, la buprénorphine-naloxone peut être fournie à la personne en doses non supervisées plus rapidement et pour une durée de traitement plus longue que pour la méthadone en raison de son profil de sécurité et de son faible potentiel de détournement dû à la présence de la naloxone dans sa formulation. Pour certaines personnes, les doses non supervisées de buprénorphine-naloxone peuvent être prises dès la période d'induction et être servies pour une durée allant jusqu'à un mois, si la situation est jugée sécuritaire par le prescripteur. L'obtention de doses non supervisées repose toutefois sur la capacité du patient à gérer sa médication, c'est-à-dire la stabilité qu'il démontre dans son fonctionnement et dans l'atteinte de certains objectifs poursuivis [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020]. Concernant l'efficacité et l'innocuité, les résultats de la RS effectuée dans le cadre de ce projet montrent que :

- le taux de rétention est similaire avec des doses ≤ 8 mg/jour de buprénorphine comparé à celui de la méthadone. La buprénorphine semble toutefois présenter un taux de rétention plus faible, surtout en période d'induction, lorsqu'elle est comparée avec des doses de méthadone de ≥ 50 mg/jour (niveau de preuve modéré);
- le taux de rétention est similaire avec des doses comprises entre 8 et 16 mg/jour de buprénorphine comparé à celui de la méthadone (y compris chez les personnes souffrant de douleurs chroniques concomitantes). La buprénorphine semble toutefois présenter un taux de rétention plus faible, surtout en période d'induction, lorsqu'elle est comparée avec des doses de méthadone ≥ 90 mg/jour (niveau de preuve élevé);
- le taux de rétention est similaire avec des doses de plus de 16 mg/jour de buprénorphine comparé à celui de la méthadone (niveau de preuve élevé);
- le taux de consommation d'opioïdes (incluant la morphine) et autres drogues (cocaïne, benzodiazépines et autres) est similaire ou plus faible avec des doses ≤ 8 mg/jour de buprénorphine comparé à celui avec des doses ≤ 65 mg/jour de méthadone (niveau de preuve modéré);

- le taux de consommation d'opioïdes (incluant l'héroïne) et autres drogues (cocaïne, benzodiazépines et autres) est similaire avec des doses > 8 mg/jour de buprénorphine comparé à celui avec des doses ≥ 60 mg/jour de méthadone (niveau de preuve élevé);
- la durée d'observance thérapeutique est plus courte avec des doses de buprénorphine ≤ 8 mg/jour comparée à celle de la méthadone (niveau de preuve élevé);
- la durée d'observance thérapeutique est similaire avec des doses de buprénorphine > 8 mg/jour comparée à celle observée avec la méthadone. La buprénorphine semble toutefois avoir une durée d'observance thérapeutique plus longue lorsqu'elle est comparée avec des doses de méthadone ≤ 20 mg/jour (niveau de preuve élevé);
- la qualité de vie est similaire chez les personnes traitées avec la buprénorphine comparée à celle observée chez les personnes traitées avec la méthadone. Toutefois, la satisfaction générale est plus grande avec la buprénorphine (niveau de preuve élevé);
- le taux de mortalité de toutes causes confondues est similaire pour le traitement avec buprénorphine et celui avec méthadone durant l'ensemble du traitement et durant la période de maintenance (niveau de preuve modéré);
- le taux de mortalité par intoxication liée aux opioïdes est plus faible avec le traitement par la buprénorphine comparé à celui associé au traitement par la méthadone durant l'ensemble du traitement et durant la période de maintenance (niveau de preuve modéré) ;
- le taux de mortalité de toutes causes confondues et le taux de mortalité par intoxication liée aux opioïdes sont plus faibles avec le traitement par la buprénorphine comparés à ceux associés au traitement par la méthadone durant la période d'induction (niveau de preuve élevé) [INESSS, 2021].

Les membres du comité consultatif sont en accord avec les principaux documents retenus sur le fait que la buprénorphine-naloxone devrait être favorisée pour le traitement de première intention du TUO, pour les mêmes raisons que celles mentionnées précédemment

Le CMQ-OIIQ-OPQ, l'ICRAS et le groupe PEER mentionnent également la morphine à libération lente uniquotidienne, un autre agoniste opioïde disponible en formulation orale, parmi les options de traitement orales du TUO [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020; Korownyk *et al.*, 2019; Bruneau *et al.*, 2018a]. Il faut toutefois préciser que ce médicament n'est pas approuvé par Santé Canada pour cette indication [BGP Pharma, 2015]. De plus, l'ICRAS et le CMQ-OIIQ-OPQ précisent que cette option de traitement est plutôt réservée aux cas où il est impossible d'utiliser la buprénorphine-naloxone et la méthadone, soit à la suite d'un échec, d'une intolérance ou d'une contre-indication aux deux médicaments [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020; Bruneau *et al.*, 2018a]. Les membres du comité consultatif sont en accord avec l'ICRAS et le CMQ-OIIQ-OPQ sur le positionnement de la morphine à

libération lente uniquotidienne. Ils ajoutent, étant donné la disponibilité au Québec d'autres formulations de buprénorphine, qu'il serait intéressant de rappeler qu'il est possible d'envisager les formes de buprénorphine par injection pour les personnes stabilisées à 8-24 mg et sous forme d'implants pour celles stabilisées à 2-8 mg, en précisant que ces situations mériteraient la consultation d'un collègue expérimenté.

Enfin, d'autres options de traitement, notamment l'hydromorphone en combinaison avec la méthadone, sont également abordées dans un guide publié par l'Institut universitaire en dépendance (IUD) [2020a] qui vise à mettre en place des mesures exceptionnelles répondant au contexte actuel de la pandémie de COVID-19 pour s'assurer que les personnes utilisatrices de substances psychoactives continuent d'avoir accès à un traitement en observant, dans la mesure du possible, la distanciation physique et l'auto-isolement dans le but de prévenir la propagation du virus [IUD, 2020a]. Étant donné le contexte exceptionnel de la pandémie, l'absence d'homologation de l'hydromorphone par Santé Canada pour le traitement du TUO et l'absence de recommandation sur l'usage de l'hydromorphone dans les autres GPC retenus, l'hydromorphone n'a pas été incluse dans le GUO.

2.4.2.1. Aspect pharmacoéconomique

Dans une vision plus globale du système de santé québécois, où l'on doit tenir compte à la fois de l'efficacité et de l'innocuité des traitements, mais aussi des ressources utilisées et des coûts globaux associés à ces traitements, il est très judicieux de prendre également en compte leur efficience dans la prise de décision. Une évaluation de ce type a déjà été réalisée par l'INESSS dans le cadre d'un avis sur le transfert de la buprénorphine-naloxone à la section régulière des listes des médicaments remboursés dans le cadre du RPAM [INESSS, 2017]. Comme cette évaluation répond exactement aux besoins de présents travaux, celle-ci a été retenue.

Dans le cadre de cet avis, l'INESSS a réalisé une analyse coût-conséquences qui avait pour but de comparer l'association buprénorphine-naloxone à la méthadone pour la prise en charge du TUO. En voici un extrait :

> *La comparaison des conséquences et des coûts des produits a conduit à plusieurs constats. À partir des statistiques de facturation de la RAMQ, du 1er décembre 2015 au 30 novembre 2016, en prenant en considération la dose quotidienne moyenne ainsi que la durée moyenne entre chaque renouvellement d'ordonnance, il est apparu que le coût de traitement annuel avec l'association buprénorphine-naloxone était supérieur d'environ 45 % à celui de la méthadone. Le traitement avec l'association à doses fixes peut être administré tous les deux jours ou trois fois par semaine chez un sujet stable, contrairement à la méthadone, qui doit être dispensée quotidiennement. De plus, bien qu'on ne puisse administrer l'association à une dose quotidienne plus élevée que 32 mg – 8 mg, l'obtention de l'état d'équilibre et ainsi de l'effet souhaité d'absence de sevrage sont plus rapides avec celle-ci.*

> *Finalement, au moment de l'arrêt de la thérapie substitutive, le sevrage au traitement est moins marqué avec l'association buprénorphine-naloxone qu'avec la méthadone.*
>
> *Ainsi, en considérant l'ensemble de ces aspects, l'INESSS est d'avis que les avantages de l'association justifient son coût de traitement supérieur lorsqu'il est comparé à la méthadone. Ainsi, il satisfait les aspects économique et pharmacoéconomique.* [INESSS, 2017].

2.4.2.2. Perspective des usagers

Un total de 12 personnes ont participé à la consultation s'intéressant à la perspective des usagers de la méthadone ou de la buprénorphine-naloxone dans le cadre d'un traitement du TUO. Les paragraphes qui suivent résument les principaux constats issus de cette consultation (voir l'annexe I pour les résultats plus complets). D'entrée de jeu, il est important de noter que deux profils généraux distincts d'usagers sont ressortis de cette consultation : des usagers qui préfèrent la buprénorphine-naloxone et d'autres qui préfèrent la méthadone.

Sur l'ensemble des participants consultés, huit personnes proviennent de deux régions périphériques (Saguenay–Lac-Saint-Jean et Gaspésie–Îles-de-la-Madeleine) et quatre de la grande région métropolitaine de Montréal. La majorité d'entre eux sont âgés entre 35 et 60 ans et vivent seuls, un peu plus de la moitié sont des femmes et la moitié sont sans travail. Toutes ces personnes ont consommé des drogues de la rue de type opioïdes, alors qu'une minorité d'entre elles ont commencé leur consommation par des opioïdes de prescription. Aucune des personnes consultées ne présentait un TUO développé uniquement à la suite d'une prescription d'opioïdes pour une condition chronique. Toutes les personnes consultées ont un long historique de consommation, soit entre 10 et 20 ans, et la grande majorité a également un long historique, entre 10 et 20 ans, d'usage d'un traitement initial à la méthadone. La buprénorphine-naloxone est le traitement actuel pour un peu plus de la moitié des participants, les autres recevant actuellement un traitement par la méthadone. Il est également intéressant de noter que la grande majorité de ces personnes ont expérimenté au cours de leur vie les deux traitements qui font l'objet de la consultation.

Information reçue avant d'amorcer ou de modifier un traitement

La méthadone était connue de toutes les personnes consultées, car la grande majorité l'avait déjà utilisée de façon illicite. Selon leur perception, la méthadone empêche de ressentir les symptômes de sevrage et est un substitut aux opioïdes de la rue. Les personnes qui ont amorcé leur traitement avec la buprénorphine-naloxone possédaient, quant à elles, peu ou pas d'information sur cette molécule. Toutefois, lorsque la buprénorphine-naloxone était amorcée à la suite d'un traitement par méthadone, la majorité des personnes avaient comme perception qu'elles devaient faire l'expérience de symptômes de sevrage lors de l'induction de ce traitement. Par ailleurs, quelques

personnes croyaient tout de même qu'il y avait beaucoup moins d'effets indésirables avec la buprénorphine-naloxone qu'avec la méthadone et que cela leur permettrait d'avoir plus d'énergie physique et mentale et de reprendre goût à la vie, selon l'information qu'elles avaient entendue auprès de leur entourage.

L'ensemble des usagers consultés ont rapporté que leur capacité et leur intérêt à recevoir de l'information du médecin prescripteur sur le traitement par agonistes opioïdes et à se souvenir des informations étaient très variables selon la phase de traitement. Ils soulignent généralement qu'ils n'ont aucun souvenir de l'information reçue en phase de crise aiguë, tandis qu'en phase de maintien de traitement ils se décrivent comme plus réceptifs avec plus de souvenirs de l'information reçue. De façon plus spécifique, les personnes qui ont utilisé la méthadone comme traitement initial, il y a 10 à 15 ans, mentionnent, selon leurs souvenirs, s'être fait transmettre peu d'information sur le traitement lors de leur rencontre avec le médecin. Les avantages qui leur avaient été présentés concernaient le fait qu'il s'agissait du seul traitement disponible pour se reprendre en main, qu'il empêchait le « craving » et qu'il aidait à dormir, même s'il pouvait occasionner de la constipation et de la fatigue. Les personnes qui ont modifié leur traitement de la buprénorphine-naloxone pour la méthadone ont mentionné n'avoir aucune réceptivité à l'idée de se voir donner de l'information sur le traitement puisqu'elles détestaient l'effet de la buprénorphine-naloxone. Ces participants ont toutefois souligné qu'ils se sont sentis respectés par le médecin concernant leur préférence de traitement. La majorité des personnes qui ont reçu la buprénorphine-naloxone comme traitement initial ont mentionné n'avoir aucun souvenir de l'information reçue lors de leur rencontre avec le médecin, alors qu'une minorité a des souvenirs contradictoires concernant l'information reçue sur la nécessité ou non de faire l'expérience de symptômes de sevrage lors de l'induction du traitement. Sur l'ensemble des personnes qui ont modifié leur traitement de la méthadone pour la buprénorphine-naloxone, une minorité détenait déjà beaucoup d'informations sur les avantages du traitement et était tellement convaincue des avantages de ce traitement que peu ou pas d'information lui a été transmise par le médecin. La majorité de ces personnes soutiennent avoir reçu de leur médecin certaines informations sur les avantages de la buprénorphine-naloxone comparée à la méthadone, notamment le fait que ce traitement serait plus efficace pour cesser la consommation illicite, comporterait beaucoup moins d'effets indésirables et permettrait une plus grande facilité pour les déplacements puisque la buprénorphine-naloxone se présente sous forme de comprimés. Elles disent également avoir été informées de certains inconvénients, notamment la possibilité de ressentir des symptômes de sevrage à l'induction du traitement, ce qui aurait généré de la peur et même de la terreur chez certaines personnes consultées.

Avantages et inconvénients de la méthadone et de la buprénorphine-naloxone

Après avoir expérimenté un TAO pendant plusieurs années pour la majorité, les usagers consultés ont relevé plusieurs avantages et inconvénients pour chacun des deux traitements. En ce qui concerne la méthadone, les principaux avantages rapportés sont l'efficacité contre les douleurs chroniques et l'effet apaisant sur les troubles anxieux. Concernant les inconvénients, la majorité des participants a mentionné la prise de poids résultante. Toutefois, de manière spécifique, les participants ont exprimé des perceptions contradictoires concernant leurs préférences pour la méthadone ou la buprénorphine-naloxone. Pour la majorité des personnes qui ont modifié leur traitement de la méthadone pour la buprénorphine-naloxone et qui souhaitaient un traitement du TUO qui les aide à cesser de consommer, la méthadone présente les inconvénients suivants : peu efficace comme traitement de maintien, trajectoire de vie difficile, à cause de plusieurs rechutes, et série de mauvaises décisions, à cause de la somnolence et de la fatigue continuelle. À l'inverse de ce qui vient d'être mentionné, la majorité des personnes qui ont manifesté une préférence pour la méthadone ont mentionné que ce médicament à petite dose leur donne beaucoup d'énergie et leur permet d'occuper un travail à plein temps ou régulier, tout en leur permettant de continuer de consommer régulièrement ou occasionnellement des opioïdes intraveineux ou intra nasals de façon concomitante avec leur TAO.

En ce qui concerne la buprénorphine-naloxone, les personnes qui souhaitent un traitement du TUO qui les aide à cesser de consommer ont mentionné les éléments suivants parmi les avantages : très efficace comme traitement de maintien, trajectoire de vie plus facile, en raison de l'absence ou du peu de rechutes, et beaucoup d'énergie physique et mentale. Le principal inconvénient de la buprénorphine-naloxone rapporté par ces personnes est le fait de devoir ressentir des symptômes de sevrage lors de l'induction du traitement. Du côté des personnes consultées qui souhaitent continuer à consommer des opioïdes illicites, les éléments suivants ont été rapportés parmi les inconvénients de la buprénorphine-naloxone : incapacité à maintenir une dose plus faible pour permettre la consommation illicite concomitante, donc effets indésirables amplifiés, peu d'énergie physique et mentale, malaises physiques, et difficulté à continuer à travailler sur une base régulière. Finalement, mentionnons que, conformément aux lignes directrices décrites dans ce rapport, la buprénorphine-naloxone est le traitement de choix des participants qui souhaitent un traitement du TUO qui les aide à cesser de consommer. Et conformément à la philosophie de la réduction des méfaits, la méthadone est le traitement de choix des participants qui souhaitent réduire leur consommation illicite d'opioïdes, mais qui ne sont pas prêts à cesser complètement leur consommation illicite.

2.4.2.3. Implication de l'usager

Le concept d'implication de la personne dans son traitement est présent dans les documents de Wright, du HHS, de SAMHSA, du groupe PEER et du CMQ-OIIQ-OPQ [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020; SAMHSA, 2020; Korownyk *et al.*, 2019; Wright *et al.*, 2016; Farmer *et al.*, 2015]. Selon ces documents, c'est par un contrat [Korownyk *et al.*, 2019] ou une alliance thérapeutique [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020] que se concrétise cette implication en termes d'engagement entre la personne et l'équipe traitante dans son plan de traitement individualisé qui incorpore les préférences et les valeurs individuelles de ce dernier [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020].

Le SAMHSA mentionne que toutes les personnes qui envisagent un traitement doivent être informées du fait que les deux médicaments disponibles pour le TAO sont sûrs et efficaces lorsqu'ils sont utilisés de manière appropriée. Elles doivent également recevoir l'information relative aux avantages et inconvénients de chacun des deux TAO, et être informées du fait que ces médicaments peuvent les aider à réduire ou à arrêter la consommation illicite d'opioïdes et à améliorer leur santé et leur fonctionnement [SAMHSA, 2020]. L'ICRAS propose par ailleurs un tableau permettant de discuter avec la personne des avantages et des inconvénients de chacune des molécules au moment de faire un choix de traitement [Bruneau *et al.*, 2018a].

Les membres du comité consultatif sont d'avis qu'il est important de soutenir les médecins les moins expérimentés lors de la discussion avec leurs patients pour le choix du TAO. Tout en valorisant l'implication du patient dans le choix de son traitement, les membres du comité soulignent qu'il est important de rappeler dès le départ que la buprénorphine-naloxone est considérée comme un traitement de premier choix. Cela étant dit, les membres du comité sont aussi d'avis que la méthadone ne devrait pas être présentée de façon trop négative puisqu'elle constitue une option de traitement tout à fait adéquate pour certaines personnes, notamment pour la réduction des méfaits chez celles qui ne sont pas prêtes à arrêter complètement leur consommation d'opioïdes ou qui consomment des doses élevées d'opioïdes, chez celles qui ont eu un succès antérieur avec la méthadone ou un traitement antérieur avec la buprénorphine-naloxone qui s'est montré inefficace, ou chez celles qui présentent de l'anxiété ou des douleurs chroniques concomitantes, spécifiquement celles neuropathiques. Tous ces éléments permettront une bonne communication afin que la personne comprenne l'usage de son médicament, notamment la façon d'amorcer la médication, et ses effets indésirables, de manière à maximiser le succès du transfert vers le TAO.

2.4.3. Populations particulières

2.4.3.1. Grossesse et allaitement

Le CMQ-OIIQ-OPQ affirme que *l'alternance de sevrages et de surdosages ainsi que les risques associés à la dépendance aux opioïdes sont néfastes pour l'issue de la grossesse. Non traitée, la consommation d'opioïdes est lourde de conséquences pour l'enfant à naître. Certains risques sont accrus, notamment : l'avortement spontané, la mort in utero, l'accouchement prématuré, un retard de croissance intra-utérin, un faible*

poids à la naissance et le syndrome de sevrage néonatal pour le nouveau-né. Il est donc urgent de diriger la femme enceinte vers un professionnel de la santé habilité à instaurer et à prendre en charge le TAO [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020]. L'ICRAS mentionne d'ailleurs que *les TUO non traités chez la femme enceinte sont associés à de nombreux effets indésirables, notamment le retard de la croissance fœtale, la mort fœtale et le syndrome de sevrage néonatal (SSN)* [Bruneau *et al.*, 2018a]. Si toutefois un sevrage est envisagé malgré une information éclairée sur les avantages d'un TAO, la détoxication peut être étalée sur une à plusieurs semaines et le deuxième trimestre de la grossesse est la période idéale, car le risque d'avortement spontané et d'accouchement prématuré est moins important pendant cette période [Ferreira *et al.*, 2013]. Les membres du comité consultatif sont toutefois unanimes sur le fait que le sevrage ne devrait pas être l'option utilisée pour la femme enceinte.

