

Lignes Directrices Nationales

de L'Initiative Canadienne de Recherche sur L'Abus de Substances

sur la Prise en Charge Clinique

DU TROUBLE LIÉ À L'USAGE D'OPIOÏDES



LIGNES DIRECTRICES NATIONALES DE L'INITIATIVE CANADIENNE DE RECHERCHE SUR L'ABUS DE SUBSTANCES SUR LA PRISE EN CHARGE CLINIQUE DU TROUBLE LIÉ À L'USAGE D'OPIOÏDES

Présentation de l'Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances

L'Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances (ICRAS-CRISM) est un consortium national de recherche sur les troubles liés à l'usage de substances composé de quatre équipes régionales interdisciplinaires. Les pôles de la Colombie-Britannique, de l'Ontario, du regroupement de l'Alberta, le Manitoba, la Saskatchewan dit Prairies et du regroupement des provinces de l'Atlantique : Québec-Atlantique, sont subventionnés par les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC). Chaque pôle regroupe des experts, chercheurs, scientifiques, prestataires de soins et services, décideurs et acteurs politiques, des leaders communautaires et personnes ayant du vécu avec les troubles liés à l'usage de drogues. L'ICRAS a pour mandat de traduire les données probantes de grande qualité en pratique clinique et politiques de santé. Vous trouverez plus d'informations sur l'ICRAS (CRISM en anglais) à l'adresse suivante : <http://www.cihr-irsc.gc.ca/f/44597.html>

Auteurs et autres participants

Comité de révision des lignes directrices nationales de l'ICRAS*

Colombie-Britannique

Evan Wood, M.D., Ph. D., ABIM, FRCPC, diplômé de l'ABAM, FASAM, chercheur principal désigné, pôle de la C.-B. de l'Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances; Directeur, British Columbia Centre on Substance Use, Chaire de recherche du Canada sur la médecine urbaine, Professeur de médecine, University of British Columbia

Keith Ahamad (délégué clinique du comité régional de révision), M.D., CMFC, diplômé de l'ABAM, CISAM, Responsable de division - toxicomanies, département de médecine communautaire et familiale, Providence Health Care; Professeur adjoint, University of British Columbia; Chercheur clinicien, British Columbia Centre on Substance Use

Nadia Fairbairn, M.D., FRCPC, CISAM, Médecin en chef en médecine des toxicomanies, Hôpital de St Paul; Professeure adjointe, University of British Columbia

Ramm Hering, M.D., M. Sc., CMFC, Dip. PH, diplômé de l'ABAM, FASAM, certificat de la SMCA, Médecin responsable, soins de première ligne en toxicomanie, Island Health; Médecin responsable, service de consultation en toxicomanie de la clinique Victoria et clinique d'accès rapide aux soins en toxicomanie, Island Health; membre du Conseil national, Société médicale canadienne sur la dépendance

Leslie Lappalainen, M.D., CMFC, diplômé de l'ABAM, Responsable médical en services de toxicomanie, de santé mentale et de consommation de drogues, Interior Health; médecin en soins primaires, Martin Street Outreach Centre (Penticton); Instructeur clinique, University of British Columbia

Zak Matieschyn, B. Sc. inf., M. Sc. inf., IA, Infirmier-praticien stagiaire (Fellow) en toxicomanie, British Columbia Centre on Substance Use; Infirmier-praticien en médecine de famille, Castlegar and Nelson Health Centres

Kenneth W. Tupper, Ph. D., Directeur de la mise en œuvre et des partenariats, British Columbia Centre on Substance Use; Professeur adjoint, École de santé publique et des populations, University of British Columbia

Nader Sharifi, M.D., CMFC, diplômé de l'ABAM, Directeur de la division régionale, médecine des toxicomanies; médecin-conseil en médecine des toxicomanies, Fraser Health; médecin de famille, hôpital psychiatrique judiciaire; médecin des services correctionnels, services correctionnels du Canada; Directeur médical, Provincial Health Services Authority Correctional Health Services

Ontario

Benedikt Fischer, Ph. D., chercheur principal désigné, pôle de l'Ontario de l'Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances; Chercheur sénior, Institute for Mental Health Policy Research, Centre for Addiction and Mental Health; Professeur, département et Institut de Sciences médicales, Faculté de médecine, University of Toronto

Peter Selby (délégué clinique du comité régional de révision), MBBS, MHSc, Clinicien scientifique, toxicomanie, Centre de toxicomanie et de santé mentale; Professeur, Médecine familiale et communautaire et psychiatrie et santé publique, Université de Toronto.

Sharon Cirone, M.D., médecin de Famille en Médecine des Toxicomanies et Santé mentale.

Curtis Handford, M.D., CMFC, MHSc, Médecin, département de médecine familiale et communautaire, Hôpital de St Michael, Toronto; Professeur agrégé, département de médecine familiale et communautaire, University of Toronto

Meldon Kahan, M.D., CCFP, FRCPC, Directeur Médical, service de médecine des toxicomanies, Women's College Hospital

Alice Ordean M.D., CMFC, MHSc, FCFP, diplômée de l'ABAM, FASAM, Directrice médicale, Toronto Centre for Substance Use in Pregnancy; Consultante médicale, service de médecine des toxicomanies, Centre de santé de Saint-Joseph; Professeure agrégée, département de médecine familiale et communautaire, University of Toronto

Kathy Pouteau, M.D., DTMH, médecin de famille, Sioux Lookout

Sheryl M. Spithoff, M.D., médecin, département de médecine familiale, Women's College Hospital; chargée de cours, département de médecine familiale et communautaire, University of Toronto

Beth A. Sproule, BScPhm, PharmD, chercheuse clinicienne, Centre de toxicomanie et de santé mentale; Professeure agrégée, Faculté de pharmacie Leslie Dan, University of Toronto

Prairies

T. Cameron Wild, Ph.D., chercheur principal désigné, pôle des Prairies de l'Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances, Professeur, École de santé publique, Edmonton Clinic Health Academy, University of Alberta

Ginette Poulin (déléguée clinique du comité régional de révision), diététiste, M.D., CMFC, CISAM, certificat médical du CBT, directrice médicale, Addictions Foundation of Manitoba, administratrice universitaire; Directrice adjointe, International Medical Graduate Program, Director Mentorship and Clinical Enhancement Program, formation du deuxième cycle en médecine, Max Rady College of Medicine, Rady Faculty of Health Sciences, University of Manitoba; chargée d'enseignement, département de médecine familiale, University of Manitoba

Marita Athaide, BN, BGS, MD, CMFC, FCFP, Brandon Manitoba

Kulvir Badesha, M.D., FRCPC, candidat à l'ABAM, Professeur adjoint de clinique, département de médecine interne, Max Rady College of Medicine, University of Manitoba; médecin et Professeur adjoint, unité de toxicomanie, Health Sciences Centre, Winnipeg, Manitoba, médecin, Addictions Foundation of Manitoba

Peter R. Butt, M.D., CMFC, FCMF, Professeur agrégé, département de médecine familiale, College of Medicine, University of Saskatchewan

Laura D. Evans, MD, CMFC, Dip. ABAM, CCSAM, CISAM, Professeure adjointe de clinique, département de pratique familiale, École de médecine Cumming, University of Calgary

Morag Fisher, MBChB, CCSAM, médecin, Programme d'accompagnement et de traitement des opioïdes du Manitoba, Fondation des toxicomanies du Manitoba; Maître de conférences, Département de médecine familiale, Faculté des sciences de la santé de Rady, University of Manitoba

Michael R. Isaac, M.D., MPH, FRCPC, médecin en santé publique et en médecine préventive; chargé d'enseignement, département des sciences de la santé communautaire, Rady College of Medicine, University of Manitoba

Ronald Lim, M.D., CMFC, diplômé de l'ABAM, FASAM, FISAM, certificat de la SMCA, Professeur adjoint de clinique, département de pratique familiale et de psychiatrie, Cumming School of Medicine, University of Calgary

Richard A. Martin, M.D., CMFC, FCFP, Professeur adjoint de clinique, département de médecine de famille, Faculté de médecine et de dentisterie, University of Alberta

Matt Rose, M.D., CMFC, Directeur médical, Boyle McCauley Health Centre; Professeur adjoint de clinique, département de médecine de famille, University of Alberta

Michael Trew, M.D., FRCPC, Professeur agrégé de clinique, département de psychiatrie, Cumming School of Medicine, University of Calgary

Québec- Atlantique

Julie Bruneau, M.D., M.Sc., chercheur principal désigné, pôle Québec-Atlantique de l'Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances; cochercheuse principale, responsable de la recherche sur les comportements et l'épidémiologie, Réseau canadien sur l'hépatite C; Professeure, Département de médecine de famille et de médecine d'urgence, Faculté de médecine, Université de Montréal; Directrice, Département de médecine générale, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Marie-Eve Goyer (déléguée clinique du comité régional de révision), M.D., M. Sc., Médecin, Centre de recherche et d'aide pour Narcomanes (CRAN), Centre universitaire intégré de santé et de services sociaux du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal; Professeur adjointe de clinique, Département de médecine familiale et d'urgence, Université de Montréal

Peter Barnes, M.D., MEd, CMFC; médecin de médecine d'urgence et des toxicomanies, Central Health; Professeur adjoint de clinique au département de médecine familiale et au département de médecine d'urgence, Memorial University of Newfoundland and Labrador

Patrick Boudreault, B.Pharm., M.Sc., Directeur des affaires externes et du soutien professionnel, Ordre des Pharmaciens du Québec

Joseph Cox, M.D., M.Sc., FRCPC, FASAM; Professeur agrégé, Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail, Université McGill; médecin conseil, Santé publique et médecine préventive, Service de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, Département régional de santé publique, Centres universitaires intégrés de santé et de services sociaux du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal; Directeur clinique, Service des maladies virales chroniques, Centre universitaire de santé McGill - Site Glen

Jacques Dumont, M.D., CMFC, omnipraticien; Professeur de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

Serge Dupont, M.D., Inspecteur, Collège des médecins du Québec; Direction de l'amélioration de l'exercice, Collège des médecins du Québec

Samuel Hickcox, M.D., CMFC, médecin généraliste, rhumatologue, psychothérapeute, hospitaliste en psychiatrie et toxicomanie et agent de liaison pour l'équipe de direction principale en dépendances, Nova Scotia Health Authority

Bruce Hollett, M.D., Chef de division, médecine familiale, douleurs chroniques et toxicomanies, gériatrie, Waterford Hospital; Professeur adjoint, médecine de famille et psychiatrie, Memorial University of Newfoundland and Labrador

Peter Hooley, M.D., CMFC, Directeur médical, Queen Street Recovery Clinic, Charlottetown, IPE; Professeur adjoint, Département de médecine de famille, Dalhousie University

David Martell, M.D., CMFC, chargé de cours, Département de médecine familiale, Faculté de Médecine, Dalhousie University; examinateur, College of Physicians and Surgeons of Nova Scotia (CPSNS), Methadone Maintenance Therapy (MMT) Practice Support Program, membre du comité de révision du guide du CPSNS sur la MMT; administrateur représentant les maritimes, Société médicale canadienne sur la dépendance

Lynn Miller, doctorat en sciences infirmières (DNP), Inf. Praticienne, conseillère en politiques, College of Registered Nurses of Nova Scotia

Marie-Chantal Pelletier, M.D., LL. B. Service de médecine des toxicomanies du CHUM; chargée d'enseignement clinique, Faculté de Médecine, Université de Montréal.

Duncan Webster, MA, M.D., FRCPC, Directeur, Division des maladies infectieuses, Saint John Regional Hospital; Professeur agrégé, Faculté de médecine, Dalhousie University

**REMARQUE : Les membres des comités se sont impliqués à titre personnel dans l'élaboration des lignes directrices, et non comme représentants de leurs institutions respectives. La participation de Patrick Boudreault a été autorisée par l'Ordre des pharmaciens du Québec.*

Réviseurs externes

Comité de révision international

P. Todd Korthuis, M.D., MPH; Professeur adjoint de médecine et de santé publique (joint); Directeur, Section Médecine des Toxicomanies, Oregon Health & Science University

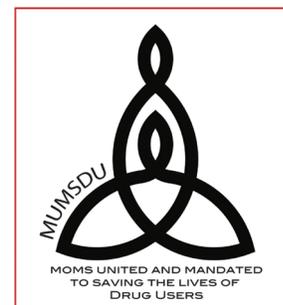
Barbara Broers, M.D.; Professeure, responsable de l'unité des dépendances, Département de médecine communautaire de premier recours et des urgences, Hôpitaux Universitaires de Genève

**REMARQUE : Les réviseurs internationaux ont participé à titre personnel aux activités d'élaboration des lignes directrices, et non comme des représentants de leurs institutions respectives.*

Comité de révision des partenaires

Association canadienne des personnes qui consomment des drogues
(Canadian Association of People Who Use Drugs, CAPUD)

Mères unies et mandatées pour sauver la vie des consommateurs de drogues
(moms united and mandated to saving the lives of Drug Users, mumsDU)



Remerciements

Le comité d'élaboration des lignes directrices tient à souligner le travail de recherche littéraire, de rédaction et de planification d'écriture des personnes suivantes : Maryam Babaei, Annie Tremblay et Emily Wagner. Le comité remercie Brit Cooper-Jones, Jessica Jun, Josey Ross et Daniela Ziegler pour leur contribution à ces efforts. Le comité souhaite également souligner l'aide et le soutien des chargées de projets et de recherche des pôles de l'ICRAS au processus d'élaboration des lignes directrices : Denise Adams, Fariyah Ali, Nirupa Goel, Sarah Miles, Pamela Sabioni et Aïssata Sako. Le travail de traduction et de révision du manuscrit en français a été réalisé par Gina Lepage, Annie Tremblay, Caroline Morissette, l'équipe de Stevenson & Writers, Alice Lam et Aïssata Sako.

Le comité souligne la contribution de Jordan Westfall, de l'association canadienne des personnes qui consomment des drogues, et de Donna May, de l'organisme mères unies et mandatées pour sauver la vie des consommateurs de drogues, pour leur contribution au processus de révision par des groupes représentant les communautés de personnes utilisatrices de drogues. Le comité souhaite remercier les membres de la communauté de pratique médicale en dépendance pour leur contribution au premier cycle de révision au Québec. Le comité souhaite également remercier D^{re} Sherry Stewart et Jennifer Swansburg pour toutes les démarches entreprises pour mener à bien la participation active d'experts des provinces de l'Atlantique, ainsi que D^{re} Pamela Lecce pour ses commentaires constructifs. Le comité est reconnaissant des appuis qu'il a obtenus de l'Ordre des pharmaciens du Québec et du Collège des Infirmières et infirmiers autorisés de la Nouvelle-Écosse.

Le présent travail a pu être réalisé en partie grâce au financement des Instituts de recherche en santé du Canada, par l'entremise de l'Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances.

Colombie-Britannique : Soutien financier des Instituts de recherche en santé du Canada par l'entremise de l'Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances (SMN-139148) et une bourse salariale de clinicien-chercheur intégré – Ouest du Canada (TI2-147863) au D^r Keith Ahamad (délégué clinique). Soutien financier du programme des chaires de recherche du Canada par l'entremise d'une chaire de niveau 1 en médecine urbaine pour les travaux du D^r Evan Wood.

Prairies : Les Instituts de recherche en santé du Canada, par l'entremise de l'Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances (SMN-139151), ont fourni un soutien financier.

Ontario : Les Instituts de recherche en santé du Canada, par l'entremise de l'Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances (SMN-139150), ont fourni un soutien financier.

Québec-Atlantique : Les Instituts de recherche en santé du Canada, par l'entremise de l'Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances (SMN-139149), ont apporté un soutien financier. Le programme CRAN du CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal a aussi fourni un soutien financier pour le travail de D^{re} Marie-Eve Goyer (délégué clinique).

Avertissement aux prestataires de soins de santé

Les recommandations contenues dans ces lignes directrices représentent l'avis d'un comité de révision national, fondées sur l'examen attentif des faits scientifiques et une révision externe par des pairs. La mise en pratique des recommandations présentées dans ces lignes directrices ne libère aucunement les professionnels prodiguant des soins de leur responsabilité à prendre les bonnes décisions en fonction des besoins, des préférences et des valeurs du patient, en consultation avec ce dernier, leur tuteur ou les membres de leur famille et, le cas échéant, les experts externes (p. ex., conseillers experts). Il est attendu des professionnels de la santé qu'ils¹ fassent preuve de jugement clinique et tiennent pleinement compte des présentes lignes directrices en traitant des patients atteints de troubles liés à l'usage d'opioïdes, tout en respectant les valeurs et les principes fondamentaux de compassion, bienfaisance, non-malfaisance, respect des personnes, justice et responsabilité décrits dans le code de déontologie de l'Association médicale canadienne. Il est aussi attendu des professionnels de la santé qu'ils respectent les normes de pratique clinique exemplaire requises telles que définies par les organismes de réglementation régionaux et locaux de leurs territoires respectifs. Aucune partie de ces lignes directrices ne doit être interprétée d'une manière contradictoire aux devoirs professionnels.

Précisions légales et juridiques

Bien que les personnes et les groupes ayant participé à la rédaction des présentes lignes directrices ont fait de leur possible pour que les renseignements qu'elles contiennent soient exacts, sachez que les renseignements sont présentés « tels quels » et que les IRSC et l'ICRAS n'avancent aucune garantie, explicite ou implicite, quant à l'exactitude des renseignements ou à leur pertinence dans un cas particulier. Dans la mesure du possible en vertu des lois en vigueur, les IRSC et l'ICRAS réfutent toute garantie expresse, implicite ou réglementaire (y compris, mais sans s'y limiter, toutes garanties de titre ou d'absence de contrefaçon) et ils n'y seront nullement liés.

Les présentes lignes directrices ont pour but de fournir des renseignements sur un problème clinique et de décrire une ou plusieurs approches privilégiées pour l'étude et la prise en charge. Ces lignes directrices ne peuvent remplacer l'avis ni le discernement professionnel d'un prestataire de soins de santé et elles n'ont pas pour ambition de devenir l'unique référence de prise en charge d'un problème clinique. Nous ne pouvons pas répondre aux patients ou aux représentants des patients demandant conseil sur des problèmes de santé ou autre. Si vous avez besoin d'un avis médical, veuillez communiquer avec un professionnel des soins de santé de votre région.

¹ Dans le présent document, le genre masculin est utilisé au sens neutre et désigne les femmes autant que les hommes.

Table des matières

RÉSUMÉ	12
1.0 INTRODUCTION	14
1.1 Mise en contexte	14
1.2 Objectif et portée.....	16
1.3 Public cible	17
1.4 Méthodologie d'élaboration des lignes directrices	18
1.5 Résumé des recommandations	20
2.0 RECENSION DES ÉCRITS	23
2.1 Traitements par les agonistes opioïdes	24
2.1.1 Méthadone	24
2.1.2 Buprénorphine-naloxone	26
2.1.3 Transition entre la méthadone et la buprénorphine-naloxone	28
2.1.4 Comparaison des effets indésirables associés à la méthadone et à la buprénorphine-naloxone.....	28
2.1.5 Morphine orale à libération lente.....	33
2.2 Prise en charge du sevrage.....	36
2.2.1 Avertissement important	36
2.2.2 Sevrage au moyen d'une diminution des doses d'agonistes opioïdes.....	37
2.2.3 Agonistes alpha ₂ -adrénergiques	39
2.3 Naltrexone orale	39
2.4 Interventions de traitement psychosocial et entraide	39
2.5 Traitement en établissement	43
2.5.1 Combiner le traitement en établissement au traitement par agonistes opioïdes	45
2.6 Facteurs propres aux femmes enceintes.....	46
2.6.1 Traitement par agonistes opioïdes.....	46
2.6.2 Prise en charge des symptômes du sevrage seulement	49
3.0 SYNTHÈSE	50
4.0 GLOSSAIRE	55
5.0 ANNEXES	60
Annexe 1 : Exigences provinciales d'instruction et de formation pour prescrire la méthadone et traiter les TLUO...	61
Annexe 2 : Lignes directrices provinciales sur la pratique clinique : Recommandations sur le dosage de la méthadone ...	66
Annexe 3 : Recommandations sur les lignes directrices provinciales de pratique clinique pour les visites cliniques, les Analyses d'urine (AU) et les doses à emporter de méthadone	69
Annexe 4 : Exigences provinciales d'instruction et de formation pour prescrire la buprénorphine-naloxone.....	75
Annexe 5 : Couverture et règlements provinciaux des régimes d'assurance-médicaments pour la prescription de la buprénorphine-naloxone	80
Annexe 6 : Lignes directrices provinciales sur la pratique clinique : recommandations pour la buprénorphine-naloxone	83
Tableau A6.1 Recommandations de dosages de la buprénorphine-naloxone	83
Tableau A6.2 Recommandations sur les visites cliniques, les AU et les doses à emporter de buprénorphine-naloxone.....	86
Annexe 7 : Ressources provinciales pour la consultation rapide avec des spécialistes en toxicomanie	88
Annexe 8 : Critères symptomatiques du DSM-5 pour le diagnostic clinique des troubles liés à l'usage d'opioïdes (TLUO).....	90
Annexe 9 : Méthodologie sous-jacente aux lignes directrices et processus d'élaboration	91
RÉFÉRENCES	126

RÉSUMÉ

Les troubles liés à l'usage d'opioïdes (TLUO) représentent l'une des formes de dépendance les plus problématiques pour les systèmes de santé au Canada. Ces troubles contribuent de façon importante à la progression récente de la morbidité et de la mortalité associées aux opioïdes au pays. Au cours des dernières années, la consommation d'opioïdes pharmaceutiques à des fins autres que médicales et l'arrivée d'opioïdes très puissants fabriqués illégalement, comme le fentanyl de rue, ont changé notre regard sur l'usage des opioïdes. Ces lignes directrices sont fondées sur des données probantes et décrivent un continuum de choix thérapeutiques pour un traitement optimal d'adultes et de jeunes atteints à différents degrés, par les TLUO. Elles ont été rédigées dans l'objectif d'étayer le développement d'une stratégie viable à long terme, et pour contribuer à contrer les risques associés à cet enjeu important de santé publique.

Bien que les présentes lignes directrices reconnaissent l'ensemble des traitements possibles pour les TLUO, elles soutiennent fortement le traitement avec les agonistes opioïdes (TAO), en favorisant la buprénorphine-naloxone comme traitement de première ligne pour les TLUO lorsque possible. En effet, la buprénorphine-naloxone comporte des avantages considérables, comme son profil d'innocuité supérieur à celui de la méthadone. Toutefois, les présentes lignes directrices recommandent d'utiliser la méthadone comme traitement de première ligne dans les cas où la buprénorphine-naloxone serait contre-indiquée, et elles appuient l'utilisation de la méthadone comme choix de deuxième ligne lorsque le traitement à la buprénorphine-naloxone s'avère inefficace ou que son efficacité peut être limitée par d'autres facteurs. Ces lignes directrices recommandent l'utilisation de la morphine orale à libération lente comme une option possible pour le TAO dans les cas où la buprénorphine-naloxone et la méthadone sont toutes deux contre-indiquée ou qu'elles s'avèrent inefficaces.

Il est fortement recommandé dans les présentes lignes directrices d'éviter toute stratégie de traitement qui s'appuierait uniquement sur la prise en charge des symptômes de sevrage sans planification de la transition vers un traitement de dépendance à long terme fondé sur des données probantes (p. ex., un traitement par agonistes opioïdes). En effet, dans presque tous les cas, cette méthode a pour conséquence la rechute et, de ce fait, un risque plus élevé de consommation non sécuritaire de drogues et de surdose, ce comparer au fait de n'offrir aucun traitement. Toutefois, les présentes lignes directrices reconnaissent aussi l'importance de d'améliorer l'accès aux traitements en établissement afin d'aider les personnes souhaitant expressément cesser de consommer des opioïdes sans traitement pharmacologique à long terme, et qui veulent un traitement des symptômes de sevrage uniquement et/ou un traitement psychosocial avec accompagnement.

Enfin, ces lignes directrices soutiennent l'utilisation d'une méthode de traitement adaptée et intégrée, ou d'un choix où l'intensité du traitement est continuellement ajustée pour tenir compte des circonstances et des préférences des patients au fil du temps. De plus, les présentes lignes directrices reconnaissent que de nombreuses personnes pourraient avoir des trajectoires de soins adaptés, alternant d'un traitement fondé sur les meilleures pratiques à l'autre, et ce pendant un même épisode de soins. Cette approche de traitement souple et adaptée implique autant des stratégies d'intensification d'un traitement (p. ex., le fait de commencer une pharmacothérapie lorsqu'un traitement non pharmacothérapeutique s'avère infructueux) que celles visant à diminuer l'intensité d'un traitement pour les patients adéquatement stabilisés qui le souhaiteraient (p. ex., le fait de passer de la méthadone à la buprénorphine-naloxone ou de diminuer progressivement la dose d'agoniste opioïde).

1.0 INTRODUCTION

1.1 Mise en contexte

Les troubles liés à l'usage d'opioïdes (TLUO) se définissent comme une maladie chronique récidivante. Ils sont associés à des taux élevés de morbidité et de mortalité, mais ils ont le potentiel, avec le bon traitement, de faire l'objet d'une rémission durable. Les TLUO peuvent inclure l'usage d'opioïdes fabriqués de manière illicite, comme l'héroïne ou le fentanyl de rue, ou la consommation de médicaments opioïdes pharmaceutiques à des fins autres que médicales. La consommation d'opioïdes au Canada a considérablement évolué au cours des dernières années ; elle se caractérise par une augmentation de l'usage d'opioïdes pharmaceutiques à des fins non médicales et d'une gamme grandissante d'opioïdes hautement puissants comme le fentanyl fabriqué de manière illicite¹. Reconnus comme l'une des formes de dépendance les plus complexes pour les systèmes de santé au Canada, les TLUO constituent un moteur important de l'augmentation tragique de décès par surdose dans plusieurs provinces canadiennes.

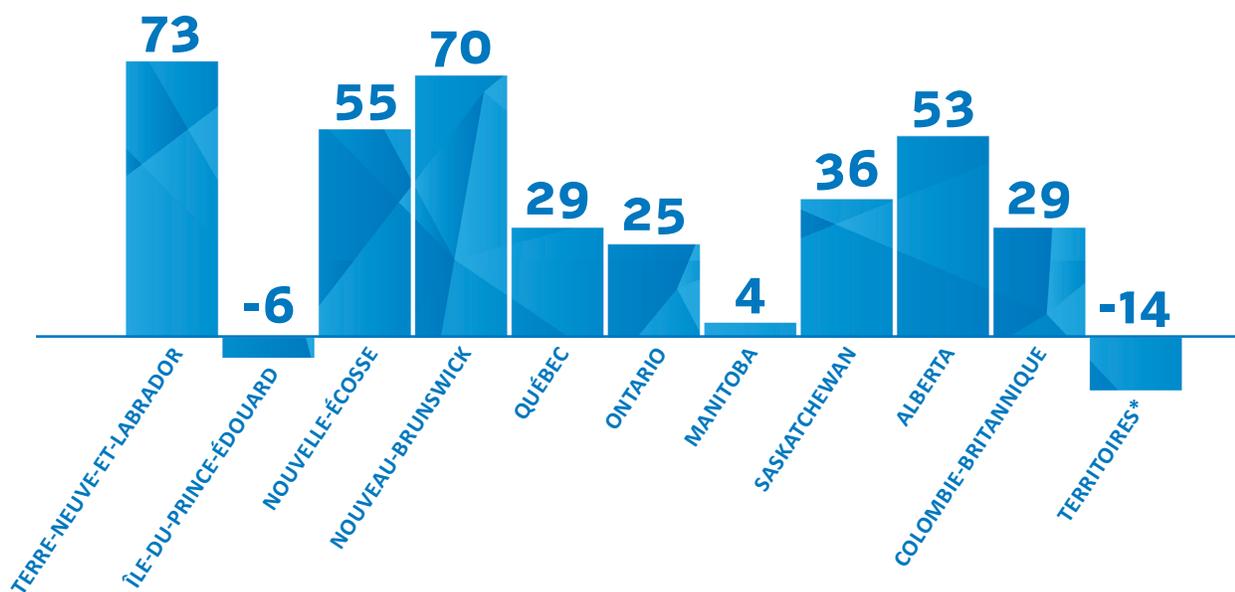
Selon les données nationales récentes, au moins 2 816 Canadiens sont décédés d'une surdose d'opioïdes en 2016². Bien qu'il s'agisse des premières statistiques nationales officielles sur le sujet, les taux provinciaux de décès par surdose au cours des années précédentes permettent de mettre en perspective l'ampleur de la problématique actuelle. Par exemple, le nombre de décès par surdose aux opioïdes en Colombie-Britannique a bondi de plus de 87 % ; il est passé de 517 en 2015 à 967 en 2016³. En Alberta, les décès par surdose d'opioïdes ont aussi grimpé en flèche ; en 2016, on comptait 363 décès associés au fentanyl. Les statistiques précédentes sur les surdoses mortelles associées au fentanyl dans cette province étaient de 66 en 2013, de 117 en 2014 et de 257 en 2015^{4,5}. De plus, les rapports préliminaires de l'Ontario (734 décès liés aux opioïdes en 2015, une augmentation près de quatre fois par rapport aux données de 1991) renforcent aussi le fait qu'il y ait des inquiétudes grandissantes au sujet des TLUO non soignés pour la Santé publique⁶. Cette hausse sans précédent du nombre de décès par surdose liés au fentanyl et à d'autres opioïdes partout au pays met en évidence l'urgence de créer une stratégie coordonnée fondée sur les données probantes pour traiter les TLUO et les effets délétères qui y sont associés^{3, 7,8}.

Dans son analyse des retentissements de cette crise des opioïdes sur les ressources des réseaux de la santé au pays, le Centre canadien sur les dépendances et l'usage de substances (CCDUS) et l'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS) ont récemment déclaré que le nombre moyen d'hospitalisations liées à la consommation d'opioïdes par province est passé de 9 par jour en 2007-2008 à 13 par jour en 2014-2015⁸. La figure 1 représente une répartition de cette tendance par province. Cependant, il est important

de noter que ces données ne prennent pas en compte les surdoses traitées ailleurs que dans les hôpitaux. Conséquemment, ces données provinciales sont vraisemblablement sous-estimées⁸.

Figure 1 : Augmentation en pourcentage du taux d'hospitalisations en raison d'une intoxication significative aux opioïdes[♦] par 100 000 habitants entre 2007-2008 et 2014-2015 Adaptation des données figurant dans : Institut canadien d'information sur la santé, Centre canadien sur les dépendances et l'usage de substances, *Hospitalisations liées à une intoxication aux opioïdes au Canada : Tableaux de données*, ICIS, Ottawa, Ontario, 2016.

(*En raison de la taille de leurs populations, la catégorie « Territoires » comprend les Territoires du Nord-Ouest, le Yukon et le Nunavut.)



♦ « Les intoxications significatives aux opioïdes » se définissent comme des cas pour lesquels l'intoxication aux opioïdes a été perçue comme une donnée importante relativement à la durée de l'hospitalisation du patient et du traitement qu'il a reçu à l'hôpital [types de diagnostics (M), (1), (2), (W), (X), (Y), (6) ou (C), selon les codes de la CIM-10-CA]. Ces données excluent les hospitalisations où l'on soupçonnait une intoxication aux opioïdes.

Pendant de nombreuses années, la méthadone était la pharmacothérapie la plus fréquemment prescrite pour la prise en charge clinique des TLUO au Canada⁹. Or, de récentes études présentent une gamme de plus en plus variée d'options thérapeutiques fondées sur les données probantes pour répondre aux besoins de traitements complexes d'une population diversifiée de patients atteints de TLUO. L'absence de lignes directrices nationales exhaustives empêche néanmoins la mise en pratique de ces stratégies partout au pays. La création d'une stratégie nationale, cohérente, durable et adaptable pour soigner les TLUO relèvera d'une collaboration interdisciplinaire, incluant la santé publique, les soins de santé physique et psychosociale, sans oublier les personnes atteintes d'un TLUO, leurs familles et les groupes de soutien et de pairs. Les recommandations sur les pratiques cliniques énoncées dans ce document ont pour but de servir d'assises dans cet effort de concertation.

1.2 Objectif et portée

L'Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances a élaboré ces lignes directrices à partir d'une analyse rigoureuse des données récentes, afin de produire un outil éducatif et des recommandations sur la pratique en milieu clinique du traitement des TLUO pour professionnels canadiens du domaine de la santé. Ces lignes directrices ont aussi pour but d'étayer les discussions et les collaborations à venir sur la planification des politiques et des programmes fédéraux, provinciaux et territoriaux. En ce sens, les annexes présentent les exigences actuelles de formation propres à chaque province ainsi que leurs règles respectives sur la prescription et les schémas posologiques de la méthadone et de la buprénorphine-naloxone.

Ces lignes directrices présentent des données scientifiques et cliniques sur les différentes méthodes de traitement des TLUO, incluant les agonistes opioïdes oraux et les pharmacothérapies antagonistes, ainsi que les stratégies de prise en charge du sevrage, les interventions psychosociales et les groupes d'entraide. Il convient de souligner qu'une bonne partie des données probantes accessibles dans le domaine portent sur les patients atteints de TLUO grave ou modéré (conformément au DSM-5, voir l'annexe 8), présentant souvent des antécédents d'injection d'héroïne. Par conséquent, ces lignes directrices avancent la nécessité de poursuivre les recherches axées sur les patients atteints de TLUO léger ou dépendants aux opioïdes d'ordonnance, susceptibles d'avoir moins de comorbidités et qui pourraient ne pas avoir besoin de traitements pharmacologiques intensifs.

Le présent document n'inclut pas les options de traitement par injection d'agonistes opioïdes, comme la diacéylmorphine et l'hydromorpone. Cependant, le comité de révision des lignes directrices reconnaît l'ensemble des données adossant ce traitement, qui est celui de base dans certains pays, et souligne le besoin d'élaborer un document d'orientation distinct sur les options de traitement par opioïdes injectables.

Les présentes lignes directrices tiennent compte des données probantes sur le traitement des TLUO principalement au sein de la population générale. Bien qu'elles fournissent des recommandations sur les pharmacothérapies qui s'appliquent à l'ensemble de la population, le comité reconnaît le besoin de rédiger et de mettre en œuvre des pratiques exemplaires pour traiter des populations particulières comme les adolescents et les jeunes adultes, les personnes âgées, les personnes aussi atteintes de douleurs chroniques, les personnes incarcérées et les personnes des peuples et collectivités autochtones (incluant les premières nations, innues et métisses) (p. ex., les soins optimisés en fonction des contextes, des cultures et tenant compte des traumatismes individuels et systémiques). Bien que les données ci-présentées soient en général extrapolées d'études menées auprès de populations adultes, le consensus du 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. En particulier, et conformément à un récent énoncé

de politique de l'*American Academy of Pediatrics*¹⁰, le comité recommande aux cliniciens qui prodiguent des soins aux adolescents et aux jeunes adultes atteints de TLUO modérés ou graves, d'évaluer la possibilité de proposer des options pharmacothérapeutiques de première ligne lorsqu'il est indiqué et adéquat de le faire. Si les professionnels de la santé impliqués dans le soin de ces populations considèrent ne pas être suffisamment outillés pour administrer une pharmacothérapie à cette population de patients, une référence vers un prestataire possédant une expertise dans le traitement des adolescents et des jeunes adultes atteints de troubles de l'utilisation de substances devrait être envisagée.

Le présent document donne un aperçu des données probantes disponibles spécifiquement axées sur le traitement des TLUO chez les femmes enceintes. Il met également l'accent sur l'importance d'orienter ces patientes vers des spécialistes, et qu'il y ait plus de recherches qui se penchent sur ce sujet et d'offrir un éventail de formations dans ce domaine plus large. Étant donné que certaines modalités de traitement des TLUO relèvent de règlements provinciaux, les discussions provinciales sur l'accès opportun aux traitements des TLUO pour ces populations s'avèrent primordiales.

Bien que les approches de réduction des méfaits ne sont pas spécifiquement revues dans présent document, le comité de révision des lignes directrices 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 TLUO. 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 soins¹¹⁻²⁰.

Enfin, chaque province ayant ses propres modalités de traitement et protocoles de dosage détaillés, cette information ne fait pas partie de la portée du présent document. Les professionnels de la santé doivent donc consulter les lignes directrices provinciales pour accéder à cette information.

1.3 Public cible

Ces lignes directrices nationales sur la pratique sont destinées aux médecins, aux prestataires de soins de santé paramédicaux, aux infirmières et autres professionnels de la santé, aux pharmaciens, aux professeurs et responsables académiques en médecine ou aux gestionnaires de cas de soins cliniques avec ou sans expérience particulière dans le traitement des dépendances. De plus, ces lignes directrices peuvent servir de ressource aux responsables et gestionnaires des soins et politiques en santé, tant au niveau national que provincial. Ces lignes directrices peuvent en effet éclairer l'élaboration de stratégies et programmes fondés sur un haut niveau de preuves, afin de combler les lacunes actuelles tant au niveau des soins en dépendance, de la formation médicale en toxicomanie et des politiques d'accès aux traitements partout au pays.

1.4 Méthodologie d'élaboration des lignes directrices

Veillez consulter l'annexe 9 pour la description complète de la méthodologie d'élaboration des lignes directrices. Cette section en présente un survol.

Financement et composition du comité

L'Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances (ICRAS) des IRSC a entièrement financé les activités d'élaboration des lignes directrices à partir de ses propres fonds sans le soutien de l'industrie pharmaceutique ou d'intervenants qui y seraient associés.

Entre 7 et 18 personnes dans chacun des quatre pôles régionaux de l'ICRAS ont été invitées à participer, permettant ainsi de mettre sur pied un comité interdisciplinaire national composé de 43 personnes. Conformément aux pratiques exemplaires dans l'élaboration de recommandations, l'ICRAS s'est servi de l'outil AGREE-II²¹ tout au long des étapes de réalisation et de révision pour veiller à ce que les lignes directrices respectent les normes internationales de transparence, de haute qualité et de rigueur méthodologique.

Politique sur les conflits d'intérêts

Le document *Principles for Disclosure of Interests and Management of Conflicts*²² du *Guidelines international Network* a servi de cadre à la rédaction des présentes lignes directrices. Brièvement, les membres du comité ont dû divulguer toutes les sources ainsi que les montants provenant de rémunérations directes et indirectes de l'industrie, d'entreprises à but lucratif et d'autres organismes (p. ex., conflits financiers directs) susceptibles de créer des risques réels ou perçus de biais. De plus, les membres du comité ont dû déclarer tous conflits d'intérêts indirects, comme les promotions dans les universités, les revenus cliniques ainsi que la réputation professionnelle ou publique, susceptibles d'avoir une incidence sur l'interprétation des données probantes et sur la formulation des recommandations.

Aucun membre du comité n'a été exclu en raison de conflits d'intérêts financiers directs. Cinq membres du comité ont divulgué des conflits financiers directs sous forme de paiement aux fins de consultation ou de participation au sein d'un conseil consultatif (n = 2 ; la rémunération totale variait de 3 000 à 7 000 \$) et d'honoraires payés pour avoir offert des cours et formations (n = 4 ; la rémunération totale variait de 1 000 à 2 000 \$) pour Indivior Inc., au cours des cinq dernières années. Aucun de ces conflits n'était actif au moment de leur participation au comité. Afin d'atténuer les risques de biais potentiels, perçus et réels, il a été demandé aux individus concernés de se retirer de la dernière révision et du processus d'approbation, cette dernière étape comprenait l'agrément officiel des onze recommandations cliniques contenues dans ces lignes directrices. L'annexe 9 présente des renseignements supplémentaires sur la politique sur les conflits d'intérêts.

Sélection des données probantes et révision

Le contenu et les recommandations composant ces lignes directrices sont basés sur une révision structurée de la documentation, et sur une hiérarchie traditionnelle qui permet de cibler les données probantes qui résultent de recherches pertinentes, actualisées. Une révision méthodique où les méta-analyses des essais cliniques randomisés possédaient la pondération la plus élevée, suivie des essais cliniques, des rapports d'observation et des avis d'experts^{23, 24}. Des rédactrices médicales et scientifiques indépendantes de l'ICRAS ont identifié et trié les études de la revue de littérature, et produit un résumé des données probantes par sujet afin que le comité les évalue.

Formulation et approbation des recommandations

Le comité s'est servi des critères de la grille GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) pour évaluer l'ensemble des données probantes et des recommandations cliniques²³. Cet outil tient compte de la qualité des données probantes (en fonction d'une série de facteurs, dont le plan et la méthodologie des études, les rapports risque-bénéfice, les biais potentiels ainsi que la portée et la cohérence des résultats) pour déterminer le poids des recommandations^{25, 26}. Veuillez consulter l'annexe 9 pour une description détaillée de l'outil GRADE et de son utilisation dans l'élaboration des lignes directrices.

Le consensus des membres du comité a été obtenu et confirmé par l'entremise de communications par courrier électronique et par l'examen des documents en mode *suivi des modifications*. En février et mars 2017 respectivement, les membres du comité ont complété deux cycles de révision de l'ébauche des lignes directrices et des documents complémentaires. Les commentaires ont été rassemblés et incorporés dans un manuscrit pour la révision par un comité externe.

Révision externe et approbation

À la suite des deux cycles de révision du comité, un manuscrit réétudié a été remis, dans le cadre d'un cycle de révision externe, à deux experts de renommée internationale et à deux groupes nationaux représentant des partenaires communautaires, soit l'association canadienne des personnes qui consomment des drogues (Canadian Association of People Who Use Drugs, CAPUD) et les mères unies et mandatées pour sauver la vie des consommateurs de drogues (moms united and mandated to saving the lives of drug users, mumsDU). En août 2017, tous les membres du comité ont pu soumettre leurs derniers commentaires et leur agrément final (sauf les individus ayant déclaré des conflits d'intérêts directs).

Mises à jour futures

Le consortium national qu'est l'Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances, effectuera chaque année une recension des écrits récents et pertinents afin de mettre à jour les lignes directrices au besoin et veiller à ce que les avancées scientifiques soient communiquées au public cible en temps opportun et de manière efficace.

1.5 Résumé des recommandations

<i>Options recommandées de traitement de première et de seconde lignes</i>	<i>Qualité des données probantes</i>	<i>Poids de la recommandation</i>	<i>Référence du résumé des données probantes (p.)</i>
Amorcer un traitement par agonistes opioïdes (TAO) avec la buprénorphine-naloxone, si possible, afin de réduire le risque de toxicité, de morbidité et de mortalité, et pour faciliter une prise plus sécuritaire des doses sans supervision/à emporter.	Élevée	Élevé	24-30, Tableau 1
Dans le cas où la buprénorphine-naloxone est peu ou partiellement efficace, envisager une transition vers un traitement avec la méthadone.	Élevée	Élevé	24-27, Tableau 1
Commencer un TAO avec la méthadone lorsque le traitement au moyen de la buprénorphine-naloxone n'est pas l'option de choix.	Élevée	Élevé	24-30, Tableau 1
Dans le cas des personnes stables avec la méthadone qui expriment le désir d'adopter un traitement plus simple, évaluer la possibilité d'effectuer une transition vers la buprénorphine-naloxone, puisque son profil d'innocuité supérieur permet de profiter davantage des doses à emporter sans supervision et de diminuer la fréquence des rendez-vous médicaux.	Moyenne	Élevé	24-30, Tableau 1
<i>Options de traitement complémentaires ou de rechange</i>	<i>Qualité des données probantes</i>	<i>Poids de la recommandation</i>	<i>Référence du résumé des données probantes (p.)</i>
Dans le cas des patients pour qui les options de traitement de première et de deuxième lignes sont inefficaces ou contre-indiqués, il est possible d'envisager le TAO avec la morphine orale à libération lente (prescrite au départ en doses quotidiennes supervisées). Le traitement à la morphine orale à libération lente ne devrait être prescrit que par les médecins ayant une exemption en vertu de l'article 56 pour la prescription de la méthadone ou suite à une consultation avec un praticien expert en TAO avec la morphine orale à libération lente.	Moyenne	Élevé	33-36

Éviter de proposer la prise en charge du sevrage isolément (p. ex., la désintoxication sans transition immédiate vers un traitement à long terme de la dépendance [†]), car cette méthode a été associée à un taux élevé de récurrence, de morbidité et de mortalité.	Moyenne	Élevé	36-38
Lorsque la prise en charge du sevrage (sans transition vers un TAO) est adoptée, effectuer une diminution lente de la dose d'agoniste opioïde sous supervision (>1 mois) (chez les patients en consultation externe ou en établissement de traitement) plutôt qu'une diminution rapide de la dose (<1 semaine). Pendant la prise en charge du sevrage à l'aide d'agonistes opioïdes, les patients devraient effectuer une transition vers un traitement à long terme de la dépendance [†] afin d'éviter les récurrences et les risques pour la santé qui y sont associés.	Moyenne	Élevé	36-38
Dans le cas des patients stables sous TAO, et qui souhaitent le terminer (p. ex., veulent cesser la prise de médicaments), évaluer la possibilité d'effectuer une diminution progressive de la dose (échelonnée sur plusieurs mois, voire des années, selon le patient). Un programme de suivi de la dépendance à long terme devrait être offert dès que le patient cesse complètement toute consommation d'opioïdes.	Moyenne	Élevé	36-38
Proposer systématiquement des traitements et interventions psychosociales et d'accompagnement, sans qu'ils soient perçus comme conditionnels ou obligatoires à l'accès au TAO.	Moyenne	Élevé	40-45
Si le patient cesse complètement de consommer des opioïdes, considérer la prise de naltrexone comme traitement complémentaire.	Faible	Faible	39-40

<i>Stratégies complémentaires de réduction des méfaits</i>	<i>Qualité des données probantes</i>	<i>Poids de la recommandation</i>	<i>Référence du résumé des données probantes (p.)</i>
<p>Dans le cadre des soins de base des TLUO, de l'informations et une orientation vers les programmes de naloxone sans supervision/à emporter, les services de réduction des méfaits (p. ex., distribution de matériel stérile de consommation) et autres services et soins de santé disponibles, devraient être offerts systématiquement aux patients.</p>	Moyenne	Élevé	17, 23

Traitement par agonistes opioïdes (TAO) : *Traitement à long terme au moyen d'un médicament agoniste opioïde dont l'utilisation dans le traitement des troubles liés à l'usage d'opioïdes est bien documentée.*

† Traitement d'une dépendance à long terme : *Dans le présent contexte, le « traitement d'une dépendance » comprend les soins continus qu'un prestataire de soins de santé expérimenté prodigue dans le but de traiter un TLUO, notamment un traitement pharmacologique (traitement par agonistes ou antagonistes opioïdes), un traitement psychosocial fondé sur des données probantes, un traitement en établissement ou une combinaison de ces choix de traitement. Les traitements suivants ne font pas partie du « traitement de la dépendance » : l'isolement, la prise en charge du sevrage, les services de réduction des méfaits, l'hébergement permissif et l'entraide non structurée. Le TAO peut s'effectuer en établissement de dépendance et en consultation externe.*

2.0 RECENSION DES ÉCRITS

Figure 2. Prise en charge clinique des troubles liés à l'usage d'opioïdes

Prise en charge du sevrage ¹⁻³	Traitements par agonistes	Autres méthodes supervisées par des spécialistes				
Cessation graduelle par diminution de la dose de méthadone ou buprénorphine agonistes alpha ₂ -adrénergiques +/- traitement psychosocial ⁴ +/- traitement en établissement +/- naltrexone orale ⁵	<table border="1"> <tr> <td>Buprénorphine — naloxone⁶ (méthode de choix)</td> <td>Méthadone^{7, 8}</td> </tr> <tr> <td colspan="2">+/- traitement psychosocial⁴ +/- traitement en établissement</td> </tr> </table>	Buprénorphine — naloxone ⁶ (méthode de choix)	Méthadone ^{7, 8}	+/- traitement psychosocial ⁴ +/- traitement en établissement		Morphine orale à libération lente ^{9, 10} +/- traitement psychosocial ⁴ +/- traitement en établissement
Buprénorphine — naloxone ⁶ (méthode de choix)	Méthadone ^{7, 8}					
+/- traitement psychosocial ⁴ +/- traitement en établissement						

FAIBLE

INTENSITÉ DES TRAITEMENTS

ÉLEVÉE

Si la personne continue de consommer des opioïdes, évaluez la possibilité d'intensifier le traitement. >>>>>>

<<<<<<<< Si possible, simplifier le traitement.