L'ICRAS, le SAMHSA et le guide thérapeutique de Ferreira soutiennent que l'usage de la méthadone ou de la buprénorphine est recommandé pour le traitement du TUO pendant la grossesse, qu'il élimine ou diminue significativement la consommation illicite d'opioïdes et qu'il cause peu d'effets indésirables pour le fœtus comparativement à la prise en charge par un sevrage rapide ou l'absence de traitement du TUO [SAMHSA, 2020; Bruneau *et al.*, 2018a; Ferreira *et al.*, 2013]. Concernant l'association buprénorphine-naloxone, l'ICRAS mentionne *que plus de données sont nécessaires, mais selon [les données limitées existantes], l'emploi de la buprénorphine-naloxone semble être sécuritaire pendant la grossesse. Par conséquent, dans le cas des patientes perçues comme stables sur le plan clinique avec la buprénorphine-naloxone avant la grossesse, la poursuite du traitement à la buprénorphine-naloxone pourrait être déterminée au cas par cas* [Bruneau *et al.*, 2018a]. Les membres du comité consultatif sont d'avis que les femmes devraient poursuivre leur TAO ou en amorcer un, mais ne devraient pas être transférées vers un autre TAO durant la grossesse en raison du risque important associé aux épisodes de sevrage. De plus, bien que le passage à une monothérapie de buprénorphine n'ait pas été jugé nécessaire pendant la grossesse pour les femmes qui reçoivent déjà la buprénorphine-naloxone, il a été précisé que ces dernières devraient être informées des risques et bénéfices de chacune des options avant de faire leur choix. En ce qui concerne l'innocuité de la buprénorphine seule et de la buprénorphine-naloxone pendant la grossesse, les résultats de la RS effectuée dans le cadre de ce projet montrent que :

Buprénorphine

- le taux d'effets indésirables est similaire pour la buprénorphine et la méthadone. Toutefois, les femmes enceintes traitées par la buprénorphine ont moins de problèmes mineurs durant la grossesse et l'âge gestationnel est accru (niveau de preuve élevé);
- le taux de nouveau-nés traités pour le syndrome d'abstinence du nouveau-né est similaire ou plus faible chez les bébés naissants de mères traitées par la buprénorphine comparé à celui associé aux mères traitées par la méthadone (niveau de preuve modéré);

- lorsqu'un traitement du syndrome d'abstinence du nouveau-né est nécessaire, la durée d'hospitalisation pour ce traitement est plus courte chez les nouveau-nés exposés in utero à la buprénorphine comparativement à ceux exposés à la méthadone (niveau de preuve élevé) [INESSS, 2021];

Buprénorphine-naloxone

- le taux d'accouchements prématurés est similaire pour la buprénorphine-naloxone et la méthadone (niveau de preuve faible);
- le taux de nouveau-nés traités pour le syndrome d'abstinence du nouveau-né est plus faible chez les nouveau-nés exposés à la buprénorphine-naloxone comparé à celui associé aux nouveau-nés exposés in-utero à la méthadone (niveau de preuve faible);
- la durée d'hospitalisation pour le traitement du syndrome d'abstinence du nouveau-né est similaire ou plus courte pour chez les nouveau-nés exposés in utero à la buprénorphine-naloxone comparativement à ceux exposés à la méthadone (niveau de preuve faible) [INESSS, 2021].

Le professionnel doit aussi être au fait que l'accélération du métabolisme de la méthadone chez la mère au cours de la grossesse peut nécessiter une hausse de la dose quotidienne afin de soulager les symptômes de sevrage et de prévenir le stress chez le fœtus, surtout au cours des deuxième et troisième trimestres [Bruneau *et al.*, 2018a]. Le SAMHSA mentionne qu'on devrait envisager de mesurer les taux sériques de méthadone chez les personnes qui, après en avoir reçu une dose stable, déclarent se sentir somnolentes 2 à 4 heures après son administration, mais développent des symptômes de manque avant l'administration de la prochaine dose. Dans de tels cas, le SAMHSA recommande d'envisager de diviser la dose quotidienne de méthadone en une dose biquotidienne [SAMHSA, 2020].

L'ICRAS, tout comme le CMQ-OIIQ-OPQ, met en évidence le fait qu'il est urgent de diriger la femme enceinte vers un professionnel de la santé habilité à instaurer et à prendre en charge le TAO [Bruneau *et al.*, 2018a]. Pour l'ensemble des raisons mentionnées précédemment, les membres du comité consultatif sont d'avis que le professionnel devrait consulter un collègue expérimenté pour la prise en charge des femmes enceintes.

Concernant l'allaitement, l'ICRAS n'a pas de recommandation, mais le SAMHSA recommande de décourager la femme sous TAO d'allaiter [SAMHSA, 2020]. Pour sa part, le CMQ-OIIQ-OPQ mentionne que l'allaitement est compatible avec un traitement pour un TUO et devrait être encouragé, sans considérer la dose de médicament prescrit. Les femmes devraient être informées des risques et des bénéfices pour le nouveau-né lorsqu'elles prennent cette médication puisqu'il y a peu d'études sur l'usage de la buprénorphine-naloxone [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020]. De plus, le guide thérapeutique de Ferreira précise que *les avantages immunologiques de l'allaitement et l'attachement qu'il favorise entre la mère et l'enfant sont particulièrement précieux pour une mère toxicomane. L'usage concomitant d'autres substances illicites ou la présence d'infections*

comme le VIH constituent néanmoins des contre-indications à l'allaitement maternel [Ferreira *et al.*, 2013].

2.4.3.2. Adolescents

Seul le document de l'ICRAS mentionne que, bien que les données présentées soient en général extrapolées d'études menées auprès de populations adultes, le consensus de son comité de révision des lignes directrices veut que les recommandations soient aussi pertinentes dans le cas des adolescents (de 12 à 17 ans) que dans celui des jeunes adultes (de 18 à 25 ans) et qu'elles s'appliquent aux deux populations [Bruneau *et al.*, 2018a]. Le SAMHSA ne se prononce pas sur le sujet et fait plutôt référence au TIP 32 (Treatment Improvement Protocol), un document qui aborde la prise en charge psychosociale du TUO plutôt que la prise en charge pharmacologique [SAMHSA, 2020].

Bien que les recommandations de l'ICRAS aux cliniciens qui prodiguent des soins concernent les adolescents et les jeunes adultes atteints de TUO modérés ou graves [Bruneau *et al.*, 2018a], les membres du comité consultatif sont du même avis que le CMQ-OIIQ-OPQ qui mentionne que l'opinion d'un professionnel expérimenté en TUO est souhaitable avant d'amorcer un TAO chez un adolescent [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020].

2.4.3.3. Syndromes douloureux chroniques

Comme il a été mentionné dans le document de l'ICRAS, les agonistes opioïdes, en se liant aux récepteurs opioïdes de type mu (μ) et en les activant, peuvent soulager la douleur et c'est pourquoi ces molécules sont parfois utilisées chez les personnes qui souffrent de douleurs chroniques. La méthadone est d'ailleurs approuvée au Canada pour la gestion de la douleur [Bruneau *et al.*, 2018a]. Les membres du comité consultatif mentionnent que la buprénorphine est aussi utilisée dans ce contexte, mais que son potentiel pour atténuer la douleur est plus limité en raison de son activation seulement partielle des récepteurs opioïdes.

Concernant le taux de rétention du traitement avec les deux TAO chez les personnes souffrant de douleur chronique, les résultats de la RS effectuée dans le cadre de ce projet, rapportés à la section 2.4.2, semblent aussi applicables aux personnes qui présentent des douleurs chroniques [INESSS, 2021].

De façon plus spécifique, seul le document de l'ASAM se positionne sur la place des TAO relativement aux douleurs chroniques. Il y est mentionné que, *pour toutes les personnes souffrant de douleur, il est important d'abord de poser le bon diagnostic et d'identifier une cible adaptée au traitement; que si un traitement pharmacologique est envisagé, les médicaments non narcotiques tels que l'acétaminophène et les AINS doivent être essayés en premier; que les agonistes opioïdes (méthadone ou buprénorphine) doivent être envisagés pour les personnes souffrant d'un trouble actif de la consommation d'opioïdes qui ne sont pas sous traitement; qu'une pharmacothérapie associée à un traitement psychosocial doit être envisagée pour les personnes souffrant de douleur et présentant un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes; que les personnes sous méthadone pour le traitement des troubles liés à l'utilisation d'opioïdes auront besoin de doses d'opioïdes en plus de leur dose quotidienne régulière de méthadone pour gérer*

une douleur aiguë sévère; que les personnes sous méthadone pour le traitement des troubles liés à l'utilisation des opioïdes et qui sont admis en chirurgie peuvent avoir besoin d'analgésiques opioïdes de courte durée supplémentaires; [que la] *dose d'analgésiques prescrite peut être supérieure à celle requise par le patient type en raison de sa tolérance; que l'augmentation temporaire de la dose de buprénorphine peut être efficace pour une douleur aiguë légère, mais qu'en cas de douleur aiguë sévère, il est conseillé d'arrêter la buprénorphine et de commencer un opioïde de forte puissance (comme le fentanyl). Les personnes doivent être surveillées de près et des interventions supplémentaires telles que l'anesthésie régionale doivent également être envisagées* [ASAM, 2015].

Les membres du comité consultatif sont d'avis que, chez les personnes présentant des syndromes douloureux chroniques et un TUO concomitant, les TAO doivent être envisagés en premier lieu si ces personnes ne sont pas déjà traitées et que les traitements usuels non opioïdes (p. ex., acétaminophène, AINS, infiltration, gabapentinoïdes), incluant les mesures non pharmacologiques, doivent être essayés.

2.4.4. Buprénorphine-naloxone

2.4.4.1. Posologie

La monographie de la buprénorphine-naloxone mentionne que la personne doit présenter des signes objectifs et clairs de sevrage avant de commencer le traitement, pour éviter de précipiter le sevrage. Pour aider à déterminer le moment approprié pour amorcer le traitement, il y est également mentionné qu'il faut tenir compte du type d'opioïdes consommé (c.-à-d. à courte ou à longue action), du temps écoulé depuis la dernière utilisation d'opioïdes et de la sévérité du TUO de la personne [APhC, 2019a]. Ainsi, lorsque l'opiacé est à courte durée d'action (p. ex. l'héroïne), la première dose doit être administrée lorsque des signes et symptômes objectifs de sevrage apparaissent, au moins 6 heures après la dernière utilisation d'opioïdes par la personne [APhC, 2019a].

Plusieurs informations sur la posologie de la buprénorphine-naloxone qui devrait être utilisée pour traiter un TUO ont été répertoriées dans la monographie ainsi que dans les autres documents retenus (tableau 5). Tout d'abord, au premier jour de traitement et une fois la personne en sevrage, la dose initiale recommandée en induction dans la monographie du produit est 4 mg, en ajoutant une dose de 4 mg si nécessaire en fonction des besoins de chaque usager pour une dose typique totale suggérée pour le jour 1 qui se situe entre 8 et 12 mg [APhC, 2019a]. L'ICRAS et le SAMHSA abondent dans le même sens et rapportent une dose typique ou maximale de 8 mg au jour 1 [SAMHSA, 2020; Bruneau *et al.*, 2018a]. L'INSPQ mentionne toutefois une dose maximale de buprénorphine-naloxone allant jusqu'à 16 mg pour le premier jour de traitement [INSPQ, 2018a]. Quant aux personnes qui ont tenté un sevrage d'opioïdes et qui souhaitent reprendre un TAO ainsi que celles qui prenaient de la méthadone, elles devraient commencer le traitement avec une dose de 2 mg, qui sera par la suite titrée selon l'avis du médecin [SAMHSA, 2020; APhC, 2019a].

Au début du jour suivant, les usagers prennent généralement la dose totale du jour précédent en une seule fois [SAMHSA, 2020] (ou la dose du jour précédent ajustée d'une augmentation au besoin [INSPQ, 2018a]) et une réévaluation de l'état clinique et psychologique de la personne permettra de déterminer si un ajustement supplémentaire de la dose est nécessaire. Le cas échéant, une titration de la dose de buprénorphine-naloxone est effectuée par une augmentation ou une diminution de l'ordre de 2 à 8 mg jusqu'à l'atteinte d'une dose qui permet de maintenir la personne dans un état de confort pendant une période de 24 heures sans qu'elle ressente de symptômes marqués de sevrage d'opioïdes [APhC, 2019a]. L'INSPQ abonde dans le même sens alors que l'ICRAS, le SAMHSA, l'ASAM, le HHS et le groupe PEER recommandent une titration effectuée par incréments de 2 à 4 mg toutes les 2 à 4 heures [SAMHSA, 2020; Korownyk *et al.*, 2019; Bruneau *et al.*, 2018a; INSPQ, 2018a; ASAM, 2015; Farmer *et al.*, 2015]. Les doses maximales de buprénorphine-naloxone au jour 2 rapportées par l'ICRAS et le HHS sont de 8 à 16 mg [Bruneau *et al.*, 2018a; Farmer *et al.*, 2015] et de 24 mg pour l'INSPQ [2018a]. La presque totalité des documents retenus, à l'exception de celui du HHS, propose une dose maximale variant de 24 à 32 mg pour tous les jours suivants, soit en période de stabilisation [Bruneau *et al.*, 2018a; INSPQ, 2018a]. Il faut toutefois noter que la dose maximale quotidienne de buprénorphine-naloxone indiquée dans la monographie canadienne est de 24 mg.

Pour les personnes bien stabilisées, la buprénorphine-naloxone pourrait aussi être prise, sans dépasser la dose maximale par jour, soit à tous les 2 jours (double dose) ou trois fois par semaine (par exemple : double dose les lundis et mercredis et triple dose les vendredis) [APhC, 2019a].

Il est à noter que deux formulations sont offertes pour la buprénorphine-naloxone, comprimés et films sublinguaux. Ces deux formulations de sont pas bioéquivalentes ce qui peut engendrer un risque de sous-dosage ou de surdosage lors du passage de l'une à l'autre des formulations. Il faut alors ajuster la dose en fonction de ces symptômes de sous-dosage ou surdosage [INESSS, 2020]. La formulation en film n'est toutefois pas encore remboursée dans le cadre du RPAM [RAMQ, 2020].

Les membres du comité consultatif sont en accord avec l'information présentée ci-dessus et considèrent que la dose initiale typique de buprénorphine-naloxone est bien entre 2 et 4 mg et qu'elle doit être administrée en présence de symptômes de sevrage. Ils ajoutent qu'il est raisonnable de réévaluer la personne et d'augmenter la dose par intervalles de 2 à 4 mg après une heure la première fois et après 2 à 4 heures si nécessaire par la suite jusqu'à un maximum de 16 mg la première journée. En ce qui concerne la suite du traitement, les membres du comité consultatif sont également en accord avec l'information extraite des GPC, à savoir que la dose initiale au jour 2 équivaut au total de la dose administrée le jour précédent, en poursuivant si nécessaire une titration de la dose toutes les 2 à 4 heures jusqu'à un maximum de 24 mg le jour 2 et de 32 mg les jours suivants. Dans la pratique, les membres du comité utilisent fréquemment cette dose maximale qu'ils jugent sécuritaire bien qu'elle soit plus élevée que celle qui apparaît dans la monographie.

Tableau 5 Posologies comparées de la monographie et des documents qui en faisaient mention

	Dose	CPS	ICRAS	PEER	SAMHSA	ASAM	HHS	INSPQ
Jour 1	Départ	4 mg	2-4 mg	4	2[1]-4 mg	2-4 mg	Ø	2-8 mg
	Augmentations	4 mg	2-4mg	2-4 mg	4	2-4 mg	2-4 mg	2-8 mg
	Intervalle	Ø	2-4 h	1-3 h	2 h	Ø	Ø	1-2 h
	Typique	4-12 mg	Ø	Ø	8	Ø	Ø	Ø
	Max.	Ø	8 mg	12 mg[2]	Ø	Ø	Ø	8-16 mg
Jours 2 et suivants	Départ	Ø	Ø	Total jour précédent plus aug. au besoin	Total jour précédent	Ø	Ø	La dose initiale du jour 1 est ajustée
	Augmentations	2-8 mg	2-8 mg	2-4 mg	2-4 mg	Ø	2-4 mg	2-4 mg
	Intervalle	Ø	2-4 h	1-3 h	Ø	Ø	Ø	1-2 h
	Typique	Ø	12-16 mg	Ø	2-16 mg	8 mg	Ø	Ø
	Max. jour 2	Ø	8-16 mg	Ø	Ø	Ø	8-16 mg	24 mg
	Max. stabilisation	24 mg	24-32[3] mg	24 mg	24 mg	24 mg	Ø	24-32[4] mg

1. 2 mg si transfert à partir de la méthadone.
2. Prévoir un possible rebond dans la soirée/nuit = prévoir dose PRN.
3. Dans d'autres juridictions.
4. Dans certaines situations, à documenter au dossier.

Enfin, la monographie du produit mentionne qu'après une induction réussie et après que l'usager a reçu une dose stable de buprénorphine-naloxone, la fréquence d'administration du traitement peut être réduite à une dose tous les deux jours (soit une dose correspondant à deux fois la dose quotidienne) ou trois fois par semaine (p. ex., double dose les lundis et mercredis et triple dose les vendredis). Cependant, la dose administrée chaque jour ne doit pas dépasser 24 mg et les usagers ayant besoin d'une dose quotidienne de plus de 8 mg peuvent ne pas trouver ce schéma adéquat [APhC, 2019a]. L'ICRAS et l'INSPQ mentionnent aussi cette pratique et les membres du comité consultatif sont d'avis que la possibilité de prise assouplie avec la buprénorphine-naloxone est bel et bien un avantage pour les personnes bien stabilisées et que cette information serait pertinente à inclure dans le GUO.

2.4.4.2. Évaluation des symptômes de sevrage

Le groupe PEER, l'ASAM et l'INSPQ recommandent l'utilisation de la Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS) pour évaluer les symptômes de sevrage et permettre l'induction progressive de la buprénorphine-naloxone [Korownyk *et al.*, 2019; INSPQ, 2018a; ASAM, 2015]. À cet égard, ils recommandent que la personne atteigne un score entre 8 et 12 avant d'amorcer le traitement et précisent que ce score devrait diminuer après la première dose, un syndrome de sevrage provoqué devant être suspecté dans le cas contraire. Lors de la titration subséquente des doses, un score COWS inférieur à 5 devrait être visé [Korownyk *et al.*, 2019; INSPQ, 2018a]. Les membres du comité

consultatif sont en accord avec l'utilisation de la COWS comme outil pour l'évaluation du niveau de sevrage, mais ils ajoutent qu'il faut d'abord apprécier la condition de la personne et vérifier comment elle se sent, et ce, autant durant la période d'induction que tout au long du traitement. Ils précisent par ailleurs que, chez certaines personnes, un score de 8 à 12 n'est jamais atteint, mais qu'un traitement peut être amorcé malgré cela si ces personnes ont cessé toute consommation d'opioïdes depuis au moins 12 heures (pour les usagers d'opioïdes de courte action) ou depuis au moins 24 heures (pour les usagers d'opioïdes de longue action) et qu'elles expriment « ne pas se sentir bien ».
Il a aussi été mentionné dans le cadre des travaux que c'est le cas notamment des personnes porteuses d'un TUO qui ont déjà expérimenté un sevrage (par exemple, amené pour évaluation médicale après ou pendant un séjour carcéral, une hospitalisation aux soins intensifs, ou par simple sevrage sans TAO engendré par des événements ou des choix de vie). Ces personnes qui n'atteignent jamais un score COWS supérieur à 5, mais qui conservent une indication pour un TAO, peuvent être amorcé avec une dose de 2 mg et l'appétence (envie impérieuse de consommer, ou « craving ») sera considérée la principale cible d'intervention. Une autre procédure d'induction existante dans le milieu est l'induction à domicile assistée par l'infirmière du CRD à l'aide du COWS, après une première évaluation médicale. Étant donné l'utilité clinique de la COWS pour l'induction de la buprénorphine-naloxone, les membres du comité consultatif proposent d'intégrer cet outil au GUO. Le tableau 6 est la version de la COWS qui a été retenue par les membres du comité consultatif. Cette version est issue d'une démarche rigoureuse de traduction de la version initiale anglaise réalisée par le Réseau québécois de recherche sur la douleur (RQRD).

Comme il a été mentionné dans les sections précédentes, la buprénorphine-naloxone permet une plus grande flexibilité d'usage en raison d'un profil d'innocuité avantageux et d'un risque de détournement plus faible. À cet égard, bien que les cliniciens doivent normalement observer les personnes dans leurs bureaux lors de l'induction d'un traitement, l'ASAM, l'ICRAS et le CMQ-OIIQ-OPQ mentionnent que de nouvelles recherches suggèrent qu'une induction à domicile pourrait être considérée pour certaines personnes si le clinicien a une bonne expérience avec cette molécule [Bruneau *et al.*, 2018a; ASAM, 2015]. Pour ce faire, l'ASAM suggère l'utilisation de la Subjective Opiate Withdrawal Scale (SOWS), une version modifiée de la COWS qui peut être utilisée par l'usager pour l'induction à la maison [ASAM, 2015]. Bien que ce soit une pratique plutôt rare au Québec, les membres du comité consultatif sont en accord avec l'ASAM et précisent que la possibilité d'effectuer une induction à la maison à l'aide de la SOWS [IUD, 2020a] devrait être mentionnée dans le GUO.

Tableau 6 Échelle du sevrage clinique des opioïdes (COWS : Clinical Opiate Withdrawal Scale)

Pour chaque item, veuillez encercler le nombre correspondant le mieux aux signes et symptômes du patient. Effectuez l'évaluation en vous basant sur les symptômes spécifiques au sevrage des opioïdes. Par exemple, si la fréquence cardiaque augmente parce que le patient est allé courir juste avant l'évaluation, vous ne devez pas tenir compte de l'augmentation de la fréquence cardiaque dans le score.

1. Fréquence cardiaque au repos : _____/min mesurée après plus d'une minute assis ou couché
- 0 pouls 80 ou moins
- 1 pouls entre 81 et 100
- 2 pouls entre 101 et 120
- 4 pouls à plus de 120

2. Sudation : évaluée depuis les 30 dernières minutes, sans tenir compte de la sudation causée par la température de la pièce ou l'activité du patient.
- 0 aucun frisson ou rougissement/rougeur
- 1 se plaint de frissons ou rougissement
- 2 rougissement ou sudation évidente au visage
- 3 sueurs qui perlent sur le visage (diaphorèse)
- 4 sueurs abondantes qui coulent du visage

3. Agitation : observée durant l'évaluation
- 0 capable de rester assis
- 1 déclare avoir de la difficulté à rester assis, mais est capable de le faire
- 3 change fréquemment de position ou mouvements involontaires des jambes/bras
- 5 incapable de rester assis pendant plus de quelques secondes

4. Tailles des pupilles
- 0 grosseur normale à la lumière ambiante
- 1 possiblement plus grandes que la normale compte tenu de la lumière ambiante
- 2 dilatation modérée
- 5 dilatation sévère ou importante/maximale (l'iris n'est presque plus visible)

5. Douleur osseuse ou articulaire. Si le patient présentait de la douleur avant l'arrêt des opioïdes, ne tenir compte que des douleurs additionnelles liées au sevrage
- 0 absente
- 1 inconfort diffus
- 2 se plaint de douleur diffuse sévère des muscles/articulations
- 4 patient se frotte les articulations/muscles et est incapable de rester tranquille/assis ou en place à cause de la douleur

6. Rhinorrhée ou larmoiement : non causé par le rhume ou les allergies
- 0 absent
- 1 congestion nasale ou yeux anormalement humides
- 2 rhinorrhée ou larmoiement
- 4 rhinorrhée constante ou larmes qui coulent sur les joues

7. Inconfort gastro-intestinal : depuis les 30 dernières minutes
- 0 aucun symptôme gastro-intestinal
- 1 crampes abdominales
- 2 nausée ou selles molles
- 3 vomissements ou diarrhée
- 5 plusieurs épisodes de vomissements ou diarrhée

8. Tremblements : observer avec les bras étendus, doigts écartés
- 0 absent
- 1 tremblements sont ressentis, mais non visibles
- 2 tremblements légers
- 4 tremblements sévères ou spasmes musculaires

9. Bâillements : observer durant l'évaluation
- 0 aucun bâillement
- 1 1-2 bâillements durant l'évaluation
- 2 3 bâillements ou plus durant l'évaluation
- 4 plusieurs bâillements/minute

10. Anxiété ou irritabilité
- 0 aucune anxiété ou irritabilité
- 1 se plaint d'anxiété ou d'irritabilité
- 2 anxiété ou irritabilité objectivable/évidente
- 4 patient si anxieux ou irritable que sa participation à l'évaluation est difficile

11. Chair de poule ou piloérection
0 peau lisse
3 piloérection est ressentie, on voit les poils des bras redressés
5 piloérection proéminente

Score total : _____

(Le score total est la somme de tous les items)

Score de sevrage : 5-12 = Faible; 13-24 = Modéré; 25-36 = Modérément sévère; > 36 = sévère

Source : Traduite de l'anglais par le Réseau québécois de recherche sur la douleur (RQRD) : Consortium québécois sur l'utilisation judicieuse des opioïdes

2.4.4.3. Sevrage provoqué

Comme il a été mentionné à la section 2.4.2, la buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs opioïdes de type *μ*. Étant donné sa forte affinité pour ces récepteurs, une induction trop intense d'un traitement par buprénorphine-naloxone pourrait avoir comme effet de déplacer très rapidement les agonistes opioïdes purs des récepteurs *μ* en les remplaçant par une molécule qui n'active pas les récepteurs de façon aussi importante, ce qui engendre une diminution nette de l'activité opioïde et augmente ainsi le risque d'apparition de symptômes de sevrage (p. ex., transpiration excessive, crampes abdominales, diarrhée, nausées, état de manque [« craving »] et anxiété) chez certaines personnes plus sensibles à ces effets. Selon l'ICRAS, ce sevrage dit provoqué *est plus intense et se déclenche beaucoup plus rapidement que le sevrage typique des opioïdes* [Bruneau *et al.*, 2018a]. Les formations de l'INSPQ précisent que le sevrage provoqué *se produit de 30 à 90 minutes après la première dose, qu'il est considérablement variable quant à la gravité, et que les symptômes de sevrage s'atténuent après la 2e ou la 3e dose : atteinte de l'état d'équilibre* [INSPQ, 2018a].

Seules les formations de l'INSPQ énoncent une conduite à suivre en cas de sevrage provoqué, soit:

- rassurer le patient;
- évaluer avec le patient s'il se sent capable de poursuivre l'induction;
- communiquer avec l'équipe traitante;
- offrir un rendez-vous en clinique à l'intérieur de 24 heures;
- référer au besoin aux urgences;
- évaluer la nécessité d'opioïdes IV;
- offrir un traitement symptomatique requis à court terme n'appartenant pas à la famille des opioïdes : trousse de sevrage.

Par la suite, deux options pour la conduite à poursuivre lors d'un sevrage provoqué sont énoncées [INSPQ, 2018a] :

- L'option 1 de continuer l'induction est préférable à l'option de cesser l'induction. Pour continuer l'induction, il est suggéré d'administrer 2 à 4 mg chaque heure jusqu'au soulagement des symptômes de sevrage ou jusqu'à la dose max. du jour 1 et, si le soulagement n'est pas atteint, de prescrire la trousse de sevrage jusqu'au jour 2. Au jour 2, l'induction est poursuivie. La personne devrait être avisée que l'usage d'opioïdes peut entraver l'induction et la stabilisation.
- Si l'option 2 de cesser l'induction est privilégiée, la prescription de la trousse de sevrage ou d'un opioïde à courte durée d'action doit être faite et un rendez-vous pour la prochaine induction doit être prévu. Notons que, si le patient est très précaire (p. ex. MCAS) et que le sevrage est sévère, il faut envisager la possibilité d'hospitaliser la personne pour renverser le sevrage et l'hydrater (rarement nécessaire).

Les membres du comité consultatif sont en accord avec cette information et proposent de mettre de l'avant dans le GUO les options 1 et 2 et la dernière puce sur la conduite à suivre en cas de sevrage provoqué concernant le traitement symptomatique de ce sevrage. De plus, en raison de la complexité de l'induction de la buprénorphine-naloxone et du risque de sevrage provoqué, les cliniciens moins expérimentés devraient consulter un collègue expérimenté pour l'induction d'un TAO et la gestion des transitions entre deux TAO.

2.4.4.4. Microdosage

Bien que la monographie de la buprénorphine-naloxone et les lignes directrices consultées précisent qu'un état de sevrage devrait être atteint avant d'amorcer un traitement avec cette combinaison, les membres du comité consultatif précisent qu'il existe d'autres méthodes utilisées en clinique qui permettent d'effectuer un transfert d'un opioïde vers la buprénorphine de façon sécuritaire et plus facile que la méthode usuelle, et ce, sans nécessiter un état de sevrage préalable, notamment la méthode de microdosage.

Cette méthode est définie dans un feuillet d'information à l'intention des pharmaciens publié en novembre 2019 par le Centre de réadaptation en dépendance de Québec (CRD) comme *une façon très progressive d'introduire la buprénorphine-naloxone chez un patient qui prend déjà des opioïdes, incluant la méthadone. La pleine dose de méthadone (ou autre opioïde) est poursuivie tout le long du processus d'induction. Il se produit ainsi un déplacement lent des opioïdes complets* [purs] *par la buprénorphine (opioïde partiel) au niveau des récepteurs mu (μ), et le patient ne ressent pas plus que de légers inconforts de sevrage. Les récepteurs mu (μ), sont progressivement occupés par la buprénorphine, jusqu'à ce que l'opioïde complet puisse être cessé d'un coup sans provoquer de sevrage* [Germain, 2019].

Comme il a été mentionné à la section 2.4.2.2 du présent rapport, l'expérience de symptômes de sevrage avant l'induction de la buprénorphine-naloxone est un élément qui fait énormément peur aux usagers et qui peut constituer une barrière importante à ce traitement. Bien que le microdosage soit une pratique en émergence qui est de plus en plus utilisée, elle n'a fait l'objet que de peu de publications, surtout des séries de cas [Terasaki *et al.*, 2019; Hämmig *et al.*, 2016], et requiert une bonne expérience clinique. Les membres du comité consultatif précisent toutefois que cette méthode est de plus en plus utilisée en pratique et produit des résultats très intéressants. Ainsi, il serait intéressant d'ajouter une note concernant l'existence de cette méthode dans le GUO, en précisant toutefois qu'on devrait dans ce cas considérer la consultation d'un collègue expérimenté. Ils soulignent par ailleurs la pertinence de la publication de Randhawa [2020] dans la revue CMAJ pour les professionnels qui désireraient obtenir plus d'information sur cette méthode [Randhawa *et al.*, 2020].

2.4.5. Méthadone

Selon la monographie de produit, la transition d'un opioïde vers la méthadone doit être entreprise avec prudence et l'ajustement posologique doit être effectué lentement à un niveau sûr et adéquat qui permet de soulager les symptômes de sevrage, pour éviter que la personne n'abandonne son traitement ou n'utilise d'autres substances qui augmenteraient le risque d'une surdose, une dépression respiratoire pouvant se produire lors d'une transition trop brusque d'un opioïde à un autre opioïde [APhC, 2019b]. Il doit aussi être noté que la méthadone s'accumule dans l'organisme et que les effets du médicament peuvent augmenter avec le temps, même si la dose elle-même n'est pas augmentée, la stabilisation de la dose étant très variable et étant atteinte entre 3 et 9 jours [Santé Canada, 2002]. Le SAMHSA et l'ASAM, tout comme les monographies de la méthadone, recommandent une surveillance toutes les 3 à 4 heures au moment de l'induction pour surveiller l'apparition de signes de somnolence ou d'intoxication [SAMHSA, 2020; ASAM, 2015].

Les principaux documents retenus proposent une dose initiale (première dose) allant de 10 à 30 mg [APhC, 2019b; Santé Canada, 2002], de 20 à 30 mg [APhC, 2019c; Bruneau *et al.*, 2018a] et de 1 mg à 40 mg [INSPQ, 2018a]. Une seconde dose au jour 1 est aussi suggérée au besoin par la monographie et l'ASAM, soit 10 mg pour un maximum de 30 mg [ASAM, 2015] à 40 mg [APhC, 2019b]. Par exemple, si la personne a été une consommatrice importante d'héroïne jusqu'au jour de son admission, elle pourrait recevoir 20 mg 4 à 8 heures plus tard ou 40 mg en une seule prise orale. Toutefois, si la personne entre en traitement avec peu ou pas de tolérance aux opioïdes (par exemple, s'il a récemment été libéré de prison ou d'un autre confinement), la dose initiale peut être la moitié de ces quantités [APhC, 2019b]. Ainsi, bien qu'il n'y ait pas de « dose typique » de méthadone, les membres du comité consultatif sont d'avis qu'une dose initiale de méthadone entre 20 et 30 mg est un bon point de départ qui est suffisant pour diminuer le risque que la personne tombe en sevrage, d'autant qu'ils suggèrent qu'une consultation avec un collègue expérimenté soit envisagée pour les inductions de TAO. Ils ajoutent qu'il est raisonnable de proposer une dose maximale de méthadone de 40 mg le jour 1, précisant que le dosage doit être personnalisé selon plusieurs facteurs (p. ex., prise d'autres opioïdes ou d'autres substances psychoactives, comorbidités).

Par la suite, en fonction de la réponse clinique, des augmentations de dose peuvent être envisagées tous les 5 à 7 jours [INSPQ, 2018a] ou tous les 7 jours [ASAM, 2015] jusqu'à l'atteinte d'un état d'équilibre, soit : l'absence de symptômes de sevrage pour une période de 24 h; l'absence d'obsession du besoin de consommer; le blocage de l'effet des opioïdes; la minimisation des effets indésirables, y compris le risque de surdose jusqu'à 2 à 4 jours après l'administration; et l'absence de problème de vigilance [INSPQ, 2018a]. Pour limiter les risques de surdose, l'INSPQ propose des augmentations de dose variant entre 5 à 20 mg [INSPQ, 2018a], alors que l'ASAM propose plutôt des augmentations limitées à 5 à 10 mg [ASAM, 2015]. Après les ajustements initiaux du traitement, les doses quotidiennes de méthadone pour la période de maintien varient généralement entre 60 et 120 mg selon l'ASAM et entre 80 et 120 mg selon l'INSPQ, une grande variation interindividuelle étant toutefois observée. Par ailleurs, il n'existe en

théorie aucune dose maximale de méthadone qui puisse être administrée, bien que des précautions s'imposent à des doses quotidiennes supérieures à 120 mg [INSPQ, 2018a; ASAM, 2015].

Les membres du comité consultatif sont en accord avec l'information présentée ci-dessus et soutiennent une augmentation de dose de 5 à 20 mg tous les 5 à 7 jours, si nécessaire, selon un dosage et un calendrier personnalisé en fonction des symptômes et de la consommation. Ils sont également en accord avec le fait qu'il n'existe pas de dose maximale quotidienne pour la méthadone, mais ils ajoutent qu'il est important de consulter un collègue expérimenté lorsque des doses supérieures ou égales à 120 mg sont envisagées et qu'une évaluation médicale post-dose est requise. Les membres du comité consultatif considèrent qu'en raison du risque de surdose plus important dès les premiers jours, voire les premières semaines de traitement, le titrage de la méthadone doit se faire le plus graduellement possible et ils conseillent aux cliniciens moins expérimentés de consulter un collègue expérimenté pour l'induction d'un TAO et la gestion des transitions entre deux TAO.

Enfin, le CMQ-OIIQ-OPQ, conformément à la monographie de produit, et pour éviter le détournement, recommande que la méthadone soit administrée dans 100 ml d'un véhicule qui ne se prête pas facilement à l'injection [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020; APhC, 2019b]. La compagnie fabriquant le Metadol-D^{MD} mentionne que celui-ci s'est avéré compatible avec les diluants suivants préparés, le cas échéant, selon ses instructions : Kool-Aid^{MD} aromatisé au raisin, Tang^{MD} à l'orange, jus de pomme Allen^{MD}, Crystal Light^{MD} à saveur de mandarine et de pamplemousse, limonade Crystal Light^{MD} aromatisée. Les solutions diluées doivent être réfrigérées (entre 2 et 8 °C) et conservées pendant une période n'excédant pas 7 jours dans le jus de pomme Allen et 14 jours dans tous les autres diluants mentionnés ci-dessus [APhC, 2019b]. Les membres sont d'avis que l'information concernant l'utilisation de préparations faibles en sucre comme le Crystal Light^{MD} pour les personnes diabétiques est pertinente pour le GUO.

2.4.6. Transfert d'un TAO à un autre

Pour les personnes recevant de la méthadone et désirant effectuer un transfert vers la buprénorphine-naloxone, la dose d'entretien de méthadone doit être réduite à la dose quotidienne minimale que la personne peut tolérer avant d'amorcer la transition. Après l'arrêt du traitement à la méthadone, la première dose de buprénorphine-naloxone doit être administrée uniquement lorsque des signes objectifs de sevrage apparaissent, généralement pas moins de 24 heures après la dernière prise de méthadone en raison de sa longue demi-vie [APhC, 2019a]. L'ICRAS abonde dans le même sens et recommande, pour une transition directe à partir de la méthadone, d'amorcer le traitement par buprénorphine-naloxone *après 24 heures, et préférablement à l'intérieur des 36 à 72 heures qui suivent la dernière dose de méthadone pour réduire le risque de sevrage provoqué* [Bruneau *et al.*, 2018a]. L'ASAM précise que les personnes sous faibles doses de méthadone (30 à 40 mg par jour ou moins) tolèrent généralement bien la transition vers la buprénorphine avec un inconfort minimal, tandis que les personnes sous des doses plus élevées de méthadone peuvent ressentir un inconfort important lors

du changement de médication [ASAM, 2015]. L'ICRAS mentionne qu'il est *possible d'effectuer une transition vers la buprénorphine-naloxone à partir de doses faibles à modérées de méthadone (jusqu'à 60-70 mg/jour)* [Bruneau *et al.*, 2018a].

L'ICRAS ajoute toutefois que la méthode de transfert doit être adaptée à chaque personne et peut également impliquer *une diminution progressive de la dose de méthadone ou l'intégration d'un autre opioïde à courte durée d'action avant l'introduction de la buprénorphine-naloxone. Une transition à partir de doses de méthadone supérieures à 70 mg/jour comporte un risque accru de symptômes importants de sevrage et de rechute. Pour une transition plus sécuritaire dans ce cas, il peut être nécessaire d'avoir recours à des médicaments complémentaires et/ou d'effectuer la transition en milieu supervisé (p. ex., via un programme de prise en charge médicale du sevrage). Il est conseillé aux cliniciens moins expérimentés, dans la gestion des transitions entre les deux traitements, de consulter un spécialiste en médecine des toxicomanies avant de commencer le process*us [Bruneau *et al.*, 2018a]. Cette dernière recommandation est par ailleurs partagée par le HHS, qui recommande que la transition de la méthadone vers la buprénorphine-naloxone soit gérée uniquement par des médecins expérimentés [Farmer *et al.*, 2015]. La méthode de microdosage mentionnée à la section 2.4.4.4 pourrait aussi être utilisée pour faciliter cette transition.