Réduction des Méfaits¹¹⁻¹³

Dans le continuum de l'intensité des traitements, tous devraient recevoir l'information sur les options de réduction des méfaits fondées sur les données probantes :

- Enseignement des méthodes d'utilisation plus sécuritaires du matériel d'injection stérile, comme les aiguilles, les seringues et autres accessoires
- Accès au matériel d'injection stérile, comme les aiguilles, les seringues et autres accessoires
- Accès aux trousseaux de naloxone à emporter
- Accès aux Services d'injection supervisée

Références mentionnées dans la figure 2.

- 1 Amato, L., Davoli, M., Minozzi, S., Ferroni, E., Ali, R., Ferri, M., "Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal", *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 2, CD003409.
- 2 Gowing, L., Ali, R., White, J.M., "Buprenorphine for the management of opioid withdrawal", *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, CD002025.
- 3 Gowing, L., Farrell, M.F., Ali, R., White, J.M., "Alpha2-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal" *Cochrane Database Syst Rev*, 2014–2016, 5, CD002024
- 4 Amato, L., Minozzi, S., Davoli, M., Vecchi, S., "Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification", *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, CD005031.
- 5 Minozzi, S., Amato, L., Vecchi, S., Davoli, M., Kirchmayer, U., Verster, A., "Oral naltrexone maintenance treatment for opioid dependence" *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, CD001333.
- 6 Mattick, R. P., Breen, C., Kimber, J., Davoli, M., "Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence" *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 2, CD002207.
- 7 Mattick, R. P., Breen, C., Kimber, J., Davoli, M., "Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence", *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, CD002209.
- 8 Faggiano, F., Vigna-Taglianti, F., Versino, E., Lemma, P., "Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence", *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, CD002208.
- 9 Ferri, M., Minozzi, S., Bo, A., Amato, L., "Slow-release oral morphine as maintenance therapy for opioid dependence", *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 6, CD009879.
- 10 Jegu, J., Gallini, A., Soler, P., Montastruc, J.-L., Lapeyre-Mestre, M., "Slow-release oral morphine for opioid maintenance treatment: a systematic review", *Br J Clin Pharmacol.*, 2011, vol. 71, n° 6, pp. 832–843.
- 11 Potier, C., Laprevote, V., Dubois-Arber, F., Cottencin, O., Rolland, B., "Supervised injection services: what has been demonstrated? A systematic literature review", *Drug Alcohol Depend.*, 2014, vol. 145, pp. 48–68.
- 12 McDonald, R., Strang, J., "Are take-home naloxone programs effective? Systematic review utilizing application of the Bradford Hill criteria", *Addiction*, 2016, vol. 111, n° 7, p. 1177–1187.
- 13 MacArthur, G.J., van Velzen, E., Palmateer, N., et coll., "Interventions to prevent HIV and Hepatitis C in people who inject drugs: A review of reviews to assess evidence of effectiveness", *Int J Drug Policy*, 2014, vol. 25, n° 1, pp. 34–52

2.1 Traitements par les agonistes opioïdes

De nombreuses études montrent que le TAO avec la méthadone ou la buprénorphine-naloxone est considérablement plus efficace que les traitements non pharmacologiques pour maintenir les patients en traitement et réduire la consommation d'opioïdes illicites²⁷⁻³¹. De plus, de nombreuses données montrent que le TAO réduit efficacement la morbidité et la mortalité³²⁻⁴³ ainsi que le risque d'infection au VIH ou au VHC chez les personnes utilisatrices de drogues injectables⁴⁴⁻⁴⁸.

Le choix d'un TAO s'appuie sur plusieurs facteurs propres aux patients, notamment la présentation initiale, les comorbidités (p. ex., VIH, hépatite C, maladie hépatique avancée, intervalle QTc prolongé), les interactions entre les drogues et les médicaments, les préférences du patient, les antécédents de traitement, la réponse au traitement ainsi que l'expérience du prescripteur et les autorisations requises (p. ex., l'exemption en vertu de l'article 56 pour la prescription de méthadone).

Peu importe le type de traitement, les TAO devraient intégrer une offre de soins et services complémentaires, incluant l'accompagnement des équipes de soins, de l'entretien motivationnel, un suivi à long terme de la consommation de drogues, des soins de première ligne et, au besoin, l'orientation vers des interventions psychosociales ou des soins spécialisés, afin d'optimiser le bien-être du patient tout au long de son cheminement vers une meilleure santé.

2.1.1 Méthadone

La méthadone, un opioïde synthétique à effet prolongé, agit comme un agoniste pur au niveau du récepteur opioïde de type mu (μ). À une dose thérapeutique, la méthadone permet d'éviter le sevrage des opioïdes, d'atténuer l'état de manque d'opioïdes et de bloquer les effets euphoriques des autres opioïdes⁴⁹. Elle a fait l'objet d'innombrables études et elle est largement prescrite comme option de première ligne depuis 1964, lorsqu'elle a été utilisée pour soigner les TLUO. Les résultats des premières études et des subséquentes révèlent que le traitement à la méthadone est efficace pour réduire la consommation d'héroïne ou l'éliminer et diminuer les taux de mortalité et de criminalité qui y sont associés^{50, 51}.

Cependant, par comparaison à de nombreux autres opioïdes, la méthadone a un risque élevé de toxicité et d'effets indésirables puisqu'elle possède une longue demi-vie d'élimination (environ 24 à 36 heures en moyenne⁴⁹), un indice thérapeutique étroit et un potentiel élevé d'interaction avec l'alcool et d'autres drogues, surtout avec les benzodiazépines^{52, 53}. Par exemple, aux États-Unis, en tenant compte du nombre total d'ordonnances remises, le taux de visites à l'urgence lié à l'usage de méthadone était approximativement six et 23 fois supérieur à celui des visites liées à l'usage d'oxycodone et d'hydrocodone, respectivement⁴¹. Qui plus est, la méthadone a été détectée dans plus d'un tiers de tous les décès par surdose d'opioïdes pharmaceutiques aux États-Unis, et ce, même si la méthadone représente moins de 5 % des ordonnances d'opioïdes par année pour l'ensemble du pays⁴¹. Ces données concordent avec les résultats d'une étude récente selon laquelle

la méthadone a été détectée dans près de 25 % des décès liés aux opioïdes pharmaceutiques en Colombie-Britannique⁵⁴.

Le risque considérablement élevé de décès par surdose au début du traitement à la méthadone (au commencement, pendant le titrage et la stabilisation de la dose) et immédiatement après la cessation d'un TAO (p. ex., après la diminution de la dose ou l'abandon) a été bien décrit^{55, 56}. La méthadone a également été associée à un risque élevé de surdose lorsqu'elle est détournée et consommée par des personnes autres que celles qui en avaient obtenu l'ordonnance^{57, 58}. La supervision des doses jusqu'à ce que les patients soient stabilisés demeure l'une des méthodes les plus efficaces pour éviter les décès par surdose associée à la méthadone^{59, 60}.

Lorsque la méthadone est prescrite et consommée conformément aux indications, elle est sécuritaire et efficace dans le traitement des TLUO et la prévention ou la diminution des méfaits; de nombreuses données probantes le confirment^{27, 29, 37, 49}. En 2009, une revue systématique comprenant 11 essais contrôlés randomisés (ECR) comparant la méthadone à d'autres traitements non pharmacologiques a démontré que la méthadone était supérieure au niveau de l'adhésion des patients en traitement et de la diminution de la consommation d'héroïne. Cette méta-analyse a révélé des données de qualité modérée indiquant l'efficacité comparative de la méthadone à diminuer la criminalité et la mortalité²⁹. Une revue systématique plus récente qui comptait sept ECR et 15 études ou méta-analyses arriva à des conclusions similaires à celles susmentionnées en ce qui a trait à la sécurité et à l'efficacité de la méthadone²⁷.

Les recherches démontrent que la méthadone donne des résultats de traitement optimaux lorsque la dose est de 80 mg/jour ou plus et que, chez certains patients, des doses au-delà de 120 mg/jour peuvent être requises pour bloquer entièrement l'effet des opioïdes et éliminer complètement les symptômes de sevrage⁶¹⁻⁶⁴. En 2003, une revue systématique comptant 21 études, dont 11 ECR et comparant quatre niveaux de dosage différent, soit faible (de 1 à 39 mg/jour), moyen (de 40 à 59 mg/jour), élevé (de 60 à 109 mg/jour) et très élevé (plus de 110 mg/jour), a révélé que les doses de méthadone entre 60 et 120 mg/jour ou plus étaient bien plus efficaces à garder les personnes en traitement et à diminuer la consommation d'opioïdes illicites lorsque comparées aux doses plus faibles⁶¹.

Les doses élevées de méthadone étaient aussi fortement associées à la diminution de la consommation d'héroïne et de cocaïne pendant le traitement et à des symptômes de sevrage moins fréquents et moins graves^{61, 65}. De plus, il a été révélé que la méthadone, surtout à de fortes doses (≥ 100 mg/jour), est associée indépendamment à une observance accrue du traitement antirétroviral et à une meilleure réponse virologique (p. ex., charges virales inférieures du VIH, nombres élevés de CD4) chez les personnes séropositives⁶⁶⁻⁶⁸. La gamme de doses efficaces de méthadone est vaste en raison de son haut degré de variabilité interindividuelle en ce qui a trait à sa pharmacocinétique et à son métabolisme⁴⁹. Donc, après avoir éliminé les contre-indications médicales (p. ex., une prolongation de l'intervalle QTc et la prise concomitante de médicaments contre-indiqués), le choix de la dose

optimale de méthadone s'appuie sur un titrage soigné et personnalisé pendant la phase d'initiation, ce qui s'éloigne des méthodes fondées sur l'utilisation d'un protocole prédéterminé⁴⁹.

Il convient de souligner qu'un risque considérablement élevé de décès par surdose a été observé à l'initiation du traitement à la méthadone (au début, pendant le titrage et la stabilisation de la dose) et immédiatement après la cessation d'un TAO (p. ex., après une diminution de la dose ou la cessation complète)^{55,56}. Par conséquent, il faut porter une attention particulière et faire des efforts pour que le patient poursuive le traitement et que la dose fasse l'objet d'un titrage attentif aux besoins du patient jusqu'à ce que la dose optimale stable soit établie (soit la dose minimale requise pour soulager entièrement les symptômes de sevrage pendant environ 24 heures sans causer une sédation ni provoquer d'autres effets indésirables négatifs).

2.1.2 Buprénorphine-naloxone

La buprénorphine est un agoniste partiel du récepteur opioïde de type mu (μ) à longue durée d'action capable de soulager les symptômes de sevrage des opioïdes et les états de manque pendant 24 heures ou plus si elle est absorbée sous la langue. La demi-vie moyenne de la buprénorphine est de 37 heures⁶⁹. Par contre, les recherches indiquent une grande variation interindividuelle de la demi-vie (de 24 à 69 heures) à compter de la prise par voie sublinguale^{70,71}. Bien que la haute affinité de la buprénorphine pour le récepteur opioïde lui permette de supplanter d'autres opioïdes, son effet agoniste opioïdérique maximal est moins prononcé que celui des agonistes opioïdes purs (p. ex., la méthadone, la morphine et l'héroïne) en raison de son effet d'activation limité sur le récepteur mu (μ)⁷². Cet « effet plafond » soutient le profil d'innocuité supérieur de la buprénorphine puisqu'il diminue le risque de dépression respiratoire, d'effets secondaires et de consommation à des fins autres que médicales⁷³. Le profil d'innocuité de la buprénorphine est majoré lorsqu'elle est jumelée à la naloxone. Il s'agit d'un antagoniste opioïde qui diminue le risque de détournement et une consommation proscrite^{74,75}. La naloxone n'a aucun effet antagoniste lorsqu'elle est prise sous la langue comme il est indiqué de le faire, mais elle peut précipiter les symptômes de sevrage lorsqu'elle est injectée chez les personnes tolérantes aux opioïdes.

En 2014, une méta-analyse de 31 essais contrôlés randomisés a prouvé la supériorité de la buprénorphine-naloxone aux placebos pour garder le patient en traitement si la dose est supérieure à 2 mg/jour³⁰. Lorsqu'il est question d'éliminer la consommation d'opioïdes illicites, des données de qualité modérées indiquent que les doses élevées de buprénorphine (≥ 16 mg) sont plus efficaces que les placebos³⁰.

Les premiers essais ayant comparé la buprénorphine-naloxone à la méthadone ont fait l'objet de critiques parce qu'ils s'appuyaient sur des doses inférieures de buprénorphine-naloxone et sur des protocoles dont l'induction se faisait plus lentement que les normes actuelles⁷⁶. Une méta-analyse de 2014 a révélé que des doses inférieures (≤ 6 mg/jour) de buprénorphine étaient moins efficaces

que les doses inférieures de méthadone (≤ 40 mg/jour) au niveau de l'observance du traitement. Cependant, les doses moyennes (de 7 à 16 mg/jour) et élevées (≥ 16 mg/jour) de buprénorphine, seraient équivalentes aux doses moyennes et élevées de méthadone correspondantes (soit, de 40 à 85 mg/jour et de ≥ 85 mg/jour, respectivement) tant au niveau de l'adhérence au traitement que pour la diminution de la consommation d'opioïdes³⁰.

Dans le cas des études à doses variables (c.-à-d., ajustées aux besoins plutôt que fixes, stables et attirées aléatoirement aux participants), la même méta-analyse a mis en lumière des données de haute qualité démontrant que la buprénorphine-naloxone a été moins efficace que la méthadone à garder les participants en traitement³⁰. Toutefois, dans le cas des participants ayant poursuivi leur traitement, des données de qualité modérée ont indiqué une efficacité comparable des deux traitements pour enrayer la consommation d'opioïdes illicites détectés par analyse d'urine ou par consommation autodéclarée³⁰.

En 2016, une méta-analyse de six ECR étudiait la méthadone et la buprénorphine-naloxone dans le traitement des personnes dépendantes aux opioïdes pharmaceutiques⁷⁷. Les auteurs ont déterminé que la buprénorphine-naloxone était supérieure à la prise en charge des symptômes de sevrage ou au traitement psychologique administré seuls, en ce qui a trait à l'adhérence au traitement, à la fréquence des effets indésirables (données de qualité modérée) et à la diminution de la consommation d'opioïdes à des fins autres que médicales (données de faible qualité ; trois études).

Les études comparant la buprénorphine-naloxone et la méthadone n'exposent aucune différence dans l'adhérence au traitement (données de faible qualité ; trois études), la consommation autodéclarée d'opioïdes, ou les analyses d'urine dont le résultat est positif (données de qualité modérée ; deux études) ou les effets indésirables déclarés (données de qualité modérée ; deux études)⁷⁷. Selon les données actuelles et bien que d'autres études soient nécessaires pour l'appuyer, la méthadone et la buprénorphine-naloxone semblent aussi efficaces l'une que l'autre pour le traitement des personnes dépendantes aux opioïdes pharmaceutiques.

Une méta-analyse de 2009 qui a étudié l'efficacité des traitements auprès des personnes consommant à la fois de l'héroïne et de la cocaïne a révélé que les TAO, particulièrement ceux à la méthadone, diminuent la consommation de cocaïne⁷⁸. Cependant, les auteurs signalent que les études incluses dans la méta-analyse ne tenaient pas compte des effets possibles des éléments psychosociaux ou d'autres facteurs environnementaux. Plus récemment, une autre méta-analyse a révélé qu'aucune différence marquée n'avait été observée entre la méthadone et la buprénorphine-naloxone, toutefois ni l'un ni l'autre des traitements n'était efficace pour diminuer la consommation de cocaïne concurrente³⁰.

2.1.3 Transition entre la méthadone et la buprénorphine-naloxone

Plusieurs essais cliniques prouvent 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)⁷⁹. Même si cette méthode doit être adaptée à chaque patient, elle comprend généralement 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. Pour une transition directe à partir de la méthadone, il faut commencer la 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 précipité^{80, 81}. 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 effectuer la transition en milieu supervisé (p. ex., via un programme de prise en charge médicale du sevrage)⁷⁹.

La transition de la buprénorphine-naloxone à la méthadone est relativement dépourvue de complications, puisqu'il s'agit de passer d'un agoniste partiel à un agoniste pur^{82, 83}. En général, il est possible d'administrer la première dose de méthadone dans les 24 heures qui suivent la dernière dose de buprénorphine-naloxone en suivant les normes établies d'induction de méthadone chez les patients tolérants aux opioïdes. Étant donné la facilité relative associée à la transition de la buprénorphine-naloxone à la méthadone, un essai clinique a été mené en 2007 pour comparer une stratégie de soins par paliers au traitement à la méthadone usuel. Cette stratégie comprend l'initiation du traitement avec la buprénorphine-naloxone à des doses allant jusqu'à 32 mg/jour et la transition vers la méthadone au besoin⁸⁴. Cette étude a permis de révéler que la stratégie par paliers était aussi efficace qu'un traitement à la méthadone usuel effectué de manière optimale. Les auteurs de l'étude ont conclu que ces résultats, combinés au le profil d'innocuité supérieur de la buprénorphine, suffisaient pour justifier une adoption élargie de la buprénorphine-naloxone comme traitement de première ligne des TLUO⁸⁴.

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.

2.1.4 Comparaison des effets indésirables associés à la méthadone et à la buprénorphine-naloxone

Les principaux avantages et désavantages de la méthadone et de la buprénorphine-naloxone sont résumés dans le tableau 1.

Comparée à la méthadone, la buprénorphine-naloxone a un « effet plafond » qui diminue son potentiel de surdose et lui confère un profil d'innocuité supérieur. Une étude récente menée au Royaume-Uni sur plus de 19 millions d'ordonnances remplies au cours d'une période de six années suggère que la buprénorphine-naloxone est six fois plus sécuritaire que la méthadone en ce qui a trait au risque de surdose⁸⁵. D'autres études similaires révèlent que le risque de consommation à des fins autres que médicales et de surdose mortelle associé à la méthadone est quatre fois supérieur à celui de la buprénorphine⁸⁶⁻⁸⁸. De récents rapports et un comité d'experts ont aussi souligné les risques considérables de surdose mortelle au début du traitement à la méthadone^{49, 56}. La buprénorphine-naloxone a un potentiel inférieur de dépression respiratoire, et les doses usuelles de TAO sont bien inférieures au seuil de doses mortelles pour une personne naïve aux opioïdes³².

Les doses usuelles de méthadone utilisées dans le traitement des TLUO dépassent souvent le seuil de la dose létale pour les individus naïfs d'opioïdes⁸⁷ lorsque comparées à la buprénorphine.

Le profil d'innocuité supérieur de la buprénorphine-naloxone confère plus de souplesse et d'autonomie aux patients, ce qui leur permet d'apporter des doses à la maison plus tôt dans ce processus que dans celui de la méthadone et ainsi profiter de l'induction non supervisée à la maison lorsque les circonstances le permettent (p. ex., hébergement stable) et en l'absence de contre-indications (p. ex., consommation à des fins de sédation). Les recherches démontrent que les résultats des patients ne s'améliorent pas lorsque la buprénorphine-naloxone est administrée au quotidien dans un cadre d'ingestion supervisée, quand comparé aux doses à emporter⁸⁹⁻⁹¹, et certaines données suggèrent que l'adoption rapide d'un schéma posologique plus souple comprenant des doses à emporter peut améliorer le respect et l'adhérence du patient en traitement^{92, 93}. De plus, plusieurs études démontrent que l'induction non supervisée à la buprénorphine-naloxone est comparable aux inductions faites en milieu hospitalier au niveau de la sécurité, de la rétention des patients et de la diminution de la consommation d'opioïdes⁹⁴⁻⁹⁷.

Plus important encore, il faut que le patient soit dans un état modéré de sevrage avant de commencer le traitement à la buprénorphine-naloxone afin d'éviter le sevrage précipité. Par conséquent, la buprénorphine-naloxone peut ne pas convenir à tous les patients en raison de facteurs personnels comme l'intolérance aux symptômes de sevrage en début de traitement⁹⁸. Dans ces cas, l'induction à la buprénorphine-naloxone en milieu médical avec supervision (p. ex., prise en charge du sevrage en milieu hospitalier ou traitement en établissement) permettrait de garder le patient en observation, offrir un accompagnement et une prise en charge des symptômes plus soutenus auprès des patients pendant les inductions difficiles.

La méthadone présente un potentiel élevé d'interactions médicamenteuses avec bon nombre de médicaments communs (comme les antibiotiques, les antidépresseurs, les antirétroviraux), surtout avec les benzodiazépines^{55, 99-101}. Par exemple, l'analyse rétrospective des cas d'empoisonnement à la buprénorphine-naloxone et à la méthadone inscrits dans la base de données *National Poison Data System* de l'*American Association of Poison Control Centers* entre 2002 et 2010 montre que, parmi les 692 cas liés à la méthadone et les 72 cas liés à la buprénorphine, les effets toxiques cliniques liés à la consommation concomitante des benzodiazépines sont plus graves avec la méthadone qu'avec la buprénorphine, surtout en ce qui a trait au coma (22,4 % contre 5,6 %), à l'arrêt respiratoire (4,5 % c. 0), à l'hypotension (11,8 % c. 2,8 %) et à l'arrêt cardiaque (1,9 % c. 0)¹⁰².

La méthadone peut prolonger l'intervalle QT corrigé (QTc) de manière considérable sur le plan clinique, surtout à des doses supérieures à 100 mg/jour¹⁰³⁻¹⁰⁵. 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 mortel⁵². De son côté, la buprénorphine-naloxone n'est pas associée à la prolongation de l'intervalle QTc¹⁰⁴. Une série de cas indique que des patients traités à la méthadone présentant des torsades de pointes ont vu leur état s'améliorer lorsqu'ils ont

effectué la transition vers la buprénorphine-naloxone, avec un intervalle QTc retournant aux mêmes valeurs qu'avant le traitement en quelques semaines¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. À la lumière de ces résultats, il convient de voir la buprénorphine-naloxone comme le TAO de première ligne de choix pour les patients atteints de cardiopathies ou d'autres facteurs de risque associé aux torsades de pointes, notamment des troubles génétiques héréditaires de repolarisation cardiaque, des déséquilibres électrolytiques et une utilisation concomitante d'agents qui ont pour effet de prolonger l'intervalle QTc^{103, 109, 110}.

Bien que la consommation d'opioïdes soit plus prévalente chez les hommes, les résultats des études ne sont généralement pas déclarés en fonction du genre. Les quelques études qui examinent l'effet du genre et du sexe n'ont révélé aucune différence entre les femmes et les hommes quant aux risques ou aux résultats des TAO à la buprénorphine-naloxone et à la méthadone^{106, 107}. D'autres recherches sont nécessaires pour explorer les différences liées au genre et au sexe relativement aux risques (p. ex., l'incidence de torsades de pointes) et aux différents résultats pendant un traitement par agonistes opioïdes.

La consommation d'opioïdes à long terme, y compris le TAO, peut causer des anomalies du système endocrinien affectant principalement l'axe gonadique et engendrant l'hypogonadisme^{113, 114}. Dans ce sens, les faibles niveaux de testostérone et la dysfonction érectile ont été associés à la consommation d'opioïdes à long terme, y compris au TAO¹¹⁵. Une méta-analyse de quatre études qui comparaient l'effet de la buprénorphine-naloxone à celui de la méthadone sur le dysfonctionnement érectile chez les hommes en TAO révèle que la méthadone était associée à une fréquence considérablement supérieure de dysfonctionnement sexuel par comparaison au traitement à la buprénorphine¹¹¹. Puisque plusieurs facteurs peuvent avoir une incidence sur le dysfonctionnement sexuel chez les hommes en TAO, les auteurs en ont conclu qu'il est nécessaire d'effectuer des recherches supplémentaires pour identifier d'autres facteurs cliniques associés au dysfonctionnement sexuel chez les patients traités à la méthadone¹¹⁶. Néanmoins, les cliniciens devraient poser des questions sur le dysfonctionnement sexuel aux patients en TAO et surveiller les niveaux de testostérone pour que cette affection et les symptômes qui y sont associés puissent être traités adéquatement.

Les inquiétudes exprimées par les patients au sujet de la méthadone comprennent aussi le risque de caries dentaires, un effet largement sous-étudié et possiblement relativement méconnu des prestataires de soins¹¹⁷. Tous les traitements aux opioïdes ont plusieurs effets secondaires oraux, notamment l'élimination de la sécrétion salivaire et le bruxisme¹¹²⁻¹¹⁵. De plus, le sirop à teneur élevée en sucrose souvent utilisé pour administrer la méthadone pourrait aussi favoriser davantage le développement de caries dentaires¹¹⁷. Par contre, la buprénorphine-naloxone par rapport à la méthadone est moins fréquemment associée aux problèmes de santé buccale, sauf dans une petite série de cas (n=11), révélant que la prise sublinguale de buprénorphine-naloxone peut diminuer le pH salivaire et le pouvoir tampon de la salive, ce qui est susceptible d'accroître le risque de caries dentaires¹¹⁵. Bien que d'autres études soient nécessaires pour corroborer ces données, les cliniciens devraient connaître ces risques pour la santé buccale et orienter les patients vers des services locaux de soins dentaires à faibles coûts ou gratuits lorsqu'ils sont offerts.

Tableau 1. Comparaison des avantages et des désavantages entre la méthadone et la buprénorphine-naloxone

Méthadone	Buprénorphine-Naloxone
Avantages	
<ul style="list-style-type: none"> • Meilleure fidélisation possible des patients au traitement, surtout chez ceux atteints de TLUO grave (p. ex., consommation d’opioïdes de longue date, consommation d’héroïne par injection, tolérance élevée et consommation fréquente) ou à risque élevé d’abandon¹⁻³ • Peut être plus efficace pour contrôler les symptômes de sevrage en cas de troubles graves et chroniques liés à l’usage d’opioïdes^{2,3} • Début du traitement possiblement plus facile vu que passer par un état de sevrage avant l’induction n’est pas nécessaire • Aucune dose maximale • Approuvé au Canada pour la gestion de la douleur 	<ul style="list-style-type: none"> • L’exemption de Santé Canada n’est pas requise pour prescrire la buprénorphine-naloxone dans la plupart des provinces et des territoires (voir les annexes 4 et 5) • Risque de surdose inférieur en raison des propriétés de l’agoniste partiel et effet plafond pour la dépression respiratoire (en l’absence de benzodiazépines ou d’alcool)⁴⁻⁶ • Risque inférieur d’effets délétères pour la sécurité publique en cas de détournement^{7,8} • Profil d’effets secondaires moins marqué^{2,3} • Transition plus facile de la buprénorphine-naloxone à la méthadone si le traitement s’avère infructueux^{2,3} • Atteinte de la dose thérapeutique en moins de temps (de 1 à 3 jours)⁹⁻¹¹ • Risque inférieur de toxicité et d’interactions entre les drogues et les médicaments¹² • Symptômes de sevrage moins intense à l’arrêt du traitement, peut être une meilleure option pour les personnes dont la dépendance aux opioïdes est moins intense (p. ex., dépendance aux opioïdes oraux, consommation non fréquente ou sans injection, peu d’antécédents de TLUO) et chez celles qui comptent diminuer la dose du TAO dans une période relativement courte^{2,3} • Optimale pour les zones rurales et éloignées où l’accès aux soins est limité, où il manque de prescripteurs de méthadone et où la consommation quotidienne supervisée en pharmacie n’est pas possible • Schémas posologiques plus souples favorisant l’autonomie du patient et diminuant possiblement les coûts (p. ex., l’administration d’une dose un jour sur deux, la possibilité de prescrire plus rapidement des doses à emporter pour une ou deux semaines, et les inductions non supervisées à la maison)¹⁴⁻¹⁷ • Plus facile à ajuster et à titrer de nouveau à la suite de doses oubliées, en raison des propriétés agonistes partielles

Désavantages

- Obligation d'obtenir l'exemption de Santé Canada pour prescrire la méthadone dans toutes les provinces et tous les territoires
- Risque de surdose supérieur⁴⁻⁶
- Prescription moins fréquente de doses à prise non supervisée : la prescription de doses à emporter s'appuie habituellement sur un schéma posologique progressif et lent (p. ex., augmentation d'une dose à emporter par semaine toutes les 4 semaines environ ; voir l'annexe 3), cette option peut ne pas convenir ou ne pas être possible pour certains patients
- Profils d'effets secondaires plus graves (p. ex., somnolence, dysfonction érectile, diminution des facultés cognitives)^{2,3}
- Atteinte de la dose thérapeutique en plus de temps (plusieurs semaines)¹⁷
- Peut être plus difficile d'effectuer la transition de la méthadone à la buprénorphine-naloxone si le traitement est infructueux^{2,3}
- Risque supérieur d'effets délétères pour la sécurité publique en cas de détournement^{7,8}
- Potentiel supérieur d'interactions indésirables entre les drogues et les médicaments (p. ex., antibiotiques, antidépresseurs, antirétroviraux)¹²
- Associé à la prolongation de l'intervalle QTc et au risque accru d'arythmie cardiaque chez les patients qui ont reçu une ordonnance de doses élevées, qui présentent des facteurs de risques et qui prennent d'autres médicaments qui prolongent l'intervalle QTc^{2,3}
- Peut être plus dispendieuse si elle est prescrite en doses quotidiennes supervisées, surtout en raison des frais associés à la fourniture et à l'ingestion supervisée^{15,16}
- Rétention des patients en traitement possiblement inférieure, surtout dans le cas de troubles liés à une consommation d'opioïdes de haute intensité¹
- Le non-respect du traitement peut exiger de fréquentes réinductions
- Peut causer un sevrage précipité si les protocoles appropriés d'induction de dose ne sont pas suivis¹¹
- L'élimination des symptômes de sevrage peut être inadéquate chez les personnes dont la tolérance aux opioïdes est élevée^{2,3}
- Il peut s'avérer difficile de renverser les effets d'une surdose en raison de la pharmacologie de la buprénorphine (haute affinité pour les récepteurs opioïdes, longue demi-vie)¹²
- Les patients doivent être formés pour savoir comment absorber correctement les doses sublinguales (c.-à-d., maintenir la dose sous la langue jusqu'à sa dissolution, soit jusqu'à 10 minutes ; ne pas boire, ni fumer et avaler peu)

Références mentionnées dans le tableau 1 :

- 1 Mattick *et coll.*, "Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence", *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 2, CD002207.
- 2 Maremmani et Gerra, "Buprenorphine-based regimens and methadone for the medical management of opioid dependence: selecting the appropriate drug for treatment", *Am J Addict*, 2010, n° 19, p. 557–568.
- 3 Bonhomme *et coll.*, "Opioid addiction and abuse in primary care practice: a comparison of methadone and buprenorphine as treatment options", *J Natl Med Assoc*, 2012, n° 104, pp. 342–350.
- 4 Dasgupta *et coll.*, "Post-marketing surveillance of methadone and buprenorphine in the United States", *Pain Med*, 2010, vol. 11, n° 7, p. 1078–1091.

- 5 Bell *et coll.*, “Comparing overdose mortality associated with methadone and buprenorphine treatment”, *Drug Alcohol Depend.*, 2009, vol. 104, n^{os} 1–2, pp. 73–77.
- 6 Marteau *et coll.*, “The relative risk of fatal poisoning by methadone or buprenorphine within the wider population of England and Wales”, *BMJ Open*, 2015, vol. 5, n^o 5, e007629.
- 7 Maxwell *et McCance-Katz*, “Indicators of buprenorphine and methadone use and abuse: what do we know?”, *Am J Addict*, 2010, vol. 19, n^o 1, pp. 73–88.
- 8 Lofwall *et Walsh*, “A review of buprenorphine diversion and misuse: the current evidence base and experiences from around the world”, *J Addict Med*, 2014, vol. 8, n^o 5, pp. 315–326.
- 9 D’Onofrio *et coll.*, “Emergency Department-Initiated Buprenorphine for Opioid Dependence with Continuation in Primary Care: Outcomes During and After Intervention”, *J Gen Intern Med*, 2017, vol. 32, n^o 6, p. 660–666.
- 10 Liebschutz *et coll.*, “Buprenorphine treatment for hospitalized, opioid-dependent patients: a randomized clinical trial”, *JAMA Intern Med*, 2014, août, vol. 174, n^o 8, p. 1369–1376.
- 11 Kraus *et coll.*, “Statement of the American Society Of Addiction Medicine Consensus Panel on the use of buprenorphine in office-based treatment of opioid addiction”, *J Addict Med.*, 2011, December, vol. 5, n^o 4, pp. 254–263.
- 12 Moody, “Metabolic and toxicological considerations of the opioid replacement therapy and analgesic drugs: methadone and buprenorphine”, *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2013, vol. 9, n^o 6, p. 675–697.
- 13 Nielsen, S. *et coll.*, “Opioid agonist treatment for pharmaceutical opioid dependent people”, *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, le 9 mai, n^o 5, CD011117.
- 14 Holland, R., Maskrey, V., Swift, L., *et coll.*, “Treatment retention, drug use and social functioning outcomes in those receiving 3 months versus 1 month of supervised opioid maintenance treatment. Results from the Super C randomized controlled trial”, *Addiction*, 2014, vol. 109, n^o 4, p. 596–607.
- 15 Lee, J. D. *et coll.*, “Unobserved ‘home’ induction onto buprenorphine”, *J Addict Med.*, 2014, vol. 8, n^o 5, p. 299-308.
- 16 Baser *et coll.*, “Cost and utilization outcomes of opioid-dependence treatments”, *Am J Manag Care*, 2011, 17, encart 8, p. S235-S248.
- 17 Barnett, “Comparison of costs and utilization among buprenorphine and methadone patients”, *Addiction*, 2009, vol. 104, n^o 6, p. 982–992.

2.1.5 Morphine orale à libération lente

La morphine orale à libération lente (préparation de 24 heures) est largement utilisée pour soulager la douleur, et les études rapportant son utilisation comme médicament pour le TAO sont de plus en plus nombreuses. L’utilisation clinique de la morphine orale à libération lente a été approuvée dans le traitement des TLUO en Autriche depuis 1998, en Slovaquie et en Slovénie depuis 2005, en Bulgarie et au Luxembourg depuis 2006, en Suisse depuis 2013 et en Allemagne depuis 2015¹²¹⁻¹²³. La morphine orale à libération lente est aussi offerte légalement comme traitement des TLUO dans plusieurs autres pays européens (France, Croatie, Malte, Pays-Bas et Italie)¹²¹, bien que son accès soit en général strictement réglementé (p. ex., il faut obtenir une autorisation spéciale pour en prescrire) et que son utilisation soit restreinte aux cliniques spécialisées et à certaines populations de patients. Au Canada, la morphine orale à libération lente pour traiter les TLUO est admissible à la couverture du Programme des services de santé non assurés (SSNA) de Santé Canada depuis novembre 2014¹²⁴; elle fait partie aussi des avantages réguliers en vertu du régime provincial d’assurance-médicaments de la Colombie-Britannique (PharmaCare) depuis juin 2017¹²⁵.

Les données probantes des essais cliniques connus suggèrent que la morphine orale à libération lente peut offrir des avantages semblables à ceux du TAO à la méthadone. Une revue Cochrane de 2013 de trois essais randomisés (n=195) comparait la morphine orale à libération lente à la méthadone ou à la buprénorphine-naloxone. Elle n’a révélé aucune différence importante entre les traitements sur les plans de l’adhérence, de l’observance du traitement ou de la consumma-

tion d'opioïdes à des fins autres que médicales¹²⁶. Toutefois, en raison du petit nombre d'essais qui répondaient aux critères d'inclusion, la qualité des données a été qualifiée faible (ce qui signifie qu'il est hautement probable que de nouvelles données puissent changer l'orientation ou l'ampleur des résultats). Ces données sont donc insuffisantes pour tirer une conclusion sur l'utilisation de la morphine orale à libération lente pour les TLUO dans la pratique clinique¹²⁶. Les auteurs ont aussi remarqué une incidence plus élevée d'effets indésirables associés à la morphine orale à libération lente par rapport à d'autres traitements par agonistes opioïdes¹²⁶.

Depuis la publication de la revue Cochrane, un essai international avec permutation randomisée et effectuée dans plusieurs sites, a fourni des données supplémentaires sur la sécurité et l'efficacité de la morphine orale à libération lente comme une alternative au traitement à la méthadone¹²⁷. Dans cette étude, 278 patients recevaient des traitements à la méthadone et à la morphine orale à libération lente sur deux périodes de onze semaines, l'ordre des traitements assigné au hasard. Les résultats n'ont montré aucune différence dans les taux d'adhérence, de consommation d'héroïne ou d'effets indésirables entre les traitements, que ce soit par analyse selon le protocole ou le principe d'intention de traiter (n=157). De plus, les analyses subséquentes ont indiqué que la morphine orale à libération lente était supérieure à la méthadone sur le plan de la satisfaction des patients et de l'amélioration de la santé mentale et qu'elle n'affichait aucune différence considérable sur le plan de la santé physique générale¹²⁸ ou du soulagement des symptômes de sevrage et de la diminution des états de manque¹²⁹.

À la fin de l'essai, 94 % des patients, qui ont poursuivi le traitement à la morphine orale à libération lente (n=198) ont choisi de le continuer ou de commencer une transition sur 25 semaines suivant la fin de l'étude, afin d'en évaluer les résultats à long terme¹³⁰. Au cours de cette période supplémentaire, aucun signe d'adaptation ou de perte d'efficacité n'a été décelé avec l'utilisation continue de la morphine orale à libération lente ; il n'y a eu aucun changement à la dose quotidienne moyenne, aucune augmentation dans la consommation d'héroïne, mais il y a eu une diminution progressive de l'état de manque d'héroïne¹³⁰. La satisfaction relative au traitement, le stress quotidien et les résultats de santé mentale sont eux aussi demeurés stables, et les symptômes de dysthymie se sont grandement améliorés¹³⁰. Dans l'ensemble, 71,2 % (141/198) des patients ont continué le traitement jusqu'à la 25^e semaine, période durant laquelle ils devaient prendre au moins trois doses supervisées en pharmacie par semaine¹³⁰. Les auteurs ont signalé une diminution considérable de l'intervalle QTc à la suite de la transition de la méthadone à la morphine orale à libération lente¹³⁰, ce qui suggère un avantage potentiel au niveau de la sécurité dans le traitement des patients ayant des risques cardiovasculaires préexistants ou émergents (p. ex., syndrome congénital du long QT, arythmie cardiaque, torsades de pointes¹³¹) ou une médication concomitante qui prolonge l'intervalle QTc (p. ex., médicaments antipsychotiques, antidépresseurs, antiémétiques, inhibiteurs du cytochrome P450)¹⁰⁹.

Plusieurs études non randomisées ont aussi évalué la sécurité et l'efficacité de la morphine orale à libération lente dans le traitement des TLUO¹³². Par exemple, une étude réalisée dans plusieurs centres sur des patients intolérants à la méthadone ou qui y répondaient de manière insuffisante (n=67) a révélé que la transition de la méthadone à la morphine orale à libération lente s'effectuait de manière relativement simple et que les patients la toléraient bien. D'importants avantages ont été observés au fil du temps, dont la diminution des symptômes de sevrage et des états de manque et l'amélioration de la santé physique et psychologique¹³³. De la même façon, une petite étude non aveugle avec permutation (n=18) évaluait les résultats des patients qui effectuaient la transition de la méthadone à un traitement de six semaines à la morphine orale à libération lente, après quoi ils reprenaient le traitement à la méthadone¹³⁴. Comparée à la méthadone, la morphine orale à libération lente était associée à un meilleur fonctionnement social et à une diminution des états de manque d'héroïne, sans changement dans la consommation d'héroïne, ni des symptômes de dépression ni à la santé en général¹³⁴. La majorité des patients (78 %) ont exprimé une préférence pour la morphine orale à libération lente au détriment de la méthadone, car la morphine leur causait des effets indésirables de moindre intensité, et ce moins souvent, qu'ils se sentaient « normaux » et que leur sevrage allait de mieux en mieux, que la qualité de leur sommeil s'était améliorée et qu'ils avaient plus d'énergie¹³⁴. Plusieurs autres petites études non randomisées et non comparatives indiquent des améliorations similaires de la qualité de vie, des symptômes de sevrage, des états de manque d'opioïdes et de la consommation d'héroïne par rapport aux données de référence ou récoltées avant le traitement¹³⁵⁻¹³⁷.

Malgré les résultats susmentionnés, il est reconnu que les études existantes présentent certaines limites. Notamment, seul un petit nombre d'ECR ont comparé la morphine orale à libération lente aux traitements par agonistes opioïdes de première ligne et plusieurs des études mentionnées ci-dessus affichaient des biais évidents (p. ex., essais non randomisés, non aveugles). Par conséquent, il existe moins de données probantes de haute qualité comparant l'efficacité et la sécurité de la morphine orale à libération lente. Pour cette raison, il est recommandé d'utiliser la morphine orale à libération lente seulement chez les patients intolérants aux TAO de première ligne ou qui n'y ont pas répondu, demeurant ainsi à risque élevé de méfaits liés à la consommation d'opioïdes, y compris de décès par surdose. Comme dans tout traitement médical, le clinicien traitant peut appliquer des exceptions après avoir soigneusement soupesé les risques et les avantages du traitement pour un patient en particulier, et ce à sa discrétion.

Le consensus du présent comité veut que les prestataires de soins de santé qui souhaitent prescrire la morphine orale à libération lente pour traiter un TLUO détiennent une exemption valide aux termes de l'article 56 de la *Loi fédérale réglementant certaines drogues et autres substances* pour prescrire la méthadone ou qu'ils consultent un spécialiste en médecine des toxicomanies ayant de l'expérience avec la prescription de morphine orale à libération lente pour le traitement des TLUO. Même avec une exemption, un prestataire de soins inexpérimenté dans

la prescription de morphine orale à libération lente pour le traitement des TLUO devrait solliciter l'avis d'un spécialiste avant de commencer le traitement.

Comme pour tout traitement par agonistes opioïdes, il est nécessaire d'avoir des politiques destinées à prévenir le détournement vers des fins autres que médicales et à assurer la sécurité des patients. Ces politiques comprennent les évaluations et les suivis réguliers, les analyses d'urine prévues et spontanées pour vérifier si le patient respecte le traitement (c.-à-d., aux fins de surveillance et non punitives) et le dénombrement aléatoire des doses de médicament dans le cas de la prescription de doses sans supervision. Il est recommandé, dans la plupart des cas, de prescrire la morphine orale à libération lente en doses quotidiennes supervisées. Des exceptions pour les doses quotidiennes supervisées peuvent être prévues, selon le discernement du clinicien traitant, si le patient présente une amélioration clinique et sociale exceptionnelle et constante.

L'utilisation de la morphine orale à libération lente dans le traitement des TLUO au Canada n'est pas approuvée par Santé Canada. Elle doit être soigneusement soupesée, discutée et suivre un processus documenté de consentement éclairé du patient. Bien que la portée des présentes lignes directrices ne s'étend pas à la description détaillée des protocoles de dosage, la documentation indique que la dose moyenne de morphine orale à libération lente prescrite varie de 235 à 791 mg/jour^{126, 130, 132}. La gamme complète de doses de morphine orale à libération lente décrite dans la littérature se situe entre 60 à 1200 mg/jour^{126,130,132}.

Enfin, il est important de souligner que les essais cliniques n'ont étudié que la formulation de morphine orale à libération lente qui requiert la prise d'une seule dose par période de 24 heures pour le traitement des TLUO. Les autres préparations de morphine orale qui nécessitent la prise de deux doses quotidiennes, soit la formulation de 12 heures ou à libération prolongée — ainsi que pour toute autre formulation d'opioïde synthétique à longue action — ne sont pas recommandées par ce comité pour le traitement des TLUO puisque ces molécules n'ont fait l'objet d'aucune étude empirique dans ce contexte.