Concernant la transition de la buprénorphine-naloxone vers la méthadone, celle-ci entraîne relativement peu de complications, puisqu'il s'agit de passer d'un agoniste partiel à un agoniste pur. Elle peut être amorcée après un arrêt préalable de 24 h [Bruneau *et al.*, 2018a].

Les membres du comité consultatif sont en accord avec l'information présentée ci-dessus et précisent que la transition de la méthadone vers la buprénorphine-naloxone est complexe et effectuée au cas par cas. Ils abondent d'ailleurs dans le même sens que l'ICRAS et le HHS en ce sens qu'une consultation avec un collègue expérimenté devrait être envisagée pour ces situations. Ils soulignent par ailleurs que la plus grande facilité de transition de la buprénorphine-naloxone vers la méthadone est un argument de plus en faveur de la buprénorphine-naloxone comme traitement de premier choix du TUO.

2.4.7. Traitement des symptômes de sevrage

Bien que les symptômes de sevrage disparaissent habituellement en 3 à 5 jours, selon l'ajustement de la dose du TAO (ils persistent pendant des semaines sans TAO) [Korownyk *et al.*, 2019], ils peuvent être soulagés temporairement au besoin avec des médicaments non opioïdes usuels. Le SAMHSA, l'INSPQ et le groupe PEER proposent des trousses de sevrage similaires, dont la composition est résumée au tableau 7 [SAMHSA, 2020; Korownyk *et al.*, 2019; INSPQ, 2018a]. Plus spécifiquement, les formations de l'INSPQ proposent une trousse de sevrage pour l'induction de la buprénorphine puisque la personne doit initialement être en état de sevrage et qu'elle court également un risque de sevrage provoqué [INSPQ, 2018a]. Les membres du comité consultatif sont toutefois d'avis que celle-ci peut être considérée et adaptée pour

toutes les personnes amorçant un TAO et qu'elle devrait contenir l'équivalent d'une journée de traitement pour chacun des symptômes.

Tableau 7 Traitement des symptômes de sevrage

	SYMPTÔME DE SEVRAGE	MÉDICATION (équivalant à une journée)
TROUSSE DE SEVRAGE	Nausée	Antiémétique (p. ex. 10 cos dimenhydrinate 25 mg, soit 1-2 cos toutes les 6-8 h)
	Diarrhée	Antidiarrhéique (p. ex. 6 cos lopéramide 2 mg, soit 2 cos stat puis 1 co après chaque selle liquide max. 6 cos/24 h)
	Anxiété, irritabilité, transpiration	Clonidine (3 cos, soit 1 co de 0,1 mg bid-tid au besoin pendant < 12 h)
	Insomnie	Diphenhydramine (2 cos, soit 1-2 cos de 25 mg hs), trazodone (1 co de 50 mg hs), quétiapine (2 cos, soit 1-2 cos de 25 mg hs)
	Douleur	AINS, acétaminophène (p. ex. 6 cos ibuprofène 200 mg, soit 1-2 cos toutes les 6-8 h ou 8 cos acétaminophène 500 mg, soit 1-2 cos toutes les 4-6 h)

2.4.8. Effets indésirables

Comme la plupart des médicaments utilisés en pratique, les TAO provoquent certains effets indésirables. Le tableau 8, tiré des formations de l'INSPQ, présente les principaux effets indésirables occasionnés par la méthadone et la buprénorphine-naloxone. Cette liste d'effets indésirables concorde avec l'information trouvée dans les monographies de produit ainsi que dans le rapport de RS effectué dans le cadre du présent projet [INESSS, 2021; APhC, 2019a APhC, 2019b; APhC, 2019c]. Pour ce qui est des GPC, seul le SAMHSA liste les principaux effets indésirables de ces traitements : constipation, nausées, transpiration, dysfonctionnement sexuel ou diminution de la libido, somnolence, aménorrhée, prise de poids, œdème [SAMHSA, 2020]. Par ailleurs, concernant l'innocuité comparative de la buprénorphine-naloxone et de la méthadone, les résultats de la RS effectuée dans le cadre de ce projet montrent que le taux d'effets indésirables est similaire pour la buprénorphine et la méthadone. Toutefois, la buprénorphine semble occasionner moins de fatigue, de crampes d'estomac, de perte d'appétit, de migraine, de constipation et de sédation que la méthadone (niveau de preuve élevé) [INESSS, 2021].

Tableau 8 Effets indésirables (adapté de [INSPQ, 2018a])

Méthadone	Buprénorphine
Constipation • Peut diminuer ou persister avec le temps • Même traitement que pour la constipation associée aux opioïdes Diaphorèse • Rapportée avec des doses faibles et élevées • Peut persister durant tout le traitement • Très incommodant Hypogonadisme • ↓ testostérone plasmatique • ↓ libido – dysfonction sexuelle • Toujours évaluer le risque de comportement agressif lié au traitement • ↑ prolactinémie : gynécomastie, galactorrhée Oligoménorrhée – aménorrhée Risque de grossesse non planifiée (recommander la contraception) ↑ QTc Gain de poids (effets indésirables et modifications des habitudes de vie) Œdème périphérique, prurit, nausée et vomissements Euphorie, dysphorie, état dépressif Somnolence	Mêmes effets indésirables que ceux de la méthadone, mais moindres (agoniste partiel) • moins grand risque de dépression respiratoire (effet plateau) • moins de dysphories/états dépressifs (antagoniste kappa?) • moins d'hypogonadisme et de prise de poids? Céphalées (fréquentes durant la 1re semaine/chez 20 à 30 % des personnes) Rares cas d'hépatite cytolytique habituellement liée à une hépatopathie préexistante (AST-ALT aux 6 mois) Peu ou pas d'impact sur le QTc Mauvais goût du comprimé selon certains Lenteur du processus de dissolution

Les membres du comité consultatif sont en accord avec l'information présentée ci-dessus, mais proposent de n'inclure dans le GUO que les effets indésirables les plus significatifs ou requérant une vigilance particulière pour rendre la présentation plus claire. Ces effets indésirables sont détaillés au tableau 9. Dans le cas de la buprénorphine, les membres soutiennent le message général à l'effet que les effets indésirables de la buprénorphine sont similaires à ceux de la méthadone, mais moins fréquents, outre les céphalées qui disparaissent habituellement en 2 à 3 jours.

Tableau 9 Effets indésirables principaux

Méthadone	Buprénorphine
• Transpiration accrue • Constipation • Hypogonadisme et baisse de libido • Anomalies de l'appétit (gain de poids) • Nausées • Somnolence • Allongement de l'intervalle QT	Similaires à la méthadone mais moins fréquents. Principalement des céphalées, qui disparaissent habituellement en 2 à 3 jours.

2.4.9. Interactions médicamenteuses

L'ICRAS mentionne que l*a méthadone présente un potentiel élevé d'interactions médicamenteuses avec bon nombre de médicaments communs (comme les antibiotiques, les antidépresseurs, les antirétroviraux) notamment les interactions sur le cytochrome P 450-3A4 et les interactions pharmacodynamiques comme avec les dépresseurs du SNC comme l'alcool, les benzodiazépines, le GHB et les autres opiacés, qui peuvent provoquer un surdosage. Plus particulièrement, la méthadone peut prolonger l'intervalle QT corrigé (QTc) de manière considérable sur le plan clinique, surtout à des doses supérieures à 100 mg/jour. En raison de cet effet de prolongation de l'intervalle QTc, la méthadone peut augmenter le risque de torsades de pointes, un type d'arythmie cardiaque rare, mais potentiellement mortel* [Bruneau *et al.*, 2018a].

Une liste des principales interactions possibles avec la méthadone est présentée au tableau 10, basé sur l'information trouvée dans les formations de l'INSPQ et qui concorde avec celles des monographies de produit [APhC, 2019a; APhC, 2019b; APhC, 2019c]. Pour ce qui est des GPC, seul le SAMHSA rapporte les interactions, concordant avec celles du tableau 10, mais d'une façon plus exhaustive en plusieurs tableaux [SAMHSA, 2020].

De son côté, la buprénorphine-naloxone a beaucoup moins d'interactions connues et, particulièrement, n'est pas associée à la prolongation de l'intervalle QTc. [Bruneau *et al.*, 2018a].

Par contre, la buprénorphine tout comme la méthadone ont des effets sédatifs additifs, lorsqu'elles sont administrées en concomitance avec d'autres sédatifs. Cette interaction peut entraîner une dépression respiratoire, une sédation excessive, le coma et la mort [SAMHSA, 2020; INSPQ, 2018a]. Les GPC retenus précisent donc à cet égard qu'il apparaît primordial d'être conscient du risque d'interactions médicamenteuses, notamment dans le choix du TAO et durant le suivi [SAMHSA, 2020; INSPQ, 2018a; Bruneau *et al.*, 2018a; ASAM, 2015; Farmer *et al.*, 2015].

Tableau 10 Interactions [INSPQ, 2018a]

Interactions (liste non exhaustive)		
Méthadone		**Buprénorphine**
Classes médicamenteuses	**Interaction – drogue de rue**	

Antibiotiques
• Clarithromycine, érythromycine : inhibition 3A4, donc ↑ concentration méthadone
  ○ Tenter d'éviter
• Cipro : variable selon référence
  ○ Généralement considérée comme sécuritaire à faible dose, pour courte durée
  ○ Possibilité de prolongation QTc : attention si facteurs de risque
	Cocaïne
	• Prolonge le QTc via Ikr
	• Métabolisé par CYP3A4
	• impact clinique : inconnu, car la cocaïne a beaucoup d'autres voies métaboliques non-CYP
	Kétamine
	• Substrat majeur CYP3A4
	• Substrat mineur 2B6 et 2C9
	Méthamphétamines et amphétamines
		Sédatifs
		La buprénorphine a des effets sédatifs additifs lorsqu'on l'administre en concomitance avec d'autres sédatifs (interaction pharmacodynamique). Prendre différents sédatifs en concomitance peut entraîner une dépression respiratoire, une sédation

Interactions (liste non exhaustive)		
Méthadone		**Buprénorphine**
Classes médicamenteuses	**Interaction – drogue de rue**	

Antifongiques
• Fluconazole : inhibition 3A4, donc ↑ concentration méthadone
  ○ 150 mg STAT généralement adéquat
  ○ Intervenir si traitement plus long
• Itraconazole, kétoconazole, voriconazole : inhibition du 3A4
  ○ Éviter
Cardio
• Verapamil, diltiazem : inhibition 3A4, donc ↑ concentration méthadone
Tuberculose
• Rifampicine : induction 3A4 et 2B6, donc ↓ concentration méthadone
  ○ Favoriser rifabutine
  ○ Neuro
• Phénytoïne : induction 3A4, donc ↓ concentration méthadone
VIH/VHC : voir références spécialisées :
  ○ https://www.hiv-druginteractions.org/checker
  ○ https://www.hep-druginteractions.org/
  ○ http://interactions.guidetherapeutiquevih.com/fr
	• Substrats CYP2D6
	• GHB
	• Augmentation de l'effet de dépression du SNC
	Interactions pharmacodynamiques
	Dépresseur SNC : alcool, BZD, neuroleptiques
	• Effet synergique, effet dès l'ajout
	• Danger de dépression respiratoire
	Naltrexone antagonise le mécanisme d'action
	Effet additif sur le QTc
	• **Attention aux facteurs de risque**
	• Mécanisme : via canal potassique IKr
	• Proportionnel à la dose
	• ECG[1] à l'admission et si > 100 mg de méthadone
	• ECG si syncope ou convulsion inexpliquée
	• Si QTc > 500 ms :
	  ○ considérer l'arrêt de la méthadone ou diminution du dosage
	  ○ vérifier Rx complète du patient et effets sur QTc
	  ○ éliminer les autres causes
		excessive, le coma et la mort.
		Des décès à la suite d'un abus de buprénorphine avec l'alcool et/ou des benzodiazépines ont été signalés.

1- ECG = électrocardiogramme

Comme les interactions sont très nombreuses et qu'il est difficile d'en établir une liste exhaustive, les membres du comité consultatif sont d'avis d'ajouter au GUO une mise en garde générale précisant qu'il est important de consulter un pharmacien ou un logiciel d'interaction pour s'assurer qu'il n'y a pas d'interaction pharmacologique importante avec les autres médications de la personne, en particulier avec la méthadone en raison des interactions avec le CYP450 et du risque d'allonger l'intervalle QTc. Ils ajoutent par ailleurs que la personne prenant un TAO devrait être avisée que consommer différentes substances psychoactives (notamment l'alcool, les benzodiazépines, le GHB et les autres opiacés) en concomitance peut conduire à un surdosage, entraîner une dépression respiratoire, une sédation excessive, le coma et la mort. Enfin, il faudrait aussi rappeler que, comme il est mentionné dans les lignes directrices du CMQ-OIIQ-OPQ, le pharmacien pourrait refuser de remettre à la personne sa dose de méthadone ou de buprénorphine-naloxone s'il constate des symptômes de dépression du système nerveux central [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020].

2.5. Suivi

Le SAMHSA définit le cours typique du traitement du TUO comme étant varié, ce qui signifie qu'il n'y a pas de parcours unique vers la non-consommation illicite. Il ajoute qu'il faut comprendre que, si une personne ne cesse pas tous les opioïdes, illicites ou de prescription, pendant de longues périodes, cela ne constitue pas un échec au traitement. *Cela signifie que le plan de traitement peut nécessiter des modifications pour répondre aux besoins du patient* [SAMHSA, 2020].

Dans cette optique, pour la sécurité de la personne dont la consommation d'autres opioïdes est variable dans le temps, l'évaluation des symptômes et des signes d'intoxication, soit l'odeur d'alcool et les signes d'intoxication aux benzodiazépines (somnolence, difficulté d'élocution, xérostomie, confusion), et l'observance du traitement doivent être évalués à chaque visite [INSPQ, 2018a].

Tous les GPC s'entendent de plus sur le fait qu'il est important de proposer systématiquement des traitements et des interventions psychosociaux et d'accompagnement aux personnes traitées pour un TUO [SAMHSA, 2020; Korownyk *et al.*, 2019; Bruneau *et al.*, 2018a; Wright *et al.*, 2016; ASAM, 2015; Farmer *et al.*, 2015], sans qu'ils soient perçus comme conditionnels ou obligatoires pour l'accès au TAO (recommandation moyenne, élevé) [Bruneau *et al.*, 2018a], puisque les meilleurs résultats sont issus d'une approche multidisciplinaire [Wright *et al.*, 2016] qui respecte les domaines de compétence de chacun, et ce, pour favoriser la continuité de soins [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020].

En plus de ces éléments, le SAMHSA ajoute que les visites hebdomadaires devraient poursuivre les objectifs suivants : évaluer les besoins et les défis cliniques des personnes, leur état fonctionnel (par exemple, à la maison, au travail, à l'école); évaluer l'efficacité des médicaments et leurs effets secondaires; évaluer et surveiller les stratégies d'adaptation au stress et les déclencheurs potentiels du retour à la consommation de substances; et finalement assurer le suivi de toutes les références effectuées, telles que des conseils complémentaires, des groupes de soutien au rétablissement ou d'autres services psychosociaux [SAMHSA, 2020].

Les membres du comité consultatif sont d'avis qu'on doit évaluer à chaque visite la condition de la personne dans son ensemble et vérifier comment elle se sent, et qu'il faut établir des barèmes pour l'évaluation de l'efficacité du dosage du TAO. Pour être efficace, l'effet du TAO devrait durer au moins 24 heures, et la personne ne devrait pas ressentir d'envie impérieuse de consommer (« craving ») ni présenter de symptômes de sevrage. De plus, en raison du risque de prolongation de l'intervalle QTc avec la méthadone, et considérant qu'il n'est parfois pas possible d'effectuer un électrocardiogramme (ECG) avant de commencer le traitement et qu'il doit aussi être ponctuellement refait, les membres du comité consultatif sont d'avis qu'il faut rappeler en suivi qu'un ECG pour le suivi de l'intervalle QTc devrait être effectué lorsque possible, et ce, toujours sans en faire une barrière au traitement. Enfin, ils sont aussi d'avis que les mesures suivantes devraient être offertes, lorsqu'elles sont applicables, et sans rendre le tout obligatoire pour la continuité du TAO : prise en charge des comorbidités, dépistage

et traitement d'ITSS, matériel essentiel de réduction des méfaits, gestion de la polyconsommation, évaluation et prise en charge de la santé mentale. Ces mesures constituent d'ailleurs le panier minimal de services proposé dans le *Guide québécois d'amélioration des pratiques sur la prise en charge du trouble lié à l'utilisation des opioïdes (TUO)*, élaboré par l'Institut universitaire sur les dépendances du CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal [IUD, 2020b].

Au Québec, le MSSS met à la disposition des professionnels de la santé une série d'outils sur les ITSS, dont le document *ITSS à rechercher selon les facteurs de risque décelés – Intervention préventive relative aux ITSS* [MSSS, 2019b]. Cet outil vise à guider le choix des infections à rechercher dans le contexte du dépistage des infections transmissibles sexuellement et par le sang (ITSS). En matière d'immunisation, les ordres professionnels reconnaissent le *Protocole d'immunisation du Québec* (PIQ) comme étant la norme de pratique professionnelle au Québec et ceux-ci demandent à leurs membres de s'y conformer. Continuellement mis à jour, il est l'outil par excellence pour tous les professionnels de la santé impliqués dans la vaccination et a préséance sur tout autre document en cette matière [MSSS, 2020]. Les membres sont d'avis d'insérer les liens Web de ces deux outils cliniques.

2.5.1. Continuité dans le traitement

Bien qu'aucune information à cet égard n'ait été répertoriée dans les documents retenus, les membres du comité consultatif ont manifesté leur préoccupation concernant les risques d'interruption de traitement inhérents à certains problèmes liés à la trajectoire de soins québécoise. Parfois ignorés ou oubliés par les cliniciens, ces obstacles peuvent avoir un impact majeur pour les personnes en traitement, pouvant même mener à une interruption du traitement temporaire, à un sevrage inadéquat et à des rechutes. Parmi ces facteurs, les experts consultés soulignent les problèmes liés aux ordonnances qui peuvent empêcher le pharmacien de donner la médication. Pour pallier cette difficulté, un premier élément est de s'assurer que la personne a une ordonnance valide, et ce, particulièrement lors des périodes de transition (p. ex., congé de l'hôpital, sortie de prison). De plus, les contraintes particulières que confère la situation à certaines personnes devraient être prises en compte, par exemple l'incapacité de se déplacer pour obtenir la médication dans les heures d'ouverture de la pharmacie. Ces contraintes peuvent aussi être liées à l'impossibilité immédiate pour le pharmacien de joindre le prescripteur afin de valider l'ordonnance (p. ex., erreurs, validité du format légal). Pour minimiser les erreurs dans le format légal de la prescription, les membres du comité consultatif sont d'avis qu'il faudrait rendre disponible un exemple d'ordonnance valide sous forme de lien utile. L'INSPQ et l'Institut universitaire sur les dépendances (IUD) du CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal proposent d'ailleurs des modèles pour les professionnels québécois [IUD, 2020b; INSPQ, 2018a].

2.5.2. Cas particulier

Les lignes directrices du CMQ-OIIQ-OPQ font état de plusieurs cas particuliers qui peuvent être rencontrés en clinique lors de la gestion du TUO. Comme ces cas sont déjà bien encadrés par ces lignes directrices et qu'ils sont importants dans la gestion du TUO, les membres du comité consultatif sont d'avis qu'il serait minimalement important d'énoncer ces situations et de renvoyer l'utilisateur à ces lignes directrices pour plus d'information. Ces cas particuliers sont les suivants : les doses non supervisées (à emporter) et les critères de réévaluation pour la suspension de ces doses; les doses omises ou vomies (la dose usuelle peut provoquer un surdosage après un arrêt de trois jours); les heures d'ouverture de la pharmacie choisie; la détention provisoire et le milieu carcéral; les séjours hospitaliers; les troubles mentaux en concomitance; l'usage exceptionnel de la méthadone en comprimés; et les voyages à l'étranger.

DISCUSSION

Le mandat confié à l'INESSS par le MSSS était de recueillir l'information la plus récente sur la buprénorphine-naloxone et la méthadone afin d'élaborer des recommandations cliniques pour favoriser l'usage optimal de ces molécules dans le traitement d'un TUO.

Une recherche systématique des données scientifiques (présentée en détail dans [INESSS, 2021]) et des recommandations de bonne pratique clinique ainsi qu'une consultation d'usagers ont permis de répondre aux différentes questions de recherche sur l'usage des TAO pour le TUO. L'information recueillie a été adaptée au contexte québécois à l'aide des données contextuelles et des savoirs expérientiels obtenus lors des consultations avec les parties prenantes, principalement les membres du comité consultatif.

L'ensemble des résultats issus de ces travaux a permis de dégager plusieurs constats, lesquels sont présentés ci-dessous.

Sommaire et analyse des principaux constats

Les membres du comité consultatif confirment que leurs connaissances et expériences sont cohérentes avec les résultats obtenus par la revue de littérature de même qu'avec les grands principes qui sous-tendent les recommandations extraites des différents GPC retenus.

Selon les parties prenantes consultées, la pénurie d'effectifs médicaux pour la prise en charge des personnes présentant un TUO au Québec découle notamment de l'absence de formation sur le sujet dans le cursus des études médicales, qui en retour ne se sentent pas à l'aise avec certains aspects de la problématique.

Dans l'ensemble, l'amélioration de l'offre de services repose donc sur la clarification de la prise en charge du TUO, la formation et le soutien des cliniciens, notamment en ce qui concerne les trois aspects suivants :

- l'évaluation initiale de la personne;
- le choix du traitement;
- les précautions qui doivent être prises dans le suivi du traitement.

L'évaluation initiale de la personne

Le parcours d'une personne traitée pour un TUO est très variable et souvent ponctué de rechutes ayant des conséquences négatives, notamment sur le risque de surdose, de transmission des ITSS et de la tuberculose, sur la santé générale et la récidive criminelle (méfaits). De ce fait, une évaluation complète de la personne devrait être effectuée avant de prescrire le traitement du TUO afin de permettre une prise en charge globale. Cette évaluation devrait notamment porter sur les comportements à risque pour la personne (p. ex., partage de matériel de consommation), l'identification des complications liées à

l'usage de drogues (ITSS, TB) et, plus généralement, l'ensemble des comorbidités de la personne, dont la présence de problèmes de santé physique et mentale qui pourraient complexifier la prise en charge et les habitudes de consommation de médicaments ayant des propriétés psychoactives.

Par ailleurs, toute consommation d'opioïdes, qu'ils soient illicites ou de prescription, augmente le risque de présenter un trouble lié à l'usage d'opioïdes (TUO). Une série de facteurs et comportements évoquant un mésusage des opioïdes ont donc été présentés dans le GUO pour soutenir le professionnel dans cette évaluation.

Le choix du traitement

Il y a un consensus parmi les documents consultés et les membres du comité consultatif selon lequel le sevrage direct des opioïdes par la prise en charge des symptômes de sevrage seul ou avec TAO à court terme est déconseillé pour une personne avec un TUO en raison des taux élevés de rechute, d'infection au VIH et à l'hépatite C et de surdose. Il est plutôt recommandé d'offrir un TAO à toute personne présentant un TUO puisque l'efficacité des TAO est considérablement plus élevée pour réduire la consommation d'opioïdes illicites et maintenir les patients en traitement.

Au Québec, deux principaux TAO oraux sont disponibles et inscrits à la liste régulière du régime public d'assurance médicaments du Québec et l'ensemble des données recueillies privilégient, de façon générale, l'usage de la buprénorphine-naloxone plutôt que la méthadone pour traiter les personnes atteintes d'un TUO. Bien que ces deux traitements soient d'une efficacité généralement comparable, la buprénorphine-naloxone, avec un mode d'administration sublingual, présente plusieurs avantages. Premièrement, la présence de la naloxone dans cette formulation permet de diminuer le potentiel d'abus de la buprénorphine en limitant son usage inapproprié par la voie intraveineuse. Ensuite, étant un agoniste partiel des opioïdes, la buprénorphine permet une plus grande sécurité au regard des risques de surdose tout en limitant les symptômes de sevrage lors de l'arrêt du traitement. Ces caractéristiques facilitent une prise plus sécuritaire et permettent d'envisager des doses sans supervision. Lorsque la buprénorphine est comparée à la méthadone, les données probantes disponibles montrent d'ailleurs un taux de mortalité de toutes causes confondues plus faible durant la période d'induction du traitement ainsi qu'un taux de mortalité par intoxication liée aux opioïdes plus faible peu importe la période de traitement [INESSS, 2021]. De plus, bien que les données probantes montrent des taux d'effets indésirables similaires pour la méthadone et la buprénorphine, cette dernière semble occasionner moins de fatigue, de crampes d'estomac, de perte d'appétit, de migraine, de constipation et de sédation que la méthadone. Enfin, la buprénorphine-naloxone présente un potentiel d'interactions médicamenteuses plus faible que la méthadone. La buprénorphine-naloxone est d'ailleurs ressortie de façon générale comme le traitement de choix des usagers consultés qui souhaitent un traitement du TUO qui les aide à cesser la consommation illicite. Elle est aussi perçue comme comportant beaucoup moins d'effets indésirables et elle facilite les déplacements puisqu'elle est disponible sous forme de comprimés.

Bien qu'elle soit moins préconisée par les lignes directrices et les différentes parties prenantes consultées, la méthadone demeure une option de traitement disponible et efficace pour traiter certaines personnes atteintes de TUO. Les lignes directrices recensées ainsi que les experts et usagers consultés soulignent le fait qu'il ne faut pas limiter l'accès à ce traitement. Certains des usagers consultés ont d'ailleurs exprimé une préférence marquée pour la méthadone, notamment en raison de son efficacité contre les douleurs chroniques et de son effet apaisant sur les troubles anxieux. D'autre part, certains usagers ont mentionné que la méthadone à petite dose leur donne beaucoup d'énergie et leur permet d'occuper un travail plus régulier, tout en leur permettant de continuer de consommer régulièrement ou occasionnellement des opioïdes intraveineux ou intra nasals de façon concomitante avec leur TAO. La méthadone est donc ressortie comme une option de choix chez les personnes ayant des problèmes concomitants de type anxieux et de douleur chronique ainsi que chez les participants qui souhaitent réduire leur consommation illicite d'opioïdes, mais qui ne sont pas prêts à cesser complètement leur consommation illicite.

Il convient donc de prioriser en tout temps l'intérêt et les besoins du patient en matière de TAO et, conformément aux lignes directrices réglementaires du Québec, d'établir un partenariat avec ce dernier pour assurer sa collaboration tout au long de la démarche clinique. Il revient alors aux professionnels de la santé d'offrir un traitement souple, adapté à la spécificité de chaque patient et fondé sur le jugement professionnel et clinique. À cet effet, l'outil de dialogue avec le patient produit dans le cadre des présents travaux permet aux cliniciens moins expérimentés de se familiariser et de se sentir plus à l'aise avec les particularités des deux options de traitement, et facilite l'entrevue avec le patient dans une perspective de consentement éclairé.

Les précautions qui doivent être prises dans le suivi du traitement

L'induction des deux TAO représente un défi dans la prise en charge du TUO. D'une part, la buprénorphine-naloxone peut provoquer un sevrage lors de l'induction, ce qui peut être vu comme un désavantage et même une barrière au traitement. D'autre part, le titrage de la méthadone comporte un risque d'intoxication plus important dès les premiers jours, voire les premières semaines de traitement et doit donc se faire le plus graduellement possible. Le professionnel qui se sent moins à l'aise d'utiliser ces molécules est donc invité à consulter un collègue expérimenté lors de l'induction ou d'un transfert d'un TAO. Il pourra par ailleurs être conseillé sur l'utilisation du microdosage pour l'induction d'un traitement par la buprénorphine-naloxone, une pratique de plus en plus répandue qui semble minimiser le risque de sevrage provoqué, rendre l'induction plus confortable pour la personne et diminuer le risque d'abandon du traitement.

D'autres situations pour lesquelles la consultation d'un collègue expérimenté devrait être considérée ont aussi été soulignées par les membres du comité consultatif, notamment la supervision d'un sevrage, la prise en charge des femmes enceintes et celle des personnes de moins de 18 ans [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020].

En terminant, les membres du comité consultatif ont souligné certains problèmes qui peuvent survenir et nuire à la continuité du TAO offert aux personnes avec un TUO, et qui peuvent avoir des conséquences importantes chez ces personnes, dont le sevrage et la rechute. Il est dès lors primordial qu'à chaque visite, notamment lors des périodes de transition (p. ex., congé de l'hôpital, sortie de prison), le clinicien s'assure que la personne a une ordonnance valide et un rendez-vous de suivi et qu'elle est en mesure de se procurer ses médicaments.

Forces et limites de l'évaluation

Les travaux réalisés dans le cadre du présent projet sur la production d'un GUO des agonistes opioïdes oraux dans le traitement du TUO reposent sur une méthode rigoureuse, fondée sur des RS de la littérature scientifique et des recommandations de bonne pratique clinique, une évaluation critique des publications retenues et une analyse systématique comprenant l'intégration des données scientifiques et contextuelles et des perspectives des cliniciens et des usagers. Les données contextuelles et les perspectives des cliniciens ont été obtenues, entre autres, auprès de différentes parties prenantes avec une formation et une expertise très diversifiées, à savoir les soins infirmiers, la pharmacie, la médecine générale, l'anesthésiologie, la psychiatrie et la médecine d'urgence.

Bien que les recommandations présentées dans ce rapport reposent sur des données dont le niveau de preuve scientifique est généralement élevé, certaines limites doivent être signalées. Premièrement, les femmes enceintes et les personnes atteintes de douleurs chroniques concomitantes ont fait partie d'un nombre restreint d'études, ce qui limite la généralisabilité de certains de nos constats pour ces personnes (p. ex. la qualité de vie ou le taux de mortalité). Par ailleurs, la formulation combinant la buprénorphine et la naloxone (formulation disponible au Québec) n'a fait l'objet que de dix des publications retenues, dont deux concernant la femme enceinte et aucune concernant les personnes présentant des douleurs chroniques concomitantes.

En ce qui a trait aux GPC retenus, il est à souligner que seulement deux d'entre eux avaient un niveau de preuve et une force de leurs recommandations clairement définis. En revanche, les populations ciblées par ces guides, soit le Royaume-Uni et les États-Unis, sont comparables à celle du Canada. Par ailleurs, la qualité méthodologique des études primaires, qui ont servi à élaborer les recommandations des GPC, n'a pas été réévaluée par l'INESSS.

Du côté de la consultation des usagers, il faut souligner que les entrevues portaient sur un nombre restreint de personnes provenant de seulement deux régions périphériques et d'une seule grande région métropolitaine. Plus de la moitié étaient des femmes, alors que, selon les études, la majorité des usagers sont habituellement des hommes [Perreault et Archambault, 2017]. Par ailleurs, aucune personne présentant une dépendance liée à une condition de santé chronique et développée uniquement à la suite d'une prescription d'opioïdes n'a été rejointe, alors que cette sous-population semble être relativement fréquente parmi les personnes aux prises avec un TUO. Ces différentes limites, qui découlent probablement en partie du fait que le recrutement s'est effectué par

l'entremise des centres de réadaptation en dépendance, pourraient ainsi avoir introduit un biais de représentativité de la population cible. Plusieurs informations fort pertinentes ont tout de même permis d'enrichir la compréhension des besoins des usagers et d'adapter les outils développés.

Impact clinique

La publication du guide d'usage optimal des agonistes opioïdes oraux dans le traitement du TUO devrait avoir un impact significatif sur la prise en charge des personnes atteintes de ce trouble.

Dans l'ensemble, le GUO devrait permettre de favoriser la prise en charge en première ligne des personnes atteintes d'un TUO afin qu'elles reçoivent le plus rapidement possible un traitement approprié. D'un côté, la mise en valeur des critères diagnostiques du TUO ainsi que des facteurs et comportements évoquant un mésusage des opioïdes devrait faciliter la reconnaissance des personnes atteintes de ce trouble et de celles qui glissent vers celui-ci. D'un autre côté, l'inclusion de balises générales concernant l'induction et la stabilisation des traitements par buprénorphine-naloxone et par méthadone devrait permettre de mieux familiariser les cliniciens moins expérimentés avec ces traitements et de les soutenir dans la prise en charge de ces personnes. L'ajout d'un outil complémentaire permettant de soutenir les discussions entre les cliniciens et les usagers sur ces deux options de traitement devrait aussi contribuer à cet objectif. Différentes informations intégrées au GUO devraient par ailleurs permettre aux professionnels de connaître et de trouver facilement plusieurs services, programmes ou formations complémentaires déjà existants. Il est à souhaiter que ces outils stimulent l'intérêt des cliniciens pour la formation offerte par l'INSPQ. À moyen et long terme, les documents et outils issus des présents travaux pourraient favoriser une augmentation du nombre de personnes ayant accès à un traitement par agonistes opioïdes au Québec, et possiblement une diminution des conséquences négatives associées au TUO. Évidemment, de telles retombées sont conditionnelles à l'adoption de ces outils par les médecins de première ligne, ainsi qu'à l'accessibilité à des formations bien ciblées pour cette clientèle. Le suivi de certains indicateurs permettrait de mesurer l'impact de ces outils et autres mesures prises par l'ensemble des acteurs concernés sur la prise en charge des TUO et sur la consommation d'opioïdes de façon générale. Il serait notamment intéressant de suivre l'usage de la buprénorphine-naloxone et de la méthadone chez les personnes avec un diagnostic de TUO au cours des prochaines années. Cela générerait de l'information notamment sur l'évolution du nombre de prescriptions, du nombre de prescripteurs et d'usagers différents, et ce, selon les régions administratives. Enfin, il serait également intéressant de suivre au cours des prochaines années l'évolution des conséquences négatives associées à la consommation d'opioïdes, dont les surdoses et les décès.

RECOMMANDATIONS

Chacune des recommandations présentées ci-dessous a été élaborée en tenant compte des données issues de la littérature scientifique, des recommandations de bonne pratique clinique, des informations contextuelles ainsi que des savoirs expérientiels obtenus principalement auprès des membres du comité consultatif.

Recommandations	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Informations contextuelles et savoirs expérientiels
L'évaluation clinique de la personne présentant un TUO **doit** notamment permettre de : • faire le bilan de toutes les habitudes de consommation de substances psychoactives, incluant la vérification auprès du pharmacien et du DSQ; • connaitre les objectifs de la personne (abstinence ou réduction de la consommation illicite); • repérer la présence de comorbidités, de troubles mentaux concomitants et de comportements à risque (p. ex., partage de matériel de consommation) et d'antécédent de surdose; • repérer les complications (ITSS, tuberculose) (consulter l'outil *ITSS à rechercher selon les facteurs de risque décelés*) liées à l'usage de substances ayant des propriétés psychoactives (benzodiazépines, alcool, psychostimulants, etc.), qu'elles soient prescrites ou non.	**Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2021]** s. o. **Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés** • Une évaluation complète de la personne devrait être effectuée avant de prescrire le traitement du TUO afin de permettre une prise en charge globale. Cette évaluation devrait notamment porter sur les facteurs et les comportements qui peuvent évoquer un mésusage des opioïdes, l'identification des complications liées à l'usage de drogues (hépatite, VIH-sida, ITSS, TB) et, plus généralement, l'ensemble des comorbidités de la personne, dont la présence de problèmes de santé physique et mentale qui pourraient constituer une contre-indication au traitement et les habitudes de consommation de médicaments ayant des propriétés psychoactives [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020; SAMHSA, 2020; ASAM, 2015]. • La buprénorphine tout comme la méthadone ont des effets sédatifs additifs lorsqu'elles sont administrées en concomitance avec d'autres sédatifs. Cette interaction peut entraîner une dépression respiratoire, une sédation excessive, le coma et la mort [SAMHSA, 2020; INSPQ, 2018a]. • La méthadone peut prolonger l'intervalle QTc (prédisposition génétique ou interaction), augmentant le risque de torsades de pointes, un type d'arythmie cardiaque rare, mais potentiellement mortel [Bruneau *et al.*, 2018a].	**Informations contextuelles** s. o. **Savoir expérientiel des membres du comité consultatif** • Pour vérifier les habitudes de consommation de substances psychoactives, les professionnels devraient consulter le pharmacien et le Dossier santé Québec (DSQ). • Les cliniciens de première ligne devraient s'assurer que les comorbidités de la personne sont prises en charge en même temps que le TUO, soit directement ou par l'intermédiaire d'une consultation avec le spécialiste approprié, si nécessaire.

Recommandations	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Informations contextuelles et savoirs expérientiels
• Des examens paracliniques **pourraient** être proposés en fonction des facteurs de risque et de l'état de santé. Toutefois, un refus de s'y soumettre ne devrait pas empêcher le début du traitement.	**Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2021]** s. o. **Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés** • Les tests de laboratoire suivants peuvent être nécessaires au moment de l'évaluation initiale : hémogramme complet, fonction hépatique, hépatite C, VIH et infections sexuellement transmissibles, et TB. Le dépistage des hépatites A et B et la vaccination, le cas échéant, doivent être proposés [ASAM, 2015]. • Le CMQ-OIIQ-OPQ encadre l'anamnèse et mentionne que, bien que ces examens paracliniques puissent être proposés au patient en fonction de ses facteurs de risque et de son état de santé, notamment ses comorbidités, un refus de s'y soumettre ne devrait pas empêcher le début du traitement [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020].	**Informations contextuelles** s. o. **Savoir expérientiel des membres du comité consultatif** • Les examens paracliniques visant une prise en charge globale de la personne sont essentiels. • La réalisation de ces examens paracliniques ainsi que la réception de leur résultat ne devraient pas être un préalable au début du traitement. Un refus de ces examens par la personne ne devrait pas non plus empêcher le début du traitement. • Il faut proposer tous les bilans recommandés en fonction de l'état de santé et des facteurs de risque de la personne.
• Un b-HCG **devrait être** effectué chez les femmes en âge de procréer.	**Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2021]** s. o. **Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés** • Compte tenu de l'augmentation de la fertilité résultant d'un traitement efficace du TUO, un test de grossesse devrait être effectué chez toutes les femmes en âge de procréer lors de l'évaluation initiale, celles-ci devant également être interrogées sur les méthodes de contraception qu'elles utilisent [SAMHSA, 2020; ASAM, 2015]. • Cette mesure a pour but notamment de leur offrir le bon TAO et tous les soins nécessaires en fonction de leur condition et de leurs facteurs de risque [ASAM, 2015]. • Non traitée, la consommation d'opioïdes est lourde de conséquences pour l'enfant à naître. Certains risques sont accrus, notamment : l'avortement spontané, la mort	**Informations contextuelles** s. o. **Savoir expérientiel des membres du comité consultatif** • Les membres du comité consultatif sont d'accord que le test de grossesse devrait être effectué chez les femmes en âge de procréer.

Recommandations	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Informations contextuelles et savoirs expérientiels
	in utero, l'accouchement prématuré, un retard de croissance intra-utérin, un faible poids à la naissance et le syndrome de sevrage néonatal pour le nouveau-né. Il est donc urgent de diriger la femme enceinte vers un professionnel de la santé habilité à instaurer et à prendre en charge le TAO [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020]	
Un TAO **devrait être** systématiquement proposé à toutes les personnes avec un TUO.	**Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2021]** s. o. **Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés** • L'ensemble des documents consultés recommande d'offrir un TAO à toute personne présentant un TUO puisque plusieurs études ont démontré que l'efficacité des TAO est considérablement plus élevée que celle des traitements non pharmacologiques pour réduire la consommation d'opioïdes illicites et maintenir les patients en traitement [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020; SAMHSA, 2020; Korownyk *et al.*, 2019; Bruneau *et al.*, 2018a; Wright *et al.*, 2016; ASAM, 2015]. • De nombreuses données montrent par ailleurs que le TAO réduit efficacement la morbidité et la mortalité ainsi que le risque d'infection au VIH ou au VHC chez les personnes utilisatrices de drogues injectables [Bruneau *et al.*, 2018a].	**Informations contextuelles** s. o. **Savoir expérientiel des membres du comité consultatif** • Un TAO devrait être offert à toute personne présentant un TUO. • En pratique, on entreprend généralement un TAO avec les personnes ayant un diagnostic de TUO de gravité moyenne à grave, car celles présentant un TUO léger ne reconnaissent généralement pas avoir un tel trouble.