2.2 Prise en charge du sevrage

2.2.1 Avertissement Important

La prise en charge des symptômes physiques du sevrage seulement n'est ni efficace ni sécuritaire dans le traitement des TLUO et offrir aux patients cette option seulement n'est pas suffisant ni approprié. La prise en charge des symptômes physiques du sevrage seulement sans soins à long terme contre la dépendance est associée à des taux élevés de récurrence, d'infections au VIH et à l'hépatite C et de surdose. Cette approche doit donc être évitée¹³⁸⁻¹⁴⁵.

Les essais cliniques indiquent des taux de rechute variant entre 53,1 et 66,7 % après un mois et de 61,1 à 89,2 % dans six mois suivant le sevrage au moyen d'une diminution progressive de la dose de méthadone^{146,147}. Dans le même contexte les résultats d'un essai contrôlé randomisé de 243 patients, ont indiqué que la prise en charge des symptômes physiques du sevrage sans autre modalité de traitement provoque un taux de récurrence d'environ 88 % dans les six mois qui suivent le sevrage¹⁴⁰. De plus, une grande cohorte américaine d'observation (n=990) a révélé des taux d'abstinence soutenue considérablement inférieurs lors du suivi de six ans chez ceux ayant eu recours à la seule prise en charge des symptômes physiques du sevrage en consultation externe (12 %) comparé aux autres modalités de traitement (18 à 21 %)¹⁴⁸. De plus, les personnes ayant complété un sevrage rapide en milieu hospitalier sans recevoir d'autre traitement à long terme font face à un risque plus élevé de décès par surdose aux opioïdes que ceux qui ne suivent aucun traitement¹⁴⁹. Ce phénomène est attribuable à une perte de tolérance aux opioïdes, qui semble aussi expliquer le risque élevé de surdose mortelle aux opioïdes observé aux suites d'un emprisonnement¹⁵⁰.

En raison de ces risques élevés, la prise en charge des symptômes physiques du sevrage seulement n'est pas recommandée à moins qu'elle ne soit intégrée à un traitement continu de la dépendance (p. ex., un TAO à long terme, un traitement intensif en consultation externe ou en établissement). Pendant la discussion sur les choix de traitement, les patients devraient être renseignés exhaustivement sur les risques connus associés à la prise en charge des symptômes physiques du sevrage employé seule et être encouragés à considérer d'autres options de traitement qui répondent à leurs circonstances. Les personnes qui choisissent la prise en charge des symptômes physiques du sevrage unique au détriment d'un traitement par agonistes opioïdes de longue durée (y compris ceux dont la tolérance aux opioïdes est élevée) doivent aussi envisager la possibilité d'effectuer une diminution progressive de la dose avec suivi en consultation externe. Il est conseillé d'obtenir un suivi étroit et continu auprès d'un prestataire de soins en consultation externe afin qu'un TAO de longue durée puisse être offert au besoin. Pour réduire le risque de surdose mortelle chez les patients qui refusent le traitement par agonistes opioïdes de longue durée, il faudrait donner aux patients et aux familles des trousse de naloxone, les former sur la prévention des surdoses et les soins à prodiguer lorsqu'il y a surdose¹².

2.2.2 Sevrage au moyen d'une diminution des doses d'agonistes opioïdes

Sevrage au moyen d'une diminution progressive de la dose de méthadone

Les doses de méthadone réduites progressivement semblent atténuer la gravité des symptômes de sevrage et diminuer les taux d'abandon par rapport aux placebos, sauf que la majorité des patients reprennent tout de même la consommation d'opioïdes si l'on emploie une stratégie uniquement axée sur la diminution progressive^{144,151}. Les doses de méthadone diminuées

progressivement ne semblent pas présenter de différence par rapport aux autres agents pharmacologiques (p. ex., les agonistes α_2 -adrénergiques ou les autres agonistes opioïdes) au niveau de la gravité des symptômes de sevrage, des effets indésirables, du sevrage complet ou de l'abstinence continue¹⁴⁴.

Il convient de souligner que les grandes variations dans la documentation représentent un frein majeur à la comparaison des doses de méthadone diminuées progressivement aux autres traitements (p. ex., différentes études évaluent différents résultats de la prise en charge du sevrage au moyen de la méthadone par rapport à d'autres traitements, ce qui empêche de comparer les méthodes de traitement entre elles dans certains contextes)¹⁴⁴.

Sevrage au moyen d'une diminution progressive de la dose de buprénorphine-naloxone

Pareillement au sevrage par diminution progressive de la dose de méthadone, un sevrage par diminution progressive de la dose de buprénorphine-naloxone semble atténuer la gravité des symptômes de sevrage. Par contre, la majorité des patients rechutent et continuent de consommer des opioïdes si cette stratégie est employée sans traitement de la dépendance à long terme¹⁵². Par exemple, une étude (*Prescription Opioid Addiction Treatment Study*) sur des personnes qui souffrent d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes de prescription a révélé des taux d'abstinence continue considérablement inférieurs après huit semaines de sevrage par diminution progressive des doses de buprénorphine-naloxone (8,6 %) par rapport aux taux d'abstinence observés pendant le traitement à la buprénorphine-naloxone (49,2 %)¹⁵³. Comparativement, une diminution progressive des doses de buprénorphine-naloxone sur une période plus longue (de 28 à 56 jours) est associée à de meilleurs résultats à la fin du traitement (abstinence d'opioïdes à des fins autres que médicales, adhérence en traitement)^{93, 154}.

Le sevrage par diminution progressive de la dose de buprénorphine-naloxone peut offrir certains avantages par rapport à celui à la méthadone, notamment un soulagement plus rapide des symptômes et des taux de réussite du sevrage plus élevés (61,2 % c. 51,8 %)¹³⁸. Il ne semble pas y avoir de différence importante au niveau de la gravité des symptômes de sevrage entre les personnes traitées avec la buprénorphine-naloxone et celles traitées avec la méthadone¹³⁸.

Comparativement aux agonistes α_2 -adrénergiques, soit à la clonidine et à la lofexidine, la buprénorphine-naloxone diminue plus efficacement la gravité des symptômes de sevrage et aide les patients à adhérer plus longtemps au traitement, en plus de les rendre plus susceptibles de terminer le traitement (66,2 % c. 42,8 %)¹³⁸. Il ne semble pas y avoir de différence importante entre la buprénorphine-naloxone et les agonistes α_2 -adrénergiques en ce qui a trait aux effets indésirables. Toutefois, la clonidine est associée à des taux plus élevés d'abandon à cause des effets secondaires¹³⁸.

2.2.3 Agonistes alpha₂-adrénergiques

Les agonistes alpha₂-adrénergiques se sont avérés plus efficaces que le placebo pour atténuer la gravité des symptômes de sevrage des opioïdes et augmenter la probabilité que le patient mène à bien la prise en charge du sevrage¹⁵⁵. Bien que les signes et les symptômes de sevrage semblent se résorber plus tôt avec les agonistes alpha₂-adrénergiques qu'avec des doses de méthadone réduites progressivement, il a été rapporté que la clonidine cause plus d'effets indésirables que la méthadone¹⁵⁵. Même si la probabilité de compléter la prise en charge du sevrage semble égale entre les agonistes alpha₂-adrénergiques et la méthadone, les agonistes alpha₂-adrénergiques tendent à requérir des traitements moins longs¹⁵⁵. Toutefois, comparés à un sevrage par diminution progressive de la dose de méthadone, les agonistes alpha₂-adrénergiques (p. ex., la clonidine) étaient un peu moins efficaces pour atténuer la gravité des symptômes de sevrage et beaucoup plus susceptibles d'être associés à des effets indésirables comme l'hypotension¹⁵⁵.

2.3 Naltrexone orale

La naltrexone est un antagoniste des récepteurs opioïdes qui, lorsqu'administré à des doses adéquates, bloque les effets euphoriques des opioïdes¹⁵⁶. Il a été prouvé que la naltrexone orale, la seule formulation offerte au Canada, offre des avantages limités dans le traitement des TLUO. Une méta-analyse de 2011 n'a révélé aucune différence statistiquement significative dans les taux de rétention ou d'abstinence associée à la naltrexone orale par rapport au placebo ou à l'absence de traitement¹⁵⁷. Dans cette étude de 2011, le seul résultat rapportant un avantage de la naltrexone par rapport au placebo, serait la diminution des taux de réemprisonnement, bien que ce résultat ne provienne que de deux des treize essais randomisés inclus dans l'analyse¹⁵⁷. À partir de ces données limitées, les auteurs de la revue ont aussi conclu que la naltrexone orale n'était pas supérieure à la psychothérapie seule (deux études), au traitement aux benzodiazépines (une étude) ou à la monothérapie à la buprénorphine (une étude) au niveau de l'adhérence au traitement, de l'abstinence de l'utilisation des opioïdes et des effets indésirables déclarés¹⁵⁷. Dans ces études, le traitement à la naltrexone orale présente des taux faibles d'adhérence au traitement (28 %)¹⁵⁷. Il convient de souligner que seul un essai randomisé publié à la suite de la méta-analyse indiquait une proportion considérablement supérieure d'analyses d'urine négatives pour les opioïdes, chez les personnes qui prenaient la naltrexone orale (42,7 %) par rapport à ceux qui prenaient un placebo (34,1 %)¹⁵⁸.

Les avantages potentiels de la naltrexone orale comprennent la facilité d'administration, l'absence de tolérance provoquée au fil d'un traitement de longue durée et l'absence du risque de dépendance ou de consommation à des fins autres que médicales¹⁵⁵. Cependant, puisqu'il s'agit d'un antagoniste opioïde, la naltrexone orale bloque complètement les effets de tous les médicaments opioïdes, y compris ceux des analgésiques opioïdes prescrits pour soulager la douleur. De plus, la

perte de la tolérance aux opioïdes associée au traitement à la naltrexone orale peut augmenter le risque relatif de surdose chez les patients qui cessent de prendre leurs médicaments et recommencent à consommer des opioïdes, comme le montrent les données nationales de surveillance de l'Australie qui rapportent des taux de mortalité associés à la naltrexone trois à sept fois supérieurs à ceux associés à la méthadone¹⁶⁰.

Même si le peu de données probantes disponibles révèle que la naltrexone orale comporte des avantages limités par rapport aux autres traitements pharmacologiques contre les TLUO et que, dans certains cas, il n'est pas plus efficace que les placebos pour réduire la consommation d'opioïdes et maintenir les personnes en traitement, un patient pourrait préférer l'utiliser et en faire la demande dans certaines circonstances. Par exemple, les patients pourraient souhaiter éviter un TAO ou occuper un poste pour lequel un TAO est interdit (p. ex., où la sécurité est un enjeu). Dans ces cas, il faut soigneusement expliquer aux patients le nombre limité de données probantes et de connaissances scientifiques sur l'efficacité et l'innocuité de la naltrexone orale avant de commencer un traitement. Le taux élevé de rechute et le risque de surdose associée à la perte de la tolérance aux opioïdes qui y sont associés doivent être explicites. De plus, les patients ayant reçu une ordonnance de naltrexone orale pour traiter un TLUO doivent faire l'objet de suivis réguliers et ciblés nécessaires au décèlement des risques ou des signes de rechute.

2.4 Interventions de traitement psychosocial et entraide

La norme des soins pour toute affection médicale chronique ou complexe veut que tous les cliniciens qui offrent une prise en charge clinique aux patients souffrant de TLUO proposent aussi un cadre d'accompagnement et de *counseling*. Par définition, la prise en charge clinique comprend, sans pourtant s'y limiter : un accompagnement des services et des conseils dépourvus de jugements, l'évaluation de la motivation et l'exploration des obstacles au changement, l'élaboration et la révision régulière du plan de traitement et ce avec le patient, la promotion de stratégies pour gérer le stress, l'orientation vers les services sociaux tout au long du processus thérapeutique lorsque le patient en fait la demande ou au besoin¹⁶¹. Il demeure primordial dans la pratique clinique d'établir une relation thérapeutique de collaboration, de confiance et de respect avec les patients pour traiter les troubles liés à l'usage de drogues.

De plus, en raison de la prévalence plus élevée de traumatismes et de trouble de stress post-traumatique comorbide chez les personnes atteintes de troubles liés à la consommation de drogues par rapport à la population générale, les cliniciens devraient, lorsqu'approprié, incorporer des principes de pratique qui tiennent compte des traumatismes (p. ex., la sensibilisation aux traumatismes ; la sécurisation et la confiance ; le choix, la collaboration

et la connexion ; les méthodes axées sur les points forts et le renforcement des aptitudes)¹⁶². De plus, dans les régions où elles sont dispensées, les cliniciens devraient envisager de suivre une formation sur la sécurisation culturelle afin d'améliorer leur capacité à établir une dynamique collaborative avec la clientèle autochtone désireuse d'obtenir des soins pour des troubles liés à la consommation de drogues et les effets délétères qui y sont associés.

Une revue Cochrane de 2011 comprenant 35 ECR (n=4 319) a révélé que, comparé aux TAO utilisés seulement avec une prise en charge clinique usuelle, l'ajout d'interventions psychosociales structurées aux TAO n'a pas amélioré l'adhérence au traitement, l'abstinence de consommation d'opioïdes pendant ou après le traitement ou l'observance du traitement¹⁶³. Lorsque les analyses ont été stratifiées par type d'intervention de traitement psychosocial (c.-à-d. comportementale [n=24] ; traitement cognitivo comportemental et gestion des contingences ; psychanalytique [n=4] ; consultation psychologique [n=7] ; autre type d'intervention [n=2]), les résultats regroupés sont restés insignifiants pour toutes les comparaisons et tous les résultats¹⁶³. Les auteurs en ont conclu que les données probantes de haute qualité indiquaient que l'ajout d'interventions de traitement psychosocial au TAO standard n'améliore pas les taux d'adhérence au traitement ni d'abstinence et que des données de qualité modérée révèlent que les interventions complémentaires de traitement psychosocial n'améliorent pas le respect du traitement par rapport au TAO de base dont la prise en charge clinique est faite par un clinicien¹⁶³.

Les ECR qui ont été publiés à la suite de cette revue de 2011 présentaient des résultats mixtes¹⁶⁴. Par exemple, quatre ECR qui évaluaient la thérapie cognitivo comportementale (TCC) complémentaire au TAO, n'ont révélé aucune différence au niveau de l'adhérence au traitement et de l'abstinence par rapport au TAO de base¹⁶⁵⁻¹⁶⁸. Par contre, selon les analyses secondaires subséquentes d'une étude, la TCC complémentaire au TAO était associée à une augmentation considérable du nombre moyen de semaines sans consommation d'opioïdes chez les personnes atteintes de TLUO d'ordonnance¹⁶⁹. Parmi les quatre ECR qui évaluaient la gestion des contingences (GC) en complément du TAO, deux essais révélaient des taux d'adhérence et de présence supérieurs, des périodes prolongées d'abstinence continue et une diminution de la consommation d'opioïdes à des fins autres que médicales avec la GC basée sur les privilèges^{170, 171} ; un essai indiquait des taux d'adhérence sur douze mois plus élevés avec la GC basée sur les doses sans supervision¹⁷², alors qu'un autre essai n'a pu identifier de différence dans l'adhérence, l'abstinence continue ou la consommation d'opioïdes à des fins autres que médicales entre la GC basée sur les privilèges et le TAO usuel¹⁶⁷. Enfin, des deux ECR qui se sont penchés sur les consultations psychologiques complémentaires au TAO, l'un a révélé que les consultations ont mené à des taux d'adhérence sur douze mois chez les patients naïfs de TAO¹⁷³ plus élevés, tandis que l'autre n'a pu rapporter de différence dans les taux de présence, d'observance ou de consommation d'opioïdes à des fins autres que médicales entre le TAO avec *counseling* complémentaire et le TAO de base^{153, 174}.

Lorsqu'on les considère dans leur ensemble, les données probantes de la revue Cochrane de 2011 et les études plus récentes ne présentent pas de résultats cohérents pour affirmer que les interventions psychosociales complémentaires améliorent les effets du TAO. D'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre le rôle et l'efficacité des interventions psychosociales dans la prise en charge clinique des TLUO. Les données probantes disponibles indiquent toutefois que la décision d'un patient de ne pas participer aux interventions psychosociales complémentaires ne devrait jamais nuire à l'accès aux traitements pharmacologiques fondés ni en retarder la prestation¹⁷⁵. De plus, il existe suffisamment de données probantes pour remettre en question la notion conservatrice que les modèles de soins des TAO sans intervention psychosociale complémentaire, tels l'hébergement à bas seuil et les modèles de soins dispensés en cabinet sans intervention psychosociale complémentaire concomitante, sont de facto inférieurs aux programmes plus exhaustifs de traitement des dépendances¹⁷⁶.

Il est mis en évidence que l'évaluation et le suivi de la santé émotionnelle et mentale sont essentiels à l'offre de soins aux patients atteints de TLUO, surtout compte tenu de la prévalence élevée de diagnostics concomitants de santé mentale dans cette population (p. ex., trouble de stress post-traumatique, dépression, anxiété)^{174, 177-179}. Bien que les données sur les interventions psychosociales complémentaires auprès de la population générale de patients soient ambiguës, elles peuvent être avantageuses pour certains patients, dont les populations de patients plus complexes exclues des ECR. Certaines données indiquent que l'ajout d'interventions psychosociales complémentaires peut améliorer les résultats à la fois pour la consommation de drogues et pour la santé mentale des personnes atteintes de troubles coexistants comme l'alcoolisme et autres troubles de consommation de drogues, le trouble de stress post-traumatique et les maladies mentales graves (p. ex., la schizophrénie, le trouble schizoaffectif)¹⁸⁰⁻¹⁸². Cependant, en raison du petit nombre d'essais, ces données sont perçues comme étant faibles, surtout que ces essais sont considérablement hétérogènes en ce qui a trait à la méthodologie et s'appuient sur des regroupements d'échantillons dont les échelles de mesure vont de petites à modérées.

D'autres études sont requises pour évaluer l'effet de certains types spécifiques d'encadrement et d'accompagnement psychosocial (p. ex., les services d'hébergement, d'emploi et de conseil juridique) sur les résultats des traitements. Aucune revue systématique ne porte sur l'effet associé au fait d'offrir des services pour différents besoins sociaux. Toutefois, des études précédentes montrent que le fait de répondre à des besoins en hébergement et à d'autres besoins de survie peut avoir un effet positif important sur les résultats des patients¹⁸³⁻¹⁸⁵. Le traitement des TLUO comporte vraisemblablement un avantage dans le contexte où il est offert par des équipes de soins interdisciplinaires outillées pour répondre à ces besoins, le cas échéant.

Les groupes d'entraide sont des ressources communautaires largement accessibles et souvent recommandées comme complément à la prise en charge clinique des troublés liés à la consommation de drogues ou comme une ressource d'orientation et d'accompagnement à la suite d'un

traitement (p. ex., post-traitement). Un exemple bien connu est le groupe Narcotiques Anonymes (NA). Il s'agit d'un regroupement international de groupes d'entraide de personnes en rétablissement ; il offre un soutien émotionnel et un encadrement structuré vers l'abstinence en « 12 étapes ». La recherche et l'évaluation des groupes d'entraide porte surtout sur les programmes en 12 étapes, lesquels font référence aux programmes dispensés par des professionnels formés, notamment les spécialistes en toxicomanie. Il n'existe aucune recherche bien conçue et contrôlée sur l'efficacité de ces groupes en ce qui a trait aux objectifs du traitement des personnes atteintes de TLUO, bien qu'un petit nombre d'études observationnelles ait décelé des liens entre une participation active aux programmes de 12 étapes et une amélioration des résultats du traitement chez les personnes atteintes de troubles de consommation de drogues¹⁸⁶⁻¹⁸⁸.

Il convient de souligner que le modèle des 12 étapes n'encourage pas toujours la consommation d'agonistes opioïdes pour le traitement des TLUO. Les conflits philosophiques sous-jacents, le cas échéant, peuvent aussi avoir un effet négatif sur l'engagement et la divulgation et décourager la participation régulière¹⁸⁹. Si les patients perçoivent que les incompatibilités entre leurs croyances personnelles et le programme en 12 étapes les empêchent d'y participer, il est possible de leur offrir d'autres choix. Par exemple, les groupes d'entraide ayant un mandat séculier (p. ex., SMART Recovery ©, LifeRing®) ou les groupes pour des populations particulières (p. ex., pour les jeunes, les femmes, les Autochtones et les personnes atteintes de problèmes concomitants de santé mentale) peuvent être disponibles localement. Toutefois, il faut souligner que l'efficacité de ces groupes d'entraide n'a pas été étudiée empiriquement.

Une orientation vers les interventions psychosociales et le soutien communautaire, comme les groupes d'entraide et de pairs, peut être offerte systématiquement aux patients de concert avec le traitement pharmacologique. Tous les prestataires de soins devraient connaître les ressources locales disponibles et être au fait des listes d'attente, des frais exigés aux patients, de l'expérience des praticiens et de leurs méthodes, afin de pouvoir orienter les patients vers des ressources pertinentes qui correspondent à leurs besoins.

2.5 Traitement en établissement

Peu de données probantes portent sur les effets des programmes de traitement en établissement sur les TLUO. À ce jour, aucune revue systématique ni méta-analyse n'a été menée à ce sujet et aucun essai clinique de grande envergure ne compare le traitement en établissement à d'autres interventions. De plus, peu d'études rigoureuses ont tenté de déterminer les caractéristiques particulières d'un programme de traitement en établissement efficace ou détailler des facteurs d'éligibilité optimale pour ce genre de traitement.

Des études observationnelles par cohortes au Royaume-Uni ont mis en évidence le taux relativement élevé de rechute chez les patients ayant obtenu congé d'un traitement en établissement par rapport aux TLUO. Par exemple, les résultats d'un programme de traitement en établissement de six semaines en Irlande qui s'appuyait sur la prise en charge du sevrage à l'aide de la méthadone, d'une thérapie psychosociale (p. ex., personnelle, familiale ou de groupe) et d'une composante post-traitement, révèlent que 80 % des participants ont déclaré avoir rechuté dans le mois suivant et 59 % d'entre eux ont rechuté dans la semaine qui a suivi la fin du programme¹⁹⁰. Plusieurs facteurs de rechute hâtive ont été ciblés, soit le jeune âge, de ne pas compléter les six semaines de traitement, les taux élevés de consommation d'héroïne avant le traitement, les antécédents de consommation par injection et le fait de ne pas adhérer à la composante post-traitement¹⁹⁰. Dans le même ordre d'idées, une étude (National Treatment Outcome Research Study [NTORS]) révèle qu'environ 57 % des clients ont déclaré avoir consommé de l'héroïne dans les 30 jours après avoir reçu leur congé et, au suivi d'un an, 31 % d'entre eux consommaient de l'héroïne comme ils le faisaient avant le traitement¹⁹¹. Toutefois, en ce qui a trait à la cohorte entière de personnes qui ont suivi un traitement en établissement en raison de troubles liés à la consommation de drogues ou à l'alcoolisme, l'étude NTORS a permis de déterminer que les taux d'injection sont passés de 61 % à l'admission à 29 % lors du suivi après 4 à 5 ans, tandis que l'abstinence de consommer de l'héroïne est passée de 23,2 % à 48,6 % pour la même période¹⁹². Les personnes qui ont participé à l'étude NTORS et qui ont terminé au moins un traitement en établissement présentaient aussi des progrès au niveau des pratiques d'injection plus sécuritaires, de santé psychologique et physique et de la baisse de comportement à risque, dont l'activité criminelle, au suivi de 4 ou 5 ans après le congé¹⁹².

Les études américaines présentent elles aussi des résultats variés. Une étude longitudinale sur les programmes de traitement fondés sur l'abstinence révèle des taux semblables d'adhérence, de traitement complété et de satisfaction des patients parmi les personnes qui suivent des programmes de traitement en établissement et en consultation externe¹⁹³. Un essai randomisé identifie une corrélation étroite entre la durée des traitements en établissement et les résultats positifs. En effet, les programmes de traitement en établissement de moins de sept semaines donnent des résultats comparables à ceux associés au fait de ne recevoir aucun traitement, tandis que les patients inscrits à un traitement en établissement d'au moins sept semaines ont moins tendance à consommer de l'héroïne et à participer à des activités criminelles et une tendance supérieure à se trouver un emploi ou à retourner aux études¹⁹⁴. Une étude secondaire rapporte qu'un programme de traitement en établissement de quatre semaines diminue de manière considérable plusieurs habitudes comportementales et cognitives mal adaptées susceptibles de faire perdurer les problèmes de consommation de drogues chez les adultes atteints de TLUO¹⁹⁵. Un autre essai clinique randomisé a permis de déterminer que le fait de combiner l'aide de la communauté de pairs, de la famille et la formation à la prise en charge du sevrage en établissement au moyen de la buprénorphine-naloxone, était considérablement et positivement associé à une meilleure adhérence des patients au traitement et à la diminution de la consommation d'opioïdes et d'autres drogues¹⁹⁶. Les résultats

de cette étude suggèrent que les patients peuvent tirer avantage d'un traitement en établissement qui comprend une famille d'accueil et d'autres relations sociales.

Même si l'étude NTORS indique que le traitement en établissement est associé à des taux inférieurs de surdoses non mortelles lors du suivi après une année (7 %) par rapport aux taux avant le traitement (22 %)¹⁹⁷, les prestataires doivent connaître les risques associés à la diminution de la tolérance chez les patients qui participent aux programmes de traitement en établissement sans TAO. Par exemple, une étude de cohorte nationale en Angleterre révèle que le risque de surdose mortelle est deux fois plus élevé chez les patients qui ont terminé un traitement uniquement psychosocial (en établissement ou en consultation externe) que celui des patients qui ont récemment cessé un TAO³⁸.

2.5.1 Combiner le traitement en établissement au traitement par agonistes opioïdes

Traditionnellement, les TAO sont perçus comme incompatibles sur le plan philosophique avec les méthodes axées sur l'abstinence de certains programmes de traitement en établissement, ce qui fait que les deux modèles de traitement évoluent et fonctionnent en silo¹⁹⁸. Au cours des dernières années, les avantages reconnus des TAO (p. ex., la diminution de la consommation de médicaments à des fins autres que médicales et des dommages qui y sont associés ainsi que l'amélioration de la santé mentale, de la participation active à la société et de la qualité de vie) ont vu naître des efforts pour arrimer ces deux modèles. Certains programmes de traitement en établissement possèdent des politiques révisées d'admission ainsi que des services pour offrir des traitements fondés sur les données probantes et pour tenir compte des préférences des patients¹⁹⁸⁻²⁰⁰. Cette tendance à l'intégration peut refléter, en partie, la reconnaissance croissante que l'exclusion des patients stables sous TAO des traitements en établissement peut empêcher les personnes qui en ont le plus besoin d'avoir accès à des soins plus intensifs. Dans le contexte de la crise nationale des opioïdes et des difficultés connues d'accès aux traitements de la dépendance, il est important d'explorer des stratégies inclusives et de renforcer les programmes à la fois de TAO et de traitement en établissement au moyen de l'intégration de soins et de traitements fondés sur les données probantes.

Dans le cas des personnes qui consomment plusieurs drogues (p. ex., la cocaïne et l'héroïne), le fait de combiner les traitements en établissement aux traitements par agonistes opioïdes ou par antagonistes opioïdes peut être avantageux. Par exemple, le milieu en établissement peut simplifier la prestation continue d'intervention psychosociale (p. ex., consultation psychologique, gestion des contingences) pour diminuer la consommation de cocaïne, tandis que les traitements par agonistes ou antagonistes atténuent l'usage d'opioïdes à des fins autres que médicales. Ces renseignements sont particulièrement intéressants compte tenu des faits qui suggèrent qu'un changement de milieu peut être bénéfique pour les personnes désireuses d'un traitement pour une dépendance concomitante grave aux opioïdes et à la cocaïne^{201, 202}.

2.6 Facteurs propres aux femmes enceintes

Les TLUO 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)¹⁹⁹. La grossesse est aussi associée à un accès accru aux services de soins de santé et de motivation au rétablissement et constitue une occasion importante pour inscrire les patientes au traitement pour consommation de drogues²⁰³. Toutefois, les préjugés contre les femmes qui consomment des drogues pendant la grossesse et le manque de connaissances sur les options de traitement qui s'offrent à cette population sont fréquemment mentionnés comme des obstacles aux traitements adéquats^{204, 205}. Des interventions pharmacologiques sont souvent prescrites aux femmes enceintes qui souhaitent obtenir un traitement, mais souvent, ces interventions ne sont pas suffisantes au niveau des doses et de la durée²⁰⁴. En plus de décrire les options de traitement auxquelles les femmes enceintes ont accès, les présentes lignes

directrices soulignent le rôle essentiel des soins respectueux et spécialisés pour cette population. La portée du présent texte n'inclut pas la formulation de recommandations précises sur les dosages. Les prestataires de soins qui n'ont pas d'expérience dans le traitement des TLUO pendant la grossesse devraient consulter un spécialiste en toxicomanie.

2.6.1 Traitement par agonistes opioïdes

Le TAO a longtemps été le traitement standard contre les TLUO chez les femmes enceintes, car il a été prouvé qu'il élimine ou diminue significativement la consommation illicite d'opioïdes et qu'il cause peu d'effets indésirables pour le fœtus par comparaison à la prise en charge rapide du sevrage et au fait de ne pas traiter le TLUO²⁰¹⁻²⁰³. D'abondantes données probantes permettent d'identifier la méthadone comme l'agoniste opioïde le plus souvent prescrit pendant la grossesse. Toutefois, des études récentes soutiennent que la buprénorphine (monoproduit) est aussi efficace que la méthadone dans le traitement des TLUO pendant la grossesse²⁰⁷⁻²⁰⁹. Bien que des études plus poussées soient requises, une méta-analyse récente n'a pas pu mettre en lumière de différences majeures des deux choix de traitement au niveau des issues thérapeutiques, de la santé maternelle ni néonatale à l'étude. Mais certains résultats suggèrent que la méthadone pourrait être supérieure en ce qui a trait à l'observance et l'adhérence au traitement, tandis que la buprénorphine pourrait être associée à un syndrome d'abstinence néonatal moins aigu²⁰⁷. Il est recommandé que le choix de l'agoniste opioïde le plus approprié pendant la grossesse soit fait selon les circonstances, la patiente et les conseils d'un spécialiste, quand requis.

Méthadone

Comparé aux TLUO non traités et à la prise en charge du sevrage avec supervision médicale, le traitement à la méthadone est associé à des résultats positifs tant pour la mère que l'enfant, notamment une période de gestation plus longue, des taux supérieurs de naissances vivantes, un meilleur poids à la naissance et un congé pour les nourrissons donné plus tôt²¹⁰. En plus de prévenir les rechutes, il a été prouvé que la méthadone diminue les fluctuations abruptes des niveaux d'opioïdes chez la mère qui surviennent avec la consommation d'opioïdes à courte durée d'action (p. ex., l'héroïne)²⁰⁴. Par conséquent, les bonnes doses thérapeutiques de méthadone peuvent éliminer le stress sur le fœtus associé aux intoxications cycliques et au sevrage de la consommation continue d'opioïdes illicites ou à des fins autres que médicales²⁰⁴.

À l'instar d'autres opioïdes, la méthadone peut causer le SSN, soit un groupe de symptômes néonataux de sevrage traitable, susceptible de requérir une hospitalisation et un traitement pharmacologique. Les symptômes du sevrage de la méthadone chez les nourrissons durent plus longtemps que ceux du sevrage de l'héroïne²¹⁰⁻²¹³. Néanmoins, les symptômes du SSN peuvent être traités, et il a été prouvé que les risques liés au traitement à la méthadone sont bien moins nombreux et moins graves que ceux associés aux TLUO non traités et au sevrage aigu pendant la grossesse²¹⁴⁻²¹⁵.

Buprénorphine

Bien que les taux de certains effets néonataux associés à l'exposition à la buprénorphine et à la méthadone pendant la grossesse se ressemblent, les études montrent que les symptômes du SSN liés à la buprénorphine peuvent être moins graves grâce à ses caractéristiques d'agoniste partiel et à la nécessité d'un traitement moins long²¹⁴⁻²¹⁵. Une revue systématique récente (trois ECR, n=223 ; 15 études de cohorte observationnelles, n=1 923) qui compare les résultats maternels et néonataux des traitements à la buprénorphine et à la méthadone a révélé que le traitement à la buprénorphine, par comparaison à celui à la méthadone, comporte un risque inférieur d'un travail avant terme et crée une circonférence de tête plus grande et un poids à la naissance plus important²⁰⁸. Les auteurs n'ont remarqué aucune différence importante entre les deux traitements sur le plan des avortements spontanés et des anomalies congénitales²⁰⁸. De plus, une revue systématique des options de TAO pour les femmes enceintes dans les régions rurales révèle que la buprénorphine, en raison de son profil d'innocuité supérieur, peut être avantageuse par comparaison à la méthadone dans les milieux où l'accès à des soins spécialisés se fait limité²¹⁶. À la lumière de ces résultats, la buprénorphine pourrait être perçue comme une option de traitement de première ligne, le cas échéant.

Il convient de souligner que la buprénorphine seulement n'est offerte à l'heure actuelle qu'au moyen d'une autorisation en vertu du [Programme d'accès spécial de Santé Canada](#).

Buprénorphine-naloxone

Peu d'études se sont penchées sur l'efficacité et l'innocuité de la buprénorphine-naloxone pendant la grossesse. Cette situation s'explique par le fait que la naloxone peut poser un risque théorique pour le fœtus en augmentant le niveau de cortisol de la mère et de l'enfant. De récentes études rétrospectives ne révèlent aucune différence statistiquement significative entre la buprénorphine-naloxone et la buprénorphine ou la méthadone au niveau des résultats de la grossesse et du traitement^{208, 217-219}. Par exemple, une étude de 2013 comparait les résultats maternels et néonataux de 10 femmes traitées au moyen de la buprénorphine-naloxone aux statistiques sommaires correspondantes de sept études publiées par le passé qui portaient sur le traitement à la méthadone et à la buprénorphine pendant la grossesse²¹⁹. Bien que les auteurs mettent l'accent sur le besoin de faire d'autres recherches afin de déterminer entièrement les conséquences de la buprénorphine-naloxone sur le fœtus, ils ont publié des données similaires sur les résultats des mères, pendant la période de gestation ainsi que sur l'incidence et la gravité du SSN²¹⁹. Une étude ayant comparé 31 femmes enceintes suivant un traitement de buprénorphine-naloxone à 31 autres femmes suivant un traitement sous méthadone, rapporte que les nouveau-nés exposés à la buprénorphine-naloxone présentaient une tendance plus faible de syndrome d'abstinence néonatal et des séjours d'hospitalisation plus courts que ceux exposés à la méthadone²¹⁸. De même, une étude comparant 30 femmes enceintes sous buprénorphine-naloxone à 134 femmes enceintes exposées à d'autres opioïdes, n'a pas identifié de différence importante dans les issues pour la santé maternelle et néonatale entre les 2 groupes, à part un poids à la naissance plus élevé pour les nouveau-nés exposés à la buprénorphine-naloxone que celui des enfants exposés à d'autres opioïdes²¹⁷.

Plus de données sont nécessaires, mais selon ces données limitées, l'emploi de la buprénorphine-naloxone semble être sécuritaire pendant la grossesse²¹⁷⁻²¹⁹, et il convient de souligner que la grossesse a récemment été retirée des contre-indications inscrites dans la monographie de produit approuvée par Santé Canada de la buprénorphine-naloxone⁶⁹. 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. Le discernement et l'expérience du clinicien traitant ainsi qu'un bon suivi et une consultation auprès d'un spécialiste au besoin sont importants. Les risques et les avantages d'une transition de la buprénorphine-naloxone à un autre TAO devraient être soigneusement évalués sous l'encadrement d'un spécialiste et faire l'objet d'une discussion avec la patiente et sa famille (le cas échéant).

Ajustements des doses pendant la grossesse

Chez les patientes qui consomment de la méthadone, l'accélération du métabolisme maternel au cours de la grossesse peut requérir une hausse de la dose quotidienne afin de soulager les

symptômes de sevrage et prévenir le stress chez le fœtus, surtout au cours des deuxième et troisième trimestres²¹⁶. Puisque des doses plus élevées données d'un seul coup pourraient faire fluctuer les taux sériques d'opioïdes et causer par conséquent un stress pour le fœtus, il peut aussi être indiqué d'administrer des doses fractionnées²¹⁶. La buprénorphine est quelque peu moins susceptible d'instiguer des changements importants de doses, puisque sa longue demi-vie rend les changements dans la volémie maternelle moins inquiétants. Des doses adéquates de buprénorphine (p. ex., dont le titrage a été personnalisé pour diminuer ou éviter les symptômes de sevrage pendant 24 heures, tout en créant peu d'effets indésirables) peuvent aider à diminuer le risque d'attrition associé à ce médicament²⁰⁵.

2.6.2 Prise en charge des symptômes du sevrage seulement (approche déconseillée en raison du risque élevé de rechute)

De nombreux cliniciens prescrivent la prise en charge du sevrage de courte durée, au détriment du TAO, pour les femmes enceintes atteintes d'un trouble lié à la consommation de drogues dans le but de diminuer les risques d'exposition du fœtus aux médicaments opioïdes²⁰⁴. Cette solution est vraisemblablement fondée sur certaines données probantes qui suggèrent qu'une prise en charge réussie du sevrage peut diminuer les symptômes du SSN²⁰³. Cependant, la prise en charge du sevrage n'est pas recommandée pendant la grossesse principalement parce qu'elle est associée à des taux élevés de rechute, lesquels sont similaires à ceux des patients atteints de TLUO dans la population générale, et qu'elle peut causer un risque élevé de morbidité (p. ex., des infections) et de mortalité (p. ex., surdose mortelle)^{210, 221}. De plus, de nombreuses études prouvent que les fluctuations physiologiques abruptes associées au sevrage rapide de la consommation d'opioïdes et la rechute subséquente peuvent causer des effets indésirables plus graves dont la durée est plus longue que celle du SSN, comme la détresse maternelle et fœtale, la mort fœtale, l'hypoxie fœtale, le travail avant terme et les problèmes du développement à long terme²⁰⁴.

Si une patiente souhaite expressément cesser de consommer des opioïdes après avoir été mise au courant des risques, alors la prise en charge progressive devrait s'effectuer entre la 14^e et la 32^e semaine de gestation, lorsque les risques de fausses couches sont moindres, et être suivie d'un soutien et d'une surveillance intensive à long terme^{203, 222}.

3.0 SYNTHÈSE

Les troubles liés à l'usage d'opioïdes (TLUO) représentent l'une des formes de dépendance les plus problématiques pour les systèmes de santé au Canada. Ces troubles contribuent de façon importante à la progression récente de la morbidité et de la mortalité associées aux opioïdes au pays. Au cours des dernières années, la consommation d'opioïdes pharmaceutiques à des fins autres que médicales et l'arrivée d'opioïdes très puissants fabriqués illégalement, comme le fentanyl de rue, ont changé notre regard sur l'usage des opioïdes. Ces lignes directrices sont fondées sur des données probantes et décrivent un continuum de choix thérapeutiques pour un traitement optimal d'adultes et de jeunes atteints à différents degrés par les TLUO. Elles ont été rédigées dans l'objectif d'étayer le développement d'une stratégie viable à long terme, et pour contribuer à contrer les risques associés à cet enjeu important de santé publique.

Dans le contexte de la crise actuelle de santé publique, il devient urgent de se pourvoir de lignes directrices nationales fondées sur les données probantes qui décrivent la gamme complète d'options thérapeutiques disponibles pour le traitement optimal des adultes atteints à différents degrés de TLUO. L'absence de telles lignes directrices exhaustives est un défi pour les systèmes de santé, tant à l'échelle nationale, provinciale que territoriale. Ceci ralentit le partage des connaissances auprès et entre les prestataires, tout au long du continuum des soins et services en médecine des toxicomanies, sur la mise en pratique de la panoplie complète des interventions médicales et psychosociales pour soigner les TLUO. Afin de combler ces lacunes, l'ICRAS a mis sur pied un comité pancanadien composé de représentants de chacun des pôles régionaux de l'ICRAS (Colombie-Britannique, Prairies, Ontario, Québec-Atlantique) pour développer des lignes directrices.

Les TLUO sont souvent des maladies chroniques et récidivantes associées à des taux élevés de morbidité et de mortalité. Grâce à un traitement et à un suivi adéquats, les personnes atteintes de TLUO peuvent aspirer à une rémission viable et à long terme. À cette fin, il est important d'offrir à tous les patients des traitements fondés sur les données probantes pour soigner leur maladie. Il est possible d'offrir aux personnes atteintes de TLUO une série de traitements pharmacologiques ou psychosociaux et d'accompagnement en fonction de leur état clinique, de la gravité de leur dépendance, des comorbidités, des circonstances psychosociales pertinentes (p. ex., l'itinérance) et des préférences personnelles. Même si les présentes lignes directrices appuient les divers traitements possibles pour les personnes atteintes de TLUO, elles déconseillent fortement d'employer les stratégies fondées uniquement sur la prise en charge des symptômes de sevrage, puisque cette méthode n'est associée à des risques plus élevés d'infection au VIH et au virus de l'hépatite C ainsi qu'aux décès par surdose par rapport au fait de n'offrir aucun traitement.

À titre de traitement de première ligne de choix pour les personnes atteintes de TLUO, le comité recommande le TAO à la buprénorphine-naloxone lorsque l'initiation est possible et qu'il n'y a

aucune contre-indication à son emploi. Les recherches montrent que les résultats du traitement (p. ex, l'adhérence, la diminution de la consommation d'opioïdes illégaux) à la buprénorphine-naloxone sont semblables à ceux du traitement à la méthadone, sauf que la buprénorphine-naloxone a moins d'effets indésirables et comporte un profil d'innocuité avantageux. Parmi les avantages de la buprénorphine-naloxone, on compte un risque considérablement inférieur de surdose mortelle en raison d'un potentiel inférieur de dépression respiratoire, d'un risque inférieur d'événements indésirables, comme l'arythmie cardiaque, ainsi qu'une susceptibilité inférieure aux interactions entre les drogues et les médicaments (p. ex., avec les antibiotiques, les antidépresseurs et les médicaments pour traiter le VIH). Le profil d'innocuité de la buprénorphine-naloxone permet un schéma posologique plus souple et procure une plus grande autonomie aux patients en leur permettant de bénéficier plus tôt des doses sans supervision et d'effectuer l'induction à la maison. Cet avantage peut être particulièrement bénéfique dans les cas où l'ingestion quotidienne supervisée à long terme en pharmacie constitue un obstacle majeur, voire un effet dissuasif, à l'adhérence du patient au traitement et dans les cas où il n'est pas pratique d'offrir des doses supervisées en pharmacie, comme dans les régions éloignées.

La méthadone peut être perçue comme une alternative pour le traitement de première ligne dans les cas où l'induction à la buprénorphine-naloxone serait difficile ou dans les cas où la perte de vue au suivi pourrait être hautement problématique pour la personne ou et présenter un risque de santé publique (p. ex., risque de transmission du VIH). Par exemple, il peut être préférable d'opter pour la méthadone auprès des personnes qui souffrent d'un TLUO grave qui s'injectent principalement de l'héroïne et/ou présentent une instabilité sociale majeure.

Pour les personnes chez qui même la méthadone ou la buprénorphine-naloxone bien dosée ne produisent aucun bénéfice, on peut envisager une transition vers une molécule alternative de première ligne. Sur le plan clinique, la transition de la buprénorphine-naloxone à la méthadone se passe relativement sans complications. C'est pourquoi le traitement à la buprénorphine-naloxone est recommandé comme méthode de première ligne de choix pour les TLUO. Chez les patients désireux de simplifier leur traitement ou de passer à la méthadone parce qu'ils ne sont pas satisfaits des exigences liées à l'ingestion quotidienne supervisée des doses, qui ont de la difficulté à obtenir des doses à emporter ou pour d'autres raisons, il peut être avantageux pour eux de passer de la méthadone à la buprénorphine-naloxone. Il peut être plus difficile d'effectuer la transition de la méthadone, un agoniste opioïde pur, à la buprénorphine-naloxone, un agoniste opioïde partiel, puisqu'il faut diminuer progressivement la dose de méthadone pour atteindre une dose inférieure avant l'induction de la buprénorphine-naloxone, ce qui provoque un sevrage modéré avant le début du nouveau traitement. Il est recommandé de consulter un spécialiste dans le cas des transitions difficiles de la méthadone à la buprénorphine-naloxone.

Chez les patients pour qui les options de traitement de première et de seconde ligne sont inefficaces ou contre-indiquées, effectuer un TAO au moyen de la morphine orale à libération

lente devrait être considéré (morphine orale à libération lente, prescrite à l'origine en doses quotidiennes supervisées). La morphine orale à libération lente à titre de TAO a fait l'objet de moins d'études que d'autres options de TAO par voie buccale. Cependant, de récentes études montrent que les résultats de la morphine orale à libération lente en matière d'efficacité et d'innocuité sont comparables à ceux de la méthadone, et il est possible qu'elle réduise davantage l'envie de consommer de l'héroïne. Pour des raisons de sécurité, les prestataires de soins désireux de prescrire la morphine orale à libération lente comme un TAO doivent détenir une exemption valide en vertu de l'article 56 de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances* du gouvernement fédéral pour prescrire la méthadone ou avoir consulté officiellement un praticien expérimenté en médecine de la toxicomanie avant le début du traitement. Peu importe qu'un médecin ait ou non l'exemption en vertu de l'article 56, s'il n'a pas l'expérience requise en matière de prescription de la morphine orale à libération lente à titre de traitement des TLUO, il devrait consulter un prescripteur expérimenté avant le début du traitement.