Recommandations	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Informations contextuelles et savoirs expérientiels
La buprénorphine-naloxone et la méthadone sont les deux TAO recommandés pour la prise en charge du TUO, même pour la femme enceinte.	**Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2021]** s. o. **Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés** • Les deux principaux TAO oraux disponibles au Québec et recommandés dans l'ensemble des GPC retenus pour le traitement du TUO sont la méthadone et la buprénorphine-naloxone [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020; SAMHSA, 2020; Korownyk *et al.*, 2019; Wright *et al.*, 2016; ASAM, 2015; Farmer *et al.*, 2015]. • La morphine à libération lente uniquotidienne, un autre agoniste opioïde disponible en formulation orale, est une autre option de traitement oral du TUO [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020; Korownyk *et al.*, 2019; Bruneau *et al.*, 2018a]. • L'ICRAS, le SAMHSA et le guide thérapeutique de Ferreira soutiennent que l'usage de la méthadone ou de la buprénorphine est recommandé pour le traitement du TUO pendant la grossesse, qu'il élimine ou diminue significativement la consommation illicite d'opioïdes et qu'il cause peu d'effets indésirables pour le fœtus comparativement à la prise en charge rapide du sevrage et au fait de ne pas traiter le TUO [SAMHSA, 2020; Bruneau *et al.*, 2018a; Ferreira *et al.*, 2013]. • Concernant l'association buprénorphine-naloxone, l'ICRAS mentionne que plus de données sont nécessaires, mais selon les données limitées existantes, l'emploi de la buprénorphine-naloxone semble être sécuritaire pendant la grossesse [Bruneau *et al.*, 2018a].	**Informations contextuelles** • Au Canada, la méthadone ainsi que la buprénorphine-naloxone sont les deux agonistes opioïdes oraux homologués par Santé Canada pour le traitement d'un TUO [Indivior UK Limited, 2019; Marchand *et al.*, 2019]. • La morphine à libération lente uniquotidienne, un autre agoniste opioïde disponible en formulation orale, est également utilisée en pratique pour le traitement de certains cas de TUO. Ce médicament n'est toutefois pas approuvé par Santé Canada pour cette indication [BGP Pharma, 2015]. **Savoir expérientiel des membres du comité consultatif** • Les femmes devraient poursuivre leur TAO ou en amorcer un.
La buprénorphine-naloxone devrait être privilégiée en raison de son meilleur profil d'effets indésirables et d'interaction, de son moindre risque de surdose et pour faciliter une prise plus sécuritaire des doses non supervisées.	**Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2021]** Efficacité et innocuité comparées des deux TAO : • le taux de rétention est similaire avec des doses ≤ 8 mg/jour de buprénorphine comparé à celui de la méthadone. La buprénorphine semble toutefois présenter un taux de rétention plus faible, surtout en période d'induction, lorsqu'elle est comparée avec des doses de	**Informations contextuelles** Aspect pharmacoéconomique : • Les avantages de l'association buprénorphine-naloxone justifient son coût de traitement supérieur lorsqu'il est comparé à celui de la méthadone [INESSS, 2017].

Recommandations	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Informations contextuelles et savoirs expérientiels
	méthadone de ≥ 50 mg/jour (niveau de preuve modéré); • le taux de rétention est similaire avec des doses comprises entre 8 et 16 mg/jour de buprénorphine comparé à celui de la méthadone (y compris chez les personnes souffrant de douleurs chroniques concomitantes). La buprénorphine semble toutefois présenter un taux de rétention plus faible, surtout en période d'induction, lorsqu'elle est comparée avec des doses de méthadone ≥ 90 mg/jour (niveau de preuve élevé); • le taux de rétention est similaire avec des doses de plus de 16 mg/jour de buprénorphine comparé à celui de la méthadone (niveau de preuve élevé); • le taux de consommation d'opioïdes (incluant la morphine) et autres drogues (cocaïne, benzodiazépines et autres) est similaire ou plus faible avec des doses ≤ 8 mg/jour de buprénorphine comparé à celui avec des doses ≤ 65 mg/jour de méthadone (niveau de preuve modéré); • le taux de consommation d'opioïdes (incluant l'héroïne) et autres drogues (cocaïne, benzodiazépines et autres) est similaire avec des doses > 8 mg/jour de buprénorphine comparé à celui avec des doses ≥ 60 mg/jour de méthadone (niveau de preuve élevé); • la durée d'observance thérapeutique est plus courte avec des doses de buprénorphine ≤ 8 mg/jour comparée à celle de la méthadone (niveau de preuve élevé); • la durée d'observance thérapeutique est similaire avec des doses de buprénorphine > 8 mg/jour comparée à celle observée avec la méthadone. La buprénorphine semble toutefois avoir une durée d'observance thérapeutique plus longue lorsqu'elle est comparée avec des doses de méthadone ≤ 20 mg/jour (niveau de preuve élevé); • la qualité de vie est similaire chez les personnes traitées avec la buprénorphine comparée à celle observée chez les personnes traitées avec la méthadone. Toutefois, la satisfaction générale est plus grande avec la	**Savoir expérientiel des membres du comité consultatif** • La buprénorphine-naloxone devrait être favorisée pour le traitement de première ligne du TUO en raison de son profil d'innocuité supérieur, de ses effets indésirables et interactions de moindre importance et d'une plus grande sécurité (potentiel de détournement plus faible en raison de la naloxone, risque moindre de surdose), souplesse et autonomie pour les personnes qui reçoivent des doses non supervisées.

Recommandations	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Informations contextuelles et savoirs expérientiels
	buprénorphine (niveau de preuve élevé); • le taux de mortalité de toutes causes confondues est similaire pour le traitement avec buprénorphine et celui avec méthadone durant l'ensemble du traitement et durant la période de maintenance (niveau de preuve modéré); • le taux de mortalité par intoxication liée aux opioïdes est plus faible avec le traitement par la buprénorphine comparé à celui associé au traitement par la méthadone durant l'ensemble du traitement et durant la période de maintenance (niveau de preuve modéré); • le taux de mortalité de toutes causes confondues et le taux de mortalité par intoxication liée aux opioïdes sont plus faibles avec le traitement par la buprénorphine comparés à ceux associés au traitement par la méthadone durant la période d'induction (niveau de preuve élevé); • le taux d'effets indésirables est similaire pour la buprénorphine et la méthadone. Toutefois, la buprénorphine semble occasionner moins de fatigue, de crampes d'estomac, de perte d'appétit, de migraine, de constipation et de sédation que la méthadone (niveau de preuve élevé); • le taux d'effets indésirables est similaire pour la buprénorphine et la méthadone chez la femme enceinte. Toutefois, les femmes enceintes traitées par la buprénorphine ont moins de problèmes mineurs durant la grossesse et l'âge gestationnel est accru (niveau de preuve élevé) [INESSS, 2021]. **Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés** La buprénorphine-naloxone constitue le premier choix quant au traitement de maintien en raison : • de son profil d'innocuité supérieur, de ses effets indésirables et interactions de moindre importance et d'une plus grande sécurité, souplesse et autonomie pour les personnes qui reçoivent des doses non supervisées	

Recommandations	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Informations contextuelles et savoirs expérientiels
	[CMQ-OIIQ-OPQ, 2020; SAMHSA, 2020; Bruneau *et al.*, 2018a; Wright *et al*., 2016]; • de son mode d'action, du fait qu'elle est un agoniste opioïde partiel qui a un effet plateau, ce qui diminue son potentiel de surdose et lui confère un profil d'innocuité supérieur à la méthadone [Bruneau *et al.*, 2018a]; • du fait qu'elle présente beaucoup moins d'interactions connues et, particulièrement, qu'elle n'est pas associée à la prolongation de l'intervalle QTc [Bruneau *et al.*, 2018a]; • du fait qu'elle peut être fournie au patient en doses non supervisées plus rapidement et pour une durée de traitement plus longue que pour la méthadone en raison de son profil de sécurité et de son faible potentiel de détournement dû à la présence de la naloxone dans sa formulation. Pour certaines personnes, les doses non supervisées de buprénorphine-naloxone peuvent être prises dès la période d'induction et être servies pour une durée allant jusqu'à un mois, si la situation est jugée sécuritaire par le prescripteur. L'obtention de doses non supervisées repose toutefois sur la capacité du patient à gérer sa médication, c'est-à-dire la stabilité qu'il démontre dans son fonctionnement et dans l'atteinte de certains objectifs poursuivis [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020].	
Durant la grossesse, il vaut mieux éviter les changements de TAO pour préserver la stabilité clinique en raison du risque d'épisodes de sevrage associé[2]. 2-Le passage à une monothérapie de buprénorphine n'est pas nécessaire pendant la grossesse pour les femmes qui reçoivent la buprénorphine-naloxone. Certaines femmes enceintes pourraient toutefois souhaiter recevoir la monothérapie après avoir été informées des risques et bénéfices de chacune des options.	**Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2021]** Efficacité et innocuité comparées des deux TAO : • le taux de nouveau-nés traités pour le syndrome d'abstinence du nouveau-né (SAN) est similaire ou plus faible chez les bébés naissants de mères traitées par la buprénorphine comparé à celui associé aux mères traitées par la méthadone (niveau de preuve modéré); • lorsqu'un traitement du SAN est nécessaire, la durée d'hospitalisation pour ce traitement est plus courte chez les nouveau-nés exposés in utero à la buprénorphine comparativement à ceux exposés à la méthadone (Niveau de preuve élevé) [INESSS, 2021].	**Informations contextuelles** s. o. **Savoir expérientiel des membres du comité consultatif et informateurs clés** Une femme sous TAO ne devrait pas être transférée vers un autre TAO durant la grossesse en raison du risque d'épisodes de sevrage associé. Les femmes doivent être informées des risques et bénéfices pour faire un choix éclairé.

Recommandations	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Informations contextuelles et savoirs expérientiels
	Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés • Le CMQ-OIIQ-OPQ affirme que l'alternance de sevrages et de surdosages ainsi que les risques associés à la dépendance aux opioïdes sont néfastes pour l'issue de la grossesse [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020]. • Dans le cas des femmes perçues comme stables sur le plan clinique avec la buprénorphine-naloxone avant la grossesse, la poursuite du traitement à la buprénorphine-naloxone pourrait être déterminée au cas par cas [Bruneau *et al.*, 2018a].	
• Les avantages et inconvénients **devraient être** présentés à la personne. Consultez l'outil clinique de l'INESSS pour faciliter la discussion.	**Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2021]** s. o. **Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés** • Le concept d'implication du patient dans son traitement est présent dans les documents de PEER, Wright et HHS [Korownyk *et al.*, 2019; Wright *et al*., 2016; Farmer *et al*., 2015]. • Le SAMHSA mentionne que toutes personnes qui envisagent un traitement doivent être informées de l'efficacité, des risques et des avantages de chacun des trois TAO, du traitement sans médicament et de l'absence de traitement. Insistez sur le fait que les médicaments TAO sont sûrs et efficaces lorsqu'ils sont utilisés de manière appropriée, et précisez que ces médicaments peuvent aider les personnes à réduire ou à arrêter la consommation illicite d'opioïdes et à améliorer leur santé et leur fonctionnement [SAMHSA, 2020]. • L'ICRAS propose un tableau permettant de discuter avec le patient des risques et avantages de chacune des molécules au moment de faire un choix de traitement [Bruneau *et al.*, 2018a].	**Informations contextuelles** s. o. **Perspective des usagers** Un outil de dialogue avec le patient produit dans les présents travaux intègre les avantages et inconvénients perçus qui sont ressortis lors de la consultation d'usagers et qui complètent la revue de littérature. Cet outil permet aux cliniciens moins expérimentés de se familiariser et de se sentir plus à l'aise avec les deux options de traitement et facilite l'entrevue avec les personnes présentant un TUO dans une perspective de consentement éclairé. **Savoir expérientiel des membres du comité consultatif** • Les médecins les moins habitués à discuter de TAO avec leurs patients devraient être soutenus. Le premier élément à mettre de l'avant dans la discussion avec le patient est la buprénorphine-naloxone en tant que premier choix de traitement, sans toutefois diminuer l'importance de l'implication du patient dans son choix. Pour les médecins non expérimentés, la buprénorphine-naloxone est plus simple à induire et le transfert de

Recommandations	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Informations contextuelles et savoirs expérientiels
		la buprénorphine vers la méthadone est aussi plus facile s'il advient un besoin de changer de TAO. • La méthadone doit tout de même être présentée comme une option valable et pourrait être préférée chez certains patients, notamment pour la réduction des méfaits chez ceux qui ne sont pas prêts à arrêter de consommer ou qui consomment des doses élevées d'opioïdes, qui ont eu un succès antérieur avec la méthadone, pour qui un traitement antérieur par la buprénorphine s'est montré inefficace ou qui présentent de l'anxiété ou des douleurs chroniques concomitantes. Le choix de cette seconde option devrait toutefois être fait par le patient en prenant en compte tous les désavantages et inconvénients, et en étant conscient des limites des deux traitements.
Le traitement devrait également être accompagné : • d'une proposition d'interventions psychosociales et d'accompagnement, sans qu'elles soient perçues comme conditionnelles ou obligatoires pour l'accès au TAO (consultez votre CRD régional); • d'explications sur la façon d'amorcer la médication, les effets indésirables, et ce, afin de maximiser le succès du transfert vers le TAO.	**Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2021]** s. o. **Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés** • Offrir des interventions psychosociales et d'accompagnement en soutien au traitement pharmacologique pour favoriser l'adhésion au traitement, mais également pour prendre en charge les autres aspects du TUO tels que la stabilité et la qualité de vie personnelle ou familiale [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020; SAMHSA, 2020; Korownyk *et al.,* 2019; Bruneau *et al.*, 2018a; Wright *et al.*, 2016; ASAM, 2015; Farmer *et al.*, 2015]. • Cette offre ne doit pas être perçue comme conditionnelle ou obligatoire pour l'accès à la TAO (recommandation moyenne, élevée) puisque les données probantes disponibles indiquent que la décision d'un patient de ne pas participer aux interventions psychosociales complémentaires ne devrait jamais nuire à l'accès aux	**Informations contextuelles** Au Québec, les professionnels peuvent se référer à leur centre de réadaptation en dépendance (CRD) régional pour des interventions psychosociales et d'accompagnement (http://www.cran.qc.ca/fr/opioides/liens-utiles/ressources-en-traitement). **Savoir expérientiel des membres du comité consultatif** • Une proposition d'interventions psychosociales et d'accompagnement, sans qu'elles soient perçues comme conditionnelles ou obligatoires pour l'accès au TAO, devrait être formulée. • L'usager doit recevoir l'information pour comprendre la façon d'amorcer la médication et les effets indésirables afin de maximiser le succès du transfert vers le TAO.

Recommandations	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Informations contextuelles et savoirs expérientiels
	traitements pharmacologiques ni en retarder la prestation [Bruneau *et al.*, 2018a]. • La personne devrait être informée sur la sécurité et l'efficacité des médicaments lorsqu'ils sont utilisés de manière appropriée, les propriétés pharmacologiques, les voies d'administration, la façon d'accéder au traitement avec chaque médicament, et le fait que ces médicaments peuvent aider les personnes à réduire ou à arrêter la consommation illicite d'opioïdes et à améliorer leur santé et leur fonctionnement [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020; SAMHSA, 2020].	
• Les comorbidités diagnostiquées devraient être prises en charge ou la personne dirigée vers la ressource appropriée au moment de l'évaluation ou plus tard durant le suivi.	**Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2021]** s. o. **Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés** Une évaluation complète de la personne, incluant les habitudes de consommation de médicaments ayant des propriétés psychoactives, devrait être effectuée avant le traitement du TUO pour permettre la prise en charge de l'ensemble des comorbidités, le cas échéant, et afin de déterminer les risques de complications en relation avec l'usage de drogues (hépatite, VIH-sida, ITS, TB), de déceler la présence d'autres problèmes de santé, dont certains pourraient constituer une contre-indication au traitement, la présence d'autres troubles mentaux concomitants et de comportements à risque évoquant un mésusage, ainsi que les effets indésirables éventuels des traitements médicamenteux [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020; SAMHSA, 2020; ASAM *et al.*, 2015].	**Informations contextuelles** s. o. **Savoir expérientiel des membres du comité consultatif** Il est important, au moment de commencer un TAO ou plus tard durant le suivi, de prendre en charge ou la personne dirigée vers la ressource appropriée au moment de l'évaluation ou plus tard durant le suivi, comme le prescrivent les lignes directrices du CMQ-OIIQ-OPQ [2020].

Recommandations	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Informations contextuelles et savoirs expérientiels
De l'information et une orientation vers le programme d'accès universel et gratuit à la naloxone communautaire, les services de réduction des méfaits (p. ex., distribution de matériel stérile de consommation) et d'autres services et soins de santé disponibles devraient être offertes systématiquement dans le cadre des soins de base des TUO.	**Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2021]** s. o. **Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés** • Le comité de révision des lignes directrices de l'ICRAS recommande fortement d'inclure les services de réduction des méfaits, comme les programmes de naloxone à emporter, la distribution de matériel stérile de consommation ou d'injection ainsi que les services de consommation ou d'injection supervisées, dans le continuum des soins et services pour les TUO. Cette recommandation s'arrime aux données probantes bien établies et de plus en plus nombreuses selon lesquelles les services de réduction des méfaits diminuent efficacement la transmission du VIH et du VHC et les décès par surdose, et servent de levier important pour obtenir d'autres renseignements et soins [Bruneau *et al.*, 2018a]. • Le CMQ-OIIQ-OPQ souligne qu'offrir un traitement selon une approche de réduction des méfaits consiste à atténuer les conséquences négatives liées à l'usage de drogues plutôt qu'à éliminer le comportement à tout prix [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020].	**Informations contextuelles** s. o. **Savoir expérientiel des membres du comité consultatif** Concernant la réduction des méfaits, les membres du comité consultatif mentionnent qu'il serait opportun d'insérer des hyperliens menant à des pages Web sur : • la réduction des méfaits; • l'endroit où se procurer les services de réduction des méfaits (p. ex. distribution de matériel stérile de consommation); • ce qu'il faut faire en cas de surdose; • l'enseignement concernant la trousse de naloxone comme antidote pour les personnes avec un TAO et même toutes les personnes prenant un opioïde, et l'endroit pour se procurer cette trousse.
Le sevrage sans TAO devrait être évité comme proposition de prise en charge du TUO, car cette méthode est associée à un taux élevé de rechute (allant jusqu'à 89 %), à un risque accru de surdose et à un taux de transmission des ITSS plus élevé. Si la personne insiste pour faire un sevrage, un TAO devrait d'abord être amorcé (si ce n'est pas déjà fait). Cette personne serait ensuite sevrée progressivement sur une	**Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2021]** s. o. **Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés** • Le sevrage direct ou médicalement supervisé à court terme des opioïdes chez une personne avec un TUO devrait être évité en raison des taux élevés de rechute, d'infection au VIH et à l'hépatite C, et de surdose [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020; SAMHSA, 2020; Bruneau *et al.*, 2018a]. • Les essais cliniques indiquent des taux de rechute	**Informations contextuelles** s. o. **Savoir expérientiel des membres du comité consultatif** • Le sevrage devrait être évité. • Si la personne insiste pour faire un sevrage, un TAO devrait d'abord être amorcé (si ce n'est pas déjà fait). Cette personne serait ensuite sevrée progressivement sur une période d'au moins 1 à 2 mois, et suivie pendant et après le sevrage pour réintroduire au besoin un TAO en cas de rechute imminente ou avérée.

Recommandations	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Informations contextuelles et savoirs expérientiels
période d'au moins 1 à 2 mois, et suivie pendant et après le sevrage pour réintroduire au besoin un TAO en cas de rechute imminente ou avérée.	variant entre 53,1 et 66,7 % après un mois et de 61,1 à 89,2 % dans les six mois suivant le sevrage au moyen d'une diminution progressive de la dose de méthadone [Bruneau *et al.*, 2018a]. • Si une personne préfère le sevrage, elle devrait se voir offrir systématiquement un traitement psychosocial [SAMHSA, 2020] et devrait préférablement passer par un TAO puis le réduire sur une période de plus d'un mois [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020; SAMHSA, 2020; Bruneau *et al.*, 2018a; Wright *et al.*, 2016; ASAM, 2015].	
Le sevrage ne devrait pas être l'option utilisée pour la femme enceinte.	**Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2021]** s. o. **Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés** L'ICRAS et le CMQ-OIIQ-OPQ soutiennent : • que l'alternance de sevrages et de surdosages ainsi que les risques associés à la dépendance aux opioïdes sont néfastes pour l'issue de la grossesse; • que non traitée, la consommation d'opioïdes est lourde de conséquences pour l'enfant à naître. Certains risques sont accrus, notamment : l'avortement spontané, la mort in utero, l'accouchement prématuré, un retard de croissance intra-utérin, un faible poids à la naissance et le syndrome de sevrage néonatal pour le nouveau-né; • qu'il est urgent de diriger la femme enceinte vers un professionnel de la santé habilité à instaurer et à prendre en charge le TAO [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020; Bruneau *et al.*, 2018a]; • que l'usage de la méthadone ou de la buprénorphine est recommandé pour le traitement du TUO pendant la grossesse, qu'il élimine ou diminue significativement la consommation illicite d'opioïdes et qu'il cause peu d'effets indésirables pour le fœtus comparativement à la prise en charge rapide du sevrage et au fait de ne pas traiter le TUO [SAMHSA, 2020; Bruneau *et al.*, 2018a].	**Informations contextuelles** s. o. **Savoir expérientiel des membres du comité consultatif** Le sevrage ne devrait pas être l'option utilisée pour la femme enceinte en raison des risques importants pour le fœtus.

Recommandations	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Informations contextuelles et savoirs expérientiels
Pour les personnes présentant des syndromes douloureux chroniques et un TUO concomitant : • un TAO devrait être envisagé en première intention si le TUO n'est pas traité; • les traitements usuels non opioïdes, incluant les mesures non pharmacologiques, doivent être essayés lorsqu'ils sont indiqués (p. ex., acétaminophène, AINS, infiltration, gabapentinoïdes).	**Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2021]** Le taux de rétention chez les personnes souffrant de douleurs chroniques concomitantes est similaire avec des doses comprises entre 8 et 16 mg/jour de buprénorphine comparé à celui de la méthadone [INESSS, 2021]. **Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés** • Les agonistes opioïdes, en se liant aux récepteurs opioïdes de type mu (*μ*) et en les activant, peuvent soulager la douleur et c'est pourquoi ces molécules sont parfois utilisées chez les personnes qui souffrent de douleurs chroniques. • La méthadone est d'ailleurs approuvée au Canada pour la gestion de la douleur [Bruneau *et al.*, 2018a].	**Informations contextuelles** s. o. **Savoir expérientiel des membres du comité consultatif** • Pour les personnes présentant des syndromes douloureux chroniques et un TUO concomitant, les TAO doivent être envisagés en premier lieu si elles ne sont pas déjà traitées et les traitements usuels non opioïdes (p. ex., acétaminophène, AINS, infiltration, gabapentinoïdes), incluant les mesures non pharmacologiques, doivent être essayés. • En pratique, la buprénorphine est aussi utilisée dans ce contexte, mais son potentiel pour atténuer la douleur est plus limité en raison de son activation seulement partielle des récepteurs opioïdes.
La consultation d'un collègue expérimenté devrait être considérée dans toutes situations pour lesquelles le professionnel se sent moins à l'aise et notamment les suivantes : • l'induction d'un TAO et la gestion des transitions entre deux TAO; • l'accompagnement d'un sevrage progressif des opioïdes, avec ou sans TAO;la prise en charge des personnes de moins de 18 ans et des femmes enceintes; • lorsque les formes de buprénorphine à libération prolongée (par injection ou sous forme d'implants) sont considérées chez les personnes traitées par la buprénorphine-naloxone sublinguale à une dose stabilisée.	**Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2021]** s. o. **Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés** • La méthadone s'accumule dans l'organisme et les effets du médicament peuvent augmenter avec le temps même si la dose n'est pas augmentée, la stabilisation de la dose, étant très variable, s'atteint entre 3 et 9 jours [Santé Canada, 2002]. • Il est conseillé aux cliniciens moins expérimentés, dans la gestion des transitions entre les deux traitements, de consulter un spécialiste en médecine des toxicomanies avant de commencer le processus [Bruneau *et al.*, 2018a]. • L'induction de la méthadone doit être gérée uniquement par des médecins expérimentés [Farmer *et al.*, 2015]. • Le CMQ-OIIQ-OPQ souligne que, chez les moins de 18 ans, l'opinion d'un professionnel expérimenté en TUO est souhaitable avant d'amorcer un TAO, notamment pour les adolescents [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020].	**Informations contextuelles** s. o. **Perspective des usagers :** • La consultation des usagers a fait ressortir que, pour certains d'entre eux, la possibilité de ressentir des symptômes de sevrage lors de l'induction du traitement à la buprénorphine-naloxone faisait apparaître des sentiments de peur et même de terreur. **Savoir expérientiel des membres du comité consultatif** • Les professionnels faisant face à des situations pour lesquelles ils sont moins à l'aise devraient envisager la possibilité de consulter un collègue expérimenté ou d'avoir recours au mentorat d'experts par l'intermédiaire du CHUM, du CRAN ou des CRD régionaux. • En raison de la complexité de l'induction de la buprénorphine-naloxone et du risque de sevrage

Recommandations	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Informations contextuelles et savoirs expérientiels
		provoqué, les cliniciens moins expérimentés devraient consulter un collègue expérimenté pour l'induction d'un TAO et la gestion des transitions entre deux TAO. • En raison du risque de surdose plus important dès les premiers jours, voire les premières semaines de traitement, le titrage de la méthadone doit se faire le plus graduellement possible et il est conseillé aux cliniciens moins expérimentés de consulter un collègue expérimenté pour l'induction d'un TAO et la gestion des transitions entre deux TAO. • Il est possible d'envisager les formes de buprénorphine par injection pour les personnes stabilisées à 8-24 mg et sous forme d'implants pour celles stabilisées à 2-8 mg et les cliniciens moins expérimentés devraient consulter un collègue expérimenté.
Compte tenu des risques de décès par surdosage d'opioïdes, une trousse de naloxone doit être offerte à toute personne qui prend des opioïdes. Autant que possible, les familles et les proches devraient être invités à se procurer une trousse de naloxone et à participer à des sessions de formation sur son usage.	**Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2021]** s. o. **Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés** • Il faudrait donner aux patients et aux familles des trousses de naloxone, les former sur la prévention des surdoses et les soins à prodiguer lorsqu'il y a surdose, la distribution de matériel stérile de consommation ou d'injection ainsi que les services de consommation ou d'injection supervisées, dans le continuum des soins et services pour les TUO [Bruneau *et al.*, 2018a]. • Des données probantes bien établies et de plus en plus nombreuses démontrent que les services de réduction des méfaits diminuent efficacement la transmission du VIH et du VHC et les décès par surdose, et servent de levier important pour obtenir d'autres renseignements et soins [Bruneau *et al.*, 2018a].	**Informations contextuelles** s. o. **Savoir expérientiel des membres du comité consultatif** • Il est pertinent de traiter le volet de prévention des surdoses. • Il serait opportun d'offrir une trousse de naloxone à toute personne qui prend des opioïdes.

Recommandations	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Informations contextuelles et savoirs expérientiels
On doit évaluer à chaque visite la condition de la personne dans son ensemble et vérifier comment elle se sent : • l'efficacité du dosage, c'est-à-dire la durée des effets pendant au moins 24 heures, doit être évaluée en vérifiant que la personne ne ressent pas de « craving » et qu'elle ne présente pas de symptômes de sevrage; • la consommation de substances psychoactives autres et l'assiduité dans la prise du TAO doivent être vérifiées, en faisant attention de formuler des questions qui n'apparaissent pas punitives et en restant à l'affût d'un déplacement de dépendance; • si la personne demeure incapable d'atteindre ses objectifs ou continue d'être inconfortable malgré le traitement ajusté de façon optimale, ou si les effets indésirables sont trop importants, il pourrait être pertinent de consulter un collègue expérimenté pour discuter des options à considérer; • la présence de symptômes ou de signes d'intoxication aux opioïdes doit être évaluée et la prise de méthadone ou de buprénorphine-naloxone doit être suivie; • d'autres signes d'intoxication doivent être vérifiés : odeur d'alcool, symptômes d'usage de substances psychoactives	**Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2021]** s. o. **Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés** • Pour la sécurité de la personne, les signes et symptômes d'intoxication et le suivi de la prise de méthadone ou de buprénorphine-naloxone doivent être évalués à chaque visite par les signes d'intoxication aux opioïdes, l'odeur d'alcool et les signes d'intoxication aux benzodiazépines (somnolence, difficulté d'élocution, xérostomie, confusion) [INSPQ, 2018a]. • Les visites hebdomadaires devraient poursuivre les objectifs suivants : évaluer les besoins et les défis cliniques des personnes, leur état fonctionnel (par exemple, à la maison, au travail, à l'école), l'efficacité des médicaments et les effets secondaires, évaluer et surveiller les stratégies d'adaptation au stress et les déclencheurs potentiels du retour à la consommation de substances et assurer le suivi de toutes les références effectuées, telles que des conseils complémentaires, des groupes de soutien au rétablissement ou d'autres services psychosociaux [SAMHSA, 2020].	**Informations contextuelles** s. o. **Savoir expérientiel des membres du comité consultatif** • On doit évaluer à chaque visite la condition de la personne dans son ensemble et vérifier comment elle se sent. Il faut également établir des barèmes pour l'évaluation de l'efficacité du dosage de la TAO. • Pour être efficace, l'effet du TAO devrait durer au moins 24 heures et la personne ne devrait pas ressentir d'envie impérieuse de consommer (« craving ») ni présenter de symptômes de sevrage.

Recommandations	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Informations contextuelles et savoirs expérientiels
(somnolence, difficulté d'élocution, xérostomie, confusion);		
• un ECG pour le suivi de l'intervalle QTc devrait être fait lorsque possible et lorsque le TAO est la méthadone, sans en faire une barrière au traitement;	**Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2021]** s. o. **Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés** • La méthadone présente un potentiel élevé d'interactions *médicamenteuses avec bon nombre de médicaments communs (comme les antibiotiques, les antidépresseurs, les antirétroviraux) notamment les interactions sur le cytochrome P 450-3A4 et les interactions pharmacodynamiques comme avec les dépresseurs du SNC comme l'alcool, les benzodiazépines, le GHB et les autres opiacés, qui peuvent provoquer un surdosage. Plus particulièrement, la méthadone peut prolonger l'intervalle QT corrigé (QTc) de manière considérable sur le plan clinique, surtout à des doses supérieures à 100 mg/jour. En raison de cet effet de prolongation de l'intervalle QTc, la méthadone peut augmenter le risque de torsades de pointes, un type d'arythmie cardiaque rare, mais potentiellement mortel* [Bruneau *et al.*, 2018a].	**Informations contextuelles** s. o. **Savoir expérientiel des membres du comité consultatif** • En raison du risque de prolongation de l'intervalle QTc avec la méthadone, et considérant qu'il n'est parfois pas possible d'effectuer un ECG avant de commencer le traitement et qu'il doit aussi être ponctuellement refait, les membres sont d'avis qu'il faut rappeler en suivi qu'un ECG pour le suivi de l'intervalle QTc devrait être effectué lorsque possible, et ce, toujours sans en faire une barrière au traitement.
• un suivi psychosocial devrait être offert, lorsque cela est applicable.	**Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2021]** s. o. **Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés** • Il est important de proposer systématiquement des traitements et interventions psychosociaux et d'accompagnement [SAMHSA, 2020; Korownyk *et al.*, 2019; Bruneau *et al.*, 2018a; Wright *et al*., 2016; ASAM, 2015; Farmer *et al.*, 2015], sans qu'ils soient perçus comme conditionnels ou obligatoires pour l'accès au TAO (recommandation moyenne, élevée) [Bruneau *et al.*, 2018a].	**Informations contextuelles** s. o. **Savoir expérientiel des membres du comité consultatif** Au Québec, les professionnels peuvent se référer à leur centre de réadaptation en dépendance (CRD) régional pour des interventions psychosociales et d'accompagnement (http://www.cran.qc.ca/fr/opioides/liens-utiles/ressources-en-traitement).

Recommandations	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Informations contextuelles et savoirs expérientiels
	• Les meilleurs résultats sont issus d'une approche multidisciplinaire [Wright *et al.*, 2016] qui respecte les domaines de compétence de chacun pour favoriser la continuité de soins [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020].	
Les mesures suivantes devraient être offertes, lorsqu'elles sont applicables, sans rendre le tout obligatoire pour la continuité du TAO : prise en charge des comorbidités, dépistage et traitement d'ITSS, contraception et test de grossesse, vaccination, matériel essentiel de réduction des méfaits, gestion de la polyconsommation, évaluation et prise en charge de la santé mentale.	**Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2021]** s. o. **Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés** Les visites hebdomadaires devraient poursuivre les objectifs suivants : évaluer les besoins et les défis cliniques des personnes, leur état fonctionnel (par exemple, à la maison, au travail, à l'école), l'efficacité des médicaments et les effets secondaires, évaluer et surveiller les stratégies d'adaptation au stress et les déclencheurs potentiels du retour à la consommation de substances et assurer le suivi de toutes les références effectuées, telles que des conseils complémentaires, des groupes de soutien au rétablissement ou d'autres services psychosociaux [SAMHSA, 2020].	**Informations contextuelles** Le panier minimal de services proposé dans le *Guide québécois d'amélioration des pratiques sur la prise en charge du trouble lié à l'utilisation des opioïdes (TUO)* de l'Institut universitaire sur les dépendances du CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal inclut les mesures suivantes : prise en charge des comorbidités, dépistage et traitement d'ITSS (conformément au document du MSSS, *ITSS à rechercher selon les facteurs de risque décelés – Intervention préventive relative aux ITSS*), contraception et test de grossesse, vaccination (conformément aux recommandations du PIC), matériel essentiel de réduction des méfaits, gestion de la polyconsommation, évaluation et prise en charge de la santé mentale [IUD, 2020b]. **Savoir expérientiel des membres du comité consultatif** Les mesures suivantes devraient être offertes, lorsqu'elles sont applicables, et sans rendre le tout obligatoire pour la continuité du TAO : prise en charge des comorbidités, dépistage et traitement d'ITSS (conformément au document du MSSS, *ITSS à rechercher selon les facteurs de risque décelés – Intervention préventive relative aux ITSS*), contraception et test de grossesse, vaccination (conformément aux recommandations du PIC), matériel essentiel de réduction des méfaits, gestion de la polyconsommation, évaluation et prise en charge de la santé mentale.

Recommandations	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Informations contextuelles et savoirs expérientiels
La continuité de la prise du TAO est primordiale afin d'éviter le sevrage et les rechutes. Lors de chaque visite, notamment lors des périodes de transition (p. ex., congé de l'hôpital, sortie de prison), le clinicien devrait s'assurer que la personne : • a une ordonnance valide et un rendez-vous de suivi, • sera en mesure de se procurer ses médicaments (invalidité de l'ordonnance après 3 jours de retard, accessibilité de la pharmacie, validation de l'ordonnance possible auprès du prescripteur si besoin, communication entre les équipes traitantes possible, couverture d'assurance).	**Données scientifiques issues des RS [INESSS, 2021]** s. o. **Recommandations de bonne pratique clinique issues des GPC, des monographies ou des ouvrages spécialisés** Le CMQ-OIIQ-OPQ encadre légalement la pratique relative aux situations particulières présentant un risque de rupture dans la continuité des soins : • *Au moment du départ, le prescripteur du milieu carcéral doit :* o *Communiquer verbalement avec le pharmacien qui offrira les services à la pharmacie choisie par le patient. Il l'avise du nom du patient, de la dose prescrite et du plan de traitement. Il lui fait parvenir le formulaire d'alliance thérapeutique et le formulaire de consentement aux échanges entre les professionnels impliqués, s'il y a lieu* [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020]. • *Au congé hospitalier, une communication entre l'équipe traitante de l'hôpital et celle du patient dans la communauté est nécessaire. Une vérification de la validité de l'ordonnance devra être faite par le prescripteur et le pharmacien afin d'éviter une interruption non souhaitée de la thérapie. Cette période critique exige une vigilance accrue des soignants, afin de veiller à la poursuite du traitement et à la continuité des soins et des services* [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020].	**Informations contextuelles** s. o. **Savoir expérientiel des membres du comité consultatif** • Les membres du comité consultatif ont manifesté leur préoccupation concernant les risques d'interruption de traitement inhérents à certains problèmes organisationnels de la trajectoire de soins québécoise, qui sont ignorés ou oubliés par les cliniciens, qui peuvent avoir un impact majeur pour les personnes (interruption du traitement temporaire, sevrage et rechutes) et qui pourraient être évités facilement par une prise de conscience des facteurs de rupture de soins les plus communs. • Parmi ces facteurs, comme les TAO sont soumis à un encadrement légal strict, tout problème avec l'ordonnance risque d'empêcher le pharmacien de donner la médication. o Les intervenants devraient s'assurer que la personne a une ordonnance valide, et ce, particulièrement lors des périodes de transition (p. ex., congé de l'hôpital, sortie de prison). o Le professionnel doit être conscient des contraintes que la situation particulière de cette personne lui confère. Elle ne sera peut-être pas en mesure de se déplacer pour réussir à obtenir son médicament dans les heures d'ouverture de la pharmacie. Et si elle y parvient, s'il y a un problème avec la prescription, le pharmacien sera-t-il en mesure de rejoindre le prescripteur pour la validation? o Pour minimiser les erreurs dans le format légal de la prescription, il faudrait rendre disponible un exemple d'ordonnance valide

Recommandations	Données scientifiques et de bonne pratique clinique	Informations contextuelles et savoirs expérientiels
		sous forme de lien utile. L'INSPQ et l'Institut universitaire sur les dépendances (IUD) du CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal proposent d'ailleurs des modèles en ce sens pour les professionnels québécois [IUD, 2020b; INSPQ, 2018a].

CONCLUSION

La réalisation de ce GUO sur les agonistes opioïdes oraux et de l'*Aide-mémoire : discussion avec l'usager* repose sur les meilleures données scientifiques disponibles provenant d'une RS d'études primaires [INESSS, 2021], d'une consultation sur la perspective des usagers ainsi que sur des recommandations de bonne pratique clinique et des analyses pharmacoéconomiques qui ont été bonifiées par des informations contextuelles et par le savoir expérientiel de différents experts et cliniciens québécois. Au terme d'une analyse impliquant l'intégration des données provenant de ces différentes sources, plusieurs recommandations ont été élaborées dans le but de mieux soutenir les cliniciens québécois de première ligne dans leurs décisions relatives au traitement du trouble lié à l'usage des opioïdes. Les recommandations ainsi élaborées permettent de tenir compte des plus récents changements susceptibles d'influencer la pratique québécoise quant à l'utilisation des TAO, notamment la publication des nouvelles lignes directrices du CMQ-OIIQ-OPQ et de l'ICRAS, les changements dans les modalités de remboursement de la buprénorphine-naloxone par le RPAM ainsi que l'abolition de l'obligation pour les prescripteurs d'obtenir une exemption du gouvernement fédéral pour prescrire la méthadone, peu importe son indication.