Les présentes lignes directrices recommandent fortement d'éviter toute stratégie de traitement qui s'appuierait uniquement sur la prise en charge du sevrage sans transition immédiate vers un traitement à long terme de la dépendance, fondé sur des données probantes. Comparée au fait de n'offrir aucun traitement, cette méthode est associée à des comportements à risque et à des décès par surdose ainsi que des taux élevés de rechute. Malgré cette recommandation, les présentes lignes directrices reconnaissent que certains patients peuvent exprimer une préférence pour la diminution progressive au moyen d'un agoniste opioïde, au détriment d'un traitement par agonistes à long terme, lorsqu'ils cherchent un traitement. Dans ces cas, il faut expliquer clairement le risque relatif supérieur de rechute et de surdose associé à la prise en charge du sevrage isolément, ainsi que les avantages liés aux traitements par agonistes opioïdes. Si le patient manifeste sa préférence pour la diminution progressive au détriment du TAO, il faudrait choisir la diminution progressive supervisée (de plus d'un mois) en établissement ou en consultation externe à la place de la diminution progressive rapide (de moins d'une semaine). Pendant cette diminution lente de la dose, le patient devrait être transféré vers un traitement à long terme contre la dépendance afin d'éviter les rechutes et les autres risques pour la santé qui y sont associés. Les patients qui réagissent bien, et de manière viable au TAO et qui souhaitent cesser ce traitement devraient aussi choisir la diminution progressive lente de la dose (sur des mois, voire des années), profiter de soins continus en dépendance et, au moment de cesser la consommation d'opioïdes, envisager de maintenir les soins continus.

Les interventions de traitement psychosocial et les groupes d'entraide devraient être offerts systématiquement, en conjonction avec un traitement pharmacologique, mais elles ne doivent pas être perçues comme une condition *sine qua non* pour accéder au TAO. Les résultats de recherche suggèrent que, au sein des populations de patients sans complications, l'ajout d'interventions psychosociales structurées au TAO n'améliore pas les résultats de traitement lorsque comparé à l'emploi d'un TAO usuel dont la prise en charge clinique est effectuée par un

clinicien (p. ex., soutien général et consultations non structurées auprès d'un clinicien). C'est habituellement ce qui est offert dans le cadre des soins de bases liés au traitement des TLUO. Cependant, il faut éviter d'en déduire que la pharmacothérapie devrait être offerte seule. Il faut plutôt comprendre que la prise en charge clinique, agrémentée d'une évaluation, d'un suivi et d'un soutien continu pour tous les aspects de la santé, qu'ils soient physiques, émotionnels, mentaux et spirituels, demeure aussi importante dans le traitement des TLUO et que la prise en compte de ces besoins devrait faire partie de la norme des soins. Un soutien psychosocial fondé sur les données probantes et axé sur la situation du patient (p. ex., son milieu de vie, son emploi) et sur d'autres besoins de survie (p. ex., aide sociale) peut aussi être utile lorsque le patient récupère du TLUO.

Les patients atteints d'un TLUO peuvent bénéficier des interventions de réduction des méfaits, comme les formations sur l'utilisation de seringues stériles et les pratiques plus sécuritaires d'injection. Ces interventions permettraient de réduire le risque d'infections transmissibles par le sang (VIH, hépatite C) et d'infection des tissus mous et aussi permettre aux patients de savoir qu'ils peuvent avoir accès à la naloxone à emporter, aux programmes de distribution de seringues et aux sites d'injection supervisée, dans l'objectif de réduire les risques d'infections transmissibles par le sang et de surdose mortelle chez les patients à risque élevé ou qui continuent de consommer des opioïdes.

Le TAO est le traitement de base pour les TLUO chez les femmes enceintes, puisqu'il a été prouvé qu'il élimine et diminue considérablement la consommation d'opioïdes illicites et les effets indésirables pour le fœtus. Bien que la méthadone soit l'agoniste opioïde le plus fréquemment prescrit pendant la grossesse, des données récentes soutiennent que la buprénorphine (mono-produit) est d'une efficacité et d'une innocuité équivalente pour le traitement des TLUO pendant la grossesse, d'autant plus que certains résultats révèlent des effets bénéfiques supérieurs de la buprénorphine comparativement à la méthadone, tel un syndrome d'abstinence néonatal moins prononcé. Peu de recherches ont exploré l'utilisation de la buprénorphine/naloxone pendant la grossesse. Les données probantes disponibles semblent suggérer que l'efficacité et l'innocuité de la buprénorphine/naloxone soient semblables à celles de la buprénorphine et de la méthadone ; toutefois, des études plus poussées sont requises pour formuler des recommandations pour son usage pendant la grossesse, et ce basé sur de rigoureuses données probantes. Le choix de l'agoniste opioïde le plus approprié pendant la grossesse devrait se faire selon les circonstances et le patient, les conseils d'un spécialiste, en concertation avec le patient et inclure l'accompagnement et les suivis appropriés.

Afin de combler les lacunes des systèmes nationaux de soins de santé en ce qui a trait au TLUO, les responsables de l'élaboration des politiques doivent concentrer leurs efforts pour mieux comprendre les obstacles aux traitements fondés sur les données probantes et savoir comment les surmonter, comme il est indiqué dans les présentes lignes directrices. Il est aussi impératif d'établir

des mécanismes scientifiques de mise en pratique des soins de santé afin de promouvoir les actions relatives au TLUO sur plusieurs fronts et suivre la progression ou la régression de la crise des opioïdes au pays à court et à long terme. À cette fin, il est primordial de créer un carnet de route multidisciplinaire et réalisable pour améliorer les stratégies de soins cliniques (p. ex., diminuer les temps d'attente associés aux traitements, établir des liens entre les soins) et renforcer l'intégration des soins et la recherche dans tous les domaines cliniques et de santé publique.

De plus, il faut agir de toute urgence à tous les niveaux pour surmonter les obstacles à l'accès aux interventions offertes par des spécialistes, lesquelles ne font pas partie de la présente revue, notamment les TAO injectables au moyen de la diacéylmorphine et de l'hydromorphone. Le comité de révision des lignes directrices reconnaît l'ensemble des données probantes qui soutiennent cette méthode de traitement, laquelle est la norme des soins dans certaines régions internationales, et il met l'accent sur le besoin de rédiger un document de référence national qui porterait uniquement sur les options de traitement au moyen d'opioïdes injectables.

4.0 GLOSSAIRE

Agoniste α_2 -adrénergique : Médicament non opioïde qui agit de manière centrale dans le cerveau pour atténuer certains symptômes et signes d'hyperactivité noradrénergique. On se sert habituellement de la clonidine pour atténuer les symptômes de sevrage et elle est offerte au Canada sous forme de comprimé oral.

Agonistes opioïdes : 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 TLUO. Ils soulagent aussi la douleur lorsqu'ils sont utilisés pour gérer les douleurs chroniques. Les agonistes opioïdes oraux utilisés pour traiter les TLUO comprennent la méthadone, la buprénorphine et la morphine orale à libération lente.

Buprénorphine : Opioïde synthétique à effet prolongé qui agit comme un agoniste partiel des récepteurs opioïdes de type mu (μ). Sa demi-vie est d'environ 24 à 42 heures. La buprénorphine a une haute affinité pour le récepteur opioïde, mais elle est un agoniste partiel et son effet ou son activité intrinsèque sur le récepteur opioïde est inférieur par comparaison aux agonistes opioïdes purs. Ces propriétés pharmacologiques créent, à fortes doses, un « seuil » pour les effets opioïdiques, y compris pour la dépression respiratoire. La haute affinité de la buprénorphine pour le récepteur opioïde lui confère également un effet antagoniste sur d'autres opioïdes. Elle se lie de préférence au récepteur et déloge d'autres opioïdes présents, ce qui provoque un sevrage précipité. Au Canada, la buprénorphine se trouve dans une formulation combinée avec la naloxone (voir ci-dessous). La buprénorphine seule n'est accessible que par le Programme d'accès spécial de Santé Canada et que pour des indications cliniques spécifiques (p. ex., la grossesse).

Buprénorphine-naloxone : Une formulation de 4:1 de buprénorphine et de naloxone que l'on peut trouver au Canada en comprimés sublinguaux. La naloxone est un antagoniste opioïde à faible biodisponibilité lorsqu'elle est avalée ou prise sous la langue et elle est incluse pour décourager le détournement et les injections non médicales. Lorsque la buprénorphine-naloxone est prise directement sous la langue comme il est indiqué de le faire, la composante de naloxone a des effets négligeables, et l'effet thérapeutique de la buprénorphine prédomine. Cependant, si elle fait l'objet d'un détournement aux fins d'injection sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, une quantité suffisante de naloxone sera suffisamment absorbée pour provoquer certains symptômes de sevrage chez les consommateurs d'opioïdes actifs et dépendants physiquement. La buprénorphine-naloxone est généralement prise une fois par jour, mais en raison de son profil d'innocuité favorable et de ses propriétés

pharmacologiques, elle peut aussi être prescrite à des doses élevées en fonction d'un calendrier d'administration en alternance. La plupart des provinces au Canada n'exigent pas des prescripteurs qu'ils détiennent une exemption en vertu de l'article 56 pour la méthadone pour prescrire la buprénorphine-naloxone. Toutefois, elles sont nombreuses à recommander une formation sur la prescription de ce médicament pour les TLUO (voir les annexes 4 et 5).

Méthadone : Opioïde synthétique à effet prolongé qui agit comme un agoniste pur des récepteurs opioïdes de type mu (μ). Sa demi-vie est d'environ 24 à 36 heures, et elle est bien absorbée. Au Canada, elle est le plus souvent administrée comme un soluté buvable et généralement en une seule dose quotidienne. Les comprimés de méthadone sont également offerts dans des contextes limités (p. ex., pour les voyages). À l'heure actuelle, la méthadone est classée parmi les substances désignées conformément à l'article 56 de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances*. Par conséquent, les cliniciens doivent détenir une exemption de Santé Canada pour la prescrire aux fins de gestion de la douleur ou de traitement des TLUO.

Morphine orale à libération lente : Formulation de morphine orale à libération lente d'une durée de 24 heures, un agoniste pur du récepteur opioïde de type mu (μ), prise par voie orale une fois par jour. Au Canada, la morphine orale à libération lente est offerte en capsules de billes de sulfate de morphine enrobées de polymère (pour ralentir l'absorption et la libération). Sa demi-vie biologique est d'environ 11 à 13 heures. À l'heure actuelle, elle est approuvée au Canada pour gérer la douleur, mais son utilisation dans le traitement des TLUO serait considérée comme un emploi non conforme.

Antagonistes opioïdes : Médicament qui a pour fonction de bloquer les récepteurs opioïdes et d'éviter que le corps réagisse aux opioïdes. Les médicaments antagonistes opioïdes peuvent être utilisés pour déloger rapidement les molécules agonistes opioïdes des récepteurs dans une situation de surdose (p. ex., la naloxone) ou pour faciliter l'abstinence continue de consommation de drogues opioïdes (p. ex., la naltrexone). Au Canada, la naloxone est offerte sous forme de préparation à injection intramusculaire (une préparation intranasale est offerte dans une mesure limitée), tandis que la naltrexone est offert sous forme de comprimé oral pris une fois par jour.

Détournement : Toute consommation non prévue ou à des fins autres que médicales d'opioïdes d'ordonnance (comprend les ordonnances de médicaments agonistes opioïdes) ou la consommation d'une telle substance par une autre personne que celle qui a reçu l'ordonnance.

Interventions psychosociales : Traitements structurés et uniformisés par l'utilisation de manuels qu'effectue un prestataire de soins de santé professionnel qui comprennent des principes de la thérapie cognitivo comportementale, la thérapie interpersonnelle, l'entretien motivationnel, la thérapie comportementale dialectique, la gestion des contingences, la prévention structurée des rechutes, le traitement par rétroaction biologique ainsi que les consultations familiales

ou de groupe. Les interventions psychosociales peuvent comprendre des méthodes respectueuses des cultures comme la participation de guérisseurs traditionnels ou des aînés ainsi que les cérémonies autochtones de guérison.

Opioïdes : Substances fréquemment prescrites pour soulager la douleur ; elles se lient aux récepteurs opioïdes dans le cerveau et elles les activent pour supprimer la capacité de ressentir la douleur. Les opioïdes pris en fortes doses peuvent causer l'euphorie, la dysphorie et la dépression respiratoire. Les opioïdes peuvent être prescrits ou obtenus illégalement et se trouver sous forme synthétique (p. ex., le fentanyl, la méthadone, la buprénorphine), semi-synthétique (p. ex., l'héroïne, l'hydromorphone, l'oxycodone) et de dérivés naturels (p. ex., l'opium, la morphine, la codéine). Le terme « opiacé » signifie les composés dérivés naturellement du pavot somnifère. Selon le type d'opioïde, de formulation et les préférences personnelles, les opioïdes se consomment par ingestion, par inhalation, par voie transdermique ou par injection sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse.

Opioïdes de prescription : Opioïdes pharmaceutiques prescrits à un patient à des fins médicales par un professionnel de la santé autorisé (p. ex., médecin, infirmière praticienne, dentiste) dans le cadre de sa pratique.

Opioïdes fabriqués illégalement : Les opioïdes fabriqués illégalement ne sont pas assujettis aux mesures de contrôle de la qualité et ils sont habituellement mélangés (ou « coupés ») avec des substances potentiellement dangereuses et des contaminants pour en gonfler le volume ou les profits dans le marché des drogues illicites. Les exemples fréquents d'opioïdes de rue fabriqués illégalement sont l'héroïne, le fentanyl, le carfentanyl, la morphine et l'oxycodone. Les opioïdes illégaux se trouvent également sous forme de comprimés contrefaits fabriqués pour ressembler aux opioïdes pharmaceutiques.

Opioïdes pharmaceutiques : Opioïdes que des entreprises autorisées et réglementées fabriquent au pays ou qu'elles importent de manière légale pour les distribuer aux hôpitaux et aux pharmacies des collectivités.

Prise en charge du sevrage avec une aide médicale : Emploi d'un traitement pharmacologique (p. ex., diminution des doses au moyen d'agonistes opioïdes ou d'agonistes α_2 -adrénergiques) pour atténuer les symptômes de sevrage et les effets indésirables qui y sont liés lorsqu'une personne cesse de consommer des opioïdes dans un but d'abstinence. Ce terme représente un éloignement volontaire des termes « désintox » et « désintoxication » pour parler d'un sevrage des drogues supervisé à l'aide de la médecine.

Diminution lente de la dose : Diminution progressive de la dose d'un traitement par agonistes opioïdes, habituellement dans un établissement ou en consultation externe au cours d'un mois ou d'une période prolongée.

Diminution rapide de la dose : Diminution progressive de la dose d'un traitement par agonistes opioïdes, habituellement dans un hôpital ou dans un établissement réservé à la prise en charge du sevrage au cours d'une semaine ou moins.

Prise en charge médicale : La prise en charge médicale des TLUO est axée sur des principes médicaux, elle n'est pas structurée et elle comporte des consultations informelles. Les cliniciens traitants offrent ces services en combinaison avec un traitement pharmacologique. La prise en charge médicale comprend, mais sans s'y limiter, les vérifications de santé et de bien-être, le soutien et les conseils, l'évaluation de la motivation et la définition des obstacles au changement, la création d'un plan de traitement, l'encouragement à observer un traitement médicamenteux, l'optimisation des doses, le soutien pour observer un traitement et éviter les rechutes ainsi que l'orientation vers les bons services sociaux et de santé.

Programmes d'entraide et de soutien mutuel : Soutien offert dans un réseau de pairs qui tiennent des rencontres et offrent d'autres outils de rétablissement, se parrainent, franchissent les douze étapes et discutent ouvertement de leurs expériences personnelles et des obstacles qui les empêchent de demander de l'aide. Ces groupes d'entraide comprennent entre autres Narcotiques Anonymes, SMART Recovery® et LifeRing® Secular Recovery.

Réduction des méfaits : Les politiques et les programmes qui visent à diminuer les dommages immédiats sociaux, économiques et pour la santé (p. ex., la transmission de maladies infectieuses, la mortalité en raison d'une surdose, l'activité criminelle) reliés à la consommation de substances psychoactives, sans nécessairement passer par la diminution de la consommation de drogues ni dans un but d'abstinence. Les exemples comprennent les programmes d'échange d'aiguilles et de seringues, les programmes de naloxone à emporter, les sites d'injection ou de consommations supervisées ainsi que les programmes de sensibilisation et d'éducation pour les populations à risque élevé.

Sevrage précipité : Syndrome de sevrage qui peut survenir à l'administration d'un antagoniste opioïde ou d'un agoniste partiel, notamment la buprénorphine, chez un patient 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 des récepteurs mu (μ) sans activer le récepteur à une intensité équivalente, ce qui crée une diminution nette de l'effet. Le sevrage précipité est plus intense et il se déclenche beaucoup plus rapidement que le sevrage typique des opioïdes.

Soutien psychosocial : Services de soutien social non thérapeutiques qui visent à améliorer l'état général d'une personne, sa stabilité familiale et sa qualité de vie. Ces services peuvent comprendre les services communautaires, familiaux et sociaux, l'hébergement temporaire et avec soutien, les programmes d'aide au revenu, les formations professionnelles, l'apprentissage d'aptitudes à la vie quotidienne et les services juridiques.

Traitement de la dépendance : Dans le présent document, le traitement de la dépendance comprend les soins suivis ou continus qu'un prestataire de soins de santé professionnel prodigue pour traiter un trouble associé à la consommation de drogues. Dans le cas des TLUO, on parle de traitement pharmacologique fondé sur des données probantes (traitement par agonistes ou antagonistes opioïdes), de traitement psychosocial fondé sur des données probantes, de traitement en établissement ou une combinaison de ces options de traitement. Le traitement de la dépendance peut s'effectuer en établissement et en consultation externe. Les traitements suivants ne font pas partie du « traitement de la dépendance » : l'isolement, la prise en charge du sevrage, les services de réduction des méfaits, l'hébergement permissif et l'entraide non structurée.

Traitement en établissement : Traitement en raison d'un trouble lié à la consommation de drogues offert dans un cadre structuré et thérapeutique au sein duquel la personne vit. La durée des programmes de traitement en établissement varie de plusieurs semaines à des mois en fonction de la personne, de la méthode et du milieu. Ces programmes peuvent comprendre certains des éléments suivants ou tous ces éléments : prise en charge du sevrage, traitement pharmacologique, interventions de traitement psychosocial, prise en charge médicale, la consultation personnelle ou de groupe, l'entraide, l'éducation et la réduction des méfaits. Ce terme représente un éloignement intentionnel par rapport au terme « réadaptation » utilisé pour décrire ces programmes.

Traitement par agonistes opioïdes (TAO) : Médicaments agonistes opioïdes prescrits pour traiter un TLUO. Le TAO est habituellement fourni en conjonction avec une consultation avec le prestataire, un suivi à long terme de la consommation de drogues (p. ex., évaluations fréquentes, suivis et analyses d'urine pour déceler la présence de drogues), des soins primaires et préventifs exhaustifs et des orientations vers des services de traitement psychosocial, de soutien psychosocial et de soins spécialisés au besoin. Dans le présent document, le TAO signifie les traitements à long terme (>6 mois) au moyen d'un médicament agoniste opioïde dont l'utilisation pour traiter les TLUO est bien documentée. Le TAO est le terme choisi ; il représente un éloignement intentionnel par rapport aux termes « traitement de substitution aux opioïdes (TSO) », « traitement d'entretien aux opioïdes (TEO) » et « traitement de remplacement aux opioïdes (TRO) ».

Trouble lié à l'usage d'opioïdes (TLUO) : Consommation problématique d'opioïdes qui mène à la détresse ou à une déficience importante sur le plan clinique et qui correspond aux critères diagnostiques du DSM-5 pour les troubles liés à la consommation d'opioïdes (voir l'annexe 8). Les TLUO comprennent l'usage d'opioïdes synthétiques ou de dérivés naturels, qu'ils aient été prescrits ou obtenus de manière illégale. La terminologie du DSM-5 représente un éloignement délibéré de la terminologie du DSM-IV qui utilisait les termes « Abus d'opiacés » ou « Dépendance aux opiacés », lesquels pouvaient être perçus comme péjoratifs et stigmatisants, pour décrire l'état.

5.0 ANNEXES

- Annexe 1** : Exigences provinciales d’instruction et de formation pour prescrire la méthadone et traiter les TLUO
- Annexe 2** : Lignes directrices provinciales sur la pratique clinique :
Recommandations sur le dosage de la méthadone
- Annexe 3** : Recommandations sur les lignes directrices provinciales de pratique clinique pour les visites cliniques, les Analyses d’urine (AU) et les doses à emporter de méthadone
- Annexe 4** : Exigences provinciales d’instruction et de formation pour prescrire la buprénorphine-naloxone
- Annexe 5** : Couverture et règlements provinciaux des régimes d’assurance-médicaments pour la prescription la buprénorphine-naloxone
- Annexe 6** : Lignes directrices provinciales sur la pratique clinique :
recommandations pour la buprénorphine-naloxone
- Annexe 7** : Ressources provinciales pour la consultation rapide avec des spécialistes en toxicomanie
- Annexe 8** : Critères symptomatiques du DSM-5 pour le diagnostic clinique des troubles liés à l’usage d’opioïdes (TLUO)
- Annexe 9** : Méthodologie sous-jacente aux lignes directrices et processus d’élaboration

Annexe 1 : Exigences provinciales d’instruction et de formation pour prescrire la méthadone et traiter les TLUO

Toutes les provinces observent les exigences ci-dessous relatives à l’obtention de et à l’adhérence à l’autorisation de prescrire la méthadone pour traiter les TLUO :

- Permis d’exercice de médecine et adhésion en règle auprès du collège provincial de réglementation ;
- Le cas échéant, permis d’exercice d’infirmière praticienne et adhésion en règle auprès du collège provincial de réglementation ;
- Obtention auprès de Santé Canada de l’exemption en vertu de l’article 56 pour prescrire la méthadone, et reconnaissance par le collège provincial de réglementation de cette exemption ;
 - Au Québec, en Colombie-Britannique, en Alberta, au Manitoba et en Ontario, les praticiens peuvent obtenir une exemption pour la méthadone en communiquant directement avec leur organisme provincial de délivrance de permis ;
 - La première exemption est octroyée pour une année, et les subséquentes sont octroyées tous les trois ans.

Province*	Instruction et exigences pour la pratique
Colombie-Britannique	<ul style="list-style-type: none"> • Réalisation d’un cours en ligne de huit heures (comprend à la fois des crédits Mainpro+ et de FMC pour le MDC) par l’entremise du programme de soutien (Provincial Opioid Addiction Treatment Support Program) du BC Centre on Substance Use (BCCSU). • Deux demi-journées de préceptorat ou des apprentissages supplémentaires au besoin (approuvés par le précepteur du BCCSU). • Si un médecin a déjà suivi le cours Méthadone 101 auprès du College of Physicians and Surgeons of B.C., mais qu’il n’a pas encore terminé un préceptorat, ou s’il a respecté des exigences d’instructions dans une autre province ou région, il peut alors communiquer avec le BCCSU pour connaître la marche à suivre. • Il peut obtenir une exemption temporaire (non renouvelable, mais valide pendant 60 jours) pour la méthadone en terminant des modules particuliers d’un cours en ligne et à la suite d’une révision PharmaNet.

- Doit obtenir une exemption pour la méthadone en faisant une demande directement auprès de Santé Canada et faire approuver l'exemption par le CPSA.
- Expérience dans un milieu qui offre un programme de dépendance aux opioïdes ou preuve d'une formation adéquate aux cycles supérieurs.
- Normes pour les médecins initiateurs :
 - Avoir terminé une période de formation directe, de supervision et de mentorat auprès d'un médecin initiateur expérimenté et autorisé par le CPSA jusqu'à la confirmation du développement des compétences en TMM ;
 - Montrer les documents attestant des compétences cliniques ;
 - Documenter l'instruction continue pertinente pour le TMM qui est acceptable pour le CPSA, p. ex. :
 - Réalisation d'un cours reconnu sur les principes fondamentaux de la médecine de la toxicomanie dans les deux années après l'obtention d'une exemption pour la méthadone.
 - Suivre au moins 40 heures de formation médicale continue (FMC) officielle dans l'un des domaines de la médecine de la toxicomanie tous les cinq ans (le temps passé dans un atelier ou un cours reconnu de TMM compte).
 - Instruction équivalente acceptable pour le conseil du CPSA.
 - Dois avoir accès à des services de laboratoire et à une pharmacie ;
 - Dois collaborer avec les médecins d'entretien des anciens patients et les pharmaciens qui fournissent des médicaments aux patients actuels ;
 - Dois faire des efforts raisonnables pour fournir un soutien non pharmacologique aux patients (p. ex., pharmacie, services de toxicomanie, *counseling*)
- Dois soumettre une lettre de soutien du médecin initiateur avec la demande pour obtenir l'exemption pour prescrire la méthadone pour maintenir le traitement à la méthadone d'un patient stabilisé par un spécialiste ;
- Normes supplémentaires pour les médecins à l'adhérence :
 - Entretenir une relation professionnelle continue avec un médecin initiateur expérimenté ;
 - Comprendre la pharmacologie de la méthadone et, en plus du cours ou de l'atelier sur le TMM, suivre et terminer une formation continue pertinente pour le TMM acceptable pour le CPSA (p. ex., suivre le cours ou l'atelier original de TMM ou une autre instruction continue pertinente pour la médecine de la toxicomanie que le CPSA approuve, et ce, dans les cinq ans après avoir obtenu une exemption pour la méthadone) ;
 - Dois collaborer avec le médecin initiateur et d'autres prestataires de soins de santé (p. ex., le pharmacien, le conseiller, le personnel du laboratoire).
- Normes pour les médecins initiateurs et à l'adhérence :
 - Une entrevue avec le registraire du CPSA ou son collègue désigné peut être requise ;
 - En cas d'absence ou d'interruption de la pratique, ces médecins doivent faire en sorte que le patient continue de se faire traiter par un autre médecin formé en TMM ;
 - Doit avoir accès aux bases de données de prescription, y compris au Programme de prescription tripartite (PPT) ou Netcare ;
- Exigences relatives aux médecins prescripteurs temporaires dans les hôpitaux et les établissements correctionnels : Veuillez consulter les lignes directrices sur les normes albertaines pour le TMM.

<p>Saskatchewan</p>	<p><i>Semblables à l’instruction et aux exigences pour la pratique de l’Alberta, avec les différences suivantes :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Les médecins initiateurs doivent terminer une période de formation directe d’au moins deux jours. • Les médecins initiateurs doivent avoir le mentorat et le soutien d’un prescripteur de méthadone établi pendant les deux premières années de pratique. • Les médecins initiateurs doivent documenter au moins 30 heures de formation médicale continue (FMC) officielle en médecine de la toxicomanie tous les cinq ans. • Les nouveaux prescripteurs de méthadone ne pourront pas prendre plus de 50 patients avant la première vérification. • Dois accéder à la base de données de prescription PIP Viewer. • Exigences relatives aux médecins prescripteurs temporaires dans les hôpitaux et les établissements correctionnels : Veuillez consulter le document <i>Methadone Guidelines and Standards for the Treatment of Opioid Addiction/Dependence</i> auprès du CPSS.
<p>Manitoba</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Terminer le cours provincial Opioid Replacement Therapy 101, une formation de deux jours sur les toxicomanies et la méthadone en Ontario ou le cours Opioid Dependence Treatment en ligne auprès du CAMH. • D’autres programmes de formation, comme une révision de six à huit heures de l’évaluation et des lignes directrices auprès d’un prestataire de méthadone certifié en médecine de la toxicomanie, pourraient être acceptés si le CPSM les a approuvés au préalable. • Terminer plusieurs quarts supervisés dans une clinique de buprénorphine ou de méthadone (au moins quatre demi-journées). • Si vous avez une expérience approfondie dans la pratique des soins en dépendance au moyen de la buprénorphine et de la méthadone dans une autre province, vous répondriez alors aux exigences; il suffit d’en discuter avec le registraire du CPSM. <p><i>Remarque : Au Manitoba, les infirmières praticiennes peuvent aussi obtenir l’exemption pour prescrire la méthadone si elles répondent aux exigences ci-dessous :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Doivent maintenir le droit de prescrire les médicaments et les substances contrôlées • Doivent assister au cours de la thérapie de remplacement des opioïdes (Opioid Replacement Therapy 101) • Doivent compléter au moins quatre demi-journées de formation avec un prestataire de méthadone expérimenté • Doivent faire une demande et obtenir l’exemption auprès de Santé Canada pour prescrire la méthadone pour traiter les TLUO <p>Avant que la durée de l’exemption en vertu de l’article 56 n’expire, les praticiens doivent soumettre une demande de renouvellement en indiquant la formation et la pratique réalisées afin de préserver les compétences liées à la prescription de méthadone.</p>
<p>Ontario</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dois remplir un formulaire de demande et accepter d’exercer la pratique conformément aux documents des attentes du CPSO (disponible auprès du CPSO). • Terminer le cours Opioid Dependence Treatment du CAMH. • Terminer deux jours de formation clinique approuvés par le CPSO auprès d’un médecin ayant de l’expérience en TMM. <p><i>Les infirmières praticiennes doivent suivre une formation approuvée pour les substances contrôlées et ne peuvent prescrire de la méthadone que de manière continue, seulement en milieu hospitalier.</i></p>

Québec	<ul style="list-style-type: none"> • Dois remplir un formulaire de demande pour obtenir l'exemption relative à la méthadone et le soumettre au Collège des médecins du Québec (CMQ). • Dois suivre une formation d'une journée auprès de l'Institut national de santé publique du Québec. • Nommer un mentor qui accepte d'encadrer le médecin, au besoin, dans la demande soumise au CMQ.
Nouveau-Brunswick	<ul style="list-style-type: none"> • Participer en personne à un programme de formation officiel que le CMCNB perçoit comme adéquat. • D'autres programmes de formation ou un mentorat auprès d'un prescripteur expérimenté pourraient être acceptés si la demande en ce sens est faite avant. • Dois prouver avoir suivi une formation médicale continue (FMC) en médecine de la toxicomanie tous les cinq ans. <p><i>Les infirmières praticiennes : doivent maintenir le droit de prescrire les médicaments et les substances contrôlées</i></p>
Nouvelle-Écosse	<ul style="list-style-type: none"> • Remplir un formulaire de demande et accepter d'exercer la pratique conformément au document <i>Methadone Maintenance Treatment Handbook</i> du CPSNS. • Réussir le cours Opioid Dependence Treatment du CAMH ou un cours équivalent approuvé. • Terminer huit heures de formation clinique approuvées par le CPSNS auprès d'un médecin ayant de l'expérience en TMM. • Dans chaque cycle de renouvellement de trois ans, doit faire évaluer sa pratique par un médecin prescripteur de TMM expérimenté. • Terminer le programme Opioid Dependence Treatment Certificate Program dans les 3 ans suivant l'exemption. • Dois accéder à la base de données de prescription PMP. <p><i>Les infirmières praticiennes :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Doivent respecter les exigences et les normes du CRNNS pour prescrire les médicaments et les substances contrôlées • Suivre les exigences ci-dessus pour pratiquer selon les directives, les cours initiaux, et la formation clinique • Doivent demander et obtenir l'exemption auprès de Santé Canada pour prescrire la méthadone pour traiter les TLUO
Île-du-Prince-Édouard	<ul style="list-style-type: none"> • Accepter de participer aux révisions de la pratique si le CPSPEI l'exige. • Terminer un atelier ou un cours sur le TMM reconnu par le CPSPEI. • Remplir le formulaire d'engagement de CPSPEI • Entretenir une relation professionnelle avec un prescripteur expérimenté (au moins 2 années expérience) en TMM • Terminer une formation continue pertinente sur le TMM, notamment : <ul style="list-style-type: none"> - Un cours reconnu sur les principes fondamentaux de la médecine de la toxicomanie dans les deux années après l'obtention d'une exemption pour la méthadone ; - Suivre au moins 20 heures de FMC officielle dans l'un des domaines de la médecine de la toxicomanie tous les cinq ans, y compris un cours ou un atelier sur le TMM ou suivre un cours équivalent acceptable pour le CPSPEI. • Passer en revue le document <i>Methadone Maintenance Guidelines</i> du CPSO.

Terre-Neuve-et-Labrador

- Remplir un formulaire de demande et accepter d'exercer conformément aux documents qui décrivent les attentes du CPSNL.
- Réussir le cours [Opioid Dependence Treatment](#) du CAMH.
- Terminer deux jours de formation clinique approuvés par le CPSNL auprès d'un médecin ayant de l'expérience en TMM.
- Terminer le programme [Opioid Dependence Treatment Certificate Program](#) dans les 3 ans suivant l'exemption.

**Remarque : Les renseignements relatifs aux Territoires du Nord-Ouest, au Yukon et au Nunavut n'étaient pas disponibles.*

Pour obtenir de plus amples renseignements et consulter les normes sur la prescription de méthadone dans le traitement des TLUO, les praticiens peuvent lire les lignes directrices de leur collège provincial à ce sujet.

Sources :

Colombie-Britannique : [Programme provincial de soutien dans le traitement de la dépendance aux opioïdes](#) (en anglais seulement)

Alberta : [Normes et lignes directrices de l'Alberta sur le traitement de maintien à la méthadone et la dépendance](#) (en anglais seulement)

Saskatchewan : [Lignes directrices et normes des traitements de la dépendance aux opioïdes](#) (en anglais seulement)

Manitoba : [Recommandations du Manitoba sur la pratique dans le traitement de maintien à la méthadone et à la buprénorphine](#) (en anglais seulement)

Ontario : [Normes et lignes directrices cliniques sur le traitement de maintien à la méthadone](#) (en anglais seulement); [L'Ordre des infirmières et infirmiers de l'Ontario : Questions sur les substances contrôlées](#) (en anglais seulement)

Québec : [Étude pancanadienne sur l'élaboration de politiques sur le traitement de maintien à la méthadone](#) (en anglais seulement); [Questionnaire du CMQ pour une demande d'exemption](#)

Nouveau-Brunswick : [Le traitement de la dépendance aux opioïdes](#), document du CMCNB ;
Correspondance personnelle avec Laurie Janes, Directrice générale de l'AIIINB

Nouvelle-Écosse : [Manuel de traitement de maintien à la méthadone](#), document du CPSNS (en anglais seulement); [Normes de pratique des infirmières praticiennes](#) (en anglais seulement)

Île-du-Prince-Édouard : [Politique sur la prescription d'un traitement de maintien à la méthadone en raison d'une dépendance aux opioïdes](#), document du CPSPEI (en anglais seulement)

Terre-Neuve-et-Labrador : [Lignes directrices et normes sur le traitement de maintien à la méthadone](#), document du CPSNL (en anglais seulement)

Annexe 2 : Lignes directrices provinciales sur la pratique clinique : Recommandations sur le dosage de la méthadone

Les normes suivantes représentent la gamme supérieure¹ des doses recommandées pour un patient typique ; les doses peuvent être administrées en petites quantités ou augmentées au cours de période de plus de jours que ceux indiqués.

	Commencement (dose pour commencer)	Titrage et induction ¹ (augmentation de la dose)	Stabilisation (augmentation de la dose) ²	Gamme des doses typiques pendant la stabilisation
Colombie-Britannique	FR : 20 à 30 mg	5 à 10 mg/5 jours et +	10 mg/5 à 7 jours	60 à 120 mg ; ECG supplémentaire conseillé si la dose >150 mg
	RM : 10 à 20 mg			
	RE : 5 à 10 mg			
Alberta	FR : 30 mg	10 mg/3 jours	10 mg/5 à 7 jours	60 à 120 mg ; ECG supplémentaire conseillé si la dose >100 mg et à toute dose de 100 mg augmentée d'une tranche d'au moins 20 mg (120 mg, 140 mg, 160 mg, etc.)
	RM : 20 mg	10 mg/4 jours		
	RE : 10 mg	5 mg/5 jours		
Saskatchewan	FR : 30 mg	10 mg/3 jours	À 60 mg (jour 10), maintenir la dose pendant au moins une semaine (jusqu'au jour 17) 10 mg/5 à 7 jours	60 à 120 mg ; ECG supplémentaire conseillé si la dose >100 mg et à toute dose de 100 mg augmentée d'une tranche d'au moins 20 mg (120 mg, 140 mg, 160 mg, etc.)
	RM : 20 mg	10 mg/4 jours		
	RE : 10 mg	5 mg/5 jours		
Manitoba*	FR : 10 à 30 mg	5 à 10 mg/3 à 4 jours	Maintien ou si la dose est de 80 mg ou plus	50 à 120 mg environ dans les 2 à 8 semaines après le commencement Prudence et ECG supplémentaire conseillé si la dose >120 mg ; consultation conseillée si la dose >150 mg
	RM : 10 à 20 mg			
	RE : 10 à 20 mg		5 à 10 mg/5 à 14 jours	

	Commencement (dose pour commencer)	Titrage et induction ¹ (augmentation de la dose)	Stabilisation (augmentation de la dose) ²	Gamme des doses typiques pendant la stabilisation
Ontario	FR : 30 mg	10 à 15 mg/3 à 5 jours	Maintien ou si la dose est de 80 mg ou plus, 5 à 10 mg/5 à 7 jours	60 à 120 mg ; ECG requise si la dose est de 150 mg ou plus. Prudence et ECG supplémentaire conseillé si la dose >120 mg pour les patients atteints d'autres facteurs de risque associés aux torsades de pointes
	RM : 20 mg	5 à 10 mg/3 à 5 jours		
	RE : 10 mg	5 mg/5 jours		
Quebec	Dosage et calendrier personnalisés par le prestataire de soins de santé 20 à 30 mg typiquement ; 40 mg, maximum	5 à 20 mg/4 à 6 jours	Dosage et calendrier personnalisés par le prestataire de soins de santé	80 à 90 mg en moyenne Justification requise si >120 mg Évaluation médicale post-dose requise si la dose excède 200 mg
Terre-Neuve-et-Labrador	FR : 30 mg	10 à 15 mg/3 à 5 jours	Maintien ou si la dose est de 80 mg ou plus : 10 mg/5 à 7 jour	60 à 120 mg Prudence et ECG supplémentaire conseillé si la dose >150 mg
	RM : 20 mg	5 à 10 mg/3 à 5 jours		
	RE : 10 mg	5 mg/5 jours ou plus		
Nouveau-Brunswick	10 à 30 mg	Étape de stabilisation (jusqu'à 60 mg) : 5-15 mg/3 à 4 jours	Étape de transition ou au-delà de 60 à 80 mg : 5-10 mg/3 à 4 jours	Déterminé dans les 2 à 6 semaines du commencement ; Au-delà de 100 mg : dans la fourchette élevée ; maximum de 120 à 150 mg
Nouvelle-Écosse	FR : 30 mg	10 mg tous les 3 jours ou 15 mg/5 jours	Si la dose est de 60 mg ou plus : 10 mg/5 à 7 jours	60 à 120 mg ECG requise si la dose est de 150 mg ou plus et à chaque augmentation de dose de 30-50 mg
	RM : 20 mg	5 mg/3 jours ou 10 mg/5 jours	Dose de plus de 100 mg :	
	RE : 10 mg	5 mg/3 à 5 jours	10 mg/7 à 14 jours	
Île-du-Prince-Édouard	<i>Voir les doses standards en Ontario.</i>			

- 1 Il n'existe pas de dose « maximale » qui peut être prescrite, et certains cas peuvent exiger des doses supérieures à celles décrites dans le présent tableau.
- 2 En Alberta, au Manitoba et en Ontario, cette partie se divise en deux, soit la première étape de stabilisation (les deux premières semaines) et la deuxième étape de stabilisation (à partir de la 2^e jusqu'à la 6^e semaine). En Saskatchewan, cette partie est incluse dans l'étape du commencement, et au Nouveau-Brunswick, on l'appelle la stabilisation.
- 3 Au Nouveau-Brunswick, cette partie correspond aux étapes de « transition » et de « communauté ».

FR = **Faible risque** de toxicité ; tolérance élevée, aucun facteur de risque ou abstinence récent

RM = **Risque moyen** de toxicité, tolérance inconnue, risque accru lié à la toxicité

RE = **Risque élevé** de toxicité, faible tolérance, patient naïf aux opioïdes ou abstinence récente aux opioïdes (ou abstinent depuis plus de 7 jours)

*Au Manitoba, le risque élevé se définit comme une abstinence récente jumelée à une analyse d'urine initiale négative et l'une des circonstances suivantes : le patient a consommé récemment des benzodiazépines ou d'autres drogues sédatives, il a un problème d'alcoolisme, il est âgé (plus de 60 ans) et souffre d'une maladie respiratoire, il consomme des drogues qui inhibent ou favorisent la métabolisation de la méthadone, il a une faible tolérance aux opioïdes.

Sources:

Colombie-Britannique : [Lignes directrices sur la prise en charge clinique des TLUO](#)
(en anglais seulement)

Alberta : [Normes et lignes directrices de l'Alberta sur le traitement de maintien à la méthadone et la dépendance](#) (en anglais seulement)

Saskatchewan : [Lignes directrices et normes des traitements de la dépendance aux opioïdes](#)
(en anglais seulement)

Manitoba : [Recommandations du Manitoba sur la pratique dans le traitement de maintien à la méthadone et à la buprénorphine](#) (en anglais seulement)

Ontario : [Normes et lignes directrices cliniques sur le traitement de maintien à la méthadone](#)
(en anglais seulement)

Québec : [Utilisation de la méthadone dans le traitement de la toxicomanie aux opiacés](#)

Nouveau-Brunswick : [Traitement d'entretien à la méthadone, Directives et procédures](#)

Nouvelle-Écosse : [Manuel de traitement de maintien à la méthadone](#), document du CPSNS
(en anglais seulement)

Île-du-Prince-Édouard : [Politique sur la prescription d'un traitement de maintien à la méthadone en raison d'une dépendance aux opioïdes](#), document du CPSPEI (en anglais seulement)

Terre-Neuve-et-Labrador : [Lignes directrices et normes sur le traitement de maintien à la méthadone](#), document du CPSNL (en anglais seulement)

Annexe 3 : Recommandations sur les lignes directrices provinciales de pratique clinique pour les visites cliniques, les Analyses d'urine (AU) et les doses à emporter de méthadone

Remarque : Dans chaque province, le patient doit prouver qu'il peut prendre des doses stables et a la capacité d'entreposer la méthadone de manière sécuritaire avant de lui remettre les doses à emporter.

Province	Étape du traitement	Calendrier des visites cliniques	Calendrier des analyses d'urine (AU)	Doses sans supervision
Colombie-Britannique	Titration	1 à 2 fois par semaine	1 à 2 par semaine	≥ 4 semaines à dose stable et 12 semaines d'AU négatives
	Stabilisation et traitement	Hebdomadaire, progression en fonction du calendrier établi par le prestataire de soins	Mensuel	(environ 3 mois de traitement à la méthadone) Commencer par une dose sans supervision par semaine. Augmentations subséquentes dans les doses sans supervision: 1 dose supplémentaire par semaine tous les 1 à 2 mois La plupart des patients prennent deux doses supervisées par semaine et emportent les autres doses à la maison.
Alberta	Commencement	Au moins hebdomadaire	Au moins 1 AU début	≥3 mois de traitement à la méthadone et 3 AU négatives consécutives
	Stabilisation	Hebdomadaire	Mensuel	
	<3 mois	Au moins toutes les 2 semaines	Tous les 3 mois	Commencer par 1 dose sans supervision par semaine.
	De 3 à 6 mois	Au moins mensuel	Tous les 3 mois	Augmentations subséquentes des doses à emporter : 1 dose supplémentaire sans supervision par semaine toutes les 4 semaines, jusqu'à un maximum de 6 doses par semaine 14 doses sans supervision ne peuvent être remises qu'après deux années de stabilité et d'AU négatives
	De 6 à 12 mois	Au moins tous les 2 mois	Tous les 3 mois	
	>12 mois	Au moins tous les 3 mois	Tous les 3 mois	

Province	Étape du traitement	Calendrier des visites cliniques	Calendrier des analyses d'urine (AU)	Doses sans supervision
Saskatchewan	Commencement	Au moins hebdomadaire	Au moins 1 AU avant le début	AU négatives pendant 3 mois Augmentation requise du nombre de doses sans supervision à un rythme de 1 à 2 doses par semaine, jusqu'à un maximum de 6 doses par semaine
	Stabilisation	Toutes les 1 à 4 semaines jusqu'à ce que la dose soit stable	Chaque visite	
	<6 mois	Au moins mensuel	Au moins tous les 3 mois	
	De 6 à 12 mois	Au moins tous les 2 mois		
	>12 mois	Au moins tous les 3 mois		
Manitoba	Première étape de stabilisation (de 0 à 2 semaines)	2 par semaine	Au moins 1 AU avant le début	≥2 mois de traitement à la méthadone Deux premiers mois de traitement à la méthadone ; une seule dose sans supervision par semaine (dimanche) Après au moins 2 mois : une dose supplémentaire tous les mois, chaque mois, jusqu'à un maximum de 6 doses par semaine (5 doses et celle du dimanche)
	Deuxième étape de stabilisation (de 2 à 6 semaines)	Au moins toutes les semaines		
	Étape d'adhérence (6 semaines et plus)	Tous les 1 à 3 mois	Pour les patients dont la dose est stable et ceux qui reçoivent des doses à emporter, tous les 3 mois au moins (cependant, certaines cliniques exigent des AU fréquentes et continues, p. ex., 1 à 2 AU par semaine)	

Province	Étape du traitement	Calendrier des visites cliniques	Calendrier des analyses d'urine (AU)	Doses sans supervision
Ontario	Première étape de stabilisation (de 0 à 2 semaines)	1 à 2 fois par semaine	Avant le commencement ; 1 à 2 par semaine	<p>≥2 mois de traitement à la méthadone et au moins 1 semaine sans consommation problématique, selon les antécédents et les AU</p> <p>Commencer par 1 dose à emporter par semaine.</p> <p>Augmentations subséquentes des doses à emporter : 1 dose supplémentaire à emporter par semaine toutes les 4 semaines, jusqu'à un maximum de 6 doses par semaine</p> <p>Possibilité de remettre 13 doses si : ≥5 ans de doses stables et à emporter, s'abstient de consommer et est stable la plupart du temps avec le traitement à la méthadone, dose de 120 mg ou moins</p> <p>Doses du dimanche sans supervision permises après 4 semaines seulement dans cas particuliers</p>
	Deuxième étape de stabilisation (de 2 à 6 semaines)	Hebdomadaire	≥4 par mois	
	Étape d'adhérence (6 semaines et plus)	Diminuer la fréquence des visites au besoin	Passer d'hebdomadaire à mensuel	
Québec	Titration Stabilisation	Hebdomadaire	Avant le commencement ; Hebdomadaire	<p>3 mois de traitement à la méthadone</p> <p>Commencer par 1 dose sans supervision par semaine à partir du 4^e mois de traitement, et augmentations selon le calendrier suivant, jusqu'à un maximum de 6 doses sans supervision :</p> <p>5^e mois : 2 doses sans supervision en tout</p> <p>Du 6^e au 8^e mois : 3 à 4 doses sans supervision en tout</p> <p>> 8^e mois : 5 à 6 doses à emporter en tout</p>
	Adhérence	Diminuer la fréquence au fil du temps pour atteindre toutes les 6 à 8 semaines	<p>1 à 2 par mois pendant 3 mois</p> <p>Du 4^e au 12^e mois : <1 par mois si les résultats précédents sont négatifs ; 2 par mois si les résultats positifs.</p> <p>Au besoin après le 12^e mois</p>	

Province	Étape du traitement	Calendrier des visites cliniques	Calendrier des analyses d'urine (AU)	Doses sans supervision
Terre-Neuve-et-Labrador	Première étape de stabilisation (de 0 à 2 semaines)	Au moins toutes les semaines, recommandation de deux fois par semaine	Avant le commencement : 1 à 4 fois par mois. Avant les doses à emporter : hebdomadaire pour 4 semaines	<p>≥3 mois de traitement à la méthadone, 4 semaines consécutives d'AU négatives au hasard et ≥2 mois sans consommation de drogues</p> <p>Maximum de 6 doses sans supervision par semaine</p> <p>Calendrier A : Commencer par 1 dose sans supervision par semaine ; augmenter de ≤1 dose à emporter toutes les 4 semaines sans consommation de drogues, jusqu'à un maximum de 6 doses par semaine.</p> <p>Calendrier B : Commencer par 2 doses sans supervision pour les jours consécutifs de la fin de semaine ; après 8 semaines sans consommation de drogues, augmenter de 1 dose sans supervision pour 3 jours consécutifs et de 1 dose sans supervision pour 2 jours consécutifs.</p> <p>Après 12 semaines supplémentaires sans consommation de drogues, augmenter à 6 doses sans supervision par semaine.</p> <p>Un calendrier des doses sans supervision accéléré peut être considéré après 2 mois dans des situations extraordinaires. Consulter les normes de traitement à la méthadone de CPSNL.</p>
	Deuxième étape de stabilisation (de 2 à 6 semaines)	Au moins toutes les semaines	Après les doses à emporter : hebdomadaire pour 4 semaines, toutes les 2 semaines pour 2 mois, puis mensuel	
	Adhérence (6 semaines et plus)	Toutes les 1 à 2 semaines ; les patients avec les doses à emporter : hebdomadaire ; les patients avec les doses à emporter et abstinence ≥6 mois ; les patients avec une stabilité clinique à long terme : <1 par mois	calendrier de collecte aléatoire préféré	
Nouveau-Brunswick	Stabilisation (au moins 6 semaines)	Hebdomadaire	Avant le commencement ;	<p>≥3 mois de traitement à la méthadone (avec exceptions)</p> <p>Calendrier proposé :</p> <p>De 3 à 6 mois (selon la consommation de drogues) : 1 à 3 doses sans supervision</p> <p>De 6 à 12 mois (selon la consommation de drogues) : 3 à 5 doses sans supervision</p> <p>Plus de 12 mois (sans consommation de drogues) : 6 doses sans supervision</p>
	Transition (au moins 6 semaines)	Toutes les 2 semaines	De 0 à 6 mois : hebdomadaire	
	Communauté (adhérence)	Toutes les 3 à 4 semaines	De 6 à 12 mois : (si stable) 2 par mois > 12 mois : 1 par mois	

Province	Étape du traitement	Calendrier des visites cliniques	Calendrier des analyses d'urine (AU)	Doses sans supervision
Nouvelle-Écosse	Induction, stabilisation et adhérence	<p>Au moins une fois par semaine pendant l'induction et avec des changements de doses pendant la stabilisation ;</p> <p>recommandation de deux fois par semaine pendant les 2 premières semaines de traitement</p>	<p>Avant le début ;</p> <p>Au moins mensuel pendant l'induction et la stabilisation</p> <p>Tous les 2 mois quand 1 an d'AU négatives</p> <p>Tous les 3 mois quand plus de 1 an d'AU négatives</p> <p>Avant les doses à emporter : hebdomadaire pour 4 semaines</p> <p>Après les doses à emporter : hebdomadaire pour 4 semaines, toutes les 2 semaines pour 2 mois, puis mensuel</p> <p>calendrier de collecte aléatoire préféré</p>	<p>≥3 mois de traitement à la méthadone, 4 semaines consécutives d'AU négatives au hasard et ≥2 mois sans consommation de drogues</p> <p>Maximum de 6 doses sans supervision par semaine</p> <p>Calendrier A : Commencer par 1 dose sans supervision par semaine ; augmenter de ≤1 dose sans supervision toutes les 4 semaines sans consommation de drogues, jusqu'à un maximum de 6 doses par semaine.</p> <p>Calendrier B : Commencer par 2 doses sans supervision pour les jours consécutifs de la fin de semaine ; après 8 semaines sans consommation de drogues, augmenter de 1 dose sans supervision pour 3 jours consécutifs et de 1 dose sans supervision pour 2 jours consécutifs.</p> <p>Après 12 semaines supplémentaires sans consommation de drogues, augmenter à 6 doses sans supervision par semaine.</p> <p>Un calendrier des doses sans supervision accéléré peut être considéré après 2 mois dans des situations extraordinaires. Obtenir AU hebdomadaires. Consulter le manuel de traitement à la méthadone de CPSNS.</p>
Île-du-Prince-Édouard	Voir la politique ontarienne.			

Remarques supplémentaires :

Le Yukon Medical Council a adopté les lignes directrices et les normes albertaines sur le traitement à la méthadone.

Les normes sur les doses pour les Territoires du Nord-Ouest et le Nunavut ne sont pas disponibles pour le moment.

Les calendriers pour les doses à emporter et la fréquence des visites en clinique ou pour une AU varient en fonction de la situation géographique (p. ex., les patients qui habitent dans les régions rurales qui n'ont pas accès à une pharmacie le dimanche recevront par défaut une dose à emporter).

Sources :

Colombie-Britannique : [Lignes directrices sur la prise en charge clinique des TLUO](#)
(en anglais seulement)

Alberta : [Normes et lignes directrices de l'Alberta sur le traitement de maintien à la méthadone et la dépendance](#) (en anglais seulement)

Saskatchewan : [Lignes directrices et normes des traitements de la dépendance aux opioïdes](#)
(en anglais seulement)

Manitoba : [Recommandations du Manitoba sur la pratique dans le traitement de maintien à la méthadone et à la buprénorphine](#) (en anglais seulement)

Ontario : [Normes et lignes directrices cliniques sur le traitement de maintien à la méthadone](#)
(en anglais seulement)

Québec : [Utilisation de la méthadone dans le traitement de la toxicomanie aux opiacés](#)

Nouveau-Brunswick : [Traitement d'entretien à la méthadone, Directives et procédures](#)

Nouvelle-Écosse : [Manuel de traitement de maintien à la méthadone](#), document du
CPSNS (en anglais seulement)

Île-du-Prince-Édouard : [Politique sur la prescription d'un traitement de maintien à la méthadone en raison d'une dépendance aux opioïdes](#), document
du CPSPEI (en anglais seulement)

Terre-Neuve-et-Labrador : [Lignes directrices et normes sur le traitement de maintien à la méthadone](#), document du CPSNL (en anglais seulement)

Annexe 4 : Exigences provinciales d’instruction et de formation pour prescrire la buprénorphine-naloxone

Province	Instruction et exigences pour la pratique
<p>British Columbia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Le praticien n’a pas besoin de détenir une exemption pour la méthadone pour prescrire la buprénorphine-naloxone pour traiter un TLUO, mais il est fortement recommandé de suivre tous les modules de formation sur la buprénorphine-naloxone du programme provincial de soutien dans le traitement de la dépendance aux opioïdes du BCCSU, en plus de consulter des experts pour obtenir un soutien supplémentaire au moyen de la ligne RACE. <p><i>Infirmières praticiennes :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • À l’heure actuelle, les IP n’ont le droit que de prolonger les ordonnances pour poursuivre un traitement (appelé à changer à l’automne 2017) • Les IP doivent répondre à des exigences supplémentaires, y compris terminer un préceptorat d’au moins deux demi-journées offert par un praticien expérimenté en prescription de buprénorphine-naloxone et en traitement de patients atteints de TLUO, et avoir un permis pour prescrire la méthadone. • Le préceptorat doit aborder les compétences liées à l’initiation d’un traitement, au dosage, aux prescriptions écrites, aux analyses d’urine, aux politiques sur les doses à emporter, au <i>counseling</i> et à la documentation.
<p>Alberta</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Le praticien n’a pas besoin de détenir une exemption pour la méthadone pour prescrire la buprénorphine-naloxone pour traiter un TLUO. • Recommandations en vigueur pour les <i>médecins</i> qui prescrivent la buprénorphine-naloxone pour traiter un TLUO : <ul style="list-style-type: none"> - Terminer un cours accrédité sur la buprénorphine (www.suboxonetrainingprogram.ca [anciennement www.suboxonecme.ca], Opioid Dependence Treatment Course du CAMH ou tout autre cours équivalent que le CPSA approuve); soumettre obligatoirement une preuve de cours suivi au CPSA. - Doit être enregistré pour prescrire des médicaments de TPP (Triplicate Prescription Program) - Les médecins initiateurs du traitement des TLUO doivent avoir de l’expérience dans ce domaine (formation aux cycles supérieurs, expérience dans le traitement de la dépendance aux opioïdes, certification professionnelle auprès de la SMCA ou de l’ASAM ou une certification équivalente que le CPSA approuve). - Les médecins qui offrent un traitement de maintien doivent travailler avec un médecin expérimenté en traitement des TLUO (p. ex., un médecin qualifié en initiation de traitement). - Les médecins ayant le droit temporairement de prescrire la buprénorphine (en milieu hospitalier ou carcéral) auront le droit de poursuivre la prescription d’une dose de buprénorphine sans terminer un cours sur la prescription de buprénorphine. Les médecins qui ont le droit de la prescrire temporairement doivent travailler avec un médecin expérimenté en traitement des TLUO et consulter un médecin expérimenté au sujet de tout changement de dose. <p><i>continue sur la prochaine page...</i></p>

<p>Alberta <i>a continué...</i></p>	<p><i>Infirmières praticiennes :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Doivent maintenir le droit de prescrire les drogues et les substances contrôlées (DSC) <ul style="list-style-type: none"> - Doivent terminer un module de formation sur les drogues et les substances contrôlées (DSC) reconnues par le CARNA OU avoir obtenu un diplôme après septembre 2015, et terminer un examen de jurisprudence sur les DSC du CARNA afin d'obtenir l'autorisation de les prescrire • Prescrire en utilisant le TPP • Compléter un cours approuvé de prescription de buprénorphine-naloxone • Les infirmières initiatrices doivent compléter quatre demi-journées de préceptorat avec un médecin ou une infirmière praticienne expérimenté en traitement des TLUO • Les infirmières des programmes de maintien doivent compléter deux demi-journées de préceptorat avec un médecin ou une infirmière praticienne expérimenté en traitement des TLUO • La prescription temporaire est permise pour maintenir la même dose sans avoir suivi un cours de prescription de buprénorphine-naloxone. Les prescripteurs temporaires doivent avoir une relation avec un médecin ou une infirmière expérimentée en traitement des TLUO et les consulter au sujet de tout changement de dose • Doivent obtenir une autorisation spéciale pour prescrire la méthadone ou la buprénorphine pour traiter un TLUO et respecter d'autres exigences.
<p>Saskatchewan</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Le médecin doit détenir une exemption de prescription de la méthadone pour prescrire la buprénorphine-naloxone pour traiter un TLUO ou avoir passé au moins une journée avec un autre médecin qui détient l'exemption de Santé Canada pour prescrire la méthadone et qui est expérimenté dans la prescription de buprénorphine • Exigences supplémentaires pour prescrire la buprénorphine-naloxone pour traiter un TLUO : <ul style="list-style-type: none"> - Terminer un programme éducatif approuvé sur la prescription de la buprénorphine. - Terminer un programme de FMC qui comporte au moins six heures de formation en médecine de la toxicomanie tous les deux ans - Doit avoir une relation professionnelle avec un ou plus d'un conseiller en toxicomanie et un ou plus d'un pharmacien, et faire régulièrement subir des examens aux patients pour détecter toute consommation de drogues illégales ou à des fins autres que médicales. - Doit avoir accès au programme de renseignements pharmaceutiques (Pharmaceutical Information Program) afin de voir les autres prescriptions. - Doit prescrire les médicaments au moyen de l'ordonnancier personnalisé du médecin ou se servir de la prescription électronique approuvée par le CPSS. - Doit se soumettre et coopérer aux vérifications du collège. - Exigences pour les médecins prescripteurs temporaires en milieu hospitalier ou carcéral : - Veuillez consulter Lignes directrices et normes des traitements de la dépendance aux opioïdes disponible auprès du CPSS

Manitoba	<ul style="list-style-type: none"> • Le praticien doit détenir une exemption pour la méthadone pour prescrire la buprénorphine-naloxone pour traiter un TLUO. • Exigences supplémentaires pour prescrire la buprénorphine-naloxone pour traiter un TLUO : <ul style="list-style-type: none"> - Terminer un programme éducatif en ligne sur la buprénorphine-naloxone (p. ex., www.suboxonetrainingprogram.ca) <p><i>Infirmières praticiennes :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Doivent maintenir le droit de prescrire les drogues et les substances contrôlées. • Doivent terminer le programme www.suboxonetrainingprogram.ca en ligne
Ontario	<ul style="list-style-type: none"> • Le médecin n’a pas besoin de détenir une exemption pour la méthadone pour prescrire la buprénorphine-naloxone pour traiter un TLUO. • Recommandations en vigueur pour prescrire la buprénorphine-naloxone pour traiter un TLUO : <ul style="list-style-type: none"> - Terminer le cours Opioid Dependence Treatment Corée Course du CAMH. - Terminer le cours Buprenorphine-Assisted Treatment of Opioid Dependence : An Online Course for Front-Line Clinicians du CAMH. - Formation continue (p. ex., le programme de formation en ligne sur la buprénorphine-naloxone : www.suboxonetrainingprogram.ca). - Une journée d’observation en clinique d’une pratique auprès de patients dépendants aux opioïdes. <p><i>Infirmières praticiennes :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Doivent compléter l’éducation approuvée pour les drogues et les substances contrôlées.
Québec	<ul style="list-style-type: none"> • Le médecin n’a pas besoin de détenir une exemption pour la méthadone pour prescrire la buprénorphine-naloxone pour traiter un TLUO. • Exigences en vigueur pour prescrire la buprénorphine-naloxone pour traiter un TLUO : <ul style="list-style-type: none"> - Les médecins autorisés à prescrire de la méthadone qui ont suffisamment d’expérience dans la surveillance de la dépendance aux opioïdes (au moins 10 patients) doivent terminer un programme de formation en ligne sur la buprénorphine-naloxone : (p. ex., celui sur le site www.suboxonetrainingprogram.ca ou celui de l’Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), un cours d’une journée est requis.) - Les médecins qui commencent à traiter les TLUO doivent terminer un programme de développement professionnel d’une journée accrédité auprès de la faculté de formation continue de l’Université de Montréal.
Nouveau-Brunswick	<ul style="list-style-type: none"> • Le praticien n’a pas besoin de détenir une exemption pour la méthadone pour prescrire la buprénorphine-naloxone pour traiter un TLUO. • Recommandations en vigueur pour prescrire la buprénorphine-naloxone pour traiter un TLUO : <ul style="list-style-type: none"> - Terminer une formation reconnue comme adéquate par le CMCNB. - Le CMCNB peut exiger de voir une preuve de réussite d’une formation sur la buprénorphine-naloxone. <p><i>Infirmières praticiennes : Doivent maintenir le droit de prescrire les drogues et les substances contrôlées.</i></p>

Nouvelle-Écosse

- **Le praticien n'a pas besoin de détenir une exemption pour la méthadone** pour prescrire la buprénorphine-naloxone pour traiter un TLUO.
- **Recommandations en vigueur** pour les *médecins* qui prescrivent la buprénorphine-naloxone pour traiter un TLUO :
 - Terminer le cours [Opioid Dependence Treatment](#) du CAMH.
 - Terminer le cours du CAMH : [Buprenorphine-Assisted Treatment of Opioid Dependence:An Online Course for Front-Line Clinicians](#).
 - Connaître les facteurs particuliers des patients qui doivent être pris en compte dans le choix de la buprénorphine à titre de TAO pour traiter une dépendance aux opioïdes.
 - Connaissance des [lignes directrices sur la pratique de la buprénorphine-naloxone](#) du CAMH.

Infirmières praticiennes :

- Doivent répondre aux exigences et respecter les normes du CRNNS pour prescrire les drogues et les substances contrôlées.
- Doivent posséder les connaissances, les compétences et avoir les aptitudes pour prescrire la buprénorphine-naloxone (c.-à-d., suivre une formation sur la buprénorphine-naloxone et la réussir).
- La population de clients que soignent les infirmières praticiennes doivent avoir besoin de prendre ce médicament.
- Terminer le cours du CAMH : [Buprenorphine-Assisted Treatment of Opioid Dependence : An Online Course for Front-Line Clinicians](#) est recommandé.
- Consultation formelle ou informelle avec un prescripteur expérimenté dans l'utilisation de la buprénorphine-naloxone est fortement recommandée.
- Il n'est pas nécessaire d'obtenir une exemption provinciale pour prescrire la buprénorphine-naloxone. Cependant, les agences de santé des districts peuvent observer des politiques sur la prescription et les mettre en application.

Île-du-Prince-Édouard

- **Le médecin n'a pas besoin de détenir une exemption pour la méthadone** pour prescrire la buprénorphine-naloxone pour traiter un TLUO.
- **Exigences en vigueur** pour prescrire la buprénorphine-naloxone pour traiter un TLUO :
 - Terminer un programme éducatif en ligne sur la buprénorphine-naloxone (p. ex., www.suboxonetrainingprogram.ca)
 - Réalisation d'un cours reconnu sur les principes fondamentaux de la médecine de la toxicomanie dans les deux premières années après avoir commencé à prescrire les traitements ;
 - Terminer au moins 20 heures de FMC officielle dans certains aspects de la médecine de la toxicomanie tous les cinq ans ou terminer une formation équivalente que le CPSPEI a approuvée.
- Remplir le formulaire d'engagement suivant : « Commitment by Physicians who Undertake Buprenorphine Treatment for Opioid Dependency ».

Terre-Neuve-et-Labrador

- **Le médecin n'a pas besoin de détenir une exemption pour la méthadone** pour prescrire la buprénorphine-naloxone pour traiter un TLUO.
- **Exigences en vigueur** pour prescrire la buprénorphine-naloxone pour traiter un TLUO :
 - Terminer le cours [Opioid Dependence Treatment](#) du CAMH ou un programme équivalent approuvé par le CPSNL.
 - Terminer un programme de formation sur la prescription de la buprénorphine (p. ex., www.suboxonetrainingprogram.ca).
 - Création d'un programme pour soumettre régulièrement les patients qui prennent de la buprénorphine à des analyses afin de déceler une consommation possible de drogues.
 - Participation à un programme de formation médicale continue (FMC) sur le traitement de la dépendance aux opioïdes et/ou la médecine de la toxicomanie.

Remarque : Les renseignements relatifs aux Territoires du Nord-Ouest, au Yukon et au Nunavut n'étaient pas disponibles.

Sources :

Colombie-Britannique : [Avis important au sujet du Suboxone®](#) du CPSBC ; [Champ de pratique pour les infirmières praticiennes](#) du CRNBC (en anglais seulement)

Alberta : [Prescription de suboxone du CPSA](#) ; [Changements à la prescription de la buprénorphine-naloxone \(Suboxone\)](#) ; [Traitement médicamenteux contre la dépendance aux opioïdes : lignes directrices à l'intention des pharmaciens et des techniciens en pharmacie](#) ; [Normes de prescription pour les infirmières praticiennes \(IP\)](#) (en anglais seulement)

Saskatchewan : [Lignes directrices et normes des traitements de la dépendance aux opioïdes](#) (en anglais seulement)

Manitoba : [Suboxone \(buprénorphine-naloxone\)— Remarques importantes pour la pratique des pharmaciens](#) ; [Prescription de substances et de drogues contrôlées](#) du CRNM (en anglais seulement)

Ontario : [Foire aux questions du CPSO sur la prescription de la buprénorphine](#) ; [L'Ordre des infirmières et infirmiers de l'Ontario : Questions sur les substances contrôlées](#) (en anglais seulement)

Québec : [La buprénorphine dans le traitement de la dépendance aux opioïdes](#)

Nouveau-Brunswick : [Le traitement de la dépendance aux opioïdes, document du CMCNB](#) ; correspondance personnelle, Dawn Torpe, IA, M.Sc.Inf./II, M.Sc.inf, conseillère en pratique des soins infirmiers, NANB

Nouvelle-Écosse : [Traitement de la dépendance aux opioïdes](#) ; [Manuel de traitement de maintien à la méthadone](#), document du CPSNS (en anglais seulement) ; correspondance personnelle, Lynn Miller, doctorat en pratique des soins infirmiers, IP, conseillère sur les politiques, CRNNS

Île-du-Prince-Édouard : [Prescription d'un traitement à la buprénorphine contre la dépendance aux opioïdes \(en anglais seulement\)](#)

Terre-Neuve-et-Labrador : [Lignes directrices et normes sur le traitement de maintien à la méthadone](#), document du CPSNL (en anglais seulement) ; [Lignes directrices de pratique : Suboxone® pour la dépendance aux opioïdes \(en anglais seulement\)](#)

Annexe 5 : Couverture et règlements provinciaux des régimes d'assurance-médicaments pour la prescription de la buprénorphine-naloxone

Province	Couverture	Critères de couverture	Exemption de l'article 56	Rôles professionnels
Colombie-Britannique	Prestation normale	Couverture ouverte pour le traitement de la dépendance aux opioïdes chez les adultes	Aucune exemption requise	Médecins Infirmières praticiennes
Alberta	Prestation normale	Couverture ouverte pour le traitement de la dépendance aux opioïdes chez les adultes	Aucune exemption requise	Médecins Infirmières praticiennes
Saskatchewan*	Couverture exceptionnelle	Couverture si la méthadone est contre-indiquée, non disponible ou inappropriée	Les prescripteurs doivent détenir une exemption de prescription de la méthadone OU avoir passé au moins une journée avec un autre médecin qui détient l'exemption de Santé Canada pour prescrire la méthadone.	Médecins
Manitoba	Prestation normale (partie 1, produit médicamenteux)	Couverture ouverte pour le traitement de la dépendance aux opioïdes chez les adultes	Les médecins doivent détenir une exemption pour prescrire la méthadone. Les infirmières praticiennes n'ont pas besoin de l'exemption.	Médecins Infirmières praticiennes
Ontario	Prestation générale	Couverture ouverte pour le traitement de la dépendance aux opioïdes chez les adultes	Aucune exemption requise	Médecins Infirmières praticiennes
Québec*	Médicaments exceptionnels codifiés	Couverture si la méthadone est contre-indiquée, non disponible ou inappropriée	Aucune exemption requise	Médecins

Province	Couverture	Critères de couverture	Exemption de l'article 56	Rôles professionnels
Nouveau-Brunswick	Autorisation spéciale	Couverture si la méthadone est contre-indiquée, non disponible ou inappropriée	Aucune exemption requise	Médecins Infirmières praticiennes
Nouvelle-Écosse	Couverture exceptionnelle (code pour la couverture immédiate)	Adultes de 18 à 24 ans : couverture pour le traitement de la dépendance aux opioïdes Adultes de plus de 24 ans : couverture si la méthadone est contre-indiquée, non disponible ou inappropriée	Aucune exemption requise	Médecins Infirmières praticiennes
Île-du-Prince-Édouard*	Autorisation spéciale	Adultes de 18 à 24 ans : couverture pour le traitement de la dépendance aux opioïdes Adultes de plus de 24 ans : couverture si la méthadone est contre-indiquée, non disponible ou inappropriée	Aucune exemption requise	Médecins
Terre-Neuve-et-Labrador *	Prestation ouverte	Couverture ouverte pour le traitement de la dépendance aux opioïdes chez les adultes	Aucune exemption requise	Médecins

**Les infirmières praticiennes de ces provinces ne sont pas autorisées à l'heure actuelle à prescrire la buprénorphine-naloxone pour traiter un TLUO. Cependant, les politiques sont en cours de révision et elles sont appelées à changer en raison des modifications aux règlements.*

Sources (couverture) :

Colombie-Britannique : [Formulaire de recherche dans l'outil PharmaCare de la Colombie-Britannique \(en anglais seulement\)](#)

Alberta : [Liste des prestations pharmaceutiques de l'Alberta \(en anglais seulement\)](#)

Saskatchewan : [Formulaire du régime d'assurances-médicaments de la Saskatchewan \(en anglais seulement\)](#)

Manitoba : [Consultation de la liste des médicaments du Manitoba](#)

Ontario : [Formulaire de l'Ontario sur les prestations pharmaceutiques, index comparatif des médicaments, version 42 \(en anglais seulement\)](#)

Québec : [Régime public d'assurances-médicaments — liste des médicaments](#)

Nouveau-Brunswick : [Formulaire des Régimes médicaments du Nouveau-Brunswick \(en anglais seulement\)](#)

Nouvelle-Écosse : [Formulaire des médicaments de la Nouvelle-Écosse \(en anglais seulement\)](#)

Île-du-Prince-Édouard, [Formulaire du Régime d'assurance-médicaments de l'Î.-P.-É. \(en anglais seulement\)](#)

Terre-Neuve-et-Labrador : [Programme sur les médicaments de prescription de T.-N.-L., base de données sur les produits médicamenteux \(en anglais seulement\)](#)

Annexe 6 : Lignes directrices provinciales sur la pratique clinique : recommandations pour la buprénorphine-naloxone

Tableau A6.1 Recommandations de dosages de la buprénorphine-naloxone

Remarque (1) : Le tableau ci-dessous résume les lignes directrices provinciales et nationales en vigueur sur les protocoles d'induction et de stabilisation relatifs à la buprénorphine-naloxone. **Veillez aussi lire la monographie de produit du Suboxone® pour connaître les normes sur le dosage approuvées par Santé Canada.**

Remarque (2) : Aux fins de simplicité, le dosage de la composante de buprénorphine seulement (en milligrammes) de la préparation de buprénorphine-naloxone est décrite (p. ex., 2 mg indiquent 2 mg de buprénorphine et 0,5 mg de naloxone).

	Induction (jour 1)	Induction et titrage (à compter du jour 2)	Dose de stabilisation
Lignes directrices du CAMH sur la pratique clinique du traitement à la buprénorphine-naloxone contre la dépendance aux opioïdes	<p>2 à 4 mg (jusqu'à 6 mg)</p> <p>Réévaluez dans 1 à 3 heures ; évaluez la possibilité de prescrire une dose supplémentaire jusqu'à 8 mg maximum en tout le jour 1.</p> <p>Cette augmentation peut comprendre 1 à 2 comprimés de 2 mg à emporter en prévision des symptômes de sevrage.</p>	<p>Réévaluez dans 1 à 3 jours à compter du jour 1.</p> <p>Si le suivi est effectué au troisième jour, écrivez l'ordonnance pour la même quantité que celle du jour 1 pour les 1 ou 2 prochains jours.</p> <p>Si d'importants symptômes de sevrage se poursuivent lors de la réévaluation, augmentez la dose à un maximum de 8 mg supplémentaires (en moyenne une augmentation de 2 à 4 mg est requise) aussitôt qu'au deuxième jour d'induction.</p>	<p>En moyenne 8 à 12 mg/jour</p> <p>Max. de 24 mg/jour</p> <p>Une fois la dose stable atteinte, il est possible d'évaluer la possibilité de donner une dose un jour sur deux (c.-à-d., doubler les doses les lundis, mercredis et vendredis et donner une seule dose le dimanche).</p>

<p>Colombie-Britannique</p>	<p>La dose la plus fréquente pour commencer : 2 x 2 mg (4 mg en tout)</p> <p>En cas de risque élevé de sevrage précipité ou abstinence en cours : 1 x 2 mg OU utilisation d'un timbre de buprénorphine (p. ex., BuTrans®) à titre de traitement complémentaire.</p> <p>En cas de sevrage grave au moment de l'induction : 3 x 2 mg (6 mg en tout)</p> <p>Si les symptômes de sevrage ne sont pas adéquatement soulagés après 1 à 3 heures, administrez une ou des doses supplémentaires, jusqu'à un maximum de 12 mg en tout le jour 1. Cette augmentation peut comprendre 1 à 2 comprimés de 2 mg à emporter en prévision des symptômes de sevrage.</p>	<p>Jour 2 : Même dose totale que celle du jour 1, plus une ou deux doses supplémentaires de 4 mg toutes les 2 à 3 heures au besoin pour soulager les symptômes tenaces de sevrage.</p> <p>La dose totale maximale le jour 2 ne devrait pas dépasser 16 mg.</p> <p>À compter du jour 3 : Même dose totale que le jour précédent. Au besoin (p. ex., symptômes tenaces de sevrage), répétez le calendrier d'induction d'augmentation de 4 mg avec une réévaluation toutes les 2 à 3 heures.</p> <p>Sinon, effectuez le titrage au besoin (en augmentant ou en diminuant de 2 à 4 mg à la fois) jusqu'à ce que vous trouviez la dose optimale*. La dose cible est généralement de 12 à 16 mg/jour avant la fin de la première semaine.</p>	<p>Maximum de 24 mg/jour ; documentation et justification claires requises pour dépasser 24 mg. Soulignons que les lignes directrices américaines indiquent que certains patients peuvent exiger des doses jusqu'à 32 mg par jour.</p> <p>Dans le cas des patients qui prennent des doses stables, on peut évaluer les possibilités suivantes :</p> <p>Doses remises un jour sur deux pour les patients qui prennent des doses stables jusqu'à 12 mg (p. ex., remise de 24 mg maximum les jours indiqués) et augmentation graduelle des doses sans supervision.</p>
<p>Saskatchewan Manitoba Nouvelle-Écosse Île-du-Prince-Édouard Terre-Neuve-et-Labrador</p>	<p align="center">Conformément aux lignes directrices du CAMH (voir ci-dessus)</p>		

<p>Québec</p>	<p>2 à 4 mg</p> <p>Réévaluez dans 2 ou 4 heures ; augmentez la dose de 2 à 4 mg supplémentaires à la fois, jusqu'à 8 mg maximum en tout le jour 1.</p>	<p>La dose peut être augmentée de 2 à 4 mg tous les 2 à 4 heures jusqu'à un maximum de 8 à 16 mg/jour, selon les symptômes du patient et sa consommation antérieure.</p>	<p>En moyenne 12 à 16 mg/jour</p> <p>Max. de 24 mg/jour</p> <p>Il faut souligner que la monographie de produit de Santé Canada précise une dose maximale de 24 mg/jour, mais les protocoles de différents pays (p. ex., États-Unis et Australie) mentionnent une dose maximale de 32 mg/jour.</p> <p>Dans le cas des patients bien stabilisés, il est possible d'administrer la buprénorphine : quotidienne ; tous les 2 jours (double dose) ; ou 3 fois par semaine (double dose les lundi et mercredi et triple dose les vendredis). La dose totale quotidienne ne devrait pas dépasser 32 mg/jour.</p>
----------------------	--	--	--

**Dose optimale : capacité à endurer des intervalles entiers de 24 heures entre les doses sans ressentir de symptômes de sevrage, sans intoxication aux médicaments ni sédation.*

Tableau A6.2 Recommandations sur les visites cliniques, les AU et les doses à emporter de buprénorphine-naloxone

	Étape de traitement	Calendrier des visites cliniques	Calendrier des analyses d'urine (AU)	Doses à emporter
Colombie-Britannique	Induction : Jour 1	Prévoir le matin en semaine, ce qui permet de réévaluer en après-midi. Réévaluer après 30 ou 60 minutes après la première dose et 1 à 3 heures après la première dose.	Au moins tous les mois pendant l'induction et le titrage, jusqu'à ce qu'une dose stable soit atteinte, ou plus fréquemment au besoin.	Les doses à emporter peuvent être graduellement augmentées chez les patients stables sur le plan clinique avec des doses stables. Fournissez en général la quantité pour 1 à 2 semaines de médicaments à la fois. Certaines doses à emporter peuvent être incorporées au cours de l'induction lorsqu'il est impossible de faire des visites d'évaluation à de multiples reprises le même jour.
	Induction : À compter du jour 2	Réévaluer le matin, et si la dose est augmentée, toutes les 2 à 3 heures.		
	Une fois la dose optimale atteinte	Suivi une fois par semaine (ou plus fréquemment, au besoin).		
	Stabilisation	Continuer d'évaluer au moins toutes les 1 à 2 semaines ; peut diminuer la fréquence des visites de suivi au fur et à mesure que la stabilité clinique augmente.	Pour les patients qui reçoivent des doses sans supervision : Au moins quatre AU hasard par année, plus fréquemment en cas d'inquiétudes pour la sécurité.	
Saskatchewan, Nouvelle-Écosse, Île-du-Prince-Édouard, Terre-Neuve-et-Labrador	Conformément aux lignes directrices du CAMH (voir ci-dessous)			
Manitoba	Conformément aux lignes directrices du CAMH (voir ci-dessous)		Au moins 1 AU avant que le patient soit initié ; pour les patients dont la dose est stable et ceux qui reçoivent des doses sans supervision, minimum tous les 3 mois.	≥2 mois de traitement à la méthadone Deux premiers mois de traitement à la méthadone : une seule dose sans supervision par semaine (dimanche) Après au moins 2 mois : une dose supplémentaire tous les mois, chaque mois, jusqu'à un maximum de 6 doses par semaine (5 doses et celle du dimanche). Pour les patients dont la dose est très stable, ils peuvent recevoir jusqu'à deux semaines des doses à emporter.

CAMH	Induction : Jour 1	Aussitôt que possible dans la journée, réévaluer 1 heure et 3 heures après la première dose.	En général, les AU doivent être pratiquées pendant ou immédiatement après chaque rendez-vous des patients. Des analyses plus ou moins fréquentes peuvent être pratiquées pour une raison qui se justifie sur le plan clinique.	Peuvent être données dès que le patient est stable sur le plan clinique. Augmentation progressive du nombre de doses sans supervision par semaine, jusqu'à un maximum suggéré de 1 à 2 semaines de doses consécutives à emporter. Veuillez lire la monographie de produit de Santé Canada pour connaître les directives sur les doses à emporter. Les doses à emporter doivent être remises une fois que le patient est suffisamment stable sur le plan clinique et est capable d'entreposer ses médicaments de manière sécuritaire. Les doses à emporter devraient être évaluées et passées en revue de manière régulière.
	Induction : À compter du jour 2	Réévaluer soit le jour 2 ou préparer une prescription de dose quotidienne supervisée pour les 1 à 2 prochains jours.		
	Induction	1 à 2 fois par semaine		
	Une fois dès que la dose est stabilisée	Toutes les 1 à 2 semaines		
	Dès que le patient est stable sur le plan clinique et admissible aux doses à emporter	Une fois tous les 1 à 3 mois ; au moins tous les 3 mois. Augmenter la fréquence des visites si le patient présente des signes d'instabilité sur le plan clinique.		
Québec	Induction : Jour 1	La dose initiale doit être donnée le matin ; Réévaluer 2 à 4 heures après la première dose.	L'AU doit être effectuée avant le traitement pour confirmer la prise d'opioïdes et au hasard pendant les deux premiers mois de traitement. La fréquence des AU est à la discrétion du clinicien. Une fréquence de deux analyses par mois peut être utile. Après les deux premiers mois d'AU négatives, les AU peuvent être effectuées au hasard selon la fréquence que le clinicien juge adéquate.	Peuvent être données une fois que le patient s'est montré apte à gérer ses médicaments et qu'il est stable sur le plan clinique. Les doses non supervisées ne sont pas permises au cours des deux premiers mois de traitement chez un nouveau patient. Après cette période, une première dose à emporter peut être accordée pour une période d'un mois. Une nouvelle dose à emporter peut être remise tous les mois, selon la stabilité des patients et les progrès du traitement. Un patient qui passe du TMM à celui à la buprénorphine-naloxone peut habituellement conserver le même nombre de doses à emporter que celui inscrit dans son calendrier de doses du TMM. Maximum de 6 doses à emporter pour 7 jours <i>Le médecin peut accélérer le calendrier de doses à emporter d'après son jugement clinique des progrès des patients en traitement et de leur stabilité, mais la justification de ces cas exceptionnels doit être documentée et il faut avertir le pharmacien.</i>
	Induction : À compter du jour 2	Quotidien ; réduire la fréquence au fil du temps.		
	Dès que le patient est stable	Un par trois mois		

Sources :

Colombie-Britannique : [Lignes directrices sur la prise en charge clinique des TLUO](#) (en anglais seulement)

Manitoba : [Recommandations du Manitoba sur la pratique dans le traitement de maintien à la méthadone et à la buprénorphine](#) (en anglais seulement)

CAMH : [Lignes directrices du CAMH sur la pratique clinique du traitement à la buprénorphine-naloxone contre la dépendance aux opioïdes](#) (en anglais seulement)

Québec : [La buprénorphine dans le traitement de la dépendance aux opioïdes](#)

Annexe 7 : Ressources provinciales pour la consultation rapide avec des spécialistes en toxicomanie

Colombie-Britannique : Ligne d'accès rapide à l'expertise concertée (Rapid Access To Consultative Expertise Line [RACE])

- La ligne RACE permet aux praticiens de soins de premières lignes en Colombie-Britannique de communiquer rapidement avec des spécialistes et de recevoir des conseils sur le traitement, ce qui élimine souvent le besoin d'orienter les patients vers une consultation en personne avec un spécialiste ou au département d'urgence. Pour communiquer avec un spécialiste de la médecine en toxicomanie, les praticiens peuvent composer le numéro de la ligne RACE (604-682-2344) ou télécharger l'application RACE du site <http://www.raceconnect.ca/race-app>. Les médecins de soins de première ligne peuvent être admissibles à recevoir des crédits de FMC (Linking Learning to Practice) parce qu'ils utilisent le service RACE dans leur pratique auprès des patients.
- Pour obtenir de plus amples renseignements, les praticiens peuvent visiter le site de la ligne RACE : <http://www.raceconnect.ca>.

Champlain, Ontario et Terre-Neuve-et-Labrador : Service de consultation en ligne avec des spécialistes (Building Access to Specialists through eConsultation [BASE eConsult])

- Le service BASE eConsult est un outil en ligne sécuritaire qui permet aux praticiens de soins de première ligne de la région de Champlain en Ontario et de partout dans la province de Terre-Neuve-et-Labrador de communiquer rapidement avec des spécialistes au sujet de patients, ce qui élimine souvent le besoin d'obtenir un rendez-vous en personne. Par l'entremise de ce service, un praticien peut poser une question non urgente axée sur un patient à un spécialiste concerné. Il obtiendra la réponse à sa question dans les sept jours (le temps de réponse moyen est de 2 jours) de la part d'un spécialiste concerné. Selon la demande, le spécialiste peut :
 - Donner au praticien des conseils axés sur le patient au lieu de tenir une rencontre en personne ;
 - Demander des renseignements supplémentaires avant de pouvoir donner des conseils ; et/ou
 - Recommander la prise d'un rendez-vous officiel, auquel cas tous tests diagnostiques supplémentaires, traitements, etc. peuvent être exigés et réalisés avant le rendez-vous, ce qui permet d'avoir une visite plus efficace avec un spécialiste.

- Grâce à ce service, les praticiens de soins de première ligne peuvent communiquer avec les spécialistes de la médecine de la toxicomanie qui ont de l'expérience avec le traitement à la méthadone et à la buprénorphine.
- Pour obtenir de plus amples renseignements au sujet de ce service ou pour en faire partie, les praticiens de soins primaires peuvent écrire à l'adresse econsultsupport@lhinworks.on.ca ou visiter le site <http://www.champlainbaseconsult.com/>.
- Pour obtenir de plus amples renseignements au sujet de ce service à Terre-Neuve-et-Labrador ou pour en faire partie, les praticiens de soins primaires peuvent écrire à l'adresse jcook@nlma.nl.ca ou visiter le site <http://www.nlma.nl.ca/Physicians/eConsult/>.

Alberta : Références, accès, conseil, placement, information et destination (Referral, Access, Advice, Placement, Information & Destination [RAAPID])

- RAAPID permet aux médecins de première ligne et aux infirmières praticiennes de l'Alberta d'avoir accès à des spécialistes en dépendances aux opioïdes pour une consultation par téléphone. Les praticiens peuvent appeler ce service de consultation pour obtenir des conseils concernant :
 - L'initiation et la gestion du TAO ;
 - La prescription des médicaments, tels la buprénorphine-naloxone, la méthadone ou la naloxone ;
 - Le traitement des patients avec une dépendance opioïde existante ;
 - La gestion du sevrage et l'examen du TAO
- Des médecins spécialisés en médecine de la toxicomanie sont disponibles :
 - Du lundi au vendredi de 8 h à 22 heures
 - Week-ends et jours fériés de 8 h à 18 heures
- Pour accéder à ce service, les praticiens au nord de Red Deer peuvent appeler RAAPID North au 1-800-282-9911 ou 780-735-0400. Les praticiens dans et au sud de Red Deer peuvent faire appel au RAAPID South au 1-800-661-1700 ou au 403-944-4488.
- Pour plus d'informations, visitez le site www.albertahealthservices.ca/info/Page15558.aspx

Annexe 8 : Critères symptomatiques du DSM-5 pour le diagnostic clinique des troubles liés à l'usage d'opioïdes (TLUO)

Pour être admissibles aux traitements à la méthadone, à la buprénorphine-naloxone ou à la morphine orale à libération lente, les patients doivent répondre aux critères du DSM-5 sur les TLUO.

Critères symptomatiques du DSM-5 pour le diagnostic clinique des troubles liés à l'usage d'opioïdes (TLUO)¹

1	Les opiacés sont souvent pris en plus grandes quantités ou pendant une période plus prolongée que prévu.	La gravité du TLUO	
2	Il y a un désir persistant, ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'usage d'opiacés.		
3	Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir des opiacés, à utiliser des opiacés ou à récupérer de leurs effets.		
4	Envie impérieuse (<i>craving</i>) ou fort désir d'utiliser les opiacés.		
5	Usage répété d'opiacés conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison.		
6	Usage continu d'opiacés malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets des opiacés.		LÉGER : Présence de 2 à 3 symptômes.
7	Des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importants sont abandonnées ou réduites à cause de l'usage des opiacés.		
8	Usage répété d'opiacés dans des situations où cela peut être physiquement dangereux.		MOYEN : Présence de 4 à 5 symptômes.
9	L'usage d'opiacés est poursuivi bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par les opiacés.		
10	Tolérance*, définie par l'un des symptômes suivants : Besoin de quantités notablement plus fortes d'opiacés pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré. Effet notablement diminué en cas d'usage continu de la même quantité d'opiacés.		GRAVE : Présence de 6 symptômes ou plus.
11	Sevrage* caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes : Syndrome de sevrage caractéristique des opiacés. Les opiacés (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

1 Reproduit avec la permission de : American Psychiatric Association, *DSM-5 – Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*, 5^e édition, Arlington, Virginia, American Psychiatric Publishing, Inc. Appendix 9: Guideline methodology and development process

Annexe 9 : Méthodologie sous-jacente aux lignes directrices et processus d'élaboration

Financement

L'Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances (ICRAS) des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) a entièrement financé les activités d'élaboration des lignes directrices à partir des propres fonds des pôles régionaux (Colombie-Britannique, Ontario, Prairies et Québec-Atlantique), sans la contribution de l'industrie pharmaceutique ou d'intervenants qui y seraient associés.

Sélection du comité de révision

Les chercheurs principaux désignés (CPD) de chacun des pôles de l'ICRAS ont nommé un délégué clinique pour coordonner la formation du comité et ses activités de révision dans chaque région (tableau 1a). Les CPD et les délégués cliniques, ci-après le groupe d'élaboration des lignes directrices (GELD), ont identifié et invité entre 7 et 13 experts de chaque région pour former un comité régional d'élaboration des lignes directrices (tableau 1b). Quarante-quatre praticiens cliniques et intervenants importants ont été invités à participer aux comités régionaux d'élaboration, y compris des praticiens des soins primaires, des médecins en médecine de la toxicomanie et des psychiatres, des infirmières praticiennes et des infirmières autorisées, des travailleurs sociaux, des pharmaciens, des gestionnaires de programme et des administrateurs ainsi que des responsables de l'élaboration de politiques. Les 44 invités ont rempli les déclarations et les évaluations de conflit d'intérêts avant de participer. Parmi les 44 invités, 43 ont rempli le processus complet d'élaboration, d'examen et d'approbation des lignes directrices. Les membres des comités régionaux ont examiné et discuté des lignes directrices par courrier électronique et téléconférence. Le personnel de l'ICRAS a fourni un soutien administratif et pour les activités du comité.

Tableau 1a. Liste des membres du comité régional d'élaboration des lignes directrices de l'ICRAS*

Région	Délégué clinique
Colombie-Britannique CPD : Evan Wood, M.D., Ph. D.	Keith Ahamad, MD
Ontario CPD : Benedikt Fischer, Ph.D.	Peter Selby, MBBS, MHSc
Prairies CPD : T. Cameron Wild, Ph. D.	Ginette Poulin, RD, MD
Québec-Atlantique CPD : Julie Bruneau, M.D., MSc	Marie-Ève Goyer, MD, MSc

Tableau 1 b. Liste des membres du comité régional d'élaboration des lignes directrices de l'ICRAS*

Région	Membres du comité
Colombie-Britannique	<p>Nadia Fairbairn, MD, FRCPC, CISAM</p> <p>Ramm Hering, MD, MSc, CCFP, Dip. PH, Dip. ABAM, FASAM, CCSAM</p> <p>Leslie Lappalainen, MD, CCFP, Dip. ABAM</p> <p>Zak Matieschyn, BSN, MN, RN, NP(Family)</p> <p>Nader Sharifi, MD, CCFP, Dip. ABAM</p> <p>Kenneth W. Tupper, PhD</p>
Ontario	<p>Sharon Cirone, MD</p> <p>Curtis Handford, MD, CCFP, MHSc</p> <p>Meldon Kahan, MD, CCFP, FRCPC</p> <p>Alice Ordean, MD, CCFP, MHSc, FCFP, Dip. ABAM, FASAM</p> <p>Kathy Pouteau, MD, DTMH</p> <p>Sheryl M. Spithoff, MD</p> <p>Beth A. Sproule, BScPhm, PharmD</p>
Prairies	<p>Marita Athaide, BN, BGS, MD, CCFP, FCFP</p> <p>Kulvir Badesha, MD, FRCPC, ABAM Candidate</p> <p>Peter R. Butt, MD, CCFP, FCFP</p> <p>Laura D. Evans, MD, CCFP, Dip. ABAM, CCSAM, CISAM</p> <p>Morag Fisher, MBChB, CCSAM</p> <p>Michael R. Isaac, MD, MPH, FRCPC</p> <p>Ronald Lim MD, CCFP, Dip., ABAM, FASAM, DFISAM, CCSAM</p> <p>Richard A. Martin, MD, CCFP, FCFP</p> <p>Matt Rose, MD, CCFP</p> <p>Michael Trew, MD, FRCPC</p>

Québec-Atlantique	Peter Barnes, MD, MEd, CCFP
	Patrick Boudreault, BPharm, MSc
	Joeseeph Cox, MD, MSc, FRCPC, FASAM
	Jacques Dumont, MD, CCFP
	Serge Dupont, MD
	Samuel Hickcox, MD
	Bruce Hollett, MD
	Peter Hooley, MD, CCFP
	David Martell, MD, CCFP
	Lynn Miller, DNP, NP, FRE
	Marie-Chantal Pelletier, MD, LLB
	Duncan Webster, MD, MA, FRCPC

**Remarque : Les membres des comités ont participé à titre personnel aux activités d'élaboration des lignes directrices, et non comme des représentants de leurs institutions respectives.*

Politique sur les conflits d'intérêts

Le document *Principles for Disclosure of Interests and Management of Conflicts* du Guidelines international Network¹ a servi de cadre à l'élaboration de la directive sur les conflits d'intérêts. À cette fin, on a demandé aux membres du comité de divulguer toutes les sources et les montants des rémunérations directes et indirectes provenant de l'industrie, d'entreprises à but lucratif et d'autres organismes (p. ex., conflits financiers directs) depuis les cinq dernières années et qui auraient été susceptibles de créer de réels risques ou des risques possibles ou perçus de biais. De plus, on a aussi demandé aux membres du comité de déclarer tous conflits d'intérêts indirects, comme les promotions dans les universités, les revenus cliniques ainsi que les états professionnels ou publics susceptibles d'avoir une incidence sur l'interprétation des données probantes et sur la formulation des recommandations.

Avant que l'ébauche des lignes directrices ne soit diffusée aux fins de révision, deux membres du personnel de l'ICRAS ont passé en revue de façon indépendante les formulaires de déclaration afin de déterminer qui des membres devaient être exclus du processus en raison de relations financières actuelles ou continues (p. ex., un emploi, une consultation rémunérée, une participation à un comité consultatif, possession d'actions, une propriété intellectuelle) auprès d'organismes industriels ou commerciaux qui en théorie pourraient tirer profit des recommandations contenues dans les présentes lignes directrices. Conformément aux normes de l'Institute of

Medicine relatives à l'élaboration de lignes directrices de pratique clinique exemplaires et dignes de confiance pour la pratique clinique², toute personne qui entretient actuellement une relation continue avec l'industrie, reçoit une rémunération quelconque ou un soutien autre que financier de l'industrie depuis les douze derniers mois ou qui a déjà reçu une somme considérable ou un soutien autre que financier de l'industrie (c'est-à-dire avoir reçu plus de 10 000 \$ ou une valeur équivalente totale au cours des cinq dernières années) a été exclue du comité sur les lignes directrices avant que le processus de révision ne commence. Aucun des membres du comité n'a été exclu au cours du dépistage initial puisque personne ne répondait aux critères d'exclusion.

Résumé des divulgations

Les divulgations des 43 membres du comité n'ont révélé aucun conflit d'intérêts direct, actuel ou continu, y compris celles des quatre chercheurs principaux désignés des pôles de l'ICRAS qui ont participé au processus de révision après l'évaluation de leur participation au comité. En tout, cinq personnes ont déclaré des conflits d'intérêts directs antérieurs, soit des rémunérations aux fins de consultation ou de services de conseiller technique auprès de l'entreprise Indivior Inc. ($n=2$, fourchette de rémunération totale, entre 3 000 et 7 000 \$) et/ou d'honoraires touchés ou de frais perçus pour avoir participé à un comité d'experts ou à un séminaire de formation ($n=4$, fourchette de rémunération totale, entre 1 000 et 2 000 \$) pour le compte d'Indivior Inc. au cours des cinq années qui ont précédé leur participation au comité (une personne a touché à la fois une rémunération de consultation et des frais de formation). Aucun de ces conflits d'intérêts n'a eu lieu dans les 12 mois qui ont précédé leur participation au comité. Personne n'a déclaré d'emploi antérieur (pour eux-mêmes ou un membre de leur famille), d'intérêts d'investissement, de subventions de recherche, de soutien non financier pour la recherche ou un programme (p. ex., des équipements, des voyages, le salaire des employés ou des installations) ou de propriétés intellectuelles avec l'industrie ou un organisme commercial quelconque susceptible de tirer profit des recommandations des présentes lignes directrices.

En ce qui a trait aux sources indirectes de biais ou d'intérêts potentiels, 31 personnes en tout ont divulgué des intérêts particuliers relativement au contenu des lignes directrices, surtout aux connaissances particulières (p. ex., celles des cliniciens en médecine de la toxicomanie et des experts universitaires en toxicomanie), à la participation aux comités et aux programmes provinciaux de TAO ou aux sujets de recherche de prédilection des membres sélectionnés du comité de révision. Lors de l'évaluation des conflits d'intérêts ou biais indirects potentiels divulgués, aucun n'a été jugé comme suffisamment pertinent pour justifier l'exclusion des membres du comité.

Atténuation des risques

Lors de l'évaluation des déclarations, aucun des conflits d'intérêts potentiels divulgués n'a été jugé comme un motif suffisant pour justifier l'exclusion d'un membre du comité, surtout en raison

de la rémunération modeste antérieure et compte tenu du fait que personne n'en touchait au moment d'y participer. Afin d'atténuer tous risques de biais réels, potentiels ou perçus, les cinq personnes qui ont divulgué des conflits d'intérêts financiers directs ont participé aux premières rondes de revue et de révision de l'ébauche, mais on leur a demandé de se retirer du processus de la dernière révision et d'approbation des lignes directrices. Les 38 autres membres du comité sans conflit d'intérêts directs ont passé en revue et approuvé le contenu des lignes directrices et les recommandations cliniques.

Références

- 1 Schünemann H. J., Al-Ansary L. A., Forland F., *et coll.*, "Guidelines International Network: Principles for Disclosure of Interests and Management of Conflicts in Guidelines", *Ann Intern Med* 2015, vol. 163, p. 548–553.
- 2 Institute of Medicine of the National Academies, Board on Health Care Services, Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines, *Clinical practice guidelines we can trust*, éditeurs, Graham, R., Mancher, M., Wolman, D. M., Greenfield, S., Steinberg, E., Washington, D. C., National Academies Press, 2011. <https://www.nap.edu/read/13058/chapter/1>, page consultée le 21 juin 2017.

Élaboration du contenu

Le GELD a passé en revue les éléments suivants et il a obtenu un consensus à leur sujet avant d'en faire part aux comités régionaux :

Public cible

Les lignes directrices s'adressent aux médecins canadiens ainsi qu'aux professionnels des soins infirmiers et de soins de santé paramédicaux qui ont une formation spécialisée en médecine de la toxicomanie et ceux qui n'ont pas. De plus, les lignes directrices ont pour but de servir de ressource pour les responsables des politiques et les gestionnaires de soins de santé au Canada qui conçoivent des stratégies et des programmes provinciaux pour mieux répondre aux besoins de la médecine de la toxicomanie d'une manière structurante et fondée sur les données probantes.

Objectif

L'objectif des présentes lignes directrices est de fournir des recommandations étayées de faits actuels et révisés de manière rigoureuse pour le spectre entier des interventions médicales et psychosociales dans le traitement des TLUO. Ce faisant, elles visent à donner aux prestataires de soins de santé des directives exhaustives pour l'instruction et les soins cliniques qui touchent le continuum des soins relatifs à la toxicomanie au pays, ce qui par la suite améliorera l'accès des familles et des patients aux traitements fondés sur les faits et réduira les effets délétères considérables liés à l'usage d'opioïdes au Canada.

Portée

Les lignes directrices passent en revue les données scientifiques et cliniques sur les différentes méthodes de traitement de TLUO, dont les pharmacothérapies orales agonistes et antagonistes ainsi que les stratégies de prise en charge du sevrage, les interventions psychosociales, les groupes d'entraide et les traitements en établissement. Les lignes directrices portent principalement sur le traitement des TLUO sans complications chez les adultes et les jeunes ainsi que chez les femmes enceintes. D'autres recherches seront nécessaires pour étoffer et mettre en œuvre des pratiques exemplaires auprès d'autres populations particulières, notamment les personnes incarcérées, les personnes âgées et les Autochtones (p. ex., des méthodes de soins respectueuses sur le plan culturel) ainsi que les personnes atteintes de troubles médicaux et mentaux concomitants, y compris les troubles liés à la consommation d'alcool et de drogues et les maladies mentales graves.

De plus, les TAO injectables fondés sur les données probantes (soit la diacétylmorphine et l'hydromorphone) ne sont pas prises en compte. Ces méthodes exigent des connaissances cliniques approfondies et une infrastructure du réseau de la santé. Compte tenu des coûts des autres options de traitement injectable, comme la naltrexone à libération prolongée et les formulations de dépôt de buprénorphine, et de la difficulté pour les patients à y avoir accès, elles ne font pas l'objet des présentes lignes directrices.

Stratégie de recherche documentaire

Les lignes directrices nationales s'appuient sur deux documents de la Colombie-Britannique, soit le rapport Vancouver Coastal Health/Providence Health Care Guideline for Clinical Management of Opioid Addiction, publié en novembre 2015, et les directives [Guideline for the Clinical Management of Opioid Use Disorder du BC Centre on Substance Use/Ministry of Health](#), publié en février 2017. Ces documents provinciaux s'appuient sur une première revue de la documentation de recherché en novembre 2014, suivie de recherches dans la littérature en janvier 2015 et en juin 2016. En ce qui a trait aux lignes directrices nationales de l'ICRAS, des recherches dans la littérature mise à jour ont été effectuées en juin et en novembre 2016.

Pour chacune des onze recommandations, les termes de recherche pertinents ont été identifiés et des stratégies de recherche structurées ont été menées à travers les bases de données PubMed, ISI Web of Science et Cochrane Library (c.-à-d., le Cochrane Central Register of Controlled Trials). Les références identifiées ont été triées en utilisant une approche hiérarchique, priorisant dans l'ordre : les méta-analyses et revues systématiques d'essais contrôlés randomisés, suivies par les essais contrôlés randomisés individuels, les études quasi-expérimentales, les études de cohortes observationnelles prospectives et rétrospectives, et les opinions d'experts (c.-à-d., les lignes directrices de pratique clinique, les documents de prise de position et les déclarations de consensus émis par une organisation ou une autorité professionnelle reconnue).

Les recherches exploratoires initiales ne comportaient aucune restriction temporelle entre la date d'indexation de la publication (variable en fonction de la base de données utilisée) et la date où la recherche était menée. Les résultats ont été évalués de manière cumulative et dans l'ordre, à partir de la date de publication la plus récente, en utilisant une approche hiérarchique. Suite à l'identification d'une revue systématique ou méta-analyse pertinente et de haute qualité pour un sujet donné, une question clinique ou une recommandation, une recherche documentaire structurée a été effectuée afin d'inclure les études qui auraient été publiées entre la date de la fin de la revue et la période couverte par ces lignes directrices. Ces recherches supplémentaires ont été complétées par l'examen des critères de sélection et de toutes les citations incluses / exclues dans la revue ou méta-analyse, ainsi que par l'examen de toutes les études citant cette revue systématique ou méta-analyse. Le processus d'examen et de recherche supplémentaire décrit ci-dessus a été utilisé pour chacune des méta-analyses ou revues systématiques pertinentes et de haute qualité ayant été identifiées pour une recommandation donnée. Les membres du personnel de l'ICRAS (de 2 à 4 personnes) ont étudié la documentation, examiné les titres, les résumés et le texte intégral de la recherche documentaire de façon indépendante, et ont préparé les résumés des données probantes aux fins d'examen et de considération par les membres du comité de révision des lignes directrices.

Note : Les termes utilisés pour la recension des écrits nécessaire à l'élaboration de ces lignes directrices étaient en anglais (voir Annexe 9 en anglais). Une traduction française des mots clés vous est proposée pour toutes les recommandations, dans chacune des sections ci-dessous afin de faciliter la lecture et la compréhension du processus d'élaboration et d'évaluation des recommandations.

Élaboration et évaluation des recommandations

Les recommandations ont été élaborées et classées à l'aide de l'outil GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)¹⁻³, grâce à un processus de consensus itératif. Tout d'abord, les chercheurs principaux désignés des pôles de l'ICRAS ont élaboré des recommandations provisoires et attribué des cotes GRADE en consultation avec les délégués cliniques des comités de révision régionaux. Les recommandations ont ensuite été examinées par les membres du comité de révision des lignes directrices, tel que décrit ci-dessous, en deux cycles de révision consécutifs.

Afin de déterminer la qualité des données probantes, les critères de l'outil GRADE s'appuient surtout sur une gamme de facteurs (plans d'études, rapports risques/avantages, biais potentiels, portée et cohérence des résultats) pour déterminer les degrés de qualité (élevé, moyen, faible et très faible), décrits dans le tableau 2¹⁻³.

Tableau 2. Hiérarchie de l’outil GRADE sur la qualité des données probantes¹⁻³

Degré de qualité	Definition
Élevé	Nous avons confiance que l’effet réel soit très près de l’effet estimé.
Moyen	Nous avons modérément confiance en l’effet estimé : il est vraisemblable que l’effet réel soit près de l’effet estimé, mais il est possible qu’il soit aussi très différent de lui.
Faible	Nous avons une confiance limitée en l’effet estimé : l’effet réel peut être très différent de l’effet estimé.
Très faible	Nous avons très peu confiance en l’effet estimé : il est vraisemblable que l’effet réel soit très différent de l’effet estimé.

Des revues Cochrane, qui s’appuient sur l’outil GRADE pour évaluer la qualité des données probantes, étaient disponibles pour la plupart des recommandations des présentes lignes directrices. Lorsque disponibles ces revues ont servi de base de référence pour l’attribution d’une cote initiale sur la qualité des données probantes pour les recommandations correspondantes. Les données de recherche supplémentaires ont été prises en compte lors de l’élaboration des recommandations finales et de l’attribution des cotes GRADE pour la qualité des données probantes et le poids des recommandations qui sont présentés en détails ci-dessous.

Dans le cas où d’autres recherches ont été incluses dans le processus d’évaluation de la qualité (p. ex., pour le traitement à la morphine orale à libération lente, les interventions de traitement psychosocial), l’outil GRADE a été utilisé comme suit : les recherches par type d’études (c.-à-d. les méta-analyses et les ECR, les études quasi expérimentales, les études observationnelles et les avis des experts) et leurs degrés de confiance estimés ont été ajoutés (élevé, moyen, faible et très faible) aux estimations sur l’effet du traitement. Par la suite, les facteurs qui accroîtraient ou diminueraient le degré de confiance ont été pris en compte. Les facteurs qui font diminuer le degré de confiance comprennent le risque de biais, les ECR non uniformes, son caractère indirect et les biais de publication. Les facteurs qui le font augmenter sont l’importance accrue de l’effet et un effet observé de réponse à la dose. Les cotes de qualité reflètent la confiance dans l’effet estimé dans le contexte des biais et des limites relevés, comme ils sont décrits dans le tableau ci-dessous.

1. POINTAGE DE DÉPART		2. ÉVALUATION		3. DÉCISION
Plan de l'étude	Confiance initiale	↓ Diminution du pointage si :	↑ Augmentation du pointage si :	Confiance dans l'effet estimé (dans le contexte des limites) :
Méta-analyse, ECT	Élevée (4)	Données peu nombreuses	Grand effet	Élevée ●●●●
Quasi expérimentale	Modérée (3)	Risque de biais		Modérée ●●●○
Études observationnelles	Faible (2)	Incohérence entre les études	Réponse à la dose, signal évident dans l'ensemble des études	Faible ●●○○
Avis d'experts	Très faible (1)	Difficile d'utiliser un modèle d'évaluation uniforme ou spécifique (selon l'intervention)	L'ajustement en raison des biais et des variables parasites augmente la taille de l'effet.	Très faible ●○○○
		Imprécision		
		Biais de publication		

L'outil GRADE s'appuie sur un système binaire pour classer le poids des recommandations, soit fort ou faible. Il est important de souligner que, bien que la qualité des données probantes soit un important facteur pour déterminer le poids des recommandations, les mentions « fort » ou « faible » dans ce cas ne font pas exclusivement référence à la qualité des données probantes sous-jacentes à une recommandation donnée. D'autres facteurs sont pris en compte. Afin de déterminer le poids des recommandations, les études précédentes tenaient compte de facteurs tels que la qualité des données probantes, les rapports risques/avantages, de coûts ainsi que de valeurs et préférences, et le GELD en a fait autant comme le montre le tableau 3.

Tableau 3. Critères de l'outil GRADE pour déterminer le poids des recommandations¹⁻³

Facteur	Explication
Équilibre entre les effets désirables et indésirables	Plus la différence entre les effets désirés et non désirés est accentuée, plus il est vraisemblable qu'une recommandation au poids lourd soit justifiée. Plus le gradient est faible, plus il est vraisemblable qu'une recommandation au poids faible soit justifiée.
Qualité des données probantes	Plus la qualité des données probantes est élevée, plus il est vraisemblable qu'une recommandation au poids lourd soit justifiée.
Valeurs et préférences	Plus les valeurs et les préférences varient ou plus elles affichent un degré d'incertitude élevé, plus il est vraisemblable qu'une recommandation au poids faible soit justifiée.

Vous trouverez ci-dessous des exemples d'interprétation du poids des recommandations (forte vs faible) par différents publics cibles ou des groupes d'utilisateurs (adaptation de Guyatt *et coll.*, 2008a).

Une recommandation **FORTE** signifie que :

- Pour les **PATIENTS** : La plupart des personnes dans cette situation voudront suivre la recommandation alors que peu d'entre elles ne le voudront pas. Si on ne vous offre pas cette intervention, vous devriez en discuter avec votre prestataire de soins.
- Pour les **CLINICIENS** : La plupart des patients devraient recevoir le plan d'action recommandé. À titre d'exemple, dans ce cas, il ne serait pas nécessaire d'avoir recours à un algorithme ou à un outil de prise de décision. Les avantages associés au plan d'action recommandé supplantent de toute évidence les avantages d'autres types d'interventions.
- Pour les **GESTIONNAIRES DE SOINS DE SANTÉ** : La recommandation peut être adoptée comme une politique dans la plupart des cas.

Une recommandation **FAIBLE** signifie que :

- Pour les **PATIENTS** : La plupart des personnes dans cette situation voudront suivre la recommandation alors que beaucoup d'entre elles ne le voudront pas.
- Pour les **CLINICIENS** : Vous devrez reconnaître que des choix différents conviendront à différents patients et que vous devez aider chacun des patients à prendre une décision sur la prise en charge qui correspond à ses valeurs et à ses préférences. Dans ce cas, il serait avantageux d'avoir recours à un algorithme ou à un outil de prise de décision pour déterminer le meilleur plan d'action.
- Pour les **GESTIONNAIRES DE SOINS DE SANTÉ** : L'élaboration de politiques exigera énormément de discussions et reposera sur la participation de nombreux intervenants.

Références

- 1 Alonso-Coello, P., Oxman, A. D., Moberg, J., *et coll.*, "GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well-informed healthcare choices". 2: Lignes directrices sur la pratique clinique, *BMJ*, 2016, p. 353.
- 2 Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Kunz, R., *et coll.* "GRADE: Going from evidence to recommendations", *BMJ*, 2008A, vol. 336, n° 7652, p. 1049–1051.
- 3 Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Kunz, R., *et coll.* "GRADE: What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians?", *BMJ*, 2008B, vol. 336, n° 7651, p. 995-999B.

Recommandations et fondement détaillé des cotes attribuées aux données probantes

1. Amorcer un traitement par agonistes opioïdes (TAO) avec la buprénorphine-naloxone, si possible, afin de réduire le risque de toxicité, de morbidité et de mortalité, et pour faciliter une prise plus sécuritaire des doses sans supervision/à emporter.

Question clinique: Devrait-on offrir la buprénorphine-naloxone comme option de première ligne pour un traitement par agoniste opioïde chez les personnes atteintes d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes?

Population: Hommes et femmes adultes atteints d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes (TLUO) diagnostiqué selon les critères du DSM-IV ou du DSM-5, quelle que soit sa sévérité (légère, modérée ou sévère), et utilisant principalement de l'héroïne illégale ou des opioïdes pharmaceutiques, prescrits ou vendus illicitement, par n'importe quelle voie d'administration (p. ex., injection, inhalation, ingestion). Les études incluses sont celles ayant recruté des personnes atteintes d'un TLUO diagnostiqué conformément au DSM-IV ou DSM-5, et qui recevaient un traitement par agoniste opioïde (TAO) au moment de leur recrutement dans l'étude. Les études ayant recruté des femmes enceintes ont été exclues.

Contexte: Études menées dans divers milieux de traitement, y compris des cliniques de soins de première ligne et des cliniques externes communautaires, des programmes spécialisés de traitement de la dépendance, soit en milieu ambulatoire ou en établissement, des centres de traitement et des programmes hospitaliers. Aucune restriction géographique n'a été appliquée.

Intervention: Thérapie à long terme (c.-à-d., «de maintien») avec de la buprénorphine ou de la buprénorphine-naloxone.

Comparateur (Contrôle ou Expérimental): Thérapie à long terme (c.-à-d., «de maintien») avec un placebo, de la méthadone, le traitement habituel, ou une diminution à court terme de la dose de buprénorphine, ou sans aucun traitement.

Résultats pertinents: Résultats primaires – adhérence au traitement, abstinence ou réduction de l'usage illicite d'opioïdes; Résultats secondaires - effets secondaires, événements indésirables, morbidité et mortalité; Autres résultats- coûts directs et indirects, accès / recours aux services de santé.

Types d'études: Méta-analyses, revues systématiques, essais contrôlés randomisés, études quasi-expérimentales ou études de cohortes observationnelles (prospectives et rétrospectives).

Stratégie de recherche: Les stratégies de recherche, les termes et le vocabulaire propres à chacune des bases de données (PubMed, ISI Web of Science, Cochrane Library) ont été utilisés pour rechercher la population (personnes atteintes d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes), l'intervention et le comparateur (buprénorphine ou buprénorphine-naloxone versus placebo, méthadone) et le type d'étude (méta-analyse, revue systématique, essai contrôlé randomisé, étude quasi-expérimentale, étude de cohorte observationnelle prospective ou rétrospective).

Voici quelques exemples des termes de recherche utilisés pour la population: trouble lié à l'usage d'opioïdes, dépendance aux opioïdes, abus d'opioïdes – puis avec substitution du mot opioïdes par opiacés et par le nom d'un opioïde spécifique (par exemple l'héroïne).

Voici quelques exemples des termes de recherche utilisés pour l'intervention: traitement agoniste aux opioïdes, traitement de substitution aux opioïdes, traitement de remplacement aux opioïdes – puis avec substitution du mot traitement par thérapie, opioïde par opiacés et, lorsque pertinent, par le nom du médicament agoniste opioïde spécifique (p. ex., méthadone, buprénorphine, buprénorphine-naloxone).

Qualité des données probantes: Élevée; Poids de la recommandation: Élevé. *Les données probantes appuyant l'initiation d'un traitement de première ligne avec la buprénorphine-naloxone pour les personnes ayant un trouble lié à l'usage d'opioïdes, jugées de **qualité élevée** par le comité de révision des recommandations, proviennent: a) de revues systématiques d'essais cliniques randomisés portant sur l'innocuité et l'efficacité de la buprénorphine comparativement au placebo ou à la méthadone dans le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes^{28,30,31,77}; b) de revues systématiques, rapports toxicologiques, données de pharmacovigilance après la mise en marché ou données portant sur l'innocuité et comparant le risque relatif d'effets secondaires, d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses entre la buprénorphine et la méthadone^{28,30,31,52,53,77,102,105,114,116,Table1-4}, c) de revues systématiques, données de pharmacovigilance après la mise en marché ou données portant sur l'innocuité et comparant le risque relatif de détournement vers une autre personne et le public entre la buprénorphine et la méthadone^{60,88,Table1-7,Table1-8}, d) de cohortes rétrospectives et d'études des registres nationaux / régionaux comparant le risque relatif de mortalité par surdose entre la buprénorphine et la méthadone^{3-43,54,56,85,86}, e) d'essais cliniques randomisés comparant l'innocuité et l'efficacité d'un schéma posologique à prise supervisée ou non pour la buprénorphine-naloxone^{89,91,93}, f) d'une revue systématique des études de cohorte prospectives et rétrospectives rapportant l'innocuité et l'efficacité des schémas posologiques à prise non supervisée pour la buprénorphine^{90,92,97}, et g) de l'opinion d'experts^{18,76,80,81,Table1-3,Table1-11}.*

La qualité des données examinées ci-dessus a été prise en compte dans l'évaluation du poids de cette recommandation, de même que les données probantes identifiées par les recherches supplémentaires, y compris: a) de vastes études observationnelles sur l'utilisation des services de santé, la rentabilité et les coûts pour les patients lors d'un traitement à long terme avec la buprénorphine par rapport au traitement à long terme avec la méthadone^{Table1-16,Table1-17}, et b) des essais cliniques randomisés et des études observationnelles portant sur l'efficacité et la rentabilité de l'administration de buprénorphine-naloxone avec ou sans supervision^{89,90,94}, des consultations informelles tenues par les quatre pôles de l'ICRAS (Colombie-Britannique, Prairies, Ontario et Québec-Atlantique) avec les parties prenantes (p. ex., cliniciens, personnes avec une expérience vécue d'utilisation présente ou passée de médicaments opioïdes, individus et membres de la famille ayant été affectés par un TLUO, décideurs politiques, chercheurs, etc.) ainsi que l'avis d'experts du comité de révision des lignes directrices.

2. Dans le cas où la buprénorphine-naloxone est peu ou partiellement efficace, envisager une transition vers un traitement avec la méthadone.

Question clinique: Devrait-on offrir une transition vers un traitement avec la méthadone aux personnes atteintes d'un TLUO chez qui la buprénorphine-naloxone n'apporte pas les effets thérapeutiques attendus?

Population: Hommes et femmes adultes atteints d'un TLUO diagnostiqué selon les critères du DSM-IV ou du DSM-5, quelle que soit sa sévérité (légère, modérée ou sévère), et utilisant principalement de l'héroïne illégale ou des opioïdes pharmaceutiques, prescrits ou vendus dans la rue, par n'importe quelle voie d'administration (p. ex., injection, inhalation, ingestion). Les études incluses sont celles ayant recruté des patients souffrant d'un TLUO confirmé selon les critères du DSM-IV ou du DSM-5 et participant à un traitement par agoniste opioïde au moment de leur recrutement dans l'étude. Les études ayant recruté des femmes enceintes ont été exclues.

Contexte: Études menées dans divers milieux de traitement, y compris des cliniques de soins de première ligne et des cliniques externes communautaires, des programmes spécialisés de traitement de la dépendance en milieu ambulatoire ou en établissement, des centres de traitement et des programmes hospitaliers. Aucune restriction géographique n'a été appliquée.

Intervention A: Thérapie à long terme (c.-à-d., «de maintien») avec la buprénorphine ou la buprénorphine-naloxone.

Comparateur (Contrôle ou expérimental) A: Un traitement à long terme (c.-à-d., «de maintien») avec un placebo, de la méthadone, le traitement habituel ou sans aucun traitement.

Intervention B: Transition d'une thérapie à long terme avec la buprénorphine ou la buprénorphine-naloxone vers la méthadone.

Comparateur (Contrôle ou expérimental) B: Traitement habituel.

Résultats pertinents: Résultats primaires - adhérence au traitement, abstinence ou réduction de l'usage illicite d'opioïdes; Résultats secondaires - effets secondaires, événements indésirables, morbidité, mortalité; Autres résultats - coûts directs et indirects, utilisation des services de santé.

Type d'étude: Méta-analyses, revues systématiques, essais contrôlés randomisés, études quasi-expérimentales ou études de cohortes observationnelles (prospective et rétrospective).

Stratégie de recherche: Les stratégies de recherche, les termes et le vocabulaire propres

à chacune des bases de données (PubMed, ISI Web of Science, Cochrane Library) ont été utilisés pour rechercher la population (personnes atteintes d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes), l'intervention et le comparateur (A: buprénorphine ou buprénorphine-naloxone versus placebo, méthadone, traitement habituel, aucun traitement ; B: transition de la buprénorphine ou buprénorphine-naloxone vers la méthadone versus traitement habituel), ainsi que le type d'étude (méta-analyse, revue systématique, essai contrôlé randomisé, étude quasi-expérimentale, étude de cohorte observationnelle).

Voici quelques exemples des termes de recherche utilisés pour la population: le trouble d'utilisation des opioïdes, la dépendance aux opioïdes, l'abus d'opioïdes – puis avec la substitution du mot opioïdes par opiacés et par un type d'opioïde spécifique (p. ex., l'héroïne).

Voici quelques exemples des termes de recherche utilisés pour l'intervention: A: traitement par agoniste opioïde, traitement de substitution aux opioïdes, traitement de remplacement aux opioïdes – puis avec substitution du mot traitement par thérapie, opioïdes par opiacés et par un médicament agoniste opioïde spécifique (p. ex., méthadone, buprénorphine, buprénorphine-naloxone), selon le cas; B: traitement par agoniste opioïde et cessation, induction, rotation, transition, et transfert – puis avec substitution des termes tel que décrit en A.

Qualité des données probantes: Élevée; Poids de la recommandation: Élevé. Les données probantes soutenant le transfert vers la méthadone pour les personnes atteintes de troubles de l'usage d'opioïdes n'obtiennent pas le bénéfice attendu avec la buprénorphine-naloxone, jugées de **qualité élevée** par le comité de révision, proviennent des sources suivantes: a) revues systématiques d'essais cliniques randomisés comparant l'innocuité et l'efficacité de la méthadone et de la buprénorphine pour le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes^{27,28,30,31,77}, b) revues pharmacologiques, rapports et monographies de la buprénorphine, de la buprénorphine-naloxone et de la méthadone^{52,70}, c) un essai clinique randomisé évaluant l'innocuité et l'efficacité d'une approche par étapes (induction et stabilisation de la buprénorphine, suivie d'une transition vers la méthadone, si nécessaire ou préférable) par rapport au traitement habituel avec la méthadone⁸⁴, et d) opinions d'experts^{76,80,81,Table1-3,Table1-11}. De plus, lorsqu'applicable et approprié, l'ensemble des données probantes examinées dans l'élaboration de la recommandation no. 1 a également été pris en compte dans le processus de développement et de classement.

Pour déterminer le poids de cette recommandation, que le comité de révision des recommandations a jugé **élevé**, la qualité des données énumérées ci-dessus a été examinée, ainsi que la révision et la consultation de pharmaciens experts (sur la transition entre les traitements agonistes opioïdes), les consultations formelles et informelles tenues par les pôles de l'ICRAS (Colombie-Britannique, Prairies, Ontario et Québec-Atlantique) avec des parties prenantes (p. ex., cliniciens, personnes avec une expérience vécue d'utilisation présente ou passée de médicaments opioïdes, personnes et membres de la famille qui sont ou ont été

touchés par le TLUO, décideurs politiques, chercheurs, etc.) et l'opinion d'experts du comité de révision des lignes directrices.

3. Commencer un TAO avec la méthadone lorsque le traitement au moyen de la buprénorphine-naloxone n'est pas l'option de choix.

Question clinique: Les personnes atteintes d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes devraient-elles recevoir de la méthadone comme traitement de première ligne lorsque la buprénorphine-naloxone n'est pas l'option de choix?

Population: Hommes et femmes adultes atteints d'un TLUO diagnostiqué selon les critères du DSM-IV ou du DSM-5, quelle que soit sa sévérité (légère, modérée ou sévère), et utilisant principalement de l'héroïne illégale ou des opioïdes pharmaceutiques, prescrits ou vendus dans la rue, par n'importe quelle voie d'administration (p. ex., injection, inhalation, ingestion). Les études incluses sont celles ayant recruté des patients qui souffraient d'un TLUO diagnostiqué selon le DSM-IV ou le DSM-5 et qui participaient à un traitement par agoniste opioïdes à leur recrutement dans l'étude. Les études ayant recruté des femmes enceintes ont été exclues.

Contexte: Études menées dans divers milieux de traitement, y compris des cliniques de soins primaires et des cliniques externes communautaires, des programmes spécialisés de traitement de la dépendance en milieu ambulatoire ou en établissement, des centres de traitement et des programmes hospitaliers. Aucune restriction géographique n'a été appliquée.

Intervention: Traitement à long terme (c.-à-d., «de maintien») avec la méthadone.

Comparateur (Contrôle ou expérimental): Un traitement à long terme (c.-à-d., «de maintien») avec un placebo, de la buprénorphine ou buprénorphine-naloxone, le traitement habituel ou bien sans aucun traitement.

Résultats pertinents: Résultats primaires - adhérence au traitement, abstinence ou réduction de l'usage d'opioïdes; Résultats secondaires - effets secondaires, événements indésirables, morbidité et mortalité; Autres résultats - coûts directs et indirects, utilisation des services de santé.

Type d'étude: Méta-analyses, revues systématiques, essais contrôlés randomisés, études quasi-expérimentales et études de cohortes observationnelles (prospective et rétrospective).

Stratégie de recherche: Les stratégies de recherche, les termes et le vocabulaire propres à chacune des bases de données (PubMed, ISI Web of Science, Cochrane Library) ont été utilisés pour rechercher la population (personnes atteintes d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes), l'intervention et le comparateur (buprénorphine ou buprénorphine-naloxone versus placebo,

méthadone, ou traitement habituel) et le type d'étude (méta-analyse, revue systématique, essai contrôlé randomisé, étude quasi expérimentale, études de cohorte observationnelles prospectives et rétrospectives).

Voici quelques exemples des termes de recherche utilisés pour la population: le trouble lié à l'usage d'opioïdes, la dépendance aux opioïdes, l'abus d'opioïdes – puis avec substitution du mot opioïdes par opiacés et par un type d'opioïde spécifique (p. ex., l'héroïne).

Voici quelques exemples des termes de recherche utilisés pour l'intervention: traitement par agoniste opioïde, traitement de substitution aux opioïdes, traitement de remplacement aux opioïdes – puis avec substitution du mot traitement par thérapie, opioïde par opiacé et par un médicament agoniste opioïde spécifique (p. ex., méthadone, buprénorphine), selon le cas.

Qualité des données probantes: Élevée; Poids de la recommandation: Élevé. Les données probantes appuyant l'initiation de la méthadone a) comme traitement de deuxième intention pour les troubles liés à l'usage d'opioïdes lorsque les patients qui n'obtiennent pas les bénéfices attendus avec la buprénorphine / naloxone, ou b) comme traitement de première ligne pour les troubles de l'usage d'opioïdes lorsque la buprénorphine n'est pas privilégiée. Ces données probantes, classifiées de **qualité élevée** par le comité de révision, proviennent a) de méta-analyses et de revues systématiques d'essais cliniques randomisés comparant l'innocuité et l'efficacité de la méthadone au placebo ou à la buprénorphine pour le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes et du trouble lié à l'usage d'opioïdes prescrits,^{27-31,52,53,77,102,105,114,116,Table1-4} b) de revues systématiques, rapports toxicologiques et données d'innocuité comparant le risque relatif d'effets secondaires, d'événements indésirables et d'interactions médicamenteuses pour la méthadone par rapport à la buprénorphine^{31,52,53,105,116}, c) de revues systématiques, données de pharmacovigilance après la mise en marché ou données d'innocuité comparant le risque relatif de détournement vers une autre personne et le public avec la buprénorphine et la méthadone^{58,60,88,Table1-7,Table1-8}, d) d'études de cohorte rétrospectives et d'études sur les registres nationaux / régionaux rapportant le risque relatif de décès par surdose pour la méthadone comparé à la buprénorphine^{33-43,54,56,85,86}, e) d'un essai clinique randomisé évaluant l'innocuité et l'efficacité des schémas posologiques avec prise supervisée par rapport à non supervisée durant un traitement par agoniste opioïde avec la buprénorphine-naloxone et la méthadone⁹¹, f) de revues pharmacologiques, rapports et monographies de la buprénorphine, de la buprénorphine-naloxone et de la méthadone^{52,70}, g) une revue systématique des essais cliniques et des études non contrôlées indiquant la faisabilité d'une transition de la buprénorphine ou de la buprénorphine-naloxone vers la méthadone⁷⁹, h) de l'opinion d'experts^{49,76,80,81,Table1-3,Table1-11}.

Les données probantes énumérées ci-dessus ont été pris en compte, de même que les données probantes provenant des recherches supplémentaires, notamment: les grandes études observationnelles portant sur les coûts et l'utilisation des services de santé pour la méthadone par rapport à la buprénorphine^{Table1-16,Table1-17}, les consultations formelles et informelles tenues par les quatre pôles de l'ICRAS (Colombie-Britannique, Prairies, Ontario et Québec-Atlantique)

avec les parties prenantes (p. ex., cliniciens, personnes avec une expérience vécue d'utilisation présente ou passée de médicaments opioïdes, personnes et membres de la famille qui sont ou ont été affectés par un TLUO, décideurs politiques, chercheurs, etc.) et l'opinion d'experts du comité de révision des lignes directrices.

4. Dans le cas des personnes stables avec la méthadone et qui expriment le désir d'adopter un traitement plus simple, évaluer la possibilité d'effectuer une transition vers la buprénorphine-naloxone, puisque son profil d'innocuité supérieur permet de profiter davantage des doses à emporter sans supervision et de diminuer la fréquence des rendez-vous médicaux.

Question clinique: Lorsque les personnes souffrant d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes atteignent une stabilité clinique et sociale soutenue avec la méthadone et expriment le désir de simplifier leur traitement ou d'en réduire l'intensité, devrait-on leur offrir l'option d'une transition vers la buprénorphine-naloxone?

Population: Hommes et femmes adultes atteints d'un TLUO diagnostiqué selon les critères du DSM-IV ou du DSM-5, quelle que soit sa sévérité (légère, modérée ou sévère), et utilisant principalement de l'héroïne illégale ou des opioïdes pharmaceutiques, prescrits ou vendus dans la rue, par n'importe quelle voie d'administration (p. ex., injection, inhalation, ingestion). Les études incluses sont celles ayant recruté des patients qui souffraient d'un TLUO confirmé selon le DSM-IV ou DSM-5 et qui participaient à un traitement par un agoniste des opioïdes à leur recrutement dans l'étude. Les études ayant recruté des femmes enceintes ont été exclues.

Contexte: Études menées dans divers milieux de traitement, y compris les cliniques de soins primaires et les cliniques externes communautaires, les programmes spécialisés de traitement de la dépendance, en milieu ambulatoire et avec hospitalisation, les centres de traitement en établissement et les programmes hospitaliers. Aucune restriction géographique n'a été appliquée.

Intervention A: Thérapie à long terme (c.-à-d. «de maintien») avec de la méthadone.

Comparateur (Contrôle ou expérimental) A: Thérapie à long terme (c'est-à-dire «de maintien») avec placebo, buprénorphine, buprénorphine-naloxone, traitement habituel ou absence de traitement.

Intervention B: Transition d'une thérapie à long terme (c.-à-d. «de maintien») avec de la méthadone à la buprénorphine ou à la buprénorphine-naloxone.

Comparateur (Contrôle ou expérimental) B: Traitement habituel.

Résultats pertinents: Résultats primaires - rétention dans le traitement, abstinence ou

réduction de l'usage illicite d'opioïdes; Résultats secondaires - effets secondaires, événements indésirables, morbidité et mortalité; Autres - coûts directs et indirects, utilisation des services de santé.

Type d'étude: Méta-analyses, revues systématiques, essais contrôlés randomisés, études quasi-expérimentales ou études de cohortes observationnelles (prospective et rétrospective).

Stratégie de recherche: Les stratégies de recherche, les termes et le vocabulaire propres à chacune des bases de données (PubMed, ISI Web of Science, Cochrane Library) ont été utilisés pour rechercher la population (personnes atteintes de troubles d'usage d'opioïdes), l'intervention et le comparateur (A: méthadone versus placebo, buprénorphine, buprénorphine-naloxone, traitement habituel, sans traitement ; B: transition de la méthadone à la buprénorphine ou à la buprénorphine-naloxone versus traitement habituel) et type d'étude (méta-analyse, revue systématique, essai contrôlé randomisé, étude quasi-expérimentale, prospective ou rétrospective étude de cohorte observationnelle).

Voici quelques exemples des termes de recherche utilisés pour la population: le trouble lié à l'usage d'opioïdes, la dépendance aux opioïdes, l'abus d'opioïdes, avec la substitution du mot opioïdes par opiacés et par un type d'opioïde spécifique (p. ex., l'héroïne).

Voici quelques exemples des termes de recherche utilisés pour l'intervention: A - traitement par agonistes opioïdes, traitement de substitution aux opioïdes, traitement de remplacement aux opioïdes - avec substitution du mot traitement par thérapie, opioïdes par opiacés et par le type de médicament agoniste opioïde spécifique (selon le cas, méthadone, buprénorphine, buprénorphine-naloxone); B - traitement par agonistes opioïdes et cessation, induction, rotation, changement, transition, transfert, avec substitution des termes tel que décrit en A.

Qualité des données probantes: Modérée; Poids de la recommandation: Élevé. Les données probantes, que le comité d'évaluation qualifie de **qualité modérée**, appuyant la possibilité d'effectuer une transition à la buprénorphine-naloxone chez les personnes ayant un TLUO cliniquement stable avec un traitement par la méthadone, mais désirant simplifier leur traitement, proviennent a) des revues systématiques d'essais cliniques randomisés comparant l'innocuité et l'efficacité de la méthadone au placebo ou à la buprénorphine pour le traitement des troubles liés à l'usage d'opioïdes et des troubles liés à l'usage d'opioïdes prescrits^{27,28,30,31,77}, b) revues systématiques, rapports toxicologiques, pharmacovigilance après la mise en marché ou autres données d'innocuité comparant le risque relatif d'effets secondaires, d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses pour la méthadone par rapport à la buprénorphine^{28,30,52,53,77,102,105,114,116,Table1-4}, c) revues systématiques, données de pharmacovigilance après la mise en marché ou autres données portant sur l'innocuité et comparant le risque relatif de détournement vers une autre personne et le public entre la buprénorphine et la méthadone^{60,88,Table1-7,Table1-8}, d) cohorte rétrospective et études des registres nationaux / régionaux rapportant le risque relatif de décès par surdose pour la buprénorphine en comparaison à la méthadone^{33-43,54,56,85,86}, e) essais cliniques randomisés comparant

l'innocuité et l'efficacité des schémas posologiques non observés et observés pour la buprénorphine-naloxone^{89,91,93}, f) une revue systématique, des études de cohorte prospectives et rétrospectives portant sur l'innocuité et l'efficacité de schémas posologiques non observés pour la buprénorphine^{90,92,97}, et g) les opinions d'experts^{49,76,80,81,Table1-3,Table1-11}.

La qualité des données examinées ci-dessus a été prise en compte, de même que les preuves de recherche supplémentaires, notamment: a) de vastes études observationnelles faisant état de l'utilisation des services de santé, de la rentabilité et des coûts pour le traitement à long terme des patients avec la buprénorphine comparé au traitement à long terme avec la méthadone^{Table1-16,Table1-17}, et b) essais cliniques randomisés et études observationnelles sur l'efficacité et la rentabilité de l'administration supervisée de buprénorphine-naloxone par rapport à l'administration non supervisée^{89,90,94}, ainsi qu'une révision et consultation de pharmaciens experts (sur la transition entre les médicaments agonistes opioïdes), des consultations formelles et informelles tenues par les quatre pôles de l'ICRAS (Colombie-Britannique, Prairies, Ontario et Québec-Atlantique) avec des parties prenantes (p. ex., cliniciens, personnes avec une expérience vécue d'utilisation présente ou passée de médicaments opioïdes, personnes et membres de la famille qui sont ou ont été affectés par le TLUO, les décideurs, les chercheurs, etc.) et l'opinion d'experts du comité de révision des lignes directrices.

5. Dans le cas de patients pour qui les options de traitement de première et de deuxième lignes sont inefficaces ou contre-indiqués, il est possible d'envisager le TAO avec la morphine orale à libération lente (prescrite au départ en doses quotidiennes supervisées). Le traitement à la morphine orale à libération lente ne devrait être prescrit que par les médecins ayant une exemption en vertu de l'article 56 pour la prescription de la méthadone ou suite à une consultation avec un praticien expert en TAO avec la morphine orale à libération lente.

Question clinique: Devrait-on offrir la morphine orale à libération lente comme traitement par agoniste opioïde aux personnes atteintes d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes chez qui les traitements de première et de deuxième lignes (buprénorphine-naloxone et/ou méthadone) n'ont pas apporté le bénéfice attendu?

Population: Hommes et femmes adultes atteints d'un TLUO diagnostiqué selon les critères du DSM-IV ou du DSM-5, quelle que soit sa sévérité (légère, modérée ou sévère), et utilisant principalement de l'héroïne illégale ou des opioïdes pharmaceutiques, prescrits ou vendus dans la rue, par n'importe quelle voie d'administration (p. ex., injection, inhalation, ingestion). Les études incluses sont celles ayant recruté des patients qui souffraient d'un TLUO confirmé selon le DSM-IV ou le DSM-5 et qui participaient à un traitement par agoniste opioïde à leur recrutement dans l'étude. Les études ayant recruté des femmes enceintes ont été exclues.

Contexte: Études menées dans divers milieux de traitement, y compris des cliniques de soins primaires et des cliniques externes communautaires, des programmes spécialisés

de traitement de la dépendance, soit en milieu ambulatoire ou en établissement, des centres de traitement et des programmes hospitaliers. Aucune restriction géographique n'a été appliquée.

Intervention: Thérapie à long terme (c.-à-d., «de maintien») avec de la morphine orale à libération lente.

Comparateur (Contrôle ou expérimental): Thérapie à long terme (c.-à-d., «de maintien») avec placebo, méthadone, buprénorphine ou buprénorphine-naloxone, traitement habituel ou absence de traitement.

Résultats pertinents: Résultats primaires - adhérence au traitement, abstinence ou réduction de l'usage d'opioïdes; Résultats secondaires - les effets secondaires, les événements indésirables; Autres résultats - qualité de vie, préférence du patient, santé physique et mentale, fonctionnement social, utilisation d'autres substances, envies.

Type d'étude: Méta-analyses, revues systématiques, essais contrôlés randomisés, études quasi-expérimentales ou études de cohortes observationnelles (prospective et rétrospective).

Stratégie de recherche: Les stratégies de recherche, les termes et le vocabulaire propres à chacune des bases de données (PubMed, ISI Web of Science, Cochrane Library) ont été utilisés pour rechercher la population (individus ayant un trouble lié à l'usage d'opioïdes), l'intervention et le comparateur (morphine orale à libération lente versus buprénorphine, buprénorphine-naloxone ou méthadone, placebo, traitement habituel ou absence de traitement) et type d'étude (méta-analyse, revue systématique, essai contrôlé randomisé, étude quasi-expérimentale, cohorte d'observation).

Voici quelques exemples des termes de recherche utilisés pour la population: le trouble lié à l'usage d'opioïdes, la dépendance aux opioïdes, l'abus d'opioïdes – puis avec la substitution du mot opioïdes par opiacés et par des types d'opioïdes spécifiques (p. ex., l'héroïne).

Voici quelques exemples de termes de recherche pour l'intervention: traitement par agoniste opioïde, traitement de substitution aux opioïdes, traitement de remplacement aux opioïdes – puis avec substitution du mot traitement par thérapie, opioïde par opiacé et par des opioïdes spécifiques - morphine orale à libération lente, morphine orale à libération prolongée, Kadian®, Substitol retard®, Sevre-Long®, Mundidol® UNO retard, Kapanol™, méthadone, buprénorphine, buprénorphine-naloxone.

Qualité des données probantes: Modérée; Poids de la recommandation: Élevé. Les données probantes appuyant la prescription de la morphine orale à libération lente comme TAO aux personnes atteintes d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes lorsque les options de traitement de première et de deuxième ligne ont été jugées inefficaces, contre-indiquées, ou autrement non privilégiées, jugées de qualité modérée par le comité de révision des lignes

directrices, comprennent a) revues systématiques d'essais cliniques randomisés comparant l'efficacité de la morphine orale à libération lente avec la méthadone, la buprénorphine ou un placebo pour le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes^{126,132}, b) un essai clinique croisé randomisé multisite de grande envergure¹²⁷, c) des revues systématiques et des essais cliniques randomisés portant sur le risque relatif d'effets secondaires et d'effets indésirables de la morphine orale à libération lente par rapport à la méthadone^{126,127,130,132}, d) des analyses secondaires d'essais contrôlés randomisés rapportant des symptômes de santé mentale, des symptômes de santé physique, la qualité de vie, d'autres substances (p. ex., les stimulants, les benzodiazépines, l'alcool), la satisfaction des patients et les envies de morphine orale à libération lente par rapport à la méthadone^{126,128-130}, e) des études quasi expérimentales portant sur l'innocuité et l'efficacité de la morphine orale à libération lente en comparaison à la méthadone^{130,133,134,136,137}.

Les données probantes ci-dessus ont été considérées lors de la détermination du poids de cette recommandation, que le comité de révision des lignes directrices a jugé **élevé**. Ces données ont été complétées par une communication directe avec plusieurs chercheurs principaux impliqués dans les essais cliniques cités ci-dessus à propos des risques, des avantages, des soins cliniques et de l'expérience régionale / nationale avec la morphine orale à libération lente comme TAO. De plus, ont aussi été prises en compte, les consultations formelles et informelles tenues par les quatre pôles de l'ICRAS (Colombie-Britannique, Prairies, Ontario et Québec-Atlantique) avec des parties prenantes (p. ex., cliniciens, personnes avec une expérience vécue d'utilisation présente ou passée de médicaments opioïdes, personnes et membres de la famille qui sont ou ont été affectés par le TLUO, les décideurs politiques, les chercheurs, etc.) ainsi que l'opinion des experts du comité de révision des lignes directrices.

À la suite de la révision et de la discussion, le comité de révision des lignes directrices est parvenu à un consensus selon lequel, pour que le poids de cette recommandation soit **élevé**, des exigences supplémentaires devraient être satisfaites. Tout d'abord, considérant que les données probantes relatives à l'innocuité et l'efficacité de la morphine orale à libération lente dans le traitement des troubles de l'usage d'opioïdes ne sont pas aussi substantielles que les données relatives à la buprénorphine-naloxone et à la méthadone, le comité de révision des lignes directrices a recommandé que **la morphine orale à libération lente ne soit considérée que pour les patients n'ayant tiré aucun bénéfice, ou ayant une contre-indication, avec les traitements de première et deuxième lignes (soit, la buprénorphine-naloxone et la méthadone)**. Deuxièmement, en raison du manque de données empiriques sur le risque relatif de surdose et le risque potentiel de détournement associé à la morphine orale à libération lente, le comité de révision des lignes directrices a stipulé **que la morphine orale à libération lente devrait idéalement être prescrite en prise quotidienne supervisée** (c.-à-d., ingestion quotidienne supervisée dans une pharmacie). Enfin, comme la prescription de morphine orale à libération lente pour le traitement des troubles liés à l'usage d'opioïdes est une approche relativement nouvelle au Canada et est considérée "non conforme", le comité de révision des lignes directrices a recommandé que les cliniciens prescripteurs aient de l'expérience dans la prise en charge clinique des troubles liés à l'usage d'opioïdes afin d'optimiser l'innocuité

*des patients et les résultats du traitement. Pour cette raison, le comité de révision des lignes directrices a inclus une directive: **Le traitement par morphine orale à libération lente ne devrait être prescrit que par des médecins détenant une exemption en vertu de l'article 56 pour prescrire de la méthadone, ou après consultation d'un praticien en dépendance ayant de l'expérience avec la prescription de morphine orale à libération lente pour le traitement des troubles de l'usage d'opioïdes.***

6. Éviter de proposer la prise en charge du sevrage isolément (p. ex., la désintoxication sans transition immédiate vers un traitement à long terme de la dépendance), car cette méthode a été associée à un taux élevé de récurrence, de morbidité et de mortalité.

Question clinique: Devrait-on offrir la prise en charge du sevrage comme traitement isolé aux personnes atteintes d'un TLUO, sans y attacher un traitement de la dépendance à long terme?

Population: Hommes et femmes adultes atteints d'un TLUO diagnostiqué selon les critères du DSM-IV ou du DSM-5, quelle que soit sa sévérité (légère, modérée ou sévère), et utilisant principalement de l'héroïne illégale ou des opioïdes pharmaceutiques, prescrits ou vendus dans la rue, par n'importe quelle voie d'administration (p. ex., injection, inhalation, ingestion). Les études incluses sont celles ayant recruté des patients souffrant d'un TLUO confirmé selon le DSM-IV ou DSM-5 et qui recevaient un traitement par agoniste opioïde à leur recrutement dans l'étude. Les études ayant recruté des femmes enceintes ont été exclues.

Contexte: Études menées dans divers milieux de traitement, y compris des cliniques de soins primaires et des cliniques externes communautaires, des programmes spécialisés de traitement de la dépendance en milieu ambulatoire ou en établissement, des centres de traitement et des programmes hospitaliers. Aucune restriction géographique n'a été appliquée.

Intervention: Schémas posologiques à doses décroissante d'agoniste opioïde (buprénorphine, buprénorphine-naloxone ou méthadone) ou agonistes alpha2-adrénergiques (clonidine).

Comparateur (Contrôle ou expérimental): Schémas posologiques à doses décroissante comme pour le traitement habituel (aux fins de la comparaison intra-classe des traitements agonistes aux opioïdes et des agonistes alpha2-adrénergiques), schémas posologiques à doses décroissante de médicaments symptomatiques (p. ex., Anti-anxiolytiques, anti-émétiques, anti-diarrhéiques et/ou médicaments analgésiques sans opioïdes), aucun traitement pharmacologique ou traitement à long terme (c.-à-d. «de maintien») par agoniste opioïde.

Résultats pertinents: Résultats primaires – achèvement du traitement ou adhérence au traitement, abstinence soutenue ou réduction de l'utilisation d'opioïdes; Résultats secondaires - effets secondaires, événements indésirables, morbidité et mortalité.

Type d'étude: Méta-analyses, revues systématiques, essais contrôlés randomisés, études quasi-expérimentales ou études de cohortes observationnelles (rétrospectives et prospectives).

Stratégie de recherche: Les stratégies de recherche, les termes et le vocabulaire propres à chacune des bases de données (PubMed, ISI Web of Science, Cochrane Library) ont été utilisés pour rechercher la population (individus ayant un trouble d'usage d'opioïdes), l'intervention et le comparateur (agoniste opioïde, agoniste alpha2-adrénergique en doses décroissantes versus placebo, absence de traitement, traitement habituel, traitement par agoniste opioïde à long terme) et type d'étude (méta-analyse, revue systématique, essai contrôlé randomisé, étude quasi-expérimentale, cohorte d'observation).

Voici quelques exemples des termes de recherche utilisés pour la population: trouble lié à l'usage d'opioïdes, dépendance aux opioïdes, abus d'opioïdes, avec la substitution du mot opioïdes par opiacés et par le type d'opioïde spécifique (p. ex. l'héroïne).

Voici quelques exemples des termes de recherche utilisés pour l'intervention: détoxification; prise en charge médicale du sevrage, sevrage médicalement supervisé ou assisté; prise en charge du sevrage; diminution progressive de la dose d'agoniste opioïde ou d'agoniste alpha2-adrénergique, agoniste opioïde ou agoniste alpha2-adrénergique en dose décroissante – puis avec substitution du mot opioïdes par opiacés et par un médicament agoniste opioïde et alpha2-adrénergique spécifique - méthadone, buprénorphine, buprénorphine-naloxone et clonidine.

Qualité des données probantes: Modérée; Poids de la recommandation: Élevé. *Les données probantes appuyant la recommandation de ne pas offrir l'option d'une gestion du sevrage comme traitement isolé (sans continuité avec un traitement à long terme) aux personnes atteintes de troubles liés à l'usage d'opioïdes, que le comité de révision des lignes directrices a qualifié de qualité modérée, proviennent a) de revues systématiques d'essais cliniques randomisés rapportant le risque relatif d'abandon et / ou de rechute à l'utilisation illicite d'opioïdes pour la prise en charge du sevrage seule (diminution progressive de la dose d'agoniste opioïde et agonistes alpha2-adrénergiques) comparativement au placebo, traitement habituel ou traitement à long terme (c.-à-d. «de maintien») par agoniste opioïde^{31,77,138,143,144,155}, b) d'essais cliniques randomisés rapportant i) le risque relatif d'abandon du traitement et / ou de rechute à l'utilisation illicite d'opioïdes pour la prise en charge du sevrage avec transition ou poursuite du traitement de la dépendance à long-terme (pharmacologique et / ou psychosocial) par rapport à la prise en charge du sevrage seulement ou ii) les taux d'abandon du traitement et / ou de rechute à l'utilisation illicite d'opioïdes pour la prise en charge du sevrage avec une diminution progressive de la dose d'agoniste opioïde et / ou d'agoniste alpha2-adrénergique comparé au placebo, au traitement habituel ou au traitement à long terme par un agoniste opioïde^{140,146,147,152,153}, c) études de cohortes rétrospectives et études des registres nationaux / régionaux rapportant i) le risque relatif d'abandon du traitement et / ou de rechute à l'utilisation illicite d'opioïdes pour la prise*

en charge du sevrage avec et sans continuité avec un traitement de la dépendance à long terme (pharmacologique et / ou psychosocial) ou ii) taux d'abandon du traitement et / ou de rechute à l'utilisation illicite d'opioïdes pour la prise en charge du sevrage^{139,141,145,148,151}, d) une étude de cohorte rétrospective rapportant le risque relatif de mortalité par surdose pour la prise en charge du sevrage seulement par rapport à l'absence de traitement¹⁴⁹.

Pour déterminer le poids de cette recommandation, que le comité de révision des lignes directrices a qualifiée d'élévé, les données ci-dessus ont été examinées, ainsi que les consultations formelles et informelles tenues par les quatre pôles de l'ICRAS (Colombie-Britannique, Prairies, Ontario et Québec-Atlantique) avec les parties prenantes (p. ex., cliniciens, personnes avec une expérience vécue d'utilisation présente ou passée de médicaments opioïdes, personnes et membres de la famille qui sont ou ont été touchés par le TLUO, décideurs politiques, chercheurs, etc.) et l'opinion d'experts du comité de révision des lignes directrices.

7. Lorsque la prise en charge du sevrage (sans transition vers un TAO) est adoptée, effectuer une diminution lente de la dose d'agoniste opioïde sous supervision (>1 mois) (chez les patients en consultation externe ou en établissement de traitement) plutôt qu'une diminution rapide de la dose (<1 semaine). Pendant la prise en charge du sevrage à l'aide d'agonistes opioïdes, les patients devraient effectuer une transition vers un traitement à long terme de la dépendance afin d'éviter les récidives et les risques pour la santé qui y sont associés.

Question clinique: Aux personnes avec un TLUO désirant la prise en charge du sevrage comme seul traitement, devrait-on offrir l'option d'une prise en charge du sevrage par agoniste opioïde sur une période prolongée (c.-à-d. une diminution progressive de la dose sur une période d'un mois ou plus) en milieu ambulatoire ou résidentiel?

Population: Hommes et femmes adultes atteints d'un TLUO diagnostiqué selon les critères du DSM-IV ou du DSM-5, quelle que soit sa sévérité (légère, modérée ou sévère), et utilisant principalement de l'héroïne illégale ou des opioïdes pharmaceutiques, prescrits ou vendus dans la rue, par n'importe quelle voie d'administration (p. ex., injection, inhalation, ingestion). Les études incluses sont celles ayant recruté des patients souffrant d'un TLUO confirmé selon le DSM-IV ou DSM-5 et qui recevaient un traitement par agoniste opioïde à leur recrutement dans l'étude. Les études ayant recruté des femmes enceintes ont été exclues.

Contexte: Études menées dans divers milieux de traitement, y compris des cliniques de soins primaires et des cliniques externes communautaires, des programmes spécialisés de traitement de la dépendance, soit en milieu ambulatoire ou en établissement, des centres de traitement et des programmes hospitaliers. Aucune restriction géographique n'a été appliquée.

Intervention: La buprénorphine, la buprénorphine-naloxone ou les schémas thérapeutiques à diminution progressive de la dose de méthadone (dose, durée, ou taux de diminution variables). Les schémas posologiques impliquant une réduction de la dose d'agoniste alpha2-adrénérgiques ont été exclus.

Comparateur (Contrôle ou expérimental): Selon le cas, traitement habituel (pour les comparaisons intra-classe des traitements par réduction progressive de la dose d'agoniste opioïde) ou traitement à long terme (c.-à-d., «de maintien») par agoniste opioïde.

Résultats pertinents: Résultats primaires - achèvement du traitement ou adhérence au traitement, abstinence soutenue ou réduction de l'utilisation d'opioïdes; Résultats secondaires - les effets secondaires, les événements indésirables, la morbidité et la mortalité.

Type d'étude: Méta-analyses, revues systématiques, essais contrôlés randomisés, études quasi-expérimentales ou études de cohortes observationnelles (prospective et rétrospective).

Stratégie de recherche: Les stratégies de recherche, les termes et le vocabulaire propres à chacune des bases de données (PubMed, ISI Web of Science, Cochrane Library) ont été utilisés pour rechercher la population (individus ayant un trouble lié à l'usage d'opioïdes), l'intervention et le comparateur (schémas posologiques de diminution progressive de la dose à paramètres variables versus traitement habituel [selon le cas]) et le type d'étude (méta-analyse, revue systématique, essai contrôlé randomisé, étude quasi-expérimentale, cohorte observationnelle prospective ou rétrospective).

Voici quelques exemples des termes de recherche utilisés pour la population: le trouble lié à l'usage d'opioïdes, la dépendance aux opioïdes, l'abus d'opioïdes, avec la substitution du mot opioïdes par opiacés et par le type d'opioïde spécifique (par exemple l'héroïne).

Voici quelques exemples des termes de recherche utilisés pour l'intervention: désintoxication ou sevrage supervisé, assisté ou géré médicalement et durée, schéma posologique ou intensité; diminution progressive de la dose et durée, schéma posologique ou intensité. De plus, les mêmes recherches ont été effectuées avec la substitution du mot opioïdes par opiacés et par des médicaments agonistes opioïdes spécifiques (selon le cas - méthadone, buprénorphine, buprénorphine-naloxone).

Qualité des données probantes: Modérée; Poids de la recommandation: Élevé. *Les données probantes appuyant une diminution plus lente de la dose d'agoniste opioïde (> 1 mois) chez les personnes ayant un trouble lié à l'usage d'opioïdes et souhaitant adopter une approche de prise en charge du sevrage seulement sans transition vers un traitement de la dépendance à long terme, ont été jugées de qualité **modérée** par le comité d'évaluation. Elles, comprennent a) des revues systématiques d'essais cliniques randomisés rapportant le risque relatif d'abandon*

du traitement et / ou de rechute à l'utilisation illicite d'opioïdes pour une prise en charge brève et prolongée^{138,142}, b) essais cliniques randomisés rapportant le risque relatif d'abandon et / ou de rechute à l'utilisation illicite d'opioïdes^{93,154} c) des études de cohorte rétrospectives ou de registre national / régional qui ont rapporté des associations entre les calendriers variables des agonistes opioïdes et la durée avec un risque d'abandon et / ou de rechute à l'usage illicite d'opioïdes^{65,151}, et d) opinion d'expert^{80,81}. De plus, l'ensemble des données de recherche examinées dans l'élaboration de la recommandation no. 6 concernant l'efficacité comparative et les risques associés à la prise en charge du sevrage par rapport au placebo, aucun traitement, traitement habituel, et traitement à long terme par un agoniste opioïde, ont été prises en compte.

Pour déterminer le poids de cette recommandation, que le comité de révision des lignes directrices a jugé **élevé**, les données probantes ci-dessus ont été pris en compte, tout comme l'ensemble des données de recherche examinées dans l'élaboration de la recommandation no. 6. De plus, des consultations formelles et informelles tenues par les quatre pôles de l'ICRAS (Colombie-Britannique, Prairies, Ontario et Québec-Atlantique) avec les parties prenantes (p. ex. cliniciens, personnes ayant une expérience vécue d'utilisation présente ou passée de médicaments opioïdes, individus et membres de la famille étant ou ayant été affectés par un TLUO, les décideurs politiques, les chercheurs, etc.) ainsi que l'opinion d'experts du comité de révision des lignes directrices ont également été considérés dans le consensus final.

Après examen et discussion, le comité de révision des lignes directrices est parvenu à un consensus selon lequel, pour attribuer un poids **élevé** à cette recommandation, une mention explicite sur l'innocuité des patients était nécessaire en raison des risques et des inconvénients associés à la prise en charge du sevrage comme seule intervention. Pour remédier à cela, le comité de révision des lignes directrices a ajouté le texte suivant: **Pendant la prise en charge du sevrage d'opioïde, les patients devraient être orientés vers un traitement à long terme de la dépendance pour prévenir les rechutes et diminuer les risques pour la santé.**

8. Dans le cas des patients stables sous TAO, et qui souhaitent le terminer (p. ex., veulent cesser la prise de médicaments), évaluer la possibilité d'effectuer une diminution progressive de la dose (échelonnée sur plusieurs mois, voire des années, selon le patient). Un programme de suivi de la dépendance à long terme devrait être offert dès que le patient cesse complètement toute consommation d'opioïdes.

Question clinique: Les personnes atteintes d'un TLUO qui ont maintenu une stabilité clinique sous TAO mais qui souhaitent cesser complètement le traitement devraient-elles avoir l'option d'un plan de diminution progressive de la dose (c.-à-d. un plan unique et sur mesure, un horaire souple et alternant de doses décroissantes et des périodes d'adaptation, s'échelonnant sur des mois à des années)?

Population: Hommes et femmes adultes atteints d'un TLUO diagnostiqué selon les critères du DSM-IV ou du DSM-5, quelle que soit sa sévérité (légère, modérée ou sévère), et utilisant principalement de l'héroïne illégale ou des opioïdes pharmaceutiques, prescrits ou vendus dans la rue, par n'importe quelle voie d'administration (p. ex., injection, inhalation, ingestion). Les études incluses sont celles ayant recruté des patients souffrant d'un TLUO confirmé par selon les critères du DSM-IV ou du DSM-5 et qui recevaient un traitement par agoniste opioïde à leur recrutement dans l'étude. Les études ayant recruté des femmes enceintes ont été exclues.

Contexte: Études menées dans divers milieux de traitement, y compris des cliniques de soins primaires et des cliniques externes communautaires, des programmes spécialisés dans le traitement de la dépendance, soit en milieu ambulatoire ou en établissement, des centres de traitement et des programmes hospitaliers. Aucune restriction géographique n'a été appliquée.

Intervention: La buprénorphine, la buprénorphine-naloxone ou les schémas posologiques de réduction de la dose de méthadone administrés à des durées, intensité et horaires variables.

Comparateur (Contrôle ou expérimental): Non applicable.

Résultats pertinents: Résultats primaires - achèvement du traitement ou adhérence au traitement, abstinence soutenue ou réduction de l'utilisation d'opioïdes.

Type d'étude: Méta-analyses, revues systématiques, essais contrôlés randomisés, études quasi-expérimentales ou études de cohortes observationnelles (prospective et rétrospective).

Stratégie de recherche: Les stratégies de recherche, les termes et le vocabulaire propres à chacune des bases de données (PubMed, ISI Web of Science, Cochrane Library) ont été utilisés pour rechercher la population (individus ayant un trouble lié à l'usage d'opioïdes), l'intervention et le comparateur (schémas posologiques de diminution progressive de la dose à paramètres variables versus traitement habituel [selon le cas]) et le type d'étude (méta-analyse, revue systématique, essai contrôlé randomisé, étude quasi-expérimentale, cohorte observationnelle prospective ou rétrospective).

Voici quelques exemples des termes de recherche utilisés pour la population: trouble lié à l'usage d'opioïdes, dépendance aux opioïdes, abus d'opioïdes – puis avec la substitution du mot opioïdes par opiacés et par le type d'opioïde spécifique (p. ex. l'héroïne).

Voici quelques exemples des termes de recherche utilisés pour l'intervention: sevrage, arrêt du traitement, désintoxication, prise en charge médicale du sevrage, ou sevrage supervisé ou assisté, et schéma posologique, durée, ou intensité; réduction progressive de la dose d'agoniste opioïde et schéma posologique, durée, ou intensité – puis avec substitution du mot opioïdes par opiacés et par un type d'opioïde spécifique, selon le cas (p. ex., méthadone, buprénorphine et buprénorphine-naloxone).

Qualité des données probantes: Modérée; Poids de la recommandation: Élevé. Les données probantes appuyant le fait de proposer un traitement de réduction progressive de la dose d'opioïde par étapes et à long terme (c.-à-d. un schéma posologique personnalisé alternant des périodes de diminution progressive de la dose et de stabilisation et s'étalant sur des mois à des années) aux personnes ayant un TLUO qui désirent interrompre le traitement par agoniste opioïde ont été jugée de qualité **modérée** par le comité de révision des lignes directrices. Ces données proviennent de a) revues systématiques d'essais cliniques randomisés faisant état du risque relatif d'abandon et / ou de rechute à l'usage illicite d'opioïdes avec des schémas thérapeutiques brefs comparés aux traitements par diminution de la dose d'agoniste opioïde sur une période prolongée^{138,142}, b) d'essais cliniques randomisés rapportant un risque relatif d'abandon et / ou de rechute à l'utilisation illicite d'opioïdes pour des schémas thérapeutiques brefs comparés aux traitements par diminution de la dose d'agoniste opioïde sur une période prolongée^{93,154}, c) d'études de cohortes rétrospectives rapportant une association entre différents modèles de traitement par diminution de la dose d'agoniste opioïde (soit avec un schéma posologique et / ou une durée variable) et le risque d'abandon du traitement et / ou de rechute à l'usage illicite d'opiacés^{65,151}, et d) de l'opinion d'experts⁸⁰. De plus, ont aussi été prises en compte, les données probantes évaluées lors de l'élaboration des recommandations no. 6 et 7 concernant la comparaison de l'efficacité et les risques associés à A) la prise en charge du sevrage seulement comparativement à tous les autres traitements, et B) une prise en charge brève du sevrage par rapport à une prise en charge prolongée ou à un traitement à long terme par agoniste opioïde.

Pour déterminer le poids de cette recommandation, que le comité de révision des lignes directrices a jugé **élevé**, les données probantes énumérées ci-dessus ont été prises en compte, tout comme l'ensemble des données de recherche examinées dans l'élaboration des recommandations no. 6 et 7. De plus, ont également été prises en compte dans le consensus final, les consultations formelles et informelles tenues par les quatre pôles de l'ICRAS (Colombie-Britannique, Prairies, Ontario et Québec-Atlantique) avec les parties prenantes (p. ex. Cliniciens, personnes ayant une expérience vécue d'utilisation présente ou passée de médicaments opioïdes, individus et membres de la famille qui sont ou ont été affectés par un TLUO, décideurs politiques, chercheurs, etc.) ainsi que l'avis expert du comité de révision des lignes directrices.

Après examen et discussion, le comité de révision des lignes directrices est parvenu à un consensus sur l'importance d'inclure une déclaration explicite au sujet de l'innocuité des patients, en raison des risques connus de rechute après l'arrêt du traitement par agoniste opioïde. Pour remédier à cette situation, le comité de révision des lignes directrices a ajouté le texte suivant: **Les programmes de suivi de la dépendance à long terme devraient être considérés lors de la cessation de l'usage d'opioïdes.**

9. Proposer systématiquement des traitements et interventions psychosociales et d'accompagnement, sans qu'ils soient perçus comme conditionnels ou obligatoires à l'accès au TAO.

Question clinique: Les personnes atteintes d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes en traitement par agoniste opioïdes devraient-elles avoir la possibilité d'accéder ou de participer à des interventions de traitement psychosocial?

Population: Hommes et femmes adultes atteints d'un TLUO diagnostiqué selon les critères du DSM-IV ou du DSM-5, quelle que soit sa sévérité (légère, modérée ou sévère), et utilisant principalement de l'héroïne illégale ou des opioïdes pharmaceutiques, prescrits ou vendus dans la rue, par n'importe quelle voie d'administration (p. ex., injection, inhalation, ingestion) et recevant un traitement par agoniste opioïdes avec de la buprénorphine-naloxone, de la méthadone ou de la morphine orale à libération lente. Les études ayant recruté des femmes enceintes ont été exclues.

Contexte: Études menées dans divers milieux de traitement, y compris des cliniques de soins primaires et des cliniques externes communautaires, des programmes spécialisés de traitement de la dépendance, soit en milieu ambulatoire ou en établissement, des centres de traitement et des programmes hospitaliers. Aucune restriction géographique n'a été appliquée.

Intervention: Les interventions de traitement psychosocial ont été définies comme du counseling structuré et / ou avec un manuel et intégrant les principes de la thérapie psychanalytique, de la thérapie cognitivo-comportementale, de la thérapie interpersonnelle, de la thérapie comportementale dialectique, de la gestion des contingences, du biofeedback, de l'hypnothérapie / hypnose subliminale conjointement avec un traitement par agoniste opioïde à long terme. Les études sur les interventions ou supports de traitement psychosocial fournis conjointement avec la seule prise en charge du sevrage – c.-à-d. avec une diminution à court terme de la dose d'agoniste opioïde ou d'agonistes alpha2-adrénergiques - ont été exclues.

Comparateur (Contrôle ou expérimental): Traitement habituel - traitement par agoniste opioïde à long terme avec de la méthadone, de la buprénorphine ou de la buprénorphine-naloxone.

Résultats pertinents: Résultats primaires - adhérence au traitement, abstinence ou réduction de l'usage d'opioïdes; Résultats secondaires - effets secondaires, événements indésirables, morbidité et mortalité; Autres résultats - coûts directs et indirects, utilisation des services de santé, qualité de vie, santé mentale, fonctionnement social, comportements à risque, infection par le VIH et l'hépatite C et criminalité.

Type d'étude: Méta-analyses, revues systématiques, essais contrôlés randomisés, études quasi-expérimentales et études de cohortes observationnelles (prospective et rétrospective).

Stratégie de recherche: Les stratégies de recherche, les termes et le vocabulaire propres à chacune des bases de données (PubMed, ISI Web of Science, Cochrane Library) ont été utilisés pour rechercher la population (personnes atteintes d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes), l'intervention (TAO avec ou sans traitement psychosocial), et le type d'étude (méta-analyse, revue systématique, essai contrôlé randomisé, étude quasi expérimentale, cohorte observationnelle prospective ou rétrospective).

Voici quelques exemples des termes de recherche utilisés pour la population: le trouble lié à l'usage d'opioïdes, la dépendance aux opioïdes, l'abus d'opioïdes, avec la substitution du mot opioïde par opiacés et par un type d'opioïdes spécifique (par exemple l'héroïne).

Voici quelques exemples des termes de recherche utilisés pour l'intervention: traitement psychosocial, conseil, entretien motivationnel, thérapie motivationnelle [MET], thérapie psychanalytique, thérapie cognitivo-comportementale, thérapie interpersonnelle, thérapie comportementale dialectique, gestion des contingences, biofeedback, hypnothérapie / hypnose subliminale, thérapie de facilitation en douze étapes, narcotiques anonymes, méthadone anonyme, thérapie familiale / de groupe et traitement par agoniste opioïde, traitement de substitution aux opioïdes, traitement de remplacement aux opioïdes - avec substitution du mot traitement par thérapie, et du mot opioïde par opiacé et par un type d'opioïde spécifique (selon le cas, méthadone, buprénorphine ou buprénorphine-naloxone).

Qualité des données probantes: Modérée; Poids de la recommandation: Élevé. *Les données probantes appuyant le fait d'offrir aux personnes ayant un TLUO qui suivent un traitement par agoniste opioïde, la possibilité de participer à des interventions de traitement psychosocial ont été considérées par le comité d'évaluation comme étant de qualité **modérée**. Ces données proviennent a) de revues systématiques d'essais cliniques randomisés comparant l'adhérence au traitement et l'usage illicite d'opioïdes chez les personnes en traitement par agoniste opioïde avec ou sans traitement d'intervention psychosociale^{143,164}, b) d'essais cliniques randomisés comparant l'adhérence au traitement et l'usage illicite d'opioïdes lors d'un traitement par agoniste opioïde administré en combinaison avec des traitements d'interventions psychosociales par rapport au traitement par agoniste opioïde administré seul^{153,165-173}, c) d'études observationnelles non randomisées et prospectives portant sur l'efficacité des programmes en douze étapes à améliorer les résultats thérapeutiques des personnes ayant un TLUO ou un trouble lié à l'usage d'autres substances¹⁸⁶⁻¹⁸⁸, et d) de l'opinion d'experts^{161,162}.*

*Afin de déterminer le poids de cette recommandation, que le comité a classifié **élevé**, les données probantes énumérées ci-dessus ont été pris en compte, de même que les revues systématiques d'essais cliniques randomisés portant sur l'efficacité d'un traitement pharmacologique des troubles liés à l'usage de substances (considérés sous forme d'interventions groupées, mais incluant au moins une étude sur le traitement par agoniste opioïde) administré en association*

avec un traitement d'interventions psychosociales dans des populations spécifiques (p. ex., troubles concomitants [alcool, stimulants], diagnostics de santé mentale [syndrome de stress post-traumatique, maladie mentale grave]^{78,180-182}. De plus, les consultations formelles et informelles tenues par les quatre pôles de l'ICRAS (Colombie-Britannique, Prairies, Ontario et Québec-Atlantique) avec des parties prenantes (p. ex. Cliniciens, personnes ayant une expérience vécue d'utilisation présente ou passée de médicaments opioïdes, les individus et les membres de la famille qui sont ou ont été touchés par le trouble décideurs, chercheurs, etc.) et l'avis d'experts du comité de révision des lignes directrices ont fait partie du consensus. Afin d'attribuer un poids **élevé** à cette recommandation, et conformément à la base de données probantes examinées ci-dessus, le comité de révision des lignes directrices a inclus la directive selon laquelle **la participation au traitement psychosocial ne devrait pas être considérée comme une exigence conditionnelle ou obligatoire pour accéder au TAO**. En outre, bien que les services de soutien psychosocial (définis comme des services de soutien non thérapeutiques visant à améliorer la stabilité et la qualité de vie individuelle et / ou familiale, y compris les services communautaires, les services sociaux, les logements temporaires et subventionnés, les programmes de soutien du revenu, de formation professionnelle et de compétence de vie, les services légaux, etc.) n'aient pas été étudiés de manière empirique dans un contexte de traitement par agoniste opioïde, le comité de révision des lignes directrices a choisi d'inclure que **l'orientation vers des services de soutien psychosocial pourrait être fournie systématiquement** dans le cadre des soins standard, conformément à la littérature scientifique appuyant l'importance de répondre aux besoins en matière de logement ou autres besoins essentiels afin d'améliorer les résultats du traitement par agoniste opioïde et de soutenir la santé générale et le rétablissement du patient^{183,184}.

10. Si le patient cesse complètement de consommer des opioïdes, considérer la prise de la naltrexone comme traitement complémentaire.

Question clinique: Les personnes atteintes d'un trouble lié à l'utilisation des opioïdes qui ont cessé de consommer des opioïdes devraient-elles avoir la possibilité de recevoir un traitement de naltrexone par voie orale afin de prévenir les défaillances ou la rechute à l'usage illicite d'opioïdes?

Population: Hommes et femmes adultes atteints d'un TLUO diagnostiqué selon les critères du DSM-IV ou du DSM-5, quelle que soit sa sévérité (légère, modérée ou sévère), et utilisant/ayant utilisé principalement de l'héroïne illégale ou des opioïdes pharmaceutiques, prescrits ou vendus dans la rue, par n'importe quelle voie d'administration (p. ex., injection, inhalation, ingestion). Les études incluses sont celles ayant recruté des patients souffrant d'un TLUO confirmé selon le DSM-IV ou DSM-5 et qui participaient à un traitement par agoniste opioïde à leur recrutement dans l'étude. Les études ayant recruté des femmes enceintes ont été exclues.

Contexte: Études menées dans divers milieux de traitement, y compris des cliniques de soins

primaires et des cliniques externes communautaires, des programmes spécialisés de traitement de la dépendance, soit en milieu ambulatoire ou en établissement, des centres de traitement et des programmes hospitaliers. Aucune restriction géographique n'a été appliquée.

Intervention: Une thérapie à long terme (c.-à-d., «de maintien») avec du naltrexone par voie orale. Les études portant sur le naltrexone injectable ont été exclues.

Comparateur (Contrôle ou expérimental): Thérapie à long terme (c.-à-d., «de maintien») avec placebo, méthadone, buprénorphine, buprénorphine-naloxone, traitement habituel ou absence de traitement.

Résultats pertinents: Résultats primaires - rétention dans le traitement, abstinence ou réduction de l'usage d'opioïdes; Résultats secondaires - effets secondaires, événements indésirables, morbidité et mortalité.

Type d'étude: Méta-analyses, revues systématiques, essais contrôlés randomisés, études quasi expérimentales ou études de cohortes observationnelles (prospective ou rétrospective).

Stratégie de recherche: Les stratégies de recherche, les termes et le vocabulaire propres à la base de données utilisée (PubMed, ISI Web of Science, Cochrane Library) ont été utilisés pour rechercher la population (personnes ayant un trouble lié à l'usage d'opioïdes), l'intervention (naltrexone, buprénorphine, méthadone, placebo, traitement habituel ou absence de traitement) et le type d'étude (méta-analyse, revue systématique, essai contrôlé randomisé, étude quasi-expérimentale, cohorte observationnelle prospective ou rétrospective).

Voici quelques exemples des termes de recherche utilisés pour la population: trouble lié à l'usage d'opioïdes, dépendance aux opioïdes, abus d'opioïdes, avec la substitution du mot opioïdes par des opiacés et par le type d'opioïde spécifique (p. ex. l'héroïne).

Voici quelques exemples des termes de recherche utilisés pour l'intervention: traitement par antagoniste opioïde, avec substitution du traitement par thérapie, et du mot opioïde par opiacés et par le nom du médicament opioïde spécifique (c.-à-d., naltrexone) selon le cas.

Qualité des données probantes: Faible; Poids de la recommandation: Faible. Les données probantes appuyant la recommandation selon laquelle les personnes atteintes d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes ayant atteint l'abstinence ou ayant cessé de consommer des opioïdes (y compris les agonistes opioïdes et les opioïdes illicites) devraient avoir la possibilité d'utiliser le naltrexone par voie orale pour prévenir les rechutes, classifiées de **faible** qualité par le comité de révision, proviennent a) de revues systématiques d'essais cliniques randomisés portant sur l'innocuité et l'efficacité du naltrexone par voie orale comparativement au placebo, traitement habituel, traitement par agoniste opioïde avec de la méthadone, buprénorphine, buprénorphine-naloxone

pour le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes^{157,159}, b) d'un essai clinique randomisé portant sur l'innocuité et l'efficacité du naltrexone par voie orale comparé au placebo et au naltrexone injectable¹⁵⁸, c) de revues systématiques d'essais cliniques randomisés comparant le risque relatif d'effets secondaires, d'événements indésirables graves et d'interactions médicamenteuses avec le placebo, le traitement habituel ou le traitement par un agoniste opioïde avec le méthadone, buprénorphine, ou buprénorphine-naloxone^{157,159}, d) une étude de cohorte rétrospective rapportant le risque relatif de surdose de naltrexone par voie orale comparé au traitement par agoniste opioïde avec de la méthadone pour le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes¹⁶⁰, et e) de l'opinion d'experts⁸¹.

*Pour déterminer le poids de cette recommandation, que le comité de révision des lignes directrices a qualifiée de **faible**, les données probantes énumérées ci-dessus ont été pris en compte, tout comme les résultats des recherches supplémentaires examinés lors de l'élaboration des recommandations no. 1-4, ainsi que les consultations formelles et informelles tenues par les quatre pôles de l'ICRAS (Colombie-Britannique, Prairies, Ontario et Québec-Atlantique) avec des parties prenantes (p. ex., Cliniciens, personnes ayant une expérience vécue d'utilisation présente ou passée de médicaments opioïdes, des individus et des membres de la famille qui sont ou ont été affectés par un TLUO, décideurs politiques, chercheurs, etc.) et, enfin, l'opinion d'experts du comité de révision des lignes directrices.*

11. Dans le cadre des soins de base des TLUO, de l'informations et une orientation vers les programmes de naloxone sans supervision/à emporter, les services de réduction des méfaits (p. ex., distribution de matériel stérile de consommation) et autres services et soins de santé disponibles, devraient être offerts systématiquement aux patients.

Question clinique: Les personnes ayant un TLUO devraient-elles bénéficier de services de réduction des méfaits?

Population: Hommes et femmes adultes atteints d'un TLUO diagnostiqué selon les critères du DSM-IV ou du DSM-5, quelle que soit sa sévérité (légère, modérée ou sévère), et utilisant principalement de l'héroïne illégale ou des opioïdes pharmaceutiques, prescrits ou vendus dans la rue, par n'importe quelle voie d'administration (p. ex., injection, inhalation, ingestion). Les études sont celles ayant recruté des patients souffrant d'un TLUO confirmé selon le DSM-IV ou DSM-5 et qui participaient à un traitement par agoniste opioïde à leur recrutement dans l'étude. Les études ayant recruté des femmes enceintes ont été exclues.

Contexte: Études menées dans divers milieux communautaires et de traitement, y compris les organismes communautaires, les pharmacies communautaires, les organisations gouvernementales et les organisations de systèmes de santé - cliniques de soins primaires et cliniques externes, programmes spécialisés de traitement de la dépendance en milieu

ambulatoire et en hôpital, établissements de traitement résidentiel et programmes hospitaliers. Les études menées dans des environnements fermés tels que les prisons ou les établissements correctionnels ont été incluses. Aucune restriction géographique n'a été appliquée.

Intervention: Services directs et indirects de réduction des méfaits (p. ex., Sites de consommation supervisée, naloxone à emporter, prévention des surdoses, éducation sur l'injection plus sûre, éducation à la prévention du VIH et de l'hépatite C, distribution de seringues stériles ou de matériel pour les fumeurs).

Comparateur (Contrôle ou expérimental): Non applicable (omis par conception et / ou raisons éthiques spécifiques à l'étude).

Résultats pertinents: Résultats primaires - Morbidité et mortalité, surdoses mortelles et non mortelles, infection par le VIH et l'hépatite C, comportements à risque; Autres - coûts directs et indirects, utilisation des services de santé et criminalité.

Type d'étude: Méta-analyses, revues systématiques, études quasi expérimentales, études observationnelles de cohorte (prospective et rétrospective).

Stratégie de recherche: Les stratégies de recherche, les termes et le vocabulaire propres à la chacune des bases de données (PubMed, ISI Web of Science, Cochrane Library) ont été utilisés pour rechercher la population (individus ayant un trouble lié à l'usage d'opioïdes), l'intervention (services de réduction des méfaits énumérés ci-dessus) et le type d'étude (méta-analyse, revue systématique, étude quasi-expérimentale, cohorte observationnelle prospective ou rétrospective).

Voici quelques exemples de termes de recherche pour la population: troubles de l'usage d'opioïdes, dépendance aux opioïdes, abus d'opioïdes, avec substitution du mot opioïdes par opiacés et par le type d'opioïde spécifique (p. ex. l'héroïne), personnes qui consomment des drogues, utilisateurs de drogues, personnes qui s'injectent de la drogue, utilisateurs de drogue injectable, etc.

Voici quelques exemples de termes de recherche utilisés pour l'intervention: échange d'aiguilles et / ou de seringues, la distribution d'aiguilles et / ou de seringues; la prévention des surdoses, l'éducation sur les surdoses; naloxone à emporter, naloxone communautaire, programmes de naloxone; site d'injection sécuritaires, site d'injection supervisé, avec substitution du mot injection par consommation et du mot site avec installation, services; etc.

Qualité des données probantes: Modérée; Poids de la recommandation: Élevé. Les données probantes appuyant le fait d'offrir des services de réduction des méfaits dans le cadre des soins de routine, que le comité de révision des recommandations a qualifié de qualité **modérée**, sont les suivantes: a) revues systématiques de l'efficacité des services de réduction des méfaits;

pour réduire ou prévenir les effets nocifs des opioïdes et / ou des injections (surdosage mortel et non mortel, comportements à haut risque, infection par le VIH et le VHC, autres infections)^{11,13,15,20,44,Figure2-12,Figure2-13}, b) évaluations et revues sur l'efficacité des programmes de réduction des méfaits pour réduire les méfaits associés aux opioïdes et / ou aux injections (surdosage mortel et non mortel, comportements à haut risque, infection par le VIH et le VHC, autres infections)^{14,18,19}, et c) l'opinion d'experts^{12,16,17}.

*Pour déterminer le poids de cette recommandation, que le comité de révision des lignes directrices a qualifiée d'**élevé**, les preuves ci-dessus ont été considérées, ainsi que les consultations formelles et informelles tenues par les quatre pôles de l'ICRAS (Colombie-Britannique, Prairies, Ontario et Québec-Atlantique) avec des parties prenantes (p. ex., cliniciens, personnes ayant une expérience vécue d'utilisation présente ou passée de médicaments opioïdes, personnes et membres de la famille qui sont ou ont été touchés par le TLUO, décideurs politiques, chercheurs, etc.) et l'opinion d'experts du comité de révision des lignes directrices.*

Processus de révision et de consensus

Le processus de révision de l'ébauche des recommandations et l'examen des données probantes ont été effectués en deux cycles par le comité de révision pancanadien. Le personnel de l'ICRAS a colligé les révisions des lignes directrices et a mené, au besoin, d'autres recherches documentaires structurées pour répondre aux commentaires du comité. Après chacun des cycles de révision, les chercheurs principaux désignés ont révisé et approuvé la nouvelle version des recommandations, pour révision ultérieure par le comité. Les divergences d'opinion ou d'interprétation concernant les recommandations ou l'examen des données probantes ont été résolues grâce à des discussions facilitées lors de téléconférences avec les comités régionaux ou par communication directe. Une décision finale a été prise dans tous les cas, sans avoir recours à l'arbitrage. À la suite des deux cycles de révision par le comité pan-canadien, deux experts universitaires internationaux et deux organisations communautaires d'intervenants représentant des personnes touchées par le TLUO ont commenté la version finale.

RÉFÉRENCES

1. Fischer B, Rehm J, Patra J, Cruz MF. Changes in illicit opioid use across Canada. *Canadian Medical Association Journal*. 2006;175(11):1385.
2. Public Health Agency of Canada. National report: apparent opioid-related deaths (January 2016 to March 2017). September 15, 2017. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/apparent-opioid-related-deaths-report-2016.html>. Accessed September 19, 2017.
3. Illicit Drug Overdose Deaths in BC January 1, 2007 – May 31, 2017. BC Coroners Service. June 30, 2017. Available from: <http://www2.gov.bc.ca/assets/gov/public-safety-and-emergency-services/death-investigation/statistical/illicit-drug.pdf>. Accessed July 1, 2017.
4. Southwick R. Fentanyl death toll hits 270 in Alberta, sowing destruction in families of many demographics. *Calgary Herald*. 2016. Available from: <http://calgaryherald.com/news/local-news/fentanyl-death-toll-hits-270-in-alberta-sewing-destruction-in-families-of-all-demographics>. Accessed March 9, 2017.
5. Government of Alberta. Alberta's Opioid Crisis Response. Available at: <https://www.alberta.ca/albertas-opioid-crisis-response.aspx>. Accessed June 15, 2017.
6. Gomes T, Greaves S, Martins D, et al. Latest Trends in Opioid-Related Deaths in Ontario: 1991 to 2015. Toronto. April 2017. <http://odprn.ca/research/publications/latest-trends-in-opioid-related-deaths-in-ontario-1991-to-2015/>. Accessed July 4, 2017
7. Opioids and Substances of Misuse—Alberta Report. Alberta Health. 2016. Available from: <https://open.alberta.ca/publications/opioids-and-substances-of-misuse-alberta-report>. Accessed June 15, 2017.
8. Canadian Institute for Health Information, Canadian Centre on Substance Abuse. Hospitalizations and Emergency Department Visits Due to Opioid Poisoning in Canada. Ottawa, ON: CIHI; 2016.
9. Nosyk B, Marsh DC, Sun H, Schechter MT, Anis AH. Trends in methadone maintenance treatment participation, retention, and compliance to dosing guidelines in British Columbia, Canada: 1996-2006. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2010;39(1):22-31.
10. AAP Committee on Substance Use and Prevention. Medication-Assisted Treatment of Adolescents With Opioid Use Disorders. *Pediatrics*. 2016;138(3):e20161893.
11. Nielsen S, Van Hout MC. What is known about community pharmacy supply of naloxone? A scoping review. *International Journal of Drug Policy*. 2016;32:24-33.
12. Webber V. Opioid Use in Canada: Preventing Overdose with Education Programs & Naloxone Distribution. Montreal, Quebec: Institut National de Santé Publique du Québec. 2016.
13. Potier C, Laprevote V, Dubois-Arber F, Cottencin O, Rolland B. Supervised injection services: what has been demonstrated? A systematic literature review. *Drug and Alcohol Dependence*. 2014;145:48-68.
14. Wood E, Tyndall MW, Montaner JS, Kerr T. Summary of findings from the evaluation of a pilot medically supervised safer injecting facility. *Canadian Medical Association Journal*. 2006;175(11):1399-1404.
15. Turner KME, Hutchinson S, Vickerman P, et al. The impact of needle and syringe provision and opiate substitution therapy on the incidence of hepatitis C virus in injecting drug users: pooling of UK evidence. *Addiction*. 2011;106(11):1978-1988.

16. WHO Consolidated guidelines on HIV prevention, treatment and care for key populations. Geneva, Switzerland. 2014.
17. Strike C, Hopkins S, Watson TM, et al. Best Practice Recommendations for Canadian Harm Reduction Programs that Provide Service to People Who Use Drugs and are at Risk for HIV, HCV, and Other Harms: Part 1. Working Group on Best Practice for Harm Reduction Programs in Canada. 2013. Available from: http://www.catie.ca/sites/default/files/BestPracticeRecommendations_HarmReductionPrograms_Canada_Part1_August_15_2013.pdf. Accessed June 15, 2017.
18. Doe-Simkins M, Quinn E, Xuan ZM, et al. Overdose rescues by trained and untrained participants and change in opioid use among substance-using participants in overdose education and naloxone distribution programs: a retrospective cohort study. *BMC Public Health*. 2014;14:297.
19. Hyshka E, Strathdee S, Wood E, Kerr T. Needle exchange and the HIV epidemic in Vancouver: lessons learned from 15 years of research. *International Journal on Drug Policy*. 2012;23(4):261-270.
20. Mueller SR, Walley AY, Calcaterra SL, Glanz JM, Binswanger IA. A Review of Opioid Overdose Prevention and Naloxone Prescribing: Implications for Translating Community Programming Into Clinical Practice. *Substance Abuse*. 2015;36(2):240-253.
21. Using AGREE II for Practice Guideline Development. AgreeTrust.org; 2017. Available from: <http://www.agreetrust.org/resource-centre/agree-ii-as-a-practice-guideline-development-framework>. Accessed June 15, 2017.
22. Schünemann HJ, Al-Ansary LA, Forland F, et al. Guidelines international network: principles for disclosure of interests and management of conflicts in guidelines. *Annals of Internal Medicine*. 2015;163(7):548-553.
23. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal*. 2008;336(7650):924-926.
24. GRADE. Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation. Available from: <http://www.gradeworkinggroup.org>. Accessed January 20, 2016.
25. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: what is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *British Medical Journal*. 2008;336(7651):995-999B.
26. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE: going from evidence to recommendations. *British Medical Journal*. 2008;336(7652):1049-1051.
27. Fullerton CA, Kim M, Thomas CP, et al. Medication-assisted treatment with methadone: assessing the evidence. *Psychiatric Services*. 2014;65(2):146-157.
28. Thomas CP, Fullerton CA, Kim M, et al. Medication-assisted treatment with buprenorphine: assessing the evidence. *Psychiatric Services*. 2014;65(2):158-170.
29. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009(3): CD002209.
30. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(2):CD00220.

31. Amato L, Davoli M, Perucci CA, Ferri M, Faggiano F, Mattick RP. An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies: available evidence to inform clinical practice and research. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2005;28(4):321-329.
32. Bell J, Trinh L, Butler B, Randall D, Rubin G. Comparing retention in treatment and mortality in people after initial entry to methadone and buprenorphine treatment. *Addiction*. 2009;104(7):1193-1200.
33. Clausen T, Anchersen K, Waal H. Mortality prior to, during and after opioid maintenance treatment (OMT): A national prospective cross-registry study. *Drug and Alcohol Dependence*. 2008;94(1-3):151-157.
34. Clausen T, Waal H, Thoresen M, Gossop M. Mortality among opiate users: opioid maintenance therapy, age and causes of death. *Addiction*. 2009;104(8):1356-1362.
35. Degenhardt L, Bucello C, Mathers B, et al. Mortality among regular or dependent users of heroin and other opioids: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Addiction*. 2011;106(1):32-51.
36. Evans E, Li L, Min J, et al. Mortality among individuals accessing pharmacological treatment for opioid dependence in California, 2006-10. *Addiction*. 2015;110(6):996-1005.
37. Gibson A, Degenhardt L, Mattick RP, Ali R, White J, O'Brien S. Exposure to opioid maintenance treatment reduces long-term mortality. *Addiction*. 2008;103(3):462-468.
38. Pierce M, Bird SM, Hickman M, et al. Impact of treatment for opioid dependence on fatal drug-related poisoning: a national cohort study in England. *Addiction*. 2016;111(2):298-308.
39. Schwartz RP, Gryczynski J, O'Grady KE, et al. Opioid agonist treatments and heroin overdose deaths in Baltimore, Maryland, 1995-2009. *American Journal of Public Health*. 2013;103(5):917-922.
40. Sordo L, Barrio G, Bravo MJ, et al. Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *British Medical Journal*. 2017;j1550.
41. Webster LR, Cochella S, Dasgupta N, et al. An analysis of the root causes for opioid-related overdose deaths in the United States. *Pain Medicine*. 2011;12 Suppl 2:S26-35.
42. White M, Burton R, Darke S, et al. Fatal opioid poisoning: a counterfactual model to estimate the preventive effect of treatment for opioid use disorder in England. *Addiction*. 2015;110(8):1321-1329.
43. Wikner BN, Ohman I, Selden T, Druid H, Brandt L, Kieler H. Opioid-related mortality and filled prescriptions for buprenorphine and methadone. *Drug and Alcohol Reviews*. 2014;33(5):491-498.
44. MacArthur GJ, van Velzen E, Palmateer N, et al. Interventions to prevent HIV and Hepatitis C in people who inject drugs: A review of reviews to assess evidence of effectiveness. *International Journal of Drug Policy*. 2014;25(1):34-52.
45. Karki P, Shrestha R, Huedo-Medina TB, Copenhaver M. The Impact of Methadone Maintenance Treatment on HIV Risk Behaviors among High-Risk Injection Drug Users: A Systematic Review. *Evidence Based Medicine in Public Health*. 2016;2.
46. Nolan S, Dias Lima VD, Fairbairn N, et al. The impact of methadone maintenance therapy on hepatitis C incidence among illicit drug users. *Addiction*. 2014;109(12):2053-2059.
47. MacArthur GJ, Minozzi S, Martin N, et al. Opiate substitution treatment and HIV transmission in people who inject drugs: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*. 2012;345:e5945.

48. Gowing L, Farrell MF, Bornemann R, Sullivan LE, Ali R. Oral substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011(8): CD004145.
49. Baxter LE, Sr., Campbell A, Deshields M, et al. Safe methadone induction and stabilization: report of an expert panel. *Journal of Addiction Medicine*. 2013;7(6):377-386.
50. Joseph H, Stancliff S, Langrod J. Methadone maintenance treatment (MMT): A review of historical and clinical issues. *Mount Sinai Journal of Medicine*. 2000;67(5-6):347-364.
51. Judd LL, Attkisson C, Berrettini W, et al. Effective medical treatment of opiate addiction. *Journal of the American Medical Association*. 1998;280(22):1936-1943.
52. McCance-Katz EF, Sullivan LE, Nallani S. Drug Interactions of Clinical Importance among the Opioids, Methadone and Buprenorphine, and Other Frequently Prescribed Medications: A Review. *American Journal on Addictions*. 2010;19(1):4-16.
53. Bruce RD, Moody DE, Altice FL, Gourevitch MN, Friedland GH. A review of pharmacological interactions between HIV or hepatitis C virus medications and opioid agonist therapy: implications and management for clinical practice. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2013;6(3):249-269.
54. Gladstone EJ, Smolina K, Morgan SG. Trends and sex differences in prescription opioid deaths in British Columbia, Canada. *Injury Prevention*. 2015.
55. Zador D, Sunjic S. Deaths in methadone maintenance treatment in New South Wales, Australia 1990-1995. *Addiction*. 2000;95(1):77-84.
56. Cornish R, Macleod J, Strang J, Vickerman P, Hickman M. Risk of death during and after opiate substitution treatment in primary care: prospective observational study in UK General Practice Research Database. *British Medical Journal*. 2010;341:c5475.
57. Tjagvad C, Skurtveit S, Linnet K, Andersen LV, Christoffersen DJ, Clausen T. Methadone-Related Overdose Deaths in a Liberal Opioid Maintenance Treatment Programme. *European Addiction Research*. 2016;22(5):249-258.
58. Duffy P, Mackridge AJ. Use and diversion of illicit methadone - under what circumstances does it occur, and potential risks associated with continued use of other substances. *Journal of Substance Use*. 2014;19(1-2):48-55.
59. Strang J, Hall W, Hickman M, Bird SM. Impact of supervision of methadone consumption on deaths related to methadone overdose (1993-2008): analyses using OD4 index in England and Scotland. *British Medical Journal*. 2010;341.
60. Bell J. The Global Diversion of Pharmaceutical Drugs. *Addiction*. 2010;105(9):1531-1537.
61. Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E, Lemma P. Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003(3):Cd002208.
62. Donny EC, Walsh SL, Bigelow GE, Eissenberg T, Stitzer ML. High-dose methadone produces superior opioid blockade and comparable withdrawal suppression to lower doses in opioid-dependent humans. *Psychopharmacology*. 2002;161(2):202-212.
63. Donny EC, Brassler SM, Bigelow GE, Stitzer ML, Walsh SL. Methadone doses of 100 mg or greater are more effective than lower doses at suppressing heroin self-administration in opioid-dependent volunteers. *Addiction*. 2005;100(10):1496-1509.

64. Leavitt SB, Shinderman M, Maxwell S, Eap CB, Paris P. When "enough" is not enough: New perspectives on optimal methadone maintenance dose. *Mount Sinai Journal of Medicine*. 2000;67(5-6):404-411.
65. Nosyk B, MacNab YC, Sun HY, et al. Proportional Hazards Frailty Models for Recurrent Methadone Maintenance Treatment. *American Journal of Epidemiology*. 2009;170(6):783-792.
66. Lappalainen L, Nolan S, Dobrer S, et al. Dose-response relationship between methadone dose and adherence to antiretroviral therapy among HIV-positive people who use illicit opioids. *Addiction*. 2015;110(8):1330-1339.
67. Joseph B, Kerr T, Puskas CM, Montaner J, Wood E, Milloy MJ. Factors linked to transitions in adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected illicit drug users in a Canadian setting. *AIDS Care*. 2015:1-9.
68. Palepu A, Tyndall MW, Joy R, et al. Antiretroviral adherence and HIV treatment outcomes among HIV/HCV co-infected injection drug users: the role of methadone maintenance therapy. *Drug and Alcohol Dependence*. 2006;84(2):188-194.
69. Suboxone product monograph including patient medication information. Indivior UK Limited: Berkshire, UK. Control No. 195433. December 20, 2016. Available from: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00037755.PDF.
70. Elkader A, Sproule B. Buprenorphine - Clinical pharmacokinetics in the treatment of opioid dependence. *Clinical Pharmacokinetics*. 2005;44(7):661-680.
71. Kuhlman JJ, Levine B, Johnson RE, Fudala PJ, Cone EJ. Relationship of plasma buprenorphine and norbuprenorphine to withdrawal symptoms during dose induction, maintenance and withdrawal from sublingual buprenorphine. *Addiction*. 1998;93(4):549-559.
72. Orman JS, Keating GM. Spotlight on Buprenorphine/Naloxone in the Treatment of Opioid Dependence. *CNS Drugs*. 2009;23(10):899-902.
73. Walsh SL, Preston KL, Stitzer ML, Cone EJ, Bigelow GE. Clinical Pharmacology Of Buprenorphine - Ceiling Effects At High-Doses. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1994;55(5):569-580.
74. Jones JD, Sullivan MA, Vosburg SK, et al. Abuse potential of intranasal buprenorphine versus buprenorphine/naloxone in buprenorphine-maintained heroin users. *Addiction Biology*. 2015;20(4):784-798.
75. Comer SD, Sullivan MA, Vosburg SK, et al. Abuse liability of intravenous buprenorphine/naloxone and buprenorphine alone in buprenorphine-maintained intravenous heroin abusers. *Addiction*. 2010;105(4):709-718.
76. Maremmani I, Gerra G. Buprenorphine-based regimens and methadone for the medical management of opioid dependence: selecting the appropriate drug for treatment. *American Journal of Addiction*. 2010;19(6):557-568.
77. Nielsen S, Larance B, Degenhardt L, Gowing L, Kehler C, Lintzeris N. Opioid agonist treatment for pharmaceutical opioid dependent people. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;5: CD011117.
78. Castells X, Kosten TR, Capella D, Vidal X, Colom J, Casas M. Efficacy of Opiate Maintenance Therapy and Adjunctive Interventions for Opioid Dependence with Comorbid Cocaine Use Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Clinical Trials. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 2009;35(5):339-349.

79. Mannelli P, Peindl KS, Lee T, Bhatia KS, Wu LT. Buprenorphine-mediated transition from opioid agonist to antagonist treatment: state of the art and new perspectives. *Current Drug Abuse Review*. 2012;5(1):52-63.
80. Center for Substance Abuse Treatment. Clinical Guidelines for the Use of Buprenorphine in the Treatment of Opioid Addiction. Treatment Improvement Protocol (TIP) Series 40. DHHS Publication No. (SMA) 04-3939. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2004.
81. Kampman K, Jarvis M. American Society of Addiction Medicine (ASAM) National Practice Guideline for the Use of Medications in the Treatment of Addiction Involving Opioid Use. *Journal of Addiction Medicine*. 2015;9(5):358-367.
82. Breen CL, Harris SJ, Lintzeris N, et al. Cessation of methadone maintenance treatment using buprenorphine: transfer from methadone to buprenorphine and subsequent buprenorphine reductions. *Drug and Alcohol Dependence*. 2003;71(1):49-55.
83. Walsh SL, June HL, Schuh KJ, Preston KL, Bigelow GE, Stitzer ML. Effects of buprenorphine and methadone in methadone-maintained subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 1995;119(3):268-276.
84. Kakko J, Gronbladh L, Svanborg KD, et al. A stepped care strategy using buprenorphine and methadone versus conventional methadone maintenance in heroin dependence: A randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*. 2007;164(5):797-803.
85. Marteau D, McDonald R, Patel K. The relative risk of fatal poisoning by methadone or buprenorphine within the wider population of England and Wales. *British Medical Journal Open*. 2015;5(5):e007629.86.
86. Bell JR, Butler B, Lawrance A, Batey R, Salmelainen P. Comparing overdose mortality associated with methadone and buprenorphine treatment. *Drug and Alcohol Dependence*. 2009;104(1-2):73-77.
87. Luty J, O'Gara C, Sessay M. Is methadone too dangerous for opiate addiction? *British Medical Journal*. 2005;331(7529):1352-1353.
88. Lee S, Klein-Schwartz W, Welsh C, Doyon S. Medical Outcomes Associated with Nonmedical Use of Methadone and Buprenorphine. *Journal of Emergency Medicine*. 2013;45(2):199-204.
89. Bell J, Shanahan M, Mutch C, et al. A randomized trial of effectiveness and cost-effectiveness of observed versus unobserved administration of buprenorphine-naloxone for heroin dependence. *Addiction*. 2007;102(12):1899-1907.
90. Montesano F, Mellace V, Grp A-DP. The effects of a novel take-home treatment strategy in patients with opioid-dependence receiving long-term opioid replacement therapy with buprenorphine/naloxone in Italy: a cost analysis. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*. 2013;15(1):45-51.
91. Holland R, Maskrey V, Swift L, et al. Treatment retention, drug use and social functioning outcomes in those receiving 3 months versus 1 month of supervised opioid maintenance treatment. Results from the Super C randomized controlled trial. *Addiction*. 2014;109(4):596-607.
92. Amass L, Kamien JB, Mikulich SK. Thrice-weekly supervised dosing with the combination buprenorphine-naloxone tablet is preferred to daily supervised dosing by opioid-dependent humans. *Drug and Alcohol Dependence*. 2001;61(2):173-181.
93. Marsch LA, Moore SK, Borodovsky JT, et al. A randomized controlled trial of buprenorphine taper duration among opioid-dependent adolescents and young adults. *Addiction*. 2016;111(8):1406-1415.
94. Gunderson EW, Wang XQ, Fiellin DA, Bryan B, Levin FR. Unobserved versus observed office buprenorphine/naloxone induction: a pilot randomized clinical trial. *Addictive Behaviors*. 2010;35(5):537-540.

95. Cunningham CO, Giovanniello A, Li X, Kunins HV, Roose RJ, Sohler NL. A comparison of buprenorphine induction strategies: Patient-centered home-based inductions versus standard-of-care office-based inductions. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2011;40(4):349-356.
96. Lee JD, Grossman E, DiRocco D, Gourevitch MN. Home buprenorphine/naloxone induction in primary care. *Journal of General Internal Medicine*. 2009;24(2):226-232.
97. Lee JD, Vocci F, Fiellin DA. Unobserved "Home" Induction Onto Buprenorphine. *Journal of Addiction Medicine*. 2014;8(5):299-308.
98. Rosado J, Walsh SL, Bigelow GE, Strain EC. Sublingual buprenorphine/naloxone precipitated withdrawal in subjects maintained on 100mg of daily methadone. *Drug and Alcohol Dependence*. 2007;90(2-3):261-269.
99. Maxwell JC, Pullum TW, Tannert K. Deaths of clients in methadone treatment in Texas: 1994-2002. *Drug and Alcohol Dependence*. 2005;78(1):73-81.
100. Morgan O, Griffiths C, Hickman M. Association between availability of heroin and methadone and fatal poisoning in England and Wales 1993-2004. *International Journal of Epidemiology*. 2006;35(6):1579-1585.
101. Morgan OW, Johnson H, Rooney C, Seagroatt V, Griffiths C. Changes to the daily pattern of methadone-related deaths in England and Wales, 1993-2003. *Journal of Public Health*. 2006;28(4):318-323.
102. Lee SC, Klein-Schwartz W, Doyon S, Welsh C. Comparison of toxicity associated with nonmedical use of benzodiazepines with buprenorphine or methadone. *Drug and Alcohol Dependence*. 2014;138:118-123.
103. Chou R, Weimer MB, Dana T. Methadone overdose and cardiac arrhythmia potential: findings from a review of the evidence for an American Pain Society and College on Problems of Drug Dependence clinical practice guideline. *Journal of Pain*. 2014;15(4):338-365.
104. Fareed A, Vayalapalli S, Scheinberg K, Gale R, Casarella J, Drexler K. Comparison of QTc interval prolongation for patients in methadone maintenance treatment: a five year follow-up study. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 2013; 32(3):244-251.
105. Alinejad S, Kazemi T, Zamani N, Hoffman RS, Mehrpour O. A Systematic Review of the Cardiotoxicity of Methadone. *EXCLI Journal*. 2015;14:577-600.
106. Krantz MJ, Garcia JA, Mehler PS. Effects of buprenorphine on cardiac repolarization in a patient with methadone-related Torsade de Pointes. *Pharmacotherapy*. 2005;25(4):611-614.
107. Thanavaro KL, Thanavaro JL. Methadone-induced torsades de pointes: A twist of fate. *Heart & Lung*. 2011;40(5):448-453.
108. Esses JL, Rosman J, Do LT, Schweitzer P, Hanon S. Successful transition to buprenorphine in a patient with methadone-induced torsades de pointes. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2008;23(2):117-119.
109. Drug Therapeutics Bulletin. QT interval and drug therapy. *British Medical Journal*. 2016;353.
110. Sauer AJ, Newton-Cheh C. Clinical and Genetic Determinants of Torsade de Pointes Risk. *Circulation*. 2012;125(13):1684-1694.
111. Gerra G, Borella F, Zaimovic A, et al. Buprenorphine versus methadone for opioid dependence: predictor variables for treatment outcome. *Drug and Alcohol Dependence*. 2004;75(1):37-45.

112. Johnson RE, Chutuape MA, Strain EC, Walsh SL, Stitzer ML, Bigelow GE. A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(18):1290-1297.
113. Merza Z. Chronic Use of Opioids and the Endocrine System. *Hormone and Metabolic Research*. 2010;42(9):621-626.
114. Hallinan R, Byrne A, Agho K, McMahon CG, Tynan P, Attia J. Hypogonadism in men receiving methadone and buprenorphine maintenance treatment. *International Journal of Andrology*. 2009;32(2):131-139.
115. Bliesener N, Albrecht S, Schwager A, Weckbecker K, Lichtermann D, Klingmuller D. Plasma testosterone and sexual function in men receiving buprenorphine maintenance for opioid dependence. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(1):203-206.
116. Yee A, Loh HS, Hashim H, Ng CG. Clinical factors associated with sexual dysfunction among men in methadone maintenance treatment and buprenorphine maintenance treatment: a meta-analysis study. *International Journal of Impotence Research*. 2014;26(5):161-166.
117. Brondani M, Park PE. Methadone and oral health—a brief review. *Journal of Dental Hygiene*. 2011;85(2):92-98.
118. D'Amore MM, Cheng DM, Kressin NR, et al. Oral health of substance-dependent individuals: Impact of specific substances. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2011;41(2):179-185.
119. Nathwani NS, Gallagher JE. Methadone: dental risks and preventive action. *Dental Update*. 2008;35(8):542-544, 547-548.
120. Suzuki J, Mittal L, Woo SB. Sublingual buprenorphine and dental problems: a case series. *Primary Care Companion CNS Disorders*. 2013;15(5).
121. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Statistical Bulletin 2013, Table HSR-1. Year of introduction of methadone maintenance treatment (MMT), high-dosage buprenorphine treatment (HDBT), buprenorphine/naloxone combination, heroin-assisted treatment and slow-release morphine. Available at: <http://www.emcdda.europa.eu/stats13 - display:/stats13/hsrtab1>. Accessed 10 March 2017.
122. Schweizerisches Heilmittelinstitute [Swiss Agency for Therapeutic Products]. Swissmedic Journal Issue 2/2013 (pp. 54-121). Released March 7 2013. Amtliches Publikationsorgan der Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut, Bern. Available at: <https://www.swissmedic.ch/ueber/00134/00441/00445/00566/01814/index.html>. Accessed 13 March 2017.
123. Bundesinstitute für Arzneimittel und Medizinprodukte. [Federal Institutes of Medicine and Medical Devices]. Bericht Zum Substitutionsregister Januar 2016 (7 pp.). Released January 11 2016. Available at: http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Bundesopiumstelle/SubstitReg/Subst_Bericht.pdf. Accessed 13 March 2017.
124. Health Canada and Express Scripts Canada. Non-Insured Health Benefits (NIHB) Program. NIHB Newsletter (Fall 2014): 1-4. Available at: [http://health.chiefs-of-ontario.org/sites/default/files/files/Health Canada NIHB Pharmacy Newsletter Fall 2014.pdf](http://health.chiefs-of-ontario.org/sites/default/files/files/Health%20Canada%20NIHB%20Pharmacy%20Newsletter%20Fall%202014.pdf). (Accessed 10 March 2017).
125. Slow-Release Oral Morphine for Opioid Agonist Treatment. In: BC PharmaCare Newsletter. June 5, 2017; Edition 17-006. Available at: <http://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/health-drug-coverage/pharmacare/newsletters/news17-006.pdf>. Accessed July 15, 2017.

126. Ferri M, Minozzi S, Bo A, Amato L. Slow-release oral morphine as maintenance therapy for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(6):CD009879.
127. Beck T, Haasen C, Verthein U, et al. Maintenance treatment for opioid dependence with slow-release oral morphine: a randomized cross-over, non-inferiority study versus methadone. *Addiction*. 2014;109(4):617-626.
128. Verthein U, Beck T, Haasen C, Reimer J. Mental Symptoms and Drug Use in Maintenance Treatment with Slow-Release Oral Morphine Compared to Methadone: Results of a Randomized Crossover Study. *European Addiction Research*. 2015;21(2):97-104.
129. Falcato L, Beck T, Reimer J, Verthein U. Self-reported cravings for heroin and cocaine during maintenance treatment with slow-release oral morphine compared with methadone: a randomized, crossover clinical trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2015;35(2):150-157.
130. Haemmig R, Koehler W, Bonorden-Kleij K, et al. Safety and tolerability of slow-release oral morphine versus methadone in the treatment of opioid dependence. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2014;47(4):275-281.
131. Walton G, Nolan S, Sutherland C, Ahamad K. Sustained release oral morphine as an alternative to methadone for the treatment of opioid-use disorder post Torsades de Pointes cardiac arrest. *British Medical Journal Case Reports*. 2015;2015.
132. Jegu J, Gallini A, Soler P, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Slow-release oral morphine for opioid maintenance treatment: a systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2011;71(6):832-843.
133. Kastelic A, Dubajic G, Strbad E. Slow-release oral morphine for maintenance treatment of opioid addicts intolerant to methadone or with inadequate withdrawal suppression. *Addiction*. 2008;103(11):1837-1846.
134. Mitchell TB, White JM, Somogyi AA, Bochner F. Slow-release oral morphine versus methadone: a crossover comparison of patient outcomes and acceptability as maintenance pharmacotherapies for opioid dependence. *Addiction*. 2004;99(8):940-945.
135. Eder H, Jagsch R, Kraigher D, Primorac A, Ebner N, Fischer G. Comparative study of the effectiveness of slow-release morphine and methadone for opioid maintenance therapy. *Addiction*. 2005;100(8):1101-1109.
136. Kraigher D, Jagsch R, Gombas W, et al. Use of slow-release oral morphine for the treatment of opioid dependence. *European Addiction Research*. 2005;11(3):145-151.
137. Mitchell TB, White JM, Somogyi AA, Bochner F. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of methadone and slow-release oral morphine for maintenance treatment of opioid dependence. *Drug and Alcohol Dependence*. 2003;72(1):85-94.
138. Gowing L, Ali R, White JM. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(2);CD002025.
139. Vogel M, Dursteler KM, Walter M, Herdener M, Nordt C. Rethinking retention in treatment of opioid dependence—The eye of the beholder. *International Journal of Drug Policy*. 2017;39:109-113.
140. Tuten M, DeFulio A, Jones HE, Stitzer M. Abstinence-contingent recovery housing and reinforcement-based treatment following opioid detoxification. *Addiction*. 2012;107(5):973-982.141.
141. Mark TL, Vandivort-Warren R, Montejano LB. Factors affecting detoxification readmission: Analysis of public sector data from three states. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2006;31(4):439-445.

142. Dunn KE, Sigmon SC, Strain EC, Heil SH, Higgins ST. The association between outpatient buprenorphine detoxification duration and clinical treatment outcomes: a review. *Drug and Alcohol Dependence*. 2011;119(1-2):1-9. Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S. Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011(9):CD005031.
143. Amato L, Davoli M, Minozzi S, Ferroni E, Ali R, Ferri M. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(2):CD003409.
144. Blondell RD, Smith SJ, Servoss TJ, DeVaul SK, Simons RL. Buprenorphine and methadone: a comparison of patient completion rates during inpatient detoxification. *Journal of Addictive Diseases*. 2007;26(2):3-11.
145. Wright NMJ, Sheard L, Adams CE, et al. Comparison of methadone and buprenorphine for opiate detoxification (LEEDS trial): a randomised controlled trial. *British Journal of General Practice*. 2011;61(593):e772-780.
146. Kleber HD, Riordan CE, Rounsaville B, et al. Clonidine In Outpatient Detoxification From Methadone-Maintenance. *Archives of General Psychiatry*. 1985;42(4):391-394.
147. Simpson DD, Joe GW, Bracy SA. Six-year follow-up of opioid addicts after admission to treatment. *Archives of General Psychiatry*. 1982;39(11):1318-1323.
148. Strang J, McCambridge J, Best D, et al. Loss of tolerance and overdose mortality after inpatient opiate detoxification: follow up study. *British Medical Journal*. 2003;326(7396):959-960.
149. Merrall ELC, Kariminia A, Binswanger IA, et al. Meta-analysis of drug-related deaths soon after release from prison. *Addiction*. 2010;105(9):1545-1554.
150. Nosyk B, Sun HY, Evans E, et al. Defining dosing pattern characteristics of successful tapers following methadone maintenance treatment: results from a population-based retrospective cohort study. *Addiction*. 2012;107(9):1621-1629.
151. Fiellin DA, Schottenfeld RS, Cutter CJ, Moore BA, Barry DT, O'Connor PG. Primary care-based buprenorphine taper vs maintenance therapy for prescription opioid dependence: a randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association Internal Medicine*. 2014;174(12):1947-1954.
152. Weiss RD, Potter JS, Fiellin DA, et al. Adjunctive counseling during brief and extended buprenorphine-naloxone treatment for prescription opioid dependence: a 2-phase randomized controlled trial. *Archives of General Psychiatry*. 2011;68(12):1238-1246.
153. Ling W, Hillhouse M, Domier C, et al. Buprenorphine tapering schedule and illicit opioid use. *Addiction*. 2009;104(2):256-265.
154. Marsch LA, Moore SK, Borodovsky JT, et al. A randomized controlled trial of buprenorphine taper duration among opioid-dependent adolescents and young adults. *Addiction*. 2016;111(8):1406-1415.
155. Gowing L, Farrell M, Ali R, White JM. Alpha(2)-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(5):CD002024.
156. Sullivan MA, Bisaga A, Mariani JJ, et al. Naltrexone treatment for opioid dependence: Does its effectiveness depend on testing the blockade? *Drug and Alcohol Dependence*. 2013;133(1):80-85.
157. Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M, Kirchmayer U, Verster A. Oral naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011(2): CD001333.

158. Krupitsky E, Nunes EV, Ling W, Illeperuma A, Gastfriend DR, Silverman BL. Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomised trial. *Lancet*. 2011;377(9776):1506-1513.
159. Roozen HG, de Waart R, van der Windt DAWM, van den Brink W, de Jong CAJ, Kerkhof AJFM. A systematic review of the effectiveness of naltrexone in the maintenance treatment of opioid and alcohol dependence. *European Neuropsychopharmacology*. 2006;16(5):311-323.
160. Gibson AE, Degenhardt LJ. Mortality related to pharmacotherapies for opioid dependence: a comparative analysis of coronial records. *Drug and Alcohol Review*. 2007;26(4):405-410.
161. Rosenthal RN, Ries RK, Zweben, JE. Chapter 67: Medical Management Techniques and Collaborative Care: Integrating Behavioral with Pharmacological Interventions in Addiction Treatment. In: Ries RK, Fiellin DA, Miller SC, Saitz R. *The ASAM Principles of Addiction Medicine*, 5th Edition, pp. 1008-1023 . 2014. Philadelphia: Wolters Kluwer Health.
162. Trauma-Informed Care in Behavioral Health Services. Center for Substance Abuse Treatment (US). Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US); 2014. PMID:24901203.
163. Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011(10):CD004147.
164. Dugosh K, Abraham A, Seymour B, McLoyd K, Chalk M, Festinger D. A systematic review on the use of psychosocial interventions in conjunction with medications for the treatment of opioid addiction. *Journal of Addiction Medicine*. 2016;10(2):91-101.166.
165. Moore BA, Barry DT, Sullivan LE, et al. Counseling and directly observed medication for primary care buprenorphine maintenance: a pilot study. *Journal of Addiction Medicine*. 2012;6(3):205-211.
166. Moore BA, Fazzino T, Barry DT, et al. The Recovery Line: a pilot trial of automated, telephone-based treatment for continued drug use in methadone maintenance. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2013;45(1):63-69.
167. Ling W, Hillhouse M, Ang A, Jenkins J, Fahey J. Comparison of behavioral treatment conditions in buprenorphine maintenance. *Addiction*. 2013;108(10):1788-1798.
168. Fiellin DA, Barry DT, Sullivan LE, et al. A randomized trial of cognitive behavioral therapy in primary care-based buprenorphine. *American Journal of Medicine*. 2013;126(1).
169. Moore BA, Fiellin DA, Cutter CJ, et al. Cognitive Behavioral Therapy Improves Treatment Outcomes for Prescription Opioid Users in Primary Care Buprenorphine Treatment. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2016;71:54-57.
170. Hser YI, Li J, Jiang H, et al. Effects of a randomized contingency management intervention on opiate abstinence and retention in methadone maintenance treatment in China. *Addiction*. 2011;106(10):1801-1809.
171. Chen W, Hong Y, Zou X, McLaughlin MM, Xia Y, Ling L. Effectiveness of prize-based contingency management in a methadone maintenance program in China. *Drug and Alcohol Dependence*. 2013;133(1):270-274.

172. Gerra G, Saenz E, Busse A, et al. Supervised daily consumption, contingent take-home incentive and non-contingent take-home in methadone maintenance. *Progress in Neuro-psychopharmacology*. 2011;35(2):483-489.
173. Gu J, Lau JT, Xu H, et al. A randomized controlled trial to evaluate the relative efficacy of the addition of a psycho-social intervention to standard-of-care services in reducing attrition and improving attendance among first-time users of methadone maintenance treatment in China. *AIDS Behavior*. 2013;17(6):2002-2010.
174. Goldstein RB, Smith SM, Chou SP, et al. The epidemiology of DSM-5 posttraumatic stress disorder in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2016;51(8):1137-1148.
175. Davoli M, Amato L, Clark N, et al. The role of Cochrane reviews in informing international guidelines: a case study of using the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation system to develop World Health Organization guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. *Addiction*. 2015;110(6):891-898.177.
176. Schwartz RP. When Added to Opioid Agonist Treatment, Psychosocial Interventions do not Further Reduce the Use of Illicit Opioids: A Comment on Dugosh et al. *Journal of Addiction Medicine*. 2016;10(4):283-285.
177. Bolton JM, Robinson J, Sareen J. Self-medication of mood disorders with alcohol and drugs in the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Journal of Affective Disorders*. 2009;115(3):367-375.
178. Goldner EM, Lusted A, Roerecke M, Rehm J, Fischer B. Prevalence of Axis-1 psychiatric (with focus on depression and anxiety) disorder and symptomatology among non-medical prescription opioid users in substance use treatment: Systematic review and meta-analyses. *Addictive Behaviors*. 2014;39(3):520-531.180.
179. Grant BF, Saha TD, Ruan WJ, et al. Epidemiology of DSM-5 Drug Use Disorder: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III. *Journal of the American Medical Association Psychiatry*. 2016;73(1):39-47.
180. Hunt GE, Siegfried N, Morley K, Sitharthan T, Cleary M. Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(10): CD001088
181. Klimas J, Tobin H, Field C-A, et al. Psychosocial interventions to reduce alcohol consumption in concurrent problem alcohol and illicit drug users. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(12): CD009269.
182. Roberts NP, Roberts PA, Jones N, Bisson JI. Psychological therapies for post-traumatic stress disorder and comorbid substance use disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;4:CD010204.
183. Jackson LA, Buxton JA, Dingwell J, et al. Improving psychosocial health and employment outcomes for individuals receiving methadone treatment: a realist synthesis of what makes interventions work. *BMC Psychology*. 2014;2(1):26.
184. Appel PW, Tsemberis S, Joseph H, Stefancic A, Lambert-Wacey D. Housing First for severely mentally ill homeless methadone patients. *Journal of Addictive Diseases*. 2012;31(3):270-277.

185. Strathdee SA, Patrick DM, Currie SL, et al. Needle exchange is not enough: lessons from the Vancouver injecting drug use study. *AIDS*. 1997;11(8):F59-F65.
186. Weiss RD, Griffin ML, Gallop RJ, et al. The effect of 12-step self-help group attendance and participation on drug use outcomes among cocaine-dependent patients. *Drug and Alcohol Dependence*. 2005;77(2):177-184.
187. Toumbourou JW, Hamilton M, U'Ren A, Stevens-Jones P, Storey G. Narcotics Anonymous participation and changes in substance use and social support. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2002;23(1):61-66.
188. Fiorentine R, Hillhouse MP. Drug treatment and 12-step program participation: the additive effects of integrated recovery activities. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2000;18(1):65-74.
189. Suzuki J, Dodds T. Clinician recommendation of 12-step meeting attendance and discussion regarding disclosure of buprenorphine use among patients in office-based opioid treatment. *Substance Abuse*. 2016;37(1):31-34.
190. Smyth BP, Barry J, Keenan E, Ducray K. Lapse and relapse following inpatient treatment of opiate dependence. *Irish Medical Journal*. 2010;103(6):176-179.
191. Gossop M, Stewart D, Browne N, Marsden J. Factors associated with abstinence, lapse or relapse to heroin use after residential treatment: protective effect of coping responses. *Addiction*. 2002;97(10):1259-1267.
192. Gossop M, Marsden J, Stewart D, Kidd T. The National Treatment Outcome research study (NTORS): 4-5 year follow-up results. *Addiction*. 2003;98(3):291-303.
193. Hser YI, Evans E, Huang D, Anglin DM. Relationship between drug treatment services, retention, and outcomes. *Psychiatric Services*. 2004;55(7):767-774.
194. Bale RN, Vanstone WW, Kuldau JM, Engelsing TMJ, Elashoff RM, Zarcone VP. Therapeutic Communities vs. Methadone-Maintenance—Prospective Controlled-Study of Narcotic Addiction Treatment—Design and One-Year Follow-Up. *Archives of General Psychiatry*. 1980;37(2):179-193.
195. Shorey RC, Stuart GL, Anderson S, Strong DR. Changes in Early Maladaptive Schemas After Residential Treatment for Substance Use. *Journal of Clinical Psychology*. 2013;69(9):912-922.
196. Brigham GS, Slesnick N, Winhusen TM, Lewis DF, Guo X, Somoza E. A randomized pilot clinical trial to evaluate the efficacy of Community Reinforcement and Family Training for Treatment Retention (CRAFT-T) for improving outcomes for patients completing opioid detoxification. *Drug and Alcohol Dependence*. 2014;138:240-243.
197. Stewart D, Gossop M, Marsden J. Reductions in non-fatal overdose after drug misuse treatment: results from the National Treatment Outcome Research Study (NTORS). *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2002;22(1):1-9.199.
198. Chen T, Masson CL, Sorensen JL, Greenberg B. Residential Treatment Modifications: Adjunctive Services to Accommodate Clients on Methadone. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 2009;35(2):91-94.
199. Greenberg B, Hall DH, Sorensen JL. Methadone maintenance therapy in residential therapeutic community settings: Challenges and promise. *Journal of Psychoactive Drugs*. 2007;39(3):203-210.
200. Sorensen JL, Andrews S, Delucchi KL, et al. Methadone patients in the therapeutic community: A test of equivalency. *Drug and Alcohol Dependence*. 2009;100(1-2):100-106.

201. Roozen HG, Boulogne JJ, van Tulder MW, van den Brink W, De Jong CAJ, Kerkhof A. A systematic review of the effectiveness of the community reinforcement approach in alcohol, cocaine and opioid addiction. *Drug and Alcohol Dependence*. 2004;74(1):1-13.
202. Volkow ND, Li TK. Science and society—Drug addiction: the neurobiology of behaviour gone awry. *Nature Reviews Neuroscience*. 2004;5(12):963-970.
203. Lund IO, Fitzsimons H, Tuten M, Chisolm MS, O'Grady KE, Jones HE. Comparing methadone and buprenorphine maintenance with methadone-assisted withdrawal for the treatment of opioid dependence during pregnancy: maternal and neonatal outcomes. *Substance Abuse and Rehabilitation*. 2012;3(Suppl 1):17-25.
204. McCarthy JJ, Leamon MH, Finnegan LP, Fassbender C. Opioid Dependence and Pregnancy: Minimizing Stress on the Fetal Brain. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016.
205. Jones HE, Martin PR, Heil SH, et al. Treatment of Opioid Dependent Pregnant Women: Clinical and Research Issues. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2008;35(3):245-259.
206. World Health Organization. Guidelines for the Identification and Management of Substance Use and Substance Use Disorders in Pregnancy. 2014. Geneva, Switzerland: WHO Press. *Guidelines for the Identification and Management of Substance Use and Substance Use Disorders in Pregnancy*. Geneva: World Health Organization Copyright (c) World Health Organization 2014.
207. Minozzi S, Amato L, Bellisario C, Ferri M, Davoli M. Maintenance agonist treatments for opiate-dependent pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(12):CD006318.
208. Zedler BK, Mann AL, Kim MM, et al. Buprenorphine compared with methadone to treat pregnant women with opioid use disorder: a systematic review and meta-analysis of safety in the mother, fetus and child. *Addiction*. 2016.
209. Noormohammadi A, Forinash A, Yancey A, Crannage E, Campbell K, Shyken J. Buprenorphine Versus Methadone for Opioid Dependence in Pregnancy. *Annals of Pharmacotherapy*. 2016;50(8):666-672.
210. Wong S, Ordean A, Kahan M. SOGC clinical practice guidelines: Substance use in pregnancy: no. 256, April 2011. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 2011;114(2):190-202.
211. ACOG Committee Opinion No. 524: Opioid abuse, dependence, and addiction in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 2012;119(5):1070-1076.
212. Dryden C, Young D, Hepburn M, Mactier H. Maternal methadone use in pregnancy: factors associated with the development of neonatal abstinence syndrome and implications for healthcare resources. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2009;116(5):665-671.
213. Lim S, Prasad MR, Samuels P, Gardner DK, Cordero L. High-dose methadone in pregnant women and its effect on duration of neonatal abstinence syndrome. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 200(1):70.e71-70.e75.
214. Jones HE, Johnson RE, Jasinski DR, et al. Buprenorphine versus methadone in the treatment of pregnant opioid-dependent patients: effects on the neonatal abstinence syndrome. *Drug and Alcohol Dependence*. 2005;79(1):1-10.
215. Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH, et al. Neonatal Abstinence Syndrome after Methadone or Buprenorphine Exposure. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(24):2320-2331.

216. Jumah NA. Rural, Pregnant, and Opioid Dependent: A Systematic Review. *Substance Abuse: Research and Treatment*. 2016;10(Suppl 1):35-41.
217. Dooley J, Gerber-Finn L, Antone I, et al. Buprenorphine-naloxone use in pregnancy for treatment of opioid dependence: Retrospective cohort study of 30 patients. *Canadian Family Physician*. 2016;62(4):e194-e200.
218. Wiegand SL, Stringer EM, Stuebe AM, Jones H, Seashore C, Thorp J. Buprenorphine and naloxone compared with methadone treatment in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 2015;125(2):363-368.
219. Lund IO, Fischer G, Welle-Strand GK, et al. A Comparison of Buprenorphine + Naloxone to Buprenorphine and Methadone in the Treatment of Opioid Dependence during Pregnancy: Maternal and Neonatal Outcomes. *Substance Abuse: Research and Treatment*. 2013;7:61-74.
220. Bogen DL, Perel JM, Helsel JC, et al. Pharmacologic Evidence to Support Clinical Decision Making for Peripartum Methadone Treatment. *Psychopharmacology*. 2013;225(2):441-451.
221. Terplan M. The obstetric and neonatal impact of maternal opioid detoxification in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014;210(4):375-376.
222. Dashe JS, Jackson GL, Olscher DA, Zane EH, Wendel GD, Jr. Opioid detoxification in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 1998;92(5):854-858.