Les recommandations mettent globalement l'accent sur la clarification des principaux éléments à considérer lors de l'évaluation clinique, notamment pour favoriser la reconnaissance précoce du mésusage des opioïdes pouvant évoluer vers un TUO, ainsi que sur le choix du TAO, la buprénorphine-naloxone constituant l'option de premier choix en raison de son profil plus sécuritaire. De plus, le GUO permet de préciser certains éléments qui peuvent susciter des inconforts par rapport à la prise en charge des personnes présentant un TUO pour les professionnels de la santé qui travaillent en première ligne, notamment en ce qui concerne l'induction d'un TAO, les risques qui y sont associés et les façons de les limiter. Également, l'*Aide-mémoire : discussion avec l'usager*, qui intègre la perspective des usagers consultés au cours de ce projet, vient soutenir le professionnel dans sa communication avec la personne au moment du choix de son traitement. Par conséquent, le GUO des agonistes opioïdes oraux ainsi que l'*Aide-mémoire : discussion avec l'usager* pourront orienter et soutenir adéquatement la pratique des professionnels de la santé, contribuer à optimiser l'usage des agonistes opioïdes oraux chez les personnes présentant un TUO et ultimement contribuer à une augmentation de la prise en charge de ces clientèles par la première ligne.

RÉFÉRENCES

American Psychiatric Association (APA). Troubles liés aux opiacés. Dans : DSM-5 Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux Trad. de la 5e éd. américaine de : DSM-5 Diagnostic and statistical manual of mental health disorders. Issy-les-Moulineaux, France : Elsevier Masson; 2015 : 701-12. Disponible à : https://psyclinicfes.files.wordpress.com/2020/03/dsm-5-manuel-diagnostique-et-statistique-des-troubles-mentaux.pdf.

American Society of Addiction Medicine (ASAM). The ASAM National Practice Guideline for the use of medications in the treatment of addiction involving opioid use. Chevy Chase, MD : ASAM; 2015. Disponible à : https://www.asam.org/docs/default-source/practice-support/guidelines-and-consensus-docs/asam-national-practice-guideline-supplement.pdf.

Association des pharmaciens du Canada (APhC). Suboxone® (*buprénorphine, chlorhydrate de—naloxone, chlorhydrate de*) – Monographie de l'APhC. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques, version en ligne (e.CPS). Ottawa, ON : APhC; 2019a. Disponible à : https://www.e-therapeutics.ca/search?lang=fr.

Association des pharmaciens du Canada (APhC). Metadol-D[MD] (*méthadone, chlorhydrate de*) – Monographie de l'APhC. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques, version en ligne (e-CPS). Ottawa, ON : APhC; 2019b. Disponible à : https://www.e-therapeutics.ca/search?lang=fr.

Association des pharmaciens du Canada (APhC). Methadose[MC] (*méthadone, chlorhydrate de*) – Monographie de l'APhC. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques, version en ligne (e-CPS). Ottawa, ON : APhC; 2019c. Disponible à : https://www.e-therapeutics.ca/search?lang=fr.

BGP Pharma. Monographie de produit : Kadian® - pentahydrate de sulfate de morphine. Analgésique opioïde. Etobicoke, ON : BGP Pharma ULC; 2015. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00044470.PDF.

Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ 2010;182(18):E839-42.

Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, Poulin G, Selby P, Fischer B, et al. Lignes directrices nationales l'Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances sur la prise en charge clinique du trouble lié à l'usage d'opioïdes. Ottawa, ON : Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances (ICRAS), Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC); 2018a. Disponible à : http://www.cmaj.ca/content/cmaj/suppl/2018/02/27/190.9.E247.DC1/170958-guide-1-at.pdf.

Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, Poulin G, Selby P, Fischer B, et al. Management of opioid use disorders: A national clinical practice guideline. CMAJ 2018b;190(9):E247-57.

Busse J. Recommandations canadiennes 2017 sur l'utilisation des opioïdes pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse. Hamilton, ON : National Pain Centre, McMaster University; 2017. Disponible à : https://web.archive.org/web/20180501001109/http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/documents/FRENCH%20guideline.pdf.

Centre canadien sur les dépendances et l'usage de substances/Canadian Centre on Substance Use and Addiction (CCDUS-CCSA). Opioïdes d'ordonnance. Ottawa, ON : CCDUS-CCSA; 2017. Disponible à : https://www.ccsa.ca/sites/default/files/2019-04/CCSA-Canadian-Drug-Summary-Prescription-Opioids-2017-fr.pdf.

Champagne F, Contandriopoulos A-P, Ste-Marie G, Chartrand É. L'accessibilité aux services de santé et aux services sociaux au Québec – Portrait de la situation. Montréal, Qc : École de santé publique (ESPUM) et Institut de recherche en santé publique (IRSPUM), Université de Montréal; 2018. Disponible à : http://www.irspum.umontreal.ca/Portals/0/Atlas_accessibilite%CC%81(reduit).pdf.

Collège des médecins du Québec (CMQ), Ordre des infirmières et infirmiers du Québec (OIIQ) et Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ) (CMQ-OIIQ-OPQ). Le traitement du trouble lié à l'utilisation d'opioïdes (TUO). Version temporaire comprenant les mesures d'exception autorisées par Santé Canada en lien avec la pandémie de la COVID-19. Montréal, Qc : CMQ; 2020. Disponible à : http://www.cmq.org/publications-pdf/p-1-2020-03-20-fr-le-traitement-du-trouble-lie-a-l-utilisation-d-opioides-tuo.pdf.

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 : CMQ et OPQ; 2009. Disponible à : http://www.cran.qc.ca/sites/default/files/documents/lignes_directrices_buprenorphine_qc_0.pdf.

Denzin NK et Lincoln YS. Handbook of qualitive research. 2e éd. Thousand Oaks, CA : Sage; 2000.

Farmer CM, Lindsay D, Williams J, Ayers A, Schuster J, et al. Practice guidance for buprenorphine for the treatment of opioid use disorders: Results of an expert panel process. Subst Abuse 2015;36(2):209-16.

Ferreira E, Martin B, Morin C. Grossesse et allaitement : guide thérapeutique. 2e éd. Montréal, Qc : Éditions du CHU Sainte-Justine; 2013.

Furlan AD, Reardon R, Weppler C. Opioids for chronic noncancer pain: A new Canadian practice guideline. CMAJ 2010;182(9):923-30.

Germain V. Induction de buprénorphine/naloxone (Suboxone) par microdosage. Québec, Qc : Centre de réadaptation en dépendance de Québec (CRDQ); 2019. Disponible à : https://liferay6.cess-labs.com/documents/69080/9296559/11-1+Induction+de+bupr%C3%A9norphine+par+microdosage+-+Pr%C3%A9sentation+des+outils+-+Dre+Violaine+Germain.

Gouvernement du Canada. Opioïdes et crise des opioïdes – Obtenez les faits [site Web]. Ottawa, ON : 2019a. Disponible à : https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/dependance-aux-drogues/consommation-problematique-medicaments-ordonnance/opioides/obtenez-les-faits.html (consulté le 26 juillet 2019).

Gouvernement du Canada. Faits saillants de la première phase de l'étude nationale sur les décès par surdose liée aux opioïdes et aux autres drogues : observations des coroners et des médecins légistes [site Web]. Ottawa, ON : 2019b. Disponible à : https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/faits-saillants-premiere-phase-etude-nationale-deces-surdose-liee-opioides-substances-illegales.html (consulté le 26 juillet 2019).

Goyer M-È, Boulanger A, Guillotte E, Thommeret-Carrière A-S, Habel C, Ouellet-Plamondon C, et al. Le bon usage des opioïdes. Le Médecin du Québec 2016;51(11):17-49.

Hämmig R, Kemter A, Strasser J, von Bardeleben U, Gugger B, Walter M, et al. Use of microdoses for induction of buprenorphine treatment with overlapping full opioid agonist use: The Bernese method. Subst Abuse Rehabil 2016;7:99-105.

Hser YI, Mooney LJ, Saxon AJ, Miotto K, Bell DS, Huang D. Chronic pain among patients with opioid use disorder: Results from electronic health records data. J Subst Abuse Treat 2017;77:26-30.

Indivior UK Limited. Monographie de produit : SUBOXONE®. Agoniste opioïde partiel et antagoniste opioïde. Slough, Royaume-Uni : Indivior UK Limited; 2019. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00049694.PDF.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Efficacité et innocuité de la buprénorphine et de la méthadone dans le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes. État de connaissances rédigé par Émilie Viel. Québec, Qc : INESSS; 2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications.html.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Suboxone^{MC} – Trouble lié à l'usage d'opioïdes (Forme : Film). Avis transmis au ministre en décembre 2020. Québec, Qc : INESSS; 2020. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Janvier_2021/Suboxone_2020_12.pdf.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Portrait de l'usage des opioïdes chez les personnes couvertes par le régime public d'assurance médicaments du Québec. Rapport rédigé par Jean-Marc Daigle et Éric Tremblay. Québec, Qc : INESSS; 2018. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_Portrait_Opio%C3%AFdes.pdf.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Suboxone[MC] – Traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes. Québec, Qc : INESSS; 2017. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2017/Suboxone_2017_06.pdf.

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Décès reliés à une intoxication suspectée aux opioïdes ou autres drogues au Québec [site Web]. Québec, Qc : INSPQ; 2019a. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/substances-psychoactives/opioides/surdose/deces-intoxication/intoxication-suspectee (consulté le 26 juillet 2019).

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Lignes directrices nationales de l'Initiative canadienne de recherche en abus de substances (ICRAS) sur la prise en charge clinique du trouble lié à l'usage d'opioïdes [site Web]. Québec, Qc : INSPQ; 2019b. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/espace-itss/lignes-directrices-nationales-de-l-initiative-canadienne-de-recherche-en-abus-de-substances-icras-sur-la-prise-en-charge-clinique-du-trouble-lie-l-usage-d-opioides.

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Surveillance des maladies infectieuses chez les utilisateurs de drogue par injection. Québec, Qc : INSPQ; 2018b. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2400_surveillance_maladies_infectieuses_utilisateurs_drogue_injection.pdf.

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Traitement du trouble lié à l'utilisation d'opioïdes : une approche de collaboration interdisciplinaire [site Web]. Formation INSPQ. Québec, Qc : INSPQ; 2018a. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/formation/institut/itss/traitement-des-troubles-lies-a-l-usage-d-opioides.

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). L'approche de réduction des méfaits [site Web]. Québec, Qc : INSPQ; 2012. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/espace-itss/l-approche-de-reduction-des-mefaits.

Institut universitaire sur les dépendances du CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal (IUD). La pharmacothérapie de remplacement des substances psychoactives dans le contexte de pandémie de COVID-19 au Québec – Guide clinique à l'intention des prescripteurs. Montréal, Qc : IUD; 2020a. Disponible à : http://dependanceitinerance.ca/dependance/la-pharmacotherapie-de-remplacement/.

Institut universitaire sur les dépendances du CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal (IUD). Guide québécois d'amélioration des pratiques sur la prise en charge du trouble lié à l'utilisation des opioïdes (TUO). Montréal, Qc : IUD; 2020b. Disponible à : http://dependanceitinerance.ca/dependance/guide-tuo/.

Kampman K et Jarvis M. American Society of Addiction Medicine (ASAM) National Practice Guideline for the use of medications in the treatment of addiction involving opioid use. J Addict Med 2015;9(5):358-67.

Korownyk C, Perry D, Ton J, Kolber MR, Garrison S, Thomas B, et al. Prise en charge du trouble de consommation d'opioïdes en première ligne – Lignes directrices simplifiées de PEER. Can Fam Physician 2019;65(5):e173-84.

Majid U et Loshak H. Opioids agonist treatments for opioid use disorders: A rapid qualitative review. Rapid Response Report. Ottawa, ON : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2019. Disponible à : https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2019/RC1100%20Buprenorphine%20for%20OUD%20Final.pdf.

Marchand DK, Young C, Loshak H. Buprenorphine for opioid use disorders: A review of comparative clinical effectiveness, safety, cost-effectiveness, and guidelines. Rapid Response Report. Ottawa, ON : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2019. Disponible à : https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2019/RC1092%20Buprenorphine%20for%20OUD%20Final.pdf.

Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Protocole d'immunisation du Québec (PIQ) [site Web]. Québec, Qc : MSSS; 2020. Disponible à : https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/protocole-d-immunisation-du-quebec-piq/ (consulté le 15 septembre 2020).

Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Guide québécois de dépistage – Infections transmissibles sexuellement et par le sang. Mise à jour 2019. Québec, Qc : MSSS; 2019a. Disponible à : https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2019/19-308-13W.pdf.

Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). ITSS à rechercher selon les facteurs de risque décelés – Intervention préventive relative aux ITSS. Québec, Qc : MSSS; 2019b. Disponible à : https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000098/.

Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Stratégie nationale 2018-2020 pour prévenir les surdoses d'opioïdes et y répondre. Québec, Qc : MSSS; 2018. Disponible à : http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2018/18-233-04W.pdf.

Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Guide d'intervention – La tuberculose. Québec, Qc : MSSS; 2017. Disponible à : https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2017/17-271-05W.pdf.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. BMJ 2009;339:b2535.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence. Technology appraisal guidance [TA114]. Londres, Angleterre : NICE; 2007. Disponible à : https://www.nice.org.uk/guidance/ta114.

Organisation mondiale de la Santé (OMS). Syndrome de sevrage [site Web]. Genève, Suisse : OMS; 2013a. Disponible à : https://www.who.int/substance_abuse/terminology/withdrawal/fr/ (consulté le 31 juillet 2019).

Organisation mondiale de la Santé (OMS). Syndrome de dépendance [site Web]. Genève, Suisse : OMS; 2013b. Disponible à : https://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition1/fr/ (consulté le 31 juillet 2019).

Perreault M et Archambault L. Requis de services en matière de traitement des troubles liés à l'usage d'opioïdes sur l'île de Montréal. Montréal, Qc : Centre de recherche et d'aide pour narcomanes (CRAN); 2017. Disponible à : http://cran.qc.ca/sites/default/files/documents/requis_de_service_rapport_final.pdf.

Randhawa PA, Brar R, Nolan S. Buprenorphine-naloxone "microdosing": An alternative induction approach for the treatment of opioid use disorder in the wake of North America's increasingly potent illicit drug market. CMAJ 2020;192(3):E73.

Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Liste des médicaments – 30 septembre 2020. Québec, Qc : RAMQ; 2020. Disponible à : https://www.ramq.gouv.qc.ca/sites/default/files/documents/liste-med-2020-09-30-fr.pdf.

Roy É, Côté RJ, Hamel D, Dubé PA, Langlois E, Labesse ME, et al. Opioids prescribing practices and training needs of Québec family physicians for chronic noncancer pain. Pain Res Manag 2017;2017:1365910.

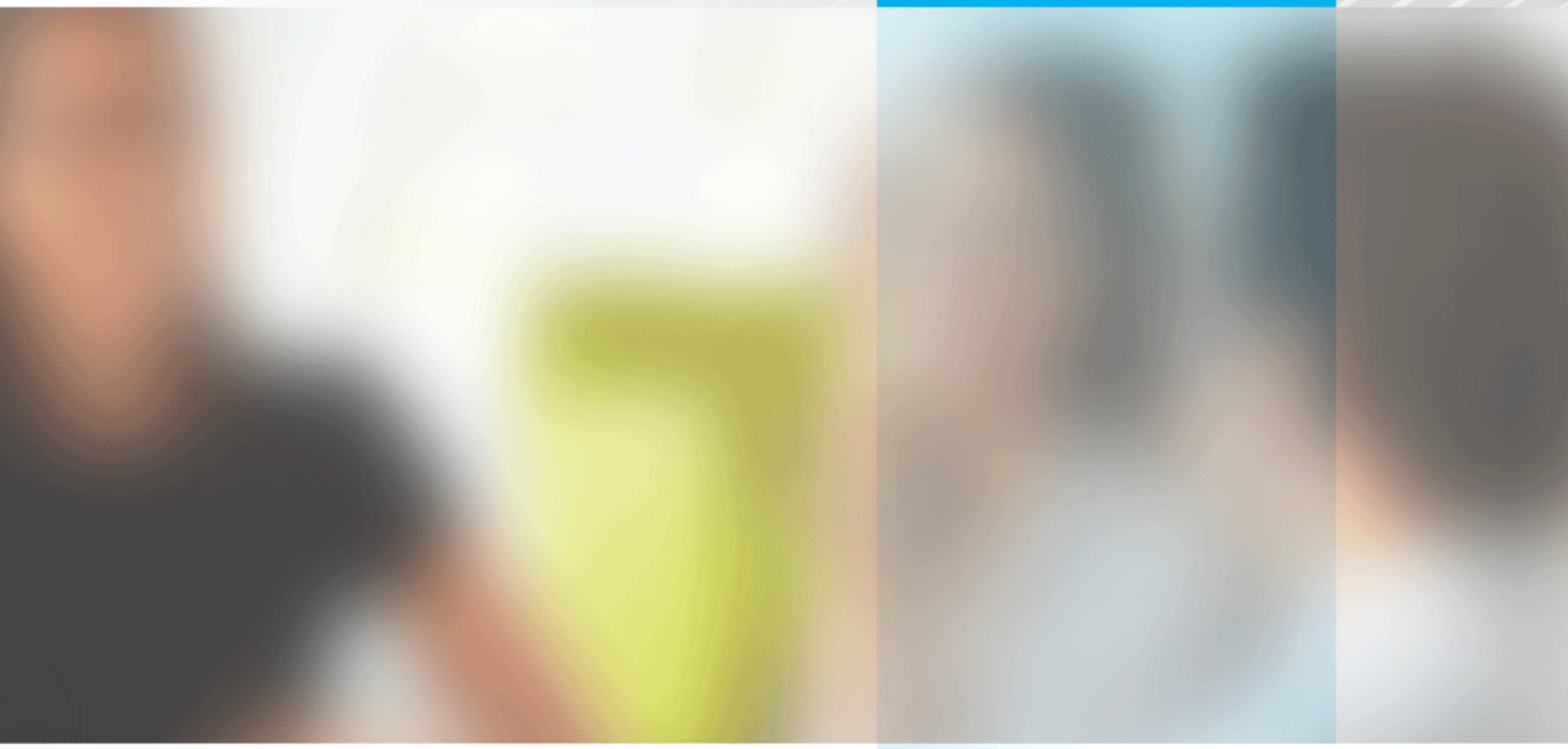
Santé Canada. Meilleures pratiques – Traitement d'entretien à la méthadone. Ottawa, ON : Santé Canada; 2002. Disponible à : https://www.securitepublique.gc.ca/lbrr/archives/cn000029306890-fra.pdf.

Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). Medications for opioid use disorder – For healthcare and addiction professionals, policymakers, patients, and families. Treatment Improvement Protocol TIP 63. Rockville, MD : SAMHSA; 2020. Disponible à : https://store.samhsa.gov/sites/default/files/SAMHSA_Digital_Download/PEP20-02-01-006_508.pdf.

Terasaki D, Smith C, Calcaterra SL. Transitioning hospitalized patients with opioid use disorder from methadone to buprenorphine without a period of opioid abstinence using a microdosing protocol. Pharmacotherapy 2019;39(10):1023-9.

Tyndall J. How low can you go? Towards a hierarchy of grey literature. Alice Springs, Australie : Dreaming 08: Australian Library and Information Association Biennial Conference, 2 au 5 septembre 2008. Disponible à : https://dspace.flinders.edu.au/xmlui/bitstream/handle/2328/3326/Tyndall.pdf.

Wright N, D'Agnone O, Krajci P, Littlewood R, Alho H, Reimer J, et al. Addressing misuse and diversion of opioid substitution medication: Guidance based on systematic evidence review and real-world experience. J Public Health (Oxf) 2016;38(3):e368-74.



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec