INESSS
LE SAVOIR PREND FORME

MAI 2021

GUIDES ET NORMES

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

Annexes complémentaires au rapport en soutien au guide d'usage optimal et à l'état des connaissances

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

Québec

Le présent document contient les annexes complémentaires aux rapports en soutien au guide d'usage optimal « Agonistes opioïdes oraux dans le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes– rapport en soutien » et « Efficacité et innocuité de la buprénorphine et de la méthadone dans le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes – Rapport de revue systématique ».

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

Ces annexes et le rapport final sont accessibles en ligne dans la section *Publications* de notre site *Web*.

Renseignements

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

2535, boulevard Laurier, 5e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
Téléphone : 418 643-1339
Télécopieur : 418 646-8349

2021, avenue Union, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
Téléphone : 514 873-2563
Télécopieur : 514 873-1369

inesss@inesss.qc.ca
www.inesss.qc.ca

Responsabilité

L'Institut rend accessibles les principales informations qui ont servi à la préparation du rapport en soutien du guide d'usage optimal des agonistes opioïdes dans le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes.

Ce document n'a pas fait l'objet d'une révision linguistique. Il ne reflète pas forcément les opinions des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

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

TABLE DES MATIÈRES

ANNEXE A 1
Stratégie de repérage d'information scientifique 1
ANNEXE B 3
Sélection des publications 3
ANNEXE C 4
Liste des publications exclues et raisons de l'exclusion 4
ANNEXE D 9
Évaluation de la qualité méthodologique 9
ANNEXE E 19
Liste et caractéristiques des documents retenus 19
Tableaux des caractéristiques des études primaires retenues dans la RS 28
ANNEXE F 145
Tableaux d'extractions des recommandations 145
ANNEXE G 221
Synthèse des données extraites des études primaires 221
ANNEXE H 282
Appréciation de la preuve scientifique pour la RS 282
ANNEXE I 298
Évaluation des lecteurs externes 298
ANNEXE J 318
Consultation des futurs utilisateurs 318
RÉFÉRENCES 328

LISTE DES TABLEAUX

Tableau A-1 Stratégie de repérage d'information dans les bases de données PubMed, Embase et EBM Reviews 1
Tableau A-2 Sites Web, registres d'essais cliniques, moteurs de recherche et autres bases de données 2
Tableau C-1 Liste des 24 GPC exclus parmi les 30 GPC complets évalués pour le GUO, et raison de leur exclusion 4
Tableau C-2 Liste des 113 documents exclus parmi les 179 documents retenus pour la revue systématique et raison de leur exclusion 4
Tableau D-1 Critères d'évaluation de la grille AGREE II 9
Tableau D-2 TUO : Résultats individuels de la qualité des 6 documents évalués avec la grille AGREE GRS (évaluateurs 1 [AP] et 2 [SG]) pour le GUO 10
Tableau D-3 Évaluation des études primaires avec la grille ASPC pour la revue systématique 11
Tableau D-4 Évaluation des revues systématiques : Grille R-AMSTAR détaillée 18
Tableau E-1 Tableaux des caractéristiques des publications avec recommandations 19

Tableau E-2 Liste des études primaires et revue systématique d'études primaires incluses dans la RS....22
Tableau E-3 Caractéristiques de Ahmadi, 2003....28
Tableau E-4 Caractéristiques de Ahmadi et Ahmadi, 2003....29
Tableau E-5 Caractéristiques de Ahmadi *et al.*, 2003a....31
Tableau E-6 Caractéristiques de Ahmadi *et al.*, 2004....32
Tableau E-7 Caractéristiques de Bakstad *et al.*, 2009....34
Tableau E-8 Caractéristiques de Bell *et al.*, 2009a....35
Tableau E-9 Caractéristiques de Brogly *et al.*, 2018....37
Tableau E-10 Caractéristiques de Burns *et al.*, 2015....39
Tableau E-11 Caractéristiques de Cameron *et al.*, 2006....41
Tableau E-12 Caractéristiques de Cornish *et al.*, 2010....42
Tableau E-13 Caractéristiques de Curcio *et al.*, 2011....45
Tableau E-14 Caractéristiques de Dupouy *et al.*, 2013....46
Tableau E-15 Caractéristiques de Ebner *et al.*, 2007....47
Tableau E-16 Caractéristiques de Eder *et al.*, 1998....49
Tableau E-17 Caractéristiques de Esmaeili *et al.*, 2014....50
Tableau E-18 Caractéristiques de Fazeli *et al.*, 2019....51
Tableau E-19 Caractéristiques de Fischer *et al.*, 1999....53
Tableau E-20 Caractéristiques de Fischer *et al.*, 2006....55
Tableau E-21 Caractéristiques de Gawronski *et al.*, 2014....57
Tableau E-22 Caractéristiques de Gerra *et al.*, 2004....59
Tableau E-23 Caractéristiques de Giacomuzzi *et al.*, 2006a....61
Tableau E-24 Caractéristiques de Giacomuzzi *et al.*, 2005....63
Tableau E-25 Caractéristiques de Giacomuzzi *et al.*, 2003....65
Tableau E-26 Caractéristiques de Hickman *et al.*, 2018....67
Tableau E-27 Caractéristiques de Hser *et al.*, 2016....70
Tableau E-28 Caractéristiques de Hser *et al.*, 2014....74
Tableau E-29 Caractéristiques de Johnson *et al.*, 2000....78
Tableau E-30 Caractéristiques de Johnson *et al.*, 1992....80
Tableau E-31 Caractéristiques de Jones *et al.*, 2005....82
Tableau E-32 Caractéristiques de Jones *et al.*, 2010....83
Tableau E-33 Caractéristiques de Kakko *et al.*, 2007....86
Tableau E-34 Caractéristiques de Kamien *et al.*, 2008....88
Tableau E-35 Caractéristiques de Kelty et Hulse, 2017....90
Tableau E-36 Caractéristiques de Kelty *et al.*, 2019....91
Tableau E-37 Caractéristiques de Kheradmand *et al.*, 2019....93
Tableau E-38 Caractéristiques de Kimber *et al.*, 2015....95
Tableau E-39 Caractéristiques de Lacroix *et al.*, 2011....97
Tableau E-40 Caractéristiques de Law *et al.*, 2017....98

Tableau E-41 Caractéristiques de Lemon *et al.*, 2018b 100
Tableau E-42 Caractéristiques de Ling *et al.*, 1996 102
Tableau E-43 Caractéristiques de Lofwall *et al.*, 2005 104
Tableau E-44 Caractéristiques de Lugoboni *et al.*, 2016 105
Tableau E-45 Caractéristiques de Maremmani *et al.*, 2011 107
Tableau E-46 Caractéristiques de Mattick *et al.*, 2003a 108
Tableau E-47 Caractéristiques de Metz *et al.*, 2015 110
Tableau E-48 Caractéristiques de Meyer *et al.*, 2015 112
Tableau E-49 Caractéristiques de Mücke *et al.*, 2017 113
Tableau E-50 Caractéristiques de Nechanska *et al.*, 2018 114
Tableau E-51 Caractéristiques de Neumann *et al.*, 2013 116
Tableau E-52 Caractéristiques de Norgaard *et al.,* 2015 118
Tableau E-53 Caractéristiques de Pani *et al.*, 2000 119
Tableau E-54 Caractéristiques de Perez *et al.*, 2019 121
Tableau E-55 Caractéristiques de Petitjean *et al.*, 2001 122
Tableau E-56 Caractéristiques de Pinto *et al.*, 2010 124
Tableau E-57 Caractéristiques de Ponizovsky et Grinshpoon, 2007 126
Tableau E-58 Caractéristiques de Pritham *et al.*, 2012 127
Tableau E-59 Caractéristiques de Proctor *et al.*, 2014 129
Tableau E-60 Caractéristiques de Schottenfeld *et al.,* 1997 131
Tableau E-61 Caractéristiques de Soyka *et al.*, 2008b 133
Tableau E-62 Caractéristiques de Strain *et al.*, 1994a 134
Tableau E-63 Caractéristiques de Strain *et al.*, 1994b 136
Tableau E-64 Caractéristiques de Strain *et al.*, 1996 137
Tableau E-65 Caractéristiques de Uehlinger *et al.*, 1998 139
Tableau E-66 Caractéristiques de Welle-Strand *et al.*, 2013 141
Tableau E-67 Caractéristiques de Wiegand *et al.*, 2015 142
Tableau F-1 Information sur le livrable, population, portée légale, groupe cible 145
Tableau F-2 Informations générales, définitions et méfaits 148
Tableau F-3 Cadre législatif 151
Tableau F-4 Manifestations cliniques (Symptômes et signes) 158
Tableau F-5 Évaluation clinique 160
Tableau F-6 Diagnostic ou conclusion clinique 164
Tableau F-7 Principes de traitement généraux 165
Tableau F-8 Partenariat avec le patient et pratique collaborative 173
Tableau F-9 Traitement pharmacologique 176
Tableau F-10 Surveillance de la thérapie médicamenteuse 188
Tableau F-11 Prévention : modalités pour sécuriser le traitement 192
Tableau F-12 Tests 201

Tableau F-13 Situations particulières....203
Tableau F-14 Comparaison des avantages et des désavantages entre la méthadone et la buprénorphine-naloxone ICRAS [Bruneau *et al.*, 2018] 215
Tableau F-15 Interactions potentielles communes de la méthadone [SAMHSA, 2020] 217
Tableau F-16 Critères de sevrage COWS 219
Tableau F-17 Critères de sevrage SOWS....220
Tableau G-1 Résultats des études primaires retenues dans la RS 221
Tableau H-1 Critères d'appréciation de la qualité de la preuve scientifique....282
Tableau H-2 Appréciation de la preuve pour l'efficacité de la buprénorphine en comparaison avec la méthadone 284
Tableau H-3 Appréciation de la preuve pour l'innocuité de la buprénorphine en comparaison avec la méthadone 295
Tableau I-1 Commentaires des lecteurs externes et réponse de l'équipe projet 298
Tableau J-1 Commentaires des futurs utilisateurs et réponse de l'équipe projet 318

LISTE DES FIGURES

Figure B-1 Diagramme de flux 3
Figure F-1 Protocole de soins primaires TCO PEER [Korownyk *et al.*, 2019]....207
Figure F-2 Algorithme de traitement ICRAS [Bruneau *et al.*, 2018] 208
Figure F-3 Tableau de sélection de traitement du SAMHSA [SAMHSA, 2020]....209
Figure F-4 Schéma d'induction – Buprénorphine-naloxone TCO PEER [Korownyk *et al.*, 2019] 211
Figure F-5 Critères symptomatiques du DSM-5 pour le diagnostic clinique des troubles liés à l'usage d'opioïdes (TLUO) [Bruneau *et al.*, 2018] 212
Figure F-6 Algorithme de conversion des principaux opioïdes [INSPQ, 2018]....213
Figure F-7 Algorithme de prise en charge de la douleur TIP 54 [SAMHSA, 2011]....214

ANNEXE A

Stratégie de repérage d'information scientifique

Tableau A-1 Stratégie de repérage d'information dans les bases de données PubMed, Embase et EBM Reviews

Bases de données bibliographiques

PubMed (NLM) **Date du repérage : février 2020** **Limites : -2020 (#17 : 2015-2020) ; anglais, français**	
#1	Buprenorphine[mh] OR Buprenorphine, Naloxone Drug Combination[mh]
#2	bunavail[tiab] OR buprenorphine[tiab] OR suboxone[tiab] OR zubsolv[tiab]
#3	#1 OR #2
#4	Heroin Dependence[mh] OR Opioid-Related Disorders[mh]
#5	((opiate*[tiab] OR heroin*[tiab] OR narco*[tiab] OR opioid*[tiab]) AND (abus*[tiab] OR addict*[tiab] OR dependen*[tiab] OR disorder*[tiab] OR misuse*[tiab])) OR ((opiate* OR opioid*[tiab]) AND agonist*[tiab])
#6	#4 OR #5
#7	Substance Withdrawal Syndrome[mh]
#8	detox*[tiab] OR maintenance[tiab] OR manag*[tiab] OR therap*[tiab] OR treat*[tiab] OR withdrawal[tiab]
#9	#7 OR #8
#10	Methadone[mh]
#11	methadone[tiab]
#12	#10 OR #11
#13	#3 AND #6 AND #9 AND #12
#14	Systematic Review[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab] OR search*[tiab] OR research*[tiab]))
#15	#3 AND #14
#16	Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guidelines as Topic[mh:noexp] OR Practice Guidelines as Topic[mh] OR Health Planning Guidelines[mh] OR Algorithms[mh] OR Clinical Conference[pt] OR Consensus[mh] OR Consensus Development Conference, NIH[pt] OR Consensus Development Conference[pt] OR Consensus Development Conferences, NIH as topic[mh] OR Consensus Development Conferences as Topic[mh] OR Critical Pathways[mh] OR Clinical Protocols[mh] OR guideline*[tiab] OR guide line*[tiab] OR guidance*[tiab] OR practical guide*[tiab] OR CPG[tiab] OR CPGs[tiab] OR algorithm*[tiab] OR committee opinion*[tiab] OR consensus[tiab]
#17	#3 AND #16
#18	#13 OR #15 OR #17
#19	Animals[mh:noexp] NOT (Humans[mh:noexp] AND Animals[mh:noexp])
#20	#18 NOT #19

Embase (Ovid) **Date du repérage : février 2020** **Limites : -2020 (#18 : 2015-2020) ; anglais, français**	
1	*Buprenorphine/ OR *Buprenorphine Plus Naloxone/
2	(bunavail OR buprenorphine OR suboxone OR zubsolv).ti,ab
3	1 OR 2
4	*Heroin Dependence/ OR *Opiate Addiction/
5	(((opiate* OR heroin* OR narco* OR opioid*) AND (abus* OR addict* OR dependen* OR disorder* OR misuse*)) OR ((opiate* OR opioid*) AND agonist*)).ti,ab
6	4 OR 5
7	*Detoxification/ OR *Drug Detoxification/ OR *Drug Withdrawal/ OR *Withdrawal Syndrome/
8	(detox* OR maintenance OR manag* OR therap* OR treat* OR withdrawal).ti,ab

9	*Opiate Agonist/dt
10	7 OR 8 OR 9
11	Methadone/ OR Methadone Plus Naloxone/ OR Methadone Treatment/
12	(methadone).ti,ab
13	11 OR 12
14	3 AND 6 AND 10 AND 13
15	Systematic Review/ OR "Systematic Review (Topic)"/ OR (systematic* ADJ3 (review* OR overview* OR search* OR research*)).ti,ab
16	3 AND 15
17	exp Practice Guideline/ OR Health Care Planning/ OR Consensus/ OR Consensus Development/ OR Clinical Pathway/ OR Clinical Protocol/ OR (guideline* OR guide line* OR guidance* OR practical guide* OR CPG OR CPGs OR algorithm* OR committee opinion* OR consensus).ti,ab
18	3 AND 17
19	14 OR 16 OR 18
20	"Conference Abstract".pt
21	19 NOT 20
22	Nonhuman/ NOT (Human/ AND Nonhuman/)
23	21 NOT 22

EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database **Date du repérage : février 2020** **Limites : -2020 ; anglais, français**	
1	(bunavail OR buprenorphine OR suboxone OR zubsolv).ti,ab

Tableau A-2 Sites Web, registres d'essais cliniques, moteurs de recherche et autres bases de données

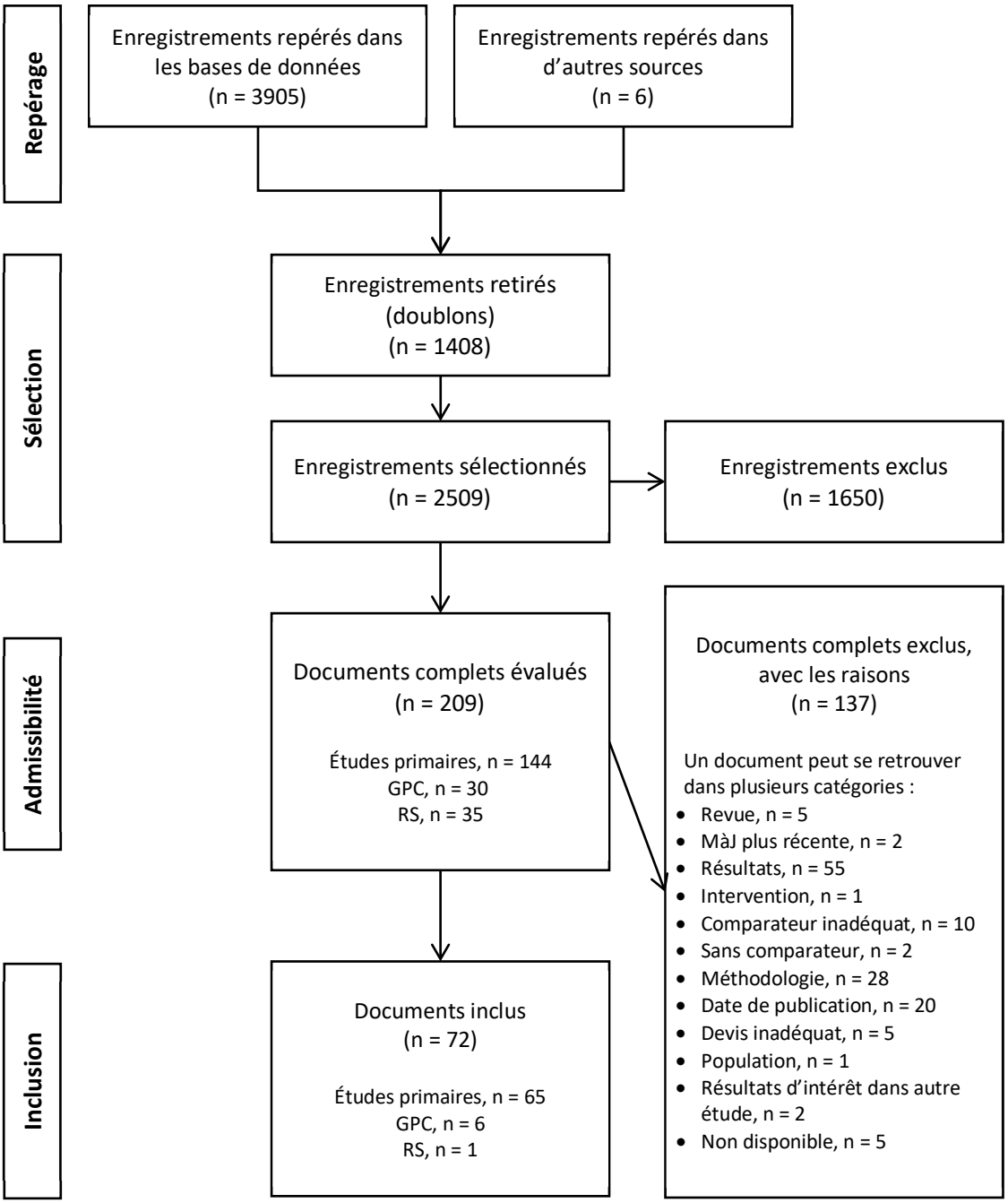
Date de la consultation : février 2020
Limites : -2020 ; anglais, français

- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (https://www.ahrq.gov/)
- Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) (https://www.cadth.ca/fr)
- Australian Clinical Practice Guidelines (NHMRC) (http://www.clinicalguidelines.gov.au/)
- BC Guidelines (http://bcguidelines.ca)
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) (https://kce.fgov.be/fr/home-fr)
- ClinicalTrials.gov (https://clinicaltrials.gov/)
- Guidelines International Network (G-I-N) (https://g-i-n.net/)
- Haute Autorité de Santé (HAS) (http://www.has-santé.fr)
- Health Quality Ontario (HQO) (http://www.hqontario.ca/accueil)
- Infobanque des guides de pratique clinique de l'AMC (https://jouleamc.ca/cpg/homepage)
- Institute for Clinical Evaluative Sciences (ICES) (http://www.ices.on.ca/)
- Institute of Health Economics (IHE) (http://ihe.ca/)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO) (https://apps.who.int/trialsearch/)
- International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) (http://www.inahta.org)
- National Vascular Disease Prevention Alliance (NVDPA) (https://www.cvdcheck.org.au/australian-absolute-cardiovascular-disease-risk-calculator)
- New Zealand Guidelines Group (NZGG) (http://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group)
- NHS National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (http://www.nice.org.uk)
- Organisation mondiale de la Santé (OMS) (https://www.who.int/publications/fr/)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (http://www.sign.ac.uk)

ANNEXE B

Sélection des publications

Figure B-1 Diagramme de flux



ANNEXE C

Liste des publications exclues et raisons de l'exclusion

Tableau C-1 Liste des 24 GPC exclus parmi les 30 GPC complets évalués pour le GUO, et raison de leur exclusion

Auteurs et années	Raisons de l'exclusion
[Atkinson *et al.*, 2019; Dunlap et Cifu, 2016; Maremmani *et al.*, 2016; Mauger *et al.*, 2014]	• Revue (n = 4 GPC)
[British Columbia Centre on Substance Use (BCCSU) et BC Ministry of Health, 2017]	• MàJ plus récente par l'ICRAS (n = 1 GPC)
[Dydyk *et al.*, 2020; Seval *et al.*, 2020; Fanucchi *et al.*, 2019; Herring *et al.*, 2019; Perry *et al.*, 2019; Brinksman, 2018; Carney *et al.*, 2018; Nissly et Levy, 2018; NSW Ministry of Health, 2018; Dematteis *et al.*, 2017; CSUP, 2016; Hämmig *et al.*, 2016; Sharma *et al.*, 2016; Wachman *et al.*, 2016; Gowing *et al.*, 2014; Kahan *et al.*, 2011; Saber-Tehrani *et al.*, 2011]	• Méthodologie (n = 17 GPC)
[Rausgaard *et al.*, 2020]	• Population (n = 1 GPC)
[Trogu, 2015]	• Non disponible (n = 1 GPC)

Tableau C-2 Liste des 113 documents exclus parmi les 179 documents retenus pour la revue systématique et raison de leur exclusion

Auteur, Année	Titre	Raison d'exclusion
Ahmadi *et al.*, 2003b	Treatment of intravenous buprenorphine dependence. A randomized open clinical trial	Document non disponible
Al-Gommer *et al.*, 2007	Sexual dysfunctions in male opiate users: A comparative study of heroin, methadone, and buprenorphine	Absence des résultats d'intérêt
Amato, 2010	Clinical experience with fortnightly buprenorphine/naloxone versus buprenorphine in Italy: Preliminary observational data in an office-based setting	Méthodologie inadéquate
Amato *et al.*, 2004	Effectiveness of interventions on opiate withdrawal treatment: An overview of systematic reviews	Date de publication
Amato *et al.*, 2005	An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies: Available evidence to inform clinical practice and research	Date de publication
Auriacombe *et al.*, 1999	Grossesse, avortement et accouchement dans une cohorte de sujets héroïnomanes en traitement de substitution (méthadone et buprénorphine) en Aquitaine	Absence des résultats d'intérêt
Bandstra, 2012	Maternal Opioid Treatment: Human Experimental Research (MOTHER) study: Maternal, fetal and neonatal outcomes from secondary analyses	Absence des résultats d'intérêt
Barnett *et al.*, 2001	A meta-analysis comparing buprenorphine to methadone for treatment of opiate dependence	Date de publication
Bell *et al.*, 2009b	Comparing overdose mortality associated with methadone and buprenorphine treatment	Absence des résultats d'intérêt
Bell *et al.*, 2004	A pilot study of buprenorphine-naloxone combination tablet (Suboxone1) in treatment of opioid dependence	Comparateur inadéquat
Bell *et al.*, 2008	Optimising the benefits of unobserved dose administration for stable opioid maintenance patients: Follow-up of a randomised trial	Absence des résultats d'intérêt
Bentzley *et al.*, 2015	Discontinuation of buprenorphine maintenance therapy: Perspectives and outcomes	Date de publication
Bickel *et al.*, 1987	A clinical trial of buprenorphine: I. Comparison with methadone in the detoxification of heroin addicts. II. Examination of its opioid blocking properties	Absence des résultats d'intérêt
Bickel *et al.*, 1988	A clinical trial of buprenorphine: Comparison with methadone in the detoxification of heroin addicts	Absence des résultats d'intérêt

Auteur, Année	Titre	Raison d'exclusion
Binder et Vavrinkova, 2008	Prospective randomised comparative study of the effect of buprenorphine, methadone and heroin on the course of pregnancy, birthweight of newborns, early postpartum adaptation and course of the neonatal abstinence syndrome (NAS) in women followed up in the outpatient department	Absence des résultats d'intérêt
Brandt *et al.*, 2015	Neonatal abstinence syndrome after intrauterine opioid exposure: Standards, cost-effectiveness of treatment and maternal rights	Absence des résultats d'intérêt
Breen *et al.*, 2003	Cessation of methadone maintenance treatment using buprenorphine: Transfer from methadone to buprenorphine and subsequent buprenorphine reductions	Absence des résultats d'intérêt
Brabäck *et al.*, 2017	Malmö Treatment Referral And Intervention Study—High 12-month retention rates in patients referred from syringe exchange to methadone or buprenorphine/ naloxone treatment	Comparateur inadéquat
Clausen *et al.*, 2008	Mortality prior to, during and after opioid maintenance treatment (OMT): A national prospective cross-registry study	Comparateur inadéquat
Coffa et Snyder, 2019	Opioid use disorder: Medical treatment options	Méthodologie inadéquate
Compton *et al.*, 2001	Pain intolerance in opioid-maintained former opiate addicts: Effect of long-acting maintenance agent	Absence des résultats d'intérêt
Compton *et al.*, 2012	Hyperalgesia in heroin dependent patients and the effects of opioid substitution therapy	Absence des résultats d'intérêt
Connock *et al.*, 2007	Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence: A systematic review and economic evaluation	Date de publication
Coyle *et al.*, 2012	Neonatal neurobehavior effects following buprenorphine versus methadone exposure	Résultats d'intérêt dans une autre étude retenue des mêmes auteurs
Cozzolino *et al.*, 2006	Buprenorphine treatment: A three-year prospective study in opioid-addicted patients of a public out-patient addiction center in Milan	Comparateur inadéquat
Crowley et Van Hout, 2017	Effectiveness of pharmacotherapies in increasing treatment retention and reducing opioid overdose death in individuals recently released from prison: A systematic review	Absence des résultats d'intérêt
Daitch *et al.*, 2014	Conversion from high-dose full-opioid agonists to sublingual buprenorphine reduces pain scores and improves quality of life for chronic pain patients	Comparateur inadéquat
Dalsbo *et al.*, 2010	Heroinassistert substitusjonsbehandling for personer med kronisk heroinavhengighet (*le rapport est en norvégien, avec un résumé en anglais*)	Date de publication et langue inadéquate
Dalton et Butt, 2019	Does the addition of naloxone in buprenorphine/naloxone affect retention in treatment in opioid replacement therapy?	Absence des résultats d'intérêt
Dennis *et al.*, 2015	The impact of chronic pain on opioid addiction treatment: A systematic review protocol	Date de publication
Digiusto *et al.*, 2005	Short-term outcomes of five heroin detoxification methods in the Australian NEPOD Project	Comparateur inadéquat
Dydyk *et al.*, 2020	Opioid use disorder	Méthodologie inadéquate
Eilender *et al.*, 2016	Treatment approaches for patients with opioid use disorder and chronic noncancer pain: A literature review	Absence des résultats d'intérêt
Evans *et al.*, 2019	Criminal justice outcomes over 5 years after randomization to buprenorphine-naloxone or methadone treatment for opioid use disorder	Document non disponible
Farre *et al.*, 2002	Retention rate and illicit opioid use during methadone maintenance interventions: A meta-analysis	Date de publication
Frank *et al.*, 2017	Patient outcomes in dose reduction or discontinuation of long-term opioid therapy: A systematic review	Absence des résultats d'intérêt
Fudala *et al.*, 1990	Outpatient comparison of buprenorphine and methadone maintenance. II. Effects on cocaine usage, retention time in study and missed clinic visits	Méthodologie inadéquate
Gaalema *et al.*, 2013	Time to initiation of treatment for neonatal abstinence syndrome in neonates exposed in utero to buprenorphine or methadone	Absence des résultats d'intérêt
Gahr *et al.*, 2017	Drug safety and adverse drug reaction reporting behavior related to outpatient opioid replacement therapy: Results from a survey among physicians	Méthodologie inadéquate
Giacomuzzi *et al.*, 2006b	Maintenance treatment of opioid dependence and patterns of non-prescribed drug use: Results of a 4-year trial	Document non disponible
Giacomuzzi *et al.*, 2009	Buprenorphine and methadone maintenance treatment - Sexual behaviour and dysfunction prevalence	Devis inapproprié
Gryczynski *et al.*, 2013	Retention in methadone and buprenorphine treatment among African Americans	Méthodologie inadéquate

Auteur, Année	Titre	Raison d'exclusion
Hall *et al.*, 2016	A cohort comparison of buprenorphine versus methadone treatment for neonatal abstinence syndrome	Absence des résultats d'intérêt
Herdener *et al.*, 2017	Changes in substance use in patients receiving opioid substitution therapy and resulting clinical challenges: A 17-year treatment case register analysis	Absence des résultats d'intérêt
Hill *et al.*, 2018	Comparing neurocognitive function in individuals receiving chronic methadone or buprenorphine for the treatment of opioid dependence: A systematic review.	Absence des résultats d'intérêt
Hser *et al.*, 2017	Distinctive trajectories of opioid use over an extended follow-up of patients in a multisite trial on buprenorphine + naloxone and methadone	Absence des résultats d'intérêt
Johnson *et al.*, 1995	Buprenorphine treatment of opioid dependence: Clinical trial of daily versus alternate-day dosing	Absence des résultats d'intérêt
Johnson *et al.*, 1989	Outpatient maintenance/detoxification comparison of methadone and buprenorphine	Méthodologie inadéquate
Johnson *et al.*, 1990	Outpatient comparison of buprenorphine and methadone maintenance. I. Effects on opiate use and self-reported adverse effects and withdrawal symptomatology	Document non disponible
Jones *et al.*, 2012	Nonserious adverse events in randomized trials with opioid-dependent pregnant women: Direct versus indirect measurement	Absence des résultats d'intérêt
Kakko *et al.*, 2008	Buprenorphine and methadone treatment of opiate dependence during pregnancy: Comparison of fetal growth and neonatal outcomes in two consecutive case series	Devis inapproprié
Lacroix *et al.*, 2004	Buprenorphine in pregnant opioid-dependent women: First results of a prospective study	Sans comparateur
Lagisetty *et al.*, 2017	Primary care models for treating opioid use disorders: What actually works? A systematic review	Absence des résultats d'intérêt
Lemon *et al.*, 2018a	Methadone versus buprenorphine for opioid use dependence and risk of neonatal abstinence syndrome	Résultats d'intérêt dans une autre étude retenue des mêmes auteurs
Ma *et al.*, 2019	Effects of medication-assisted treatment on mortality among opioids users: A systematic review and meta-analysis	Comparateur inadéquat
Maglione *et al.*, 2018	Effects of medication assisted treatment (MAT) for opioid use disorder on functional outcomes: A systematic review	Intervention et Comparateur inadéquat
Main et Kelly, 2016	Systematic literature review on buprenorphine/naloxone use in outpatient opioid dependence treatment	Sans comparateur
Mattick *et al.*, 2003b	Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence (Review)	Date de publication
Mattick *et al.*, 2004	Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence (Review)	Date de publication
Mattick *et al.*, 2008	Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence (Review)	Date de publication
Meader, 2010	A comparison of methadone, buprenorphine and alpha$_2$ adrenergic agonists for opioid detoxification: A mixed treatment comparison meta-analysis	Date de publication
Minozzi *et al.*, 2014a	Detoxification treatments for opiate dependent adolescents (Review)	Date de publication
Minozzi *et al.*, 2014b	Maintenance treatments for opiate-dependent adolescents (Review)	Date de publication
Minozzi *et al.*, 2013	Maintenance agonist treatments for opiate-dependent pregnant women (Review)	Date de publication
Minozzi *et al.*, 2008	Maintenance agonist treatments for opiate dependent pregnant women (Review)	Date de publication
Mosdol *et al.*, 2017	Alternative opioid agonists in the treatment of opioid dependence: A systematic review	Absence des résultats d'intérêt
Murnion *et al.*, 2020	Acute experimental pain responses in methadone- and buprenorphine/naloxone-maintained patients administered additional opioid or gabapentin: A double-blind crossover pilot study	Comparateur inadéquat
Noormohammadi *et al.*, 2016	Buprenorphine versus methadone for opioid dependence in pregnancy	Absence des résultats d'intérêt
Nosyk *et al.*, 2015	Short term health-related quality of life improvement during opioid agonist treatment	Comparateur inadéquat
O'Connor *et al.*, 1998	A randomized trial of buprenorphine maintenance for heroin dependence in a primary care clinic for substance users versus a methadone clinic	Absence des résultats d'intérêt
Perry *et al.*, 2014	Interventions for female drug-using offenders (Review)	Date de publication
Perry *et al.*, 2015a	Pharmacological interventions for drug-using offenders (Review)	Date de publication

Auteur, Année	Titre	Raison d'exclusion
Perry *et al.*, 2015b	Interventions for female drug-using offenders (Review)	Date de publication
Peters et Soyka, 2019	Interrelationship of opioid dependence, impaired impulse control, and depressive symptoms: An open-label cross-sectional study of patients in maintenance therapy	Absence des résultats d'intérêt
Pinto *et al.*, 2008	A pilot study for a randomized controlled and patient preference trial of buprenorphine versus methadone maintenance treatment in the management of opiate dependent patients	L'étude plus récente a été conservée
Pjrek *et al.*, 2012	Actigraphic measurements in opioid detoxification with methadone or buprenorphine	Absence des résultats d'intérêt
Potter *et al.*, 2013	Buprenorphine/naloxone and methadone maintenance treatment outcomes for opioid analgesic, heroin, and combined users: Findings from starting treatment with agonist replacement therapies (START)	Absence des résultats d'intérêt
Proctor *et al.*, 2019	Medication treatment with methadone or buprenorphine: Differential reasons for premature discharge	Absence des résultats d'intérêt
Rapeli *et al.*, 2007	Methadone vs. buprenorphine/naloxone during early opioid substitution treatment: A naturalistic comparison of cognitive performance relative to healthy controls	Absence des résultats d'intérêt
Rausgaard *et al.*, 2020	Management and monitoring of opioid use in pregnancy	Devis inapproprié
Reed *et al.*, 2007	Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opiate withdrawal: Possible advantages of buprenorphine for the treatment of opiate-benzodiazepine codependent patients?	Absence des résultats d'intérêt
Salisbury-Afshar, 2015	Buprenorphine maintenance vs. methadone maintenance or placebo for opioid use disorder	Méthodologie inadéquate
Saxon *et al.*, 2013	Buprenorphine/naloxone and methadone effects on laboratory indices of liver health: A randomized trial	Absence des résultats d'intérêt
Schindler *et al.*, 2003	Neonatal outcome following buprenorphine maintenance during conception and throughout pregnancy	Devis inapproprié
Schottenfeld *et al.*, 2005	Methadone versus buprenorphine with contingency management or performance feedback for cocaine and opioid dependence	Absence des résultats d'intérêt
Schottenfeld *et al.*, 2000	Thrice-weekly versus daily buprenorphine maintenance	Absence des résultats d'intérêt
Seifert *et al.*, 2002	Detoxification of opiate addicts with multiple drug abuse: A comparison of buprenorphine vs. methadone	Absence des résultats d'intérêt
Simoens *et al.*, 2005	The effectiveness of community maintenance with methadone or buprenorphine for treating opiate dependence	Date de publication
Socias *et al.*, 2018	The OPTIMA study, buprenorphine/naloxone and methadone models of care for the treatment of prescription opioid use disorder: Study design and rationale	Absence des résultats d'intérêt
Soyka *et al.*, 2006	One-year mortality rates of patients receiving methadone and buprenorphine maintenance therapy: A nationally representative cohort study in 2694 patients	Absence des résultats d'intérêt
Soyka *et al.*, 2008a	Cognitive functioning during methadone and buprenorphine treatment: Results of a randomized clinical trial	Absence des résultats d'intérêt
Soyka *et al.*, 2011a	A comparison of cognitive function in patients under maintenance treatment with heroin, methadone, or buprenorphine and healthy controls: An open pilot study	Absence des résultats d'intérêt
Soyka *et al.*, 2017	Six-year outcome of opioid maintenance treatment in heroin-dependent patients: Results from a naturalistic study in a nationally representative sample	Absence des résultats d'intérêt
Soyka *et al.*, 2011b	Six-year mortality rates of patients in methadone and buprenorphine maintenance therapy: Results from a nationally representative cohort study	Absence des résultats d'intérêt
Soyka *et al.*, 2012	Criminal behavior in opioid-dependent patients before and during maintenance therapy: 6-year follow-up of a nationally representative cohort sample	Absence des résultats d'intérêt
Steer *et al.*, 2019	The impact of opiate substitution treatment on mortality risk in drug addicts: A natural experiment study	Devis inapproprié
Strang *et al.*, 2017	Randomised comparison of a novel buprenorphine oral lyophilisate versus existing buprenorphine sublingual tablets in opioid-dependent patients: A first-in-patient phase ii randomised open label safety study	Absence des résultats d'intérêt
Tanner *et al.*, 2011	Comparing methadone and Suboxone in applied treatment settings: The experiences of maintenance patients in Lanarkshire	Absence des résultats d'intérêt
Thirion *et al.*, 2000	Traitements de substitution de la dépendance aux opiacés dans les centres de soins : le programme OPPIDUM des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance.	Absence des résultats d'intérêt
Timko *et al.*, 2016	Retention in medication-assisted treatment for opiate dependence: A systematic review	Méthodologie inadéquate

Auteur, Année	Titre	Raison d'exclusion
Tolia *et al.*, 2018	Antenatal methadone vs buprenorphine exposure and length of hospital stay in infants admitted to the intensive care unit with neonatal abstinence syndrome	Absence des résultats d'intérêt
Tsui *et al.*, 2018	Utilization of buprenorphine and methadone among opioid users who inject drugs	Absence des résultats d'intérêt
Tsui *et al.*, 2016	Chronic pain, craving, and illicit opioid use among patients receiving opioid agonist therapy	Absence des résultats d'intérêt
Unger *et al.*, 2011	Randomized controlled trials in pregnancy: Scientific and ethical aspects exposure to different opioid medications during pregnancy in an intra-individual comparison	Méthodologie inadéquate
Wild *et al.*, 2017	Canadian harm reduction policies: A comparative content analysis of provincial and territorial documents, 2000–2015	Absence des résultats d'intérêt
Wittchen *et al.*, 2008	Feasibility and outcome of substitution treatment of heroin-dependent patients in specialized substitution centers and primary care facilities in Germany: A naturalistic study in 2694 patients	Absence des résultats d'intérêt
Wittchen *et al.*, 2005	Buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence: Methods and design of the COBRA study	Absence des résultats d'intérêt
Wright *et al.*, 2011	Comparison of methadone and buprenorphine for opiate detoxification (LEEDS trial): A randomised controlled trial	Absence des résultats d'intérêt

ANNEXE D

Évaluation de la qualité méthodologique

Tableau D-1 Critères d'évaluation de la grille AGREE II

Critères d'évaluation
1. Le ou les objectifs de la RPC sont décrits explicitement.
Processus d'élaboration des recommandations **1. *Évaluer la qualité globale des méthodes de développement des lignes directrices***
Les parties prenantes appropriées ont-elles été impliquées dans le développement de ce guide ?
La base de preuve a-t-elle été développée de façon systématique ?
Les recommandations sont-elles cohérentes avec la littérature ?
Style de présentation ***2. Évaluer la qualité globale de la présentation des lignes directrices***
Le guide est-il bien organisé ?
Les recommandations sont-elles faciles à trouver ?
Intégralité de l'information rapportée ***3. Évaluer si l'information rapportée est complète***
Le processus de développement du guide est-il transparent et reproductible ?
L'information nécessaire à la prise de décision est-elle complète ?
Validité clinique ***4. Évaluer la qualité globale des recommandations du guide***
Les recommandations sont-elles valables, d'un point de vue clinique ?
Les recommandations sont-elles appropriées pour les patients visés ?
Total (/28 points)
Évaluation globale
1. Évaluer la qualité générale du guide de pratique clinique
2. Recommandation de l'utilisation du guide pour la pratique
3. Recommandation de l'utilisation du guide dans mes décisions professionnelles

Tableau D-2 TUO : Résultats individuels de la qualité des 6 documents évalués avec la grille AGREE GRS (évaluateurs 1 [AP] et 2 [SG]) pour le GUO

Critères d'évaluation	ICRAS, 2018		SAMHSA, 2020		ASAM, 2015		Wright, 2016		Farmer, 2015		PEER, 2019	
	1	2	1	1	2	1	2	1	2	2	1	2
Processus d'élaboration des recommandations **1. *Évaluer la qualité globale des méthodes de développement des lignes directrices***	7	7	4	5	4	4	6	4	4	4	7	7
Style de présentation ***2. Évaluer la qualité globale de la présentation des lignes directrices***	7	7	6	4	3	4	7	6	5	4	7	7
Intégralité de l'information rapportée ***3. Évaluer si l'information rapportée est complète***	7	7	4	1	3	4	7	4	3	6	7	7
Validité clinique ***4. Évaluer la qualité globale des recommandations du guide***	7	7	6	6	6	6	7	4	4	4	7	7
Total (/28 points)	**28**	**28**	**20**	**16**	**16**	**18**	**27**	**18**	**16**	**18**	**28**	**28**
Évaluation globale												
1. Évaluer la qualité générale du guide de pratique clinique	7	7	4	6	4	5	7	5	3	4	7	7
2. Recommandation de l'utilisation du guide pour la pratique	7	7	7	6	5	5	7	4	7	4	7	7
3. Recommandation de l'utilisation du guide dans mes décisions professionnelles	7	7	7	6	4	5	7	5	7	4	7	7

Tableau D-3 Évaluation des études primaires avec la grille ASPC pour la revue systématique

Auteurs (Année)	Ahmadi (2003)		Ahmadi *et al* (2003a)		Ahmadi *et al* (2003b)		Ahmadi *et al* (2004)		Bell *et al* (2009a)		Brogly *et al* (2018)		Burns *et al* (2015)		Cameron *et al* (2006)	
Plan d'étude	**ECRA**		**ECRA**		**ECRA**		**ECRA**		**Cohorte**		**Cohorte**		**Cohorte**		**ECRA**	
Évaluateurs	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**
2. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	F	F	M	M
3. Justesse du contrôle du biais de sélection	F	F	F	F	F	F	F	F	M	M	Fa	Fa	Fa	Fa	F	F
4. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	Fa	M	Fa	M	Fa	M	Fa	M	M	M	M	M	Fa	Fa	Fa	Fa
5. Justesse du contrôle du biais d'information	F	M	Fa	M	M	M	Fa	M	M	M	Fa	M	Fa	Fa	M	M
6. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	M	F	M	M	M	M	M	M	F	M	M	M	M	M	Fa	Fa
7. Justesse de la conservation et du suivi	Fa	Fa	Fa	N/A	Fa	N/A	Fa	N/A	Fa	Fa	Fa	M	Fa	N/A	Fa	N/A
8. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	F	Fa	M	M	M	M	F	M	M	M	M	Fa	M	M	M	Fa
9. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	F	M	M	M	M	M	F	M	Fa	Fa	Fa	Fa	M	Fa	M	M
10. Justesse de la conduite éthique	Fa	Fa	Fa	Fa	Fa	Fa	Fa	Fa	F	F	Fa	Fa	F	F	F	F
11. Justesse et interprétation des tests statistiques	F	F	F	F	M	F	M	F	M	M	M	M	M	M	Fa	Fa
12. Puissance et taille de l'échantillon	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	M	Fa	Fa
Qualité de l'étude	Fa	Fa	Fa	Fa	Fa	Fa	Fa	Fa	Mo	Mo	Fa	Fa	Mo	Fa	Fa	Fa
Évaluation de la qualité méthodologique	**Faible**		**Faible**		**Faible**		**Faible**		**Moyenne**		**Moyenne**		**Moyenne**		**Faible**	

Tableau D-3 Évaluation des études primaires avec la grille ASPC pour la revue systématique (suite)

Auteurs (Année)	Cornish *et al* (2010)		Curcio *et al* (2011)		Dupouy *et al* (2013)		Ebner *et al* (2007)		Eder *et al* (1998)		Esmaeili *et al* (2014)		Fazeli *et al* (2019)		Fischer *et al* (1999)		Fischer *et al* (2006)		Gawronski *et al* (2014)	
Plan d'étude	**Cohorte**		**Cohorte**		**Cohorte**		**Cohorte**		**ECRA**		**ECRNA**		**Cohorte**		**ECRA**		**ECRA**		**Cohorte**	
Évaluateurs	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**
2. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	M	M	F	F	M	M	M	M	M	M	F	F	F	M	M	M	M	M	M	M
3. Justesse du contrôle du biais de sélection	M	M	M	M	M	M	Fa	Fa	F	F	M	M	M	M	F	F	F	F	M	M
4. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	M	M	Fa	Fa	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
5. Justesse du contrôle du biais d'information	M	M	M	M	M	M	Fa	Fa	M	M	M	M	Fa	Fa	M	M	F	F	Fa	Fa
6. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	F	F	M	M	M	M	M	F	M	M	F	F	M	M	M	M	M	M	M	F
7. Justesse de la conservation et du suivi	F	F	M	M	Fa	M	F	F	Fa	M	Fa	Fa	F	F	Fa	N/A	Fa	F	F	F
8. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	M	Fa	Fa	M	M	Fa	Fa	Fa	M	M	M	M	M	M	F	F	F	F	M	M
9. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	M	Fa	Fa	Fa	Fa		Fa	Fa	M	M	Fa	Fa	Fa	Fa	M	F	F	F	Fa	Fa
10. Justesse de la conduite éthique	Fa	Fa	Fa	Fa	F	F	F	F	Fa	Fa	F	F	Fa	Fa	F	F	F	F	Fa	F
11. Justesse et interprétation des tests statistiques	F	F	M	Fa	M	M	F	F	M	M	M	M	Fa	Fa	M	M	M	M	F	F
12. Puissance et taille de l'échantillon	F	F	F	F	M	M	F	F	F	M	F	F	F	Fa	F	F	F	F	F	F
Qualité de l'étude	Mo	Mo	Fa	Fa	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Fa	Fa	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo
Évaluation de la qualité méthodologique	**Moyenne**		**Faible**		**Moyenne**		**Moyenne**		**Moyenne**		**Moyenne**		**Faible**		**Moyenne**		**Moyenne**		**Moyenne**	

Tableau D-3 Évaluation des études primaires avec la grille ASPC pour la revue systématique (suite)

Auteurs (Année)	Gerra *et al* (2004)		Giacomuzzi *et al* (2006)		Giacomuzzi *et al* (2005)		Giacomuzzi *et al* (2003)		Hickman *et al* (2018)		Hser *et al* (2016)		Hser *et al* (2014)		Johnson *et al* (2000)		Johnson *et al* (1992)	
Plan d'étude	**Cohorte**		**ECRA**		**Cohorte**		**Cohorte**		**Cohorte**		**Cohorte**		**ECRA**		**ECRA**		**ECRA**	
Évaluateurs	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**
2. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	M	M	M	M	M	M	M	M	F	F	F	F	F	F	M	M	M	M
3. Justesse du contrôle du biais de sélection	M	M	F	F	M	M	M	M	M	M	F	F	F	F	F	F	F	F
4. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	F	F	F	F	M	M	M	M
5. Justesse du contrôle du biais d'information	M	M	M	M	M	Fa	M	M	M	M	M	M	M	F	F	F	F	F
6. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	M	M	F	F	M	F	F	F	M	M	M	M	F	F	M	M	M	M
7. Justesse de la conservation et du suivi	Fa	N/A	F	F	Fa	Fa	M	M	F	F	Fa	N/A	Fa	N/A	Fa	N/A	Fa	N/A
8. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	F	F	F	F	M	M	M
9. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	Fa	Fa	M	M	Fa	Fa	Fa	Fa	Fa	Fa	F	F	F	F	F	F	M	F
10. Justesse de la conduite éthique	Fa	Fa	Fa	F	Fa	F	F	F	Fa	Fa	F	F	Fa	Fa	Fa	Fa	F	Fa
11. Justesse et interprétation des tests statistiques	M	M	M	M	M	M	M	M	F	F	F	F	F	F	M	M	M	M
12. Puissance et taille de l'échantillon	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
Qualité de l'étude	Fa	Fa	Mo	Mo	Fa	Fa	Mo	Mo	Mo	Mo	E	E	E	E	Mo	Mo	Mo	Mo
Évaluation de la qualité méthodologique	**Faible**		**Moyenne**		**Faible**		**Moyenne**		**Moyenne**		**Élevé**		**Élevé**		**Moyenne**		**Moyenne**	

Tableau D-3 Évaluation des études primaires avec la grille ASPC pour la revue systématique (suite)

Auteurs (Année)	Jones *et al* (2005)		Jones *et al* (2010)		Kakko *et al* (2007)		Kamien *et al* (2008)		Kelty et Hulse (2017)		Kelty *et al* (2019)		Kheradmand *et al* (2019)		Kimber *et al* (2015)		Lacroix *et al* (2011)	
Plan d'étude	**ECRA**		**ECRA**		**ECRA**		**ECRA**		**Cohorte**		**Cohorte**		**ECRA**		**Cohorte**		**Cohorte**	
Évaluateurs	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**
2. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	M	M	F	F	M	M	F	M	M	M	F	M	M	M	M	M	F	F
3. Justesse du contrôle du biais de sélection	M	Fa	F	F	F	F	F	F	Fa	Fa	Fa	Fa	F	F	Fa	Fa	M	M
4. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	F	F	M	M	M	M	F	F	Fa	Fa	Fa	Fa	M	M	M	M	Fa	Fa
5. Justesse du contrôle du biais d'information	Fa	F	F	F	F	F	F	F	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
6. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	M	F	M	M	F	F	F	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
7. Justesse de la conservation et du suivi	Fa	Fa	Fa	M	Fa	N/A	Fa	N/A	M	M	M	M	M	M	F	F	F	F
8. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	F	F	M	M	M	F	F	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
9. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	Fa	M	F	F	F	F	F	F	Fa	Fa	Fa	Fa	M	M	Fa	Fa	Fa	Fa
10. Justesse de la conduite éthique	Fa	F	Fa	Fa	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	Fa	Fa
11. Justesse et interprétation des tests statistiques	F	F	M	M	M	M	F	F	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
12. Puissance et taille de l'échantillon	F	M	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
Qualité de l'étude	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	E	E	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo
Évaluation de la qualité méthodologique	**Moyenne**		**Moyenne**		**Moyenne**		**Élevé**		**Moyenne**		**Moyenne**		**Moyenne**		**Moyenne**		**Moyenne**	

Tableau D-3 Évaluation des études primaires avec la grille ASPC pour la revue systématique (suite)

Auteurs (Année)	Law *et al* (2017)		Lemon *et al* (2018b)		Ling *et al* (1996)		Lofwall *et al* (2005)		Lugoboni *et al* (2016)		Maremmani *et al* (2011)		Mattick *et al* (2003a)		Metz *et al* (2015)		Meyer *et al* (2015)		Mücke *et al* (2017)	
Plan d'étude	**ECRA**		**Cohorte**		**ECRA**		**ECRA**		**Cohorte**		**Cohorte**		**ECRA**		**Cohorte**		**Cohorte**		**Cohorte**	
Évaluateurs	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**
2. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	M	M	M	M	M	M	M	M	F	F	F	F	F	F	M	M	Fa	M	M	M
3. Justesse du contrôle du biais de sélection	M	F	M	M	F	F	F	F	Fa	Fa	Fa	Fa	F	F	M	M	Fa	Fa	Fa	Fa
4. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	M	M	F	M	M	M	M	Fa	M	M	Fa	Fa	F	F	F	F	M	M	M	M
5. Justesse du contrôle du biais d'information	F	F	Fa	Fa	F	F	F	F	Fa	Fa	Fa	Fa	F	F	Fa	Fa	Fa	Fa	Fa	Fa
6. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	F	M	M	M	M	M	M	M	F	F	F	F	M	F	M	F	M	M	M	M
7. Justesse de la conservation et du suivi	Fa	Fa	F	F	Fa	Fa	Fa	Fa	M	M	M	F	Fa	Fa	F	F	F	F	F	F
8. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	F	F	Fa	Fa	F	F	F	M	Fa	Fa	M	M	F	F	F	M	F	Fa	Fa	Fa
9. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	F	F	Fa	Fa	F	F	F	F	Fa	Fa	M	Fa	F	F	Fa	Fa	Fa	Fa	Fa	Fa
10. Justesse de la conduite éthique	F	F	F	F	F	F	Fa	Fa	F	F	Fa	Fa	F	F	F	F	F	F	Fa	Fa
11. Justesse et interprétation des tests statistiques	M	M	M	M	M	M	M	M	F	F	M	M	M	M	F	F	M	M	F	M
12. Puissance et taille de l'échantillon	F	F	F	F	F	F	F	M	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
Qualité de l'étude	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Fa	Fa	E	E	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo
Évaluation de la qualité méthodologique	**Moyenne**		**Moyenne**		**Moyenne**		**Moyenne**		**Moyenne**		**Faible**		**Élevé**		**Moyenne**		**Moyenne**		**Moyenne**	

Tableau D-3 Évaluation des études primaires avec la grille ASPC pour la revue systématique (suite)

Auteurs (Année)	Nechanska *et al* (2018)		Neumann *et al* (2013)		Norgaard *et al* (2015)		Pani *et al* (2000)		Perez *et al* (2019)		Petitjean *et al* (2001)		Pinto *et al* (2010)		Ponizovsky et Grinshpoon (2007)		Pritham *et al* (2012)		Proctor *et al* (2014)	
Plan d'étude	**Cohorte**		**ECRA**		**Cohorte**		**ECRA**		**Cohorte**		**ECRA**		**Cohorte**		**ECRA**		**Cohorte**		**Cohorte**	
Évaluateurs	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**
2. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	F	F	M	M	F	F	F	F	M	M	F	F	F	F	F	F	M	M	F	F
3. Justesse du contrôle du biais de sélection	Fa	Fa	F	F	Fa	Fa	F	F	Fa	M	F	F	M	F	Fa	Fa	M	M	Fa	Fa
4. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	F	M	M	M	M	M	M	M	Fa	Fa	M	M	M	M	Fa	Fa	M	M	M	M
5. Justesse du contrôle du biais d'information	Fa	Fa	Fa	Fa	Fa	Fa	F	F	Fa	Fa	M	F	M	M	Fa	Fa	Fa	Fa	Fa	Fa
6. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	F	M	M	M	M
7. Justesse de la conservation et du suivi	F	F	Fa	Fa	F	F	Fa	Fa	Fa	Fa	Fa	Fa	Fa	Fa	Fa	Fa	F	F	Fa	Fa
8. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	M	M	F	M	Fa	F	M	M	M	Fa	M	M	Fa	M	M	M	Fa	F	M	M
9. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	Fa	Fa	F	F	M	F	F	F	Fa	Fa	M	F	Fa	Fa	M	M	M	F	Fa	Fa
10. Justesse de la conduite éthique	F	F	Fa	Fa	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	Fa	Fa	Fa	Fa	Fa	Fa
11. Justesse et interprétation des tests statistiques	F	M	M	F	F	F	F	F	M	M	M	M	F	F	M	M	F	M	M	M
12. Puissance et taille de l'échantillon	F	Fa	F	M	F	F	F	F	F	M	F	M	F	F	F	M	F	F	F	F
Qualité de l'étude	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Fa	Fa	Mo	Mo	Mo	Mo	Fa	Fa	Mo	Mo	Fa	Fa
Évaluation de la qualité méthodologique	**Moyenne**		**Moyenne**		**Moyenne**		**Moyenne**		**Faible**		**Moyenne**		**Moyenne**		**Faible**		**Moyenne**		**Faible**	

Tableau D-3 Évaluation des études primaires avec la grille ASPC pour la revue systématique (suite)

Auteurs (Année)	Schottenfeld *et al* (1997)		Sokya et al (2008)		Strain *et al* (1994a)		Strain *et al* (1994b)		Strain *et al* (1996)		Uehlinger *et al* (1998)		Welle-Strand *et al* (2013)		Wiegand *et al* (2015)	
Plan d'étude	**ECRA**		**ECRA**		**ECRA**		**ECRA**		**ECRA**		**ECRA**		**Cohorte**		**Cohorte**	
Évaluateurs	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**	**#1**	**#2**
2. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	F	F	F	F	M	M	M	M	M	M	F	F	F	F	M	M
3. Justesse du contrôle du biais de sélection	F	F	Fa	M	F	F	F	F	F	F	M	M	M	M	M	M
4. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	Fa	Fa	M	M	Fa	Fa
5. Justesse du contrôle du biais d'information	F	F	M	M	F	F	F	F	F	F	Fa	Fa	M	M	Fa	Fa
6. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	F	F	F
7. Justesse de la conservation et du suivi	Fa	Fa	Fa	Fa	Fa	Fa	Fa	Fa	Fa	Fa	M	Fa	Fa	Fa	F	F
8. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	M	M	M	M	F	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
9. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	F	F	M	M	F	F	M	F	M	F	Fa	M	M	M	Fa	Fa
10. Justesse de la conduite éthique	F	F	F	F	Fa	Fa	Fa	Fa	Fa	Fa	Fa	Fa	F	F	Fa	Fa
11. Justesse et interprétation des tests statistiques	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	Fa	Fa	F	F	M	M
12. Puissance et taille de l'échantillon	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	M	F	F
Qualité de l'étude	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Fa	Fa	Mo	Mo	Mo	Mo
Évaluation de la qualité méthodologique	**Moyenne**		**Moyenne**		**Moyenne**		**Moyenne**		**Moyenne**		**Faible**		**Moyenne**		**Moyenne**	

Tableau D-4 Évaluation des revues systématiques : Grille R-AMSTAR détaillée

	Zedler *et al.*, 2016	
Évaluateurs	**1**	**2**
1. Un plan de recherche établi a priori est-il fourni?	3	3
2. La sélection des études et l'extraction des données ont-ils été confiés à au moins deux personnes?	3	3
3. La recherche documentaire était-elle exhaustive?	4	4
4. La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion?	3	4
5. Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie?	3	3
6. Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées?	4	4
7. La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée?	4	4
8. La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions?	2	2
9. Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées?	4	4
10. La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée?	4	4
11. Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés?	3	2
Total (max. 44)	37	37
Pourcentage moyen	**84,0 %**	
Évaluation de la qualité méthodologique	**Élevée**	

ANNEXE E

Liste et caractéristiques des documents retenus

Tableau E-1 Tableaux des caractéristiques des publications avec recommandations

Type	Guide de pratique clinique
Organisme	Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances (ICRAS)
Auteurs	Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, Poulin G, Selby P, Fischer B, Wild TC, Wood E.
Pays	Canada
Titre	Lignes directrices nationales l'Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances sur la prise en charge clinique du trouble lié à l'usage d'opioïdes
Année	2018
Objectif	Le but est d'améliorer la qualité des soins et de s'aligner sur les intérêts des patients; traiter de la gestion pratique des patients présentant un cholestérol sanguin élevé et des troubles apparentés; d'offrir une prestation de soins cardiovasculaires de qualité et raccourcir les recommandations tout en améliorant la "convivialité".
Période de la recherche documentaire	Mai 1980 à juillet 2017
Sources d'information	Banques de données MEDLINE (via PubMed), Embase, la bibliothèque Cochrane, l'Agence pour la recherche en santé et la qualité de la santé et dans d'autres bases de données sélectionnées en rapport avec guide de pratique.
Conflit d'intérêts	Divulgués à https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/CIR.0000000000000624

Type	Guide de pratique clinique
Organisme	Le groupe PEER (Patients, Experience, Evidence, Research)
Auteurs	Korownyk C, Perry D, Ton J, Kolber MR, Garrison S, Thomas B, et al.
Pays	Canada
Titre	Prise en charge du trouble de consommation d'opioïdes en première ligne – Lignes directrices simplifiées de PEER
Année	2019
Objectif	Utiliser les meilleures données probantes et les meilleurs principes de prise de décision partagée et éclairée à notre disposition pour élaborer des lignes directrices de pratique clinique visant une approche simplifiée de prise en charge du trouble de consommation d'opioïdes (TCO) en première ligne.
Période de la recherche documentaire	RS 5 à 10 dernières années jusqu'à juin 2018 https://www.cfp.ca/content/65/5/e194
Sources d'information	MEDLINE, Cochrane Library, Google
Conflit d'intérêts	Oui, note de fin d'article réfère à : https://www.cfp.ca/content/cfp/suppl/2019/06/21/65.5.e194.DC1/Conflict_of_Interest_Table.pdf

Type	Guide de pratique clinique
Organisme	American Society of Addiction Medicine (ASAM)
Auteurs	Kampman K (Chair, Treatment Research Institute Technical Team Members), Jarvis M (Chair, ASAM Quality Improvement Council)
Pays	États-Unis
Titre	The ASAM National Practice Guideline for the use of medications in the treatment of addiction involving opioid use
Année	2015
Objectif	Ce « Guide de pratique » a été élaboré pour aider à l'évaluation et au traitement des troubles liés à l'usage des opioïdes, et dans l'espoir qu'en utilisant cet outil, davantage de médecins seront en mesure de fournir un traitement efficace.
Période de la recherche documentaire	GPC Janvier 2000 à avril 2014
Sources d'information	MEDLINE, Cochrane Library, Google
Conflit d'intérêts	Divulgés à l'annexe 3

Type	Guide de pratique clinique
Organisme	Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA)
Auteurs	SAMSHA
Pays	États-Unis
Titre	Medications for opioid use disorder – For healthcare and addiction professionals, policymakers, patients, and families. Treatment Improvement Protocol TIP 63
Année	2020
Objectif	Ce protocole d'amélioration du traitement (TIP) passe en revue l'utilisation des trois médicaments approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) utilisés pour traiter le TUO - méthadone, naltrexone et buprénorphine - et les autres stratégies et services nécessaires pour soutenir le rétablissement des personnes atteintes de TUO.
Période de la recherche documentaire	Non
Sources d'information	Non
Conflit d'intérêts	Non

Type	Guide de pratique clinique
Organisme	University of Leeds, UK.
Auteurs	Wright N, D'Agnone O, Krajci P, Littlewood R, Alho H, Reimer J, et al.
Pays	Royaume-Uni
Titre	Addressing misuse and diversion of opioid substitution medication: Guidance based on systematic evidence review and real-world experience
Année	2016
Objectif	Le but de cette revue est d'évaluer les preuves d'efficacité de stratégies spécifi ques pour lutter contre le mauvais usage et le détournement tout en maintenant l'accès à la thérapie.
Période de la recherche documentaire	Janvier 2005 à janvier 2015
Sources d'information	PubMed
Conflit d'intérêts	Non

Type	Guide de pratique clinique
Organisme	U.S. Department of Health and Human Services (HHS)
Auteurs	Farmer CM, Lindsay D, Williams J, Ayers A, Schuster J, Cilia A, et al.
Pays	États-Unis
Titre	Practice guidance for buprenorphine for the treatment of opioid use disorders: Results of an expert panel process
Année	2015
Objectif	Ce protocole d'amélioration du traitement (TIP) passe en revue l'utilisation des trois médicaments approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) utilisés pour traiter le TUO - méthadone, naltrexone et buprénorphine - et les autres stratégies et services nécessaires pour soutenir le rétablissement des personnes atteintes de TUO.
Période de la recherche documentaire	Les lignes directrices cliniques existantes sur la buprénorphine ont été identifiées grâce à un examen de la littérature évaluée par des pairs et des candidatures d'experts en médecine de la toxicomanie et en soins primaires. Les lignes directrices de pratique clinique de la Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA), du ministère des Anciens combattants et du ministère de la Défense ont été identifiées et incluses dans la revuee
Sources d'information	
Conflit d'intérêts	Non

Tableau E-2 Liste des études primaires et revue systématique d'études primaires incluses dans la RS

Identification	Référence	Devis	Raison d'inclusion					
			Taux de rétention	Durée de l' adhérence au traitement	Qualité de vie	Prévention de consommation de substances illicites	Taux de mortalité	Effets indésirables
Études primaires								
Ahmadi, 2003	Methadone versus buprenorphine maintenance for the treatment of heroin-dependent outpatients. J Subst Abuse Treat 2003;24(3):217-20	ECRA	✓					
Ahmadi et Ahmadi, 2003	Controlled trial of maintenance treatment of intravenous buprenorphine dependence. Ir J Med Sci 2003;172(4):171-3	ECRA	✓					
Ahmadi *et al.*, 2003a	Controlled, randomized trial in maintenance treatment of intravenous buprenorphine dependence with naltrexone, methadone or buprenorphine: A novel study. Eur J Clin Invest 2003;33(9):824-9	ECRA	✓					
Ahmadi *et al.*, 2004	Treatment of heroin dependence. Ger J Psychiatry 2004;7(2):1-5	ECRA	✓					
Bakstad *et al.*, 2009	Opioid maintenance treatment during pregnancy: Occurrence and severity of neonatal abstinence syndrome. Eur Addict Res 2009;15(3):128-34	Prospective						✓
Bell *et al.*, 2009a	Comparing retention in treatment and mortality in people after initial entry to methadone and buprenorphine treatment. Addiction 2009;104(7):1193-200	Rétrospective	✓	✓			✓	
Brogly *et al.*, 2018	Prenatal treatment and outcomes of women with opioid use disorder. Obstet Gynecol 2018;132(4):916-22	Prospective	✓			✓		✓
Burns *et al.*, 2015	A longitudinal comparison of retention in buprenorphine and methadone treatment for opioid dependence in New South Wales, Australia. Addiction 2015;110(4):646-55	Rétrospective	✓					
Cameron *et al.*, 2006	Pilot randomised controlled trial of community pharmacy administration of buprenorphine versus methadone. Int J Pharm Pract 2006;14(4):243-8.	ECRA	✓		✓	✓		
Cornish *et al.*, 2010	Risk of death during and after opiate substitution treatment in primary care: Prospective observational study in UK General Practice Research Database. BMJ 2010;341:c5475	Rétrospective					✓	
Curcio *et al.*, 2011	Buprenorphine/naloxone versus methadone in opioid dependence: A longitudinal survey. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2011;15(8):871-4.	Prospective	✓		✓	✓		
Dupouy *et al.*, 2013	Cycles de traitement par médicament de substitution aux opiacés dans une cohorte de patients suivis 5 ans en médecine ambulatoire Therapie 2013;68(3):155-61	Prospective	✓					

Identification	Référence	Devis	Raison d'inclusion					
			Taux de rétention	Durée de l' adhérence au traitement	Qualité de vie	Prévention de consommation de substances illicites	Taux de mortalité	Effets indésirables
Ebner *et al.*, 2007	Management of neonatal abstinence syndrome in neonates born to opioid maintained women. Drug Alcohol Depend 2007;87(2-3):131-8	Prospective						✓
Eder *et al.*, 1998	Comparison of buprenorphine and methadone maintenance in opiate addicts. Eur Addict Res 1998;4(Suppl 1):3-7	ECRA	✓					
Esmaeili *et al.*, 2014	Outcome evaluation of the opioid agonist maintenance treatment in Iran. Drug Alcohol Rev 2014;33(2):186-93	ECRNA	✓		✓	✓		
Fazeli et Pourmahmodian, 2019	A comparative study of maintenance therapy effects of methadone, buprenorphine and opium tincture on sleep status of outpatients referring to addiction treatment centers in Tehran: A prospective study. Pakistan Journal of Medical and Health Sciences 2019;13(3):876-80	Prospective						✓
Fischer *et al.*, 1999	Buprenorphine versus methadone maintenance for the treatment of opioid dependence. Addiction 1999;94(9):1337-47	ECRA	✓	✓		✓		
Fischer *et al.*, 2006	Methadone versus buprenorphine in pregnant addicts: A double-blind, double-dummy comparison study. Addiction 2006;101(2):275-81	ECRA	✓			✓		
Gawronski *et al.*, 2014	Neonatal outcomes following in utero exposure to buprenorphine/naloxone or methadone. SAGE Open Med 2014;2:2050312114530282	Rétrospective				✓		✓
Gerra *et al.*, 2004	Buprenorphine versus methadone for opioid dependence: Predictor variables for treatment outcome. Drug Alcohol Depend 2004;75(1):37-45	Prospective	✓			✓		
Giacomuzzi *et al.*, 2006a	Opioid addicts at admission vs. slow-release oral morphine, methadone, and sublingual buprenorphine maintenance treatment participants. Subst Use Misuse 2006;41(2):223-44	ECRA			✓			✓
Giacomuzzi *et al.*, 2005	Sublingual buprenorphine and methadone maintenance treatment: A three-year follow-up of quality of life assessment. ScientificWorldJournal 2005;5:452-68	Prospective	✓		✓	✓	✓	✓
Giacomuzzi *et al.*, 2003	Buprenorphine versus methadone maintenance treatment in an ambulant setting: A health-related quality of life assessment. Addiction 2003;98(5):693-702	Prospective	✓		✓	✓	✓	✓
Hickman *et al.*, 2018	The impact of buprenorphine and methadone on mortality: A primary care cohort study in the United Kingdom. Addiction 2018;113(8):1461-76	Rétrospective		✓			✓	
Hser *et al.*, 2016	Long-term outcomes after randomization to buprenorphine/naloxone versus methadone in a multi-site trial. Addiction 2016;111(4):695-705	ECRA		✓		✓	✓	

Identification	Référence	Devis	Raison d'inclusion					
			Taux de rétention	Durée de l' adhérence au traitement	Qualité de vie	Prévention de consommation de substances illicites	Taux de mortalité	Effets indésirables
Hser *et al.*, 2014	Treatment retention among patients randomized to buprenorphine/naloxone compared to methadone in a multi-site trial. Addiction 2014;109(1):79-87	ECRA	✓	✓		✓		
Johnson *et al.*, 2000	A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence. N Engl J Med 2000;343(18):1290-7	ECRA	✓	✓		✓		✓
Johnson *et al.*, 1992	A controlled trial of buprenorphine treatment for opioid dependence. JAMA 1992;267(20):2750-5	ECRA	✓			✓		
Jones *et al.*, 2005	Buprenorphine versus methadone in the treatment of pregnant opioid-dependent patients: Effects on the neonatal abstinence syndrome. Drug Alcohol Depend 2005;79(1):1-10.	ECRA	✓					✓
Jones *et al.*, 2010	Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure. N Engl J Med 2010;363(24):2320-31	ECRA	✓	✓				✓
Kakko *et al.*, 2007	A stepped care strategy using buprenorphine and methadone versus conventional methadone maintenance in heroin dependence: A randomized controlled trial. Am J Psychiatry 2007;164(5):797-803	ECRA	✓			✓		
Kamien *et al.*, 2008	Buprenorphine-naloxone versus methadone maintenance therapy: A randomised double-blind trial with opioid-dependent patients. Heroin Addiction and Related Clinical Problems 2008;10(4):5-18	ECRA	✓	✓		✓		
Kelty et Hulse, 2017	Fatal and non-fatal opioid overdose in opioid dependent patients treated with methadone, buprenorphine or implant naltrexone. Int J Drug Policy 2017;46:54-60	Rétrospective					✓	
Kelty *et al.*, 2019	A retrospective cohort study of mortality rates in patients with an opioid use disorder treated with implant naltrexone, oral methadone or sublingual buprenorphine. Am J Drug Alcohol Abuse 2019;45(3):285-91	Rétrospective					✓	
Kheradmand *et al.*, 2019	Comparing the effects of methadone, buprenorphine, and opium tincture maintenance therapy on sexual function. Addict Health 2019;11(2):120-8	ECRA			✓			
Kimber *et al.*, 2015	Mortality risk of opioid substitution therapy with methadone versus buprenorphine: A retrospective cohort study. Lancet Psychiatry 2015;2(10):901-8	Rétrospective					✓	
Lacroix *et al.*, 2011	Buprenorphine versus methadone in pregnant opioid-dependent women: A prospective multicenter study. Eur J Clin Pharmacol 2011;67(10):1053-9	Prospective	✓			✓		✓

Identification	Référence	Devis	Raison d'inclusion					
			Taux de rétention	Durée de l' adhérence au traitement	Qualité de vie	Prévention de consommation de substances illicites	Taux de mortalité	Effets indésirables
Law *et al.*, 2017	Buprenorphine/naloxone versus methadone and lofexidine in community stabilisation and detoxification: A randomised controlled trial of low dose short-term opiate-dependent individuals. J Psychopharmacol 2017;31(8):1046-55	ECRA	✓			✓		✓
Lemon *et al.*, 2018b	The role of preterm birth in the association between opioid maintenance therapy and neonatal abstinence syndrome. Paediatr Perinat Epidemiol 2018;32(2):213-22	Rétrospective						✓
Ling *et al.*, 1996	A controlled trial comparing buprenorphine and methadone maintenance in opioid dependence. Arch Gen Psychiatry 1996;53(5):401-7	ECRA	✓			✓		✓
Lofwall *et al.*, 2005	Comparative safety and side effect profiles of buprenorphine and methadone in the outpatient treatment of opioid dependence. Addict Disord Their Treat 2005;4(2):49-64	ECRA						✓
Lugoboni *et al.*, 2016	High prevalence of constipation and reduced quality of life in opioid-dependent patients treated with opioid substitution treatments. Expert Opin Pharmacother 2016;17(16):2135-41	Prospective						✓
Maremmani *et al.*, 2011	Do methadone and buprenorphine have the same impact on psychopathological symptoms of heroin addicts? Ann Gen Psychiatry 2011;10:17	Rétrospective	✓					
Mattick *et al.*, 2003a	Buprenorphine versus methadone maintenance therapy: a randomized double-blind trial with 405 opioid-dependent patients. Addiction 2003;98(4):441-52	ECRA	✓	✓	✓	✓		✓
Metz *et al.*, 2015	Observational study in an outpatient clinic specializing in treating opioiddependent pregnant women: Neonatal abstinence syndrome in infants exposed to methadone-, buprenorphine- and slow-release oral morphine. Heroin Addict Relat Clin Probl 2015;17(1):5-16	Prospective						✓
Meyer *et al.*, 2015	Methadone and buprenorphine for opioid dependence during pregnancy: A retrospective cohort study. J Addict Med 2015;9(2):81-6	Rétrospective			✓			
Mücke *et al.*, 2017	Neonatal abstinence syndrome: Twelve years of experience at a regional referral center. Klin Padiatr 2017;229(1):32-9	Prospective						✓
Nechanska *et al.*, 2018	Neonatal outcomes after fetal exposure to methadone and buprenorphine: National registry studies from the Czech Republic and Norway. Addiction 2018;113(7):1286-94	Rétrospective						✓
Neumann *et al.*, 2013	A preliminary study comparing methadone and buprenorphine in patients with chronic pain and coexistent opioid addiction. J Addict Dis 2013;32(1):68-78	ECRA	✓		✓	✓		

Identification	Référence	Devis	Raison d'inclusion					
			Taux de rétention	Durée de l' adhérence au traitement	Qualité de vie	Prévention de consommation de substances illicites	Taux de mortalité	Effets indésirables
Norgaard *et al.*, 2015	Birth and neonatal outcomes following opioid use in pregnancy: A Danish population-based study. Subst Abuse 2015;9(Suppl 2):5-11.	Rétrospective						✓
Pani *et al.*, 2000	Buprenorphine: A controlled clinical trial in the treatment of opioid dependence. Drug Alcohol Depend 2000;60(1):39-50	ECRA	✓			✓		✓
Perez *et al.*, 2019	Adherence, abstinence and quality of life in patients with heroin dependence receiving methadone or buprenorphine-naloxone replacement therapy. Heroin Addict Relat Clin Probl 2019;21(6):21-9	Prospective	✓	✓	✓	✓		
Petitjean *et al.*, 2001	Double-blind randomized trial of buprenorphine and methadone in opiate dependence. Drug Alcohol Depend 2001;62(1):97-104	ECRA	✓	✓		✓		✓
Pinto *et al.*, 2010	The SUMMIT trial: A field comparison of buprenorphine versus methadone maintenance treatment. J Subst Abuse Treat 2010;39(4):340-52	Prospective	✓		✓	✓	✓	✓
Ponizovsky et Grinshpoon, 2007	Quality of life among heroin users on buprenorphine versus methadone maintenance. Am J Drug Alcohol Abuse 2007;33(5):631-42	ECRA			✓			
Pritham *et al.*, 2012	Opioid dependency in pregnancy and length of stay for neonatal abstinence syndrome. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2012;41(2):180-90	Rétrospective						✓
Proctor *et al.*, 2014	A naturalistic comparison of the effectiveness of methadone and two sublingual formulations of buprenorphine on maintenance treatment outcomes: Findings from a retrospective multisite study. Exp Clin Psychopharmacol 2014;22(5):424-33	Rétrospective	✓	✓		✓		
Schottenfeld *et al.*, 1997	Buprenorphine vs methadone maintenance treatment for concurrent opioid dependence and cocaine abuse. Arch Gen Psychiatry 1997;54(8):713-20	ECRA	✓			✓		
Soyka *et al.*, 2008b	Retention rate and substance use in methadone and buprenorphine maintenance therapy and predictors of outcome: Results from a randomized study. Int J Neuropsychopharmacol 2008;11(5):641-53	ECRA	✓			✓		✓
Strain *et al.*, 1994a	Buprenorphine versus methadone in the treatment of opioid-dependent cocaine users. Psychopharmacology (Berl) 1994a;116(4):401-6	ECRA	✓	✓		✓		
Strain *et al.*, 1994b	Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. Am J Psychiatry 1994b;151(7):1025-30	ECRA	✓	✓		✓		

Identification	Référence	Devis	Raison d'inclusion					
			Taux de rétention	Durée de l' adhérence au traitement	Qualité de vie	Prévention de consommation de substances illicites	Taux de mortalité	Effets indésirables
Strain *et al.*, 1996	Buprenorphine versus methadone in the treatment of opioid dependence: Self-reports, urinalysis, and addiction severity index. J Clin Psychopharmacol 1996;16(1):58-67	ECRA			✓			
Uehlinger *et al.*, 1998	Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. Swiss multicentre study. Eur Addict Res 1998;4(Suppl 1):13-8	ECRA	✓					
Welle-Strand *et al.*, 2013	Neonatal outcomes following in utero exposure to methadone or buprenorphine: A national cohort study of opioid-agonist treatment of pregnant women in Norway from 1996 to 2009. Drug Alcohol Depend 2013;127(1-3):200-6	Prospective						✓
Wiegand *et al.*, 2015	Buprenorphine and naloxone compared with methadone treatment in pregnancy. Obstet Gynecol 2015;125(2):363-8	Rétrospective			✓	✓		✓
Revues systématiques								
Zedler *et al.*, 2016	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;111(12):2115-28.	RS						✓

Tableaux des caractéristiques des études primaires retenues dans la RS

Tableau E-3 Caractéristiques de Ahmadi, 2003

Auteur, année		**Ahmadi, 2003**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Methadone versus buprenorphine maintenance for the treatment of heroin-dependent outpatients*
Objectif		The goal of this study was to evaluate the efficacy of 1, 3, and 8 mg per day doses of buprenorphine, and also compared with 30-mg dose of oral methadone in the maintenance treatment of heroin-dependent patients over an 18-week treatment period
Devis et méthode		ECRA à double insu
Population	Nombre sujets inclus	n= 164 3 buprenorphine groups with 41 patients in each group, and one methadone group with 41 patients as well
	Critères inclusion	Heroin-dependent male patients who met the DSM-IV criteria for heroin dependence and were seeking treatment. Daily use of heroin for at least 6 months was also a requirement. Patients had to meet Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th edition) criteria for opioid dependence (American Psychiatric Association, 1994)
	Critères exclusion	Patients were excluded from the research study if they had another serious medical condition (e.g., cancer, severe liver cirrhosis, or severe heart failure) a diagnosis of alcohol dependence, or had been prescribed anticonvulsants, neuroleptics, or methadone during the previous month. Patients with a score of 7 or higher on the interviewer severity rating of the psychiatric problem scale of the Addiction Severity Index (range 0–9) were also excluded.
	Caractéristiques sujets inclus	The data were gathered from 164 male heroin-dependent patients (123 patients whose mean age was 31.43 years (S.D. = 9.37) for buprenorphine groups and 41 patients whose mean age was 33.7 (S.D. = 12.9) for methadone group). The mean age differences in 4 groups were not statistically significant.
Intervention		Doses of 1, 3, and 8 mg of buprenorphine tablets
Comparateur		30 mg of methadone tablets
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Disease activity Disease flare Treatment retention
	Secondaires	N.D.
Milieu de dispensation des soins		An outpatient clinic in Shiraz city during 2001
Durée du suivi		18-week treatment period
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.
	Test	Data analysis was carried out by using SPSS (SPSS, Chicago, IL). Chi-square analyses were used to test for differences in 18-week completion rates among the four dosage groups. Two-sided tests were used at 0.05 levels.
Conclusion générale des auteurs		The results support the efficacy of buprenorphine for outpatient treatment of heroin dependence and seem to indicate that the highest dose (8 mg) of buprenorphine was the best of the three doses of buprenorphine, and also support the superiority of 30 mg of methadone compared to 1 mg dose of buprenorphine for Iranian heroin-dependent patients to increase their retention in treatment.

Auteur, année	**Ahmadi, 2003**
	Although no real outcome measures other than the 'process' measure of retention are warranted, it appears that methadone or buprenorphine is a useful drug for the outpatient maintenance treatment of Iranian heroin-dependent individuals.
Financement de l'étude	This work was supported by internal funds.
Déclaration des conflits d'intérêts	N.D.
Approbation éthique	N.D.
Qualité méthodologique	ASPC: Faible

Tableau E-4 Caractéristiques de Ahmadi et Ahmadi, 2003

Auteur, année		**Ahmadi et Ahmadi, 2003**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Controlled trial of maintenance treatment of intravenous buprenorphine dependence*
Objectif		To compare the treatment outcome in three groups over 12-weeks of treatment.
Devis et méthode		ECRA ouvert
Population	Nombre sujets inclus	n= 204 Bup= 68 Meth= 68 Naltrexone = 68
	Critères inclusion	Patients had to meet Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th edition) criteria for opioid dependence (American Psychiatric Association, 1994). Daily use of injection buprenorphine for at least six months was also a requirement.
	Critères exclusion	Patients were excluded from the study if they had serious medical conditions such as severe heart failure, severe liver cirrhosis, or cancer, or had a diagnosis of alcohol dependence, or had been prescribed anticonvulsants, neuroleptics or methadone during the previous month.
	Caractéristiques sujets inclus	**Table 1. Mean age and SD of intravenous buprenorphine-dependent patients, n=204** Group / No. / Mean / SD / Min / Max Methadone 68 31.19 9.66 17 53 Buprenorphine 68 30.97 9.72 17 53 Naltrexone 68 31.48 9.75 18 51 Total 204 31.22 9.67 17 53 **Table 2. Frequency distribution of buprenorphine-dependent patients by age, occupational status, educational status and marital status (n=204)** Number / % Age (years) <20 12 5.9 20-24 47 23 25-29 50 24.5 30-34 32 15.7 35-39 12 5.9 40-44 21 10.3 >44 30 14.7 Occupation Unemployed 46 22.5 Private sector job 33 16.2 Labourer 48 23.5 Government employee 35 17.2 Retailer 25 12.3 Truck and taxi driver 14 6.9 Other 3 1.5 Years of education 1-5 30 14.7 6-12 113 55.4 >12 61 29.9 Marital status Single 80 39.2 Married 124 60.8 **Table 3. Factors associated with intravenous buprenorphine-dependent patients (n=204)** No / % Substances previously used Opium 129 63.2 Heroin 35 17.2 No substance 40 19.6 Other substances currently used No substance 204 100 Number of ampoules 1 - 2 67 32.8 3 - 4 87 42.6 5 - 6 25 12.3 7 - 8 16 7.8 >8 9 4.4 * Mean ampoule=3.86 SD=2.61 Minimum=1(ampoule) Maximum=19 (ampoule) Duration of misuse 0.5 - 1 year 94 46.1 1.1 - 2 years 68 33.3 2.1 - 4 years 33 16.2 > 4 years 9 4.4 * Mean duration=1.87 SD=1.74 Minimum=0.5 (year) Maximum=16 (year) Causes of misuse Pleasurable purposes 73 35.79 For opium/heroin dependency 67 32.84 Release of tension etc. 54 26.47 Other 10 4.90 Source Street sale 185 90.69 Drug stores 11 5.39 Other 8 3.92
Intervention		5mg sublingual buprenorphine tablet (68 patients) Induction onto buprenorphine was done by administering 2mg and then 5mg over the first two study days.

Auteur, année		**Ahmadi et Ahmadi, 2003**
Comparateur		50 mg of methadone tablets or 50mg oral naltrexone (68 patients) regimen (not included in the extraction by INESSS). Induction onto methadone was done by administering 20mg and then 50mg over the first two study days and then continuing with 50mg daily. induction onto naltrexone was done by administering 50mg daily.
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Efficacy was evaluated by treatment retention
	Secondaires	N.D.
Milieu de dispensation des soins		Outpatient clinic in Shiraz City
Durée du suivi		Patients were treated for up to 12 weeks
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.
	Test	Data analysis was done by using SPSS. $\chi 2$ analyses were used to test for differences in 12-week completion rates among the three groups, and t test analyses were used to test for differences in means. These were two-sided with significance set at $p<0.05$.
Conclusion générale des auteurs		These results support the efficacy and safety of oral methadone and sublingual buprenorphine tablets for injection buprenorphine-dependent patients
Financement de l'étude		N.D.
Déclaration des conflits d'intérêts		N.D.
Approbation éthique		N.D.
Qualité méthodologique		ASPC: Faible

Tableau E-5 Caractéristiques de Ahmadi *et al.*, 2003a

Auteur, année		**Ahmadi *et al.*, 2003a**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Controlled, randomized trial in maintenance treatment of intravenous buprenorphine dependence with naltrexone, methadone or buprenorphine: A novel study*
Objectif		To test the effect of a 50-mg day − 1 dose of naltrexone in the maintenance treatment of intravenous-buprenorphine dependence in comparison with a 50-mg day − 1 dose of methadone and also a 5-mg day − 1 dose of buprenorphine over a 24-week treatment period.
Devis et méthode		ECRA open
Population	Nombre sujets inclus	n= 204 Bup= 68 Meth= 68 Naltrexone = 68
	Critères inclusion	Patients had to meet Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th edition) criteria for opioid dependence (American Psychiatric Association, 1994). Daily use of injection buprenorphine for at least 6 months was also a requirement.
	Critères exclusion	Patients were excluded from the study if they had a serious medical condition (e.g. severe heart failure, severe liver cirrhosis or cancer) a diagnosis of alcohol dependence, or had been prescribed anticonvulsants, neuroleptics or methadone during the previous month.
	Caractéristiques sujets inclus	**Table 1** Mean age and SD of intravenous-buprenorphine-dependent patients (n = 204) 95% Confidence interval for mean Group | n | Mean | Std deviation | Std error | Lower bound | Upper bound | Minimum | Maximum Methadone | 68 | 31·2 | 9·7 | 1·2 | 28·9 | 33·5 | 17 | 53 Buprenorphine | 68 | 31 | 9·7 | 1·2 | 28·7 | 33·3 | 17 | 53 Naltrexone | 68 | 31·5 | 9·8 | 1·2 | 29·2 | 33·8 | 18 | 51 Total | 204 | 31·2 | 9·7 | 0·7 | 29·9 | 32·6 | 17 | 53 F = 0·05; DF = 2, 201; P = 0·95. **Table 2** Frequency distribution of buprenorphine-dependent patients by age, occupational status, educational status and marital status (n = 204) | n | % Age (years) < 20 | 12 | 5·9 20–24 | 47 | 23 25–29 | 50 | 24·5 30–34 | 32 | 15·7 35–39 | 12 | 5·9 40–44 | 21 | 10·3 > 44 | 30 | 14·7 Occupation Unemployed | 46 | 22·5 Private sector job | 33 | 16·2 Laborer | 48 | 23·5 Government employee | 35 | 17·2 Retailer | 25 | 12·3 Truck and taxi driver | 14 | 6·9 Other | 3 | 1·5 Years of education 1–5 | 30 | 14·7 6–12 | 113 | 55·4 > 12 | 61 | 29·9 Marital status Single | 80 | 39·2 Married | 124 | 60·8
Intervention		Buprenorphine 5 mg per day sublingual buprenorphine
Comparateur		Methadone 50 mg per day Naltrexone 50 mg per day
Paramètres	Principal	Efficacy was evaluated by treatment retention and also self-report.

Auteur, année		**Ahmadi *et al.*, 2003a**
évalués (outcomes)	Secondaires	N.D.
Milieu de dispensation des soins		An outpatient clinic in Shiraz city during 2002
Durée du suivi		24-week
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.
	Test	Statistical analyses included both descriptive statistics and inference statistical procedures. Data analysis was performed using SPSS for Windows. Chi-square analyses were used to test for differences in the 24-week completion rates among the three groups, and t -test analyses were used to test for differences in means among the three groups. These were two-sided with significance set at P < 0·05. The retention rate in the three treatment groups was calculated for the average number of weeks in the study period over 24 weeks by the Chi-square test and Kaplan-Meier method.
Conclusion générale des auteurs		The findings of this study are supportive of the efficacy of oral methadone for treatment of intravenous buprenorphine-dependent patients. There was also clear superiority of the sublingual buprenorphine over naltrexone in patient retention. It is likely that even higher retention rates could have been achieved if there had been higher doses of methadone or buprenorphine, or if there had been more psychosocial treatment to address the patients' problems.
Financement de l'étude		N.D.
Déclaration des conflits d'intérêts		N.D.
Approbation éthique		N.D.
Qualité méthodologique		ASPC: Faible

Tableau E-6 Caractéristiques de Ahmadi *et al.*, 2004

Auteur, année		**Ahmadi *et al.*, 2004**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Treatment of heroin dependence*
Objectif		To test the efficacy of naltrexone, methadone and buprenorphine over a treatment period of 12 weeks
Devis et méthode		ECRA open
Population	Nombre sujets inclus	n= 93 Bup= 31 Meth= 31 Naltrexone= 31
	Critères inclusion	Subjects had to meet Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th edition) criteria for opioid dependence (American Psychiatric Association, 1994). Daily use of heroin for at least 6 months was also a requirement.
	Critères exclusion	Patients were excluded from the research study if they had another serious medical condition (e.g. cancer, severe liver cirrhosis or severe heart failure) a diagnosis of alcohol dependence, or had been prescribed anticonvulsants, neuroleptics or methadone during the previous month. Patients with a score of 7 or higher on the interviewer severity rating of the psychiatric problem scale of the Addiction Severity Index (range 0–9) were also excluded.

<table>
<tr><td colspan="2">Auteur, année</td><td>Ahmadi et al., 2004</td></tr>
<tr><td></td><td>Caractéristiques sujets inclus</td><td>
Table 2. Sample Characteristics: Age and Occupational, Educational and Marital Status (N=93)
<table>
<tr><th></th><th>N</th><th>%</th></tr>
<tr><td>Age (years)</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td><20</td><td>7</td><td>7.5</td></tr>
<tr><td>20-24</td><td>10</td><td>10.8</td></tr>
<tr><td>25-29</td><td>31</td><td>33.3</td></tr>
<tr><td>30-34</td><td>23</td><td>24.7</td></tr>
<tr><td>35-39</td><td>5</td><td>5.4</td></tr>
<tr><td>40-44</td><td>8</td><td>8.6</td></tr>
<tr><td>45-49</td><td>3</td><td>3.2</td></tr>
<tr><td>>50</td><td>6</td><td>6.5</td></tr>
<tr><td>Occupation</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Unemployed</td><td>30</td><td>32.3</td></tr>
<tr><td>Private sector job</td><td>25</td><td>26.9</td></tr>
<tr><td>Laborer</td><td>13</td><td>14</td></tr>
<tr><td>Government employee</td><td>12</td><td>12.9</td></tr>
<tr><td>Retailer</td><td>13</td><td>14</td></tr>
<tr><td>Years of education</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Illiterate</td><td>4</td><td>4.3</td></tr>
<tr><td>Primary</td><td>9</td><td>9.7</td></tr>
<tr><td>Guidance & High school</td><td>64</td><td>68.8</td></tr>
<tr><td>Higher education</td><td>16</td><td>17.2</td></tr>
<tr><td>Marital Status</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Single</td><td>42</td><td>45.2</td></tr>
<tr><td>Married</td><td>51</td><td>54.8</td></tr>
</table>
Table 3. Dose and Duration of Heroin Abuse (N=93)
<table>
<tr><th>Heroin Dose per day/gr.*</th><th>N</th><th>%</th></tr>
<tr><td>1.0 - 2.0</td><td>60</td><td>64.5</td></tr>
<tr><td>2.1 - 3.0</td><td>19</td><td>20.4</td></tr>
<tr><td>3.1 - 4.0</td><td>14</td><td>15.1</td></tr>
<tr><td>Duration of heroin use**</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>0.5 - 1.0 year</td><td>37</td><td>39.8</td></tr>
<tr><td>1.1 - 2.0 years</td><td>21</td><td>22.6</td></tr>
<tr><td>2.1 - 4.0 years</td><td>12</td><td>12.9</td></tr>
<tr><td>> 4.0 years</td><td>23</td><td>24.7</td></tr>
</table>
*Mean dose, 1.98 gr. (SD=1.02); range, 1-4
**Mean duration, 2.8 (SD=3.1) years; range, 0.5.-15
</td></tr>
<tr><td colspan="2">Intervention</td><td>Sublingual buprenorphine 6 mg dose (sublingual) per day</td></tr>
<tr><td colspan="2">Comparateur</td><td>Oral methadone 60 mg per day
Oral naltrexone 50 mg per day</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Paramètres évalués (outcomes)</td><td>Principal</td><td>Efficacy was assessed by treatment retention</td></tr>
<tr><td>Secondaires</td><td>N.D.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Milieu de dispensation des soins</td><td>An outpatient clinic in Shiraz city</td></tr>
<tr><td colspan="2">Durée du suivi</td><td>12 weeks</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Analyses statistiques</td><td>Puissance</td><td>N.D.</td></tr>
<tr><td>Type</td><td>N.D.</td></tr>
<tr><td>Test</td><td>Data analysis was done by using SPSS. Chi-square analyses were used to test for differences in 12-week completion rates among the 3 groups, and t-tests were used to test for differences in means. These were two-sided with significance set at p<0.05</td></tr>
<tr><td colspan="2">Conclusion générale des auteurs</td><td>Although no real outcome measures other than the ‘‘process’’ measure of retention are warranted. it appears that naltrexone, methadone or buprenorphine is a useful drug for the outpatient maintenance treatment of Iranian heroin dependent patients.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Financement de l’étude</td><td>N.D.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Déclaration des conflits d’intérêts</td><td>N.D.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Approbation éthique</td><td>N.D.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Qualité méthodologique</td><td>ASPC: Faible</td></tr>
</table>

Tableau E-7 Caractéristiques de Bakstad *et al.*, 2009

Auteur, année		**Bakstad *et al.*, 2009**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Opioid maintenance treatment during pregnancy: Occurrence and severity of neonatal abstinence syndrome*
Objectif		This study investigated whether maternal methadone/buprenorphine dose and nicotine use in pregnancy affects the occurrence and duration of neonatal abstinence syndrome (NAS) in the infant.
Devis et méthode		Cohorte prospective
Population	Nombre sujets inclus	n= 38 Bup= 12 Meth= 26
	Critères inclusion	All pregnant women enrolled in OMT programmes who had expected delivery between January 2005 and January 2007 were invited to participate
	Critères exclusion	n.d.
	Caractéristiques sujets inclus	**Table 1.** Baseline characteristics of methadone and buprenorphine mothers Metha-done (n = 26) / Buprenor-phine (n = 12) Age, years: 31.9 ± 4.4 / 31.8 ± 5.5 Mean non-prescribed opioid use, years: 9 ± 2.9 / 7 ± 3.7 Time in treatment, years: 2.6 ± 2.1 / 2.5 ± 2.1 Education, years: 10.6 ± 2.1 / 10.6 ± 1.9 Unemployed: 24 (92.3) / 10 (83.3) Single mother: 8 (30) / 5 (41.7) Mean previous number of children: 0.6 ± 0.8 / 0.7 ± 0.7 Mean previous number of pregnancies: 2.04 ± 2.6[1] / 2.2 ± 3.3 Mean gestational age at delivery, weeks: 39.3 ± 1.6[2] / 39.2 ± 2.1 Mean dose at delivery, mg: 90.0 ± 58.6[3] / 13.3 ± 6.3 Figures in parentheses are percentages. [1] n = 24; 2 omitted due to missing data. [2] n = 25; 1 omitted due to low gestational age (<34 weeks). [3] n = 24; outliers on 660 and 0 mg methadone omitted.
Intervention		Buprenorphine: Mean dose at delivery: 13,3 ± 6,3 mg/j (3 à 24 mg/j)
Comparateur		Methadone: Mean dose at delivery: 90 ± 58,6 mg/j (7 à 260 mg/j)
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Legal and illegal substance use (self-report and urinalysis) Neonatal outcomes (NAS, size, premature, Apgar score, Finnegan neonatal abstinence score)
	Secondaires	Addiction severity (European addiction index questionnaire)
Milieu de dispensation des soins		Hospital and OMT clinics
Durée du suivi		During last trimester and pregnancy up to 3 months after delivery
Analyses statistiques	Puissance	Power calculations for the 2 outcomes' occurrence of NAS and duration of NAS were performed with a two-sample 5% and two-sample test for proportions, two-tailed test with standard α error level at 5% and two-samples test for means, and two-tailed test with standard α error at 5%. Statistical power was at 8% level for occurrence of NAS and 16% level for duration of NAS based on our obswervations and sample sizes. Analyses and descriptive statistics were computed using SPSS, version 14.0.2.
	Type	N.D.
	Test	A non-parametric test, Spearman's rank order correlation, was used to examine relationships between duration of NAS treatment and the variables, maternal and mean number of cigarettes consumed during pregnancy. A x2 test was used to compare categorical data, using a 5% significance level.

Auteur, année	**Bakstad *et al.*, 2009**
Conclusion générale des auteurs	Maternal methadone/ buprenorphine dose predicted neither the occurrence nor the need and duration for NAS treatment for the infant.
Financement de l'étude	This study was supported financially by southeastern Norway Regional Health Authority
Déclaration des conflits d'intérêts	n.d.
Approbation éthique	The project was approved by the National Committees for Research Ethics and by the Data inspectorate in Norway.
Qualité méthodologique	ASPC: Moyenne

Tableau E-8 Caractéristiques de Bell *et al.*, 2009a

Auteur, année		**Bell *et al.*, 2009a**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Comparing retention in treatment and mortality in people after initial entry to methadone and buprenorphine treatment*
Objectif		To compare retention in treatment and mortality among people entering methadone and buprenorphine treatment for opioid dependence.
Devis et méthode		Cohorte rétrospective
Population	Nombre sujets inclus	n= 5992 Bup= 3349 Meth= 2643
	Critères inclusion	The records of individuals being registered for the first time in the PHDAS database (i.e. people who have never before been in methadone or buprenorphine treatment) in the 4-year period 1 July 2002–30 June 2006 were selected. Along with the name, sex and date of birth, each individual record documented all episodes of treatment in either methadone or buprenorphine treatment until March 2007. The treatment record included treatment setting (community clinic, pharmacy or prison), dosing point (the clinic or pharmacy at which medication was dispensed), whether treatment was with methadone or buprenorphine and whether the treatment episode was for maintenance or withdrawal, and reason for leaving treatment.
	Critères exclusion	From this list, records where the first episode of treatment was in prison were deleted, and subjects whose first episode of treatment was listed as 'withdrawal' rather than 'maintenance' were excluded. Episodes in which a person was registered to begin treatment but was recorded as never having received a dose were deleted.
	Caractéristiques sujets inclus	Table 1 Characteristics of subjects. *Buprenorphine n = 3349* / *Methadone n = 2643* / *Total n = 5992* Sex Female 986 (29%) 928 (35%) 1914 Male 2363 1715 4078 Age (years) <22 668 (20%) 424 (16%) 1092 (18%) 22–25 827 (25%) 592 (22%) 1419 (24%) 26–30 738 (22%) 574 (22%) 1312 (22%) 31–38 655 (20%) 634 (24%) 1289 (22%) >38 461 (14%) 419 (16%) 880 (15%) Mean 28.6* 30.1* 29.6 *t = −4.51, P < 0.0001.
Intervention		Buprenorphine: non spécifié
Comparateur		Methadone: non spécifié

Auteur, année		**Bell *et al.*, 2009a**
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	In analyzing retention in treatment, it was decided to accept as continuous if there was a gap of 7 days or less between being recorded as leaving one treatment and being registered in another. The first mortality analysis was to estimate crude deaths by entry cohort, comparing death rates between those commencing treatment with buprenorphine and those commencing on methadone. The number of deaths per induction was compared for the two treatments. The rates of death for in- and post-treatment were compared for methadone and buprenorphine. Post-treatment deaths were analysed further according to the time elapsed since leaving treatment.
	Secondaires	The frequency of deaths occurring <12 months post-treatment and >12 months were compared.
Milieu de dispensation des soins		NSW Health (the Pharmaceutical Drugs of Abuse System (PHDAS) database The treatment record included treatment setting (community clinic, pharmacy or prison)
Durée du suivi		Variable until up to 12 months after the end of the treatment
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.
	Test	Retention in methadone and buprenorphine treatment was compared using the Kaplan–Meier test. Poisson regression was used to control for age and sex when evaluating the mortality rate ratios for treatment. The events in the model were the deaths grouped by sex, age group, treatment type and treatment time group. The offset was the person-years of follow-up aggregated in the same groups, after calculating the person-years contributed by each individual to each sex, age group, treatment type and treatment time group. Fisher's exact test. Data were analysed using Excel, STATA and SAS version 9.1.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).
Conclusion générale des auteurs		Buprenorphine was safer during induction. Despite shorter retention in treatment, buprenorphine maintenance was not associated with higher risk of death.
Financement de l'étude		The study was funded by the Mental Health and Drug and Alcohol Office, NSW Health.
Déclaration des conflits d'intérêts		Dr Bell has received funding support for research from ReckittBenckiser, manufacturers of buprenorphine, and has been funded to attend conferences by ReckittBenckiser and Schering Plough. He has received research support from Biomed P/L, manufacturers of methadoneliquid. For Dr Trinh, Ms Butler, Ms Randall and ProfessorRubin: none declared. The sponsors had no part in the design, analysis or reporting of the study.
Approbation éthique		The study was approved by the NSW Population and Health Services Research Ethics Committee, South Eastern Sydney and Illawarra Health Service Health Research Ethics Committee, and the Australian Institute of Health and Welfare Ethics Committee
Qualité méthodologique		ASPC: Moyenne

Tableau E-9 Caractéristiques de Brogly *et al.*, 2018

Auteur, année		**Brogly *et al.*, 2018**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Prenatal treatment and outcomes of women with opioid use disorder*
Objectif		To describe the characteristics, treatment, and outcomes of pregnant women with opioid use disorder.
Devis et méthode		Prospective cohort study
Population	Nombre sujets inclus	n= 113 Bup= 59 Meth= 54
	Critères inclusion	Maternal criteria for opioid agonist therapy at Project RESPECT included being 18 years of age or older (the BMC adolescent clinic cares for pregnant patients with opioid use disorder who are less than 18 years of age), DSM IV diagnosis of substance dependence for opioids, laboratory or sonographic documentation of pregnancy, and voluntary consent to engage in Project RESPECT's comprehensive treatment program. Women attending Project RESPECT were eligible for study participation if they were not in legal detention at enrollment, were 18 years of age or older, intended to carry the pregnancy to term, intended to receive prenatal care and deliver at Project RESPECT, and were able to provide informed consent
	Critères exclusion	N.D.
	Caractéristiques sujets inclus	The type of opioid agonist therapy chosen by the patient unless medically contraindicated

Auteur, année		**Brogly *et al.*, 2018**
		Table I. Demographic and Clinical Characteristics of 113 Pregnant Women with Opioid Use Disorder in the Study Cohort **Characteristic** — **Distribution*** Age — 28.3 ± 4.4 Race Non-Hispanic white — 91 (80.5) Non-Hispanic black — 11 (9.7) Hispanic — 11 (9.7) Years of education — 12.0 ± 1.7 Employment income — 30 (26.5) Income from illegal activity — 21 (18.6) Income from social assistance — 69 (61.1) Trimester of cohort enrollment 1st — 48 (42.5) 2nd — 45 (39.8) 3rd — 20 (17.7) Married — 10 (8.9) Ever incarcerated — 58 (51.3) Parole, charges pending or incarcerated 30 days prior to enrollment — 33 (29.2) Generally had unstable housing past 3 years — 17 (15.0) Gravida† 1 — 22 (19.5) 2–3 — 49 (43.4) ≥ 4 — 42 (37.2) Parity 0 — 43 (38.1) 1 — 33 (29.2) 2–3 — 34 (30.1) ≥ 4 — 3 (2.7) Singleton pregnancy — 108 (95.6) Hepatitis C infected — 80 (70.8) Ever been sexually abused — 64 (56.6) Ever been physically abused — 74 (65.5) Initial prenatal opioid agonist therapy Buprenorphine — 59 (52.2%) Methadone — 54 (47.8%) Psychotropic medications Any — 56 (49.6) SSRI — 23 (20.4)
Intervention		Buprenorphine : 14,7 ± 5,4 mg/j (accouchement)
Comparateur		Methadone : 97,9 ± 39,1 (accouchement)
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Treatment outcomes (e.g. adherence to clinical care, urine screen results, opioid agonist therapy cessation) The proportion of pregnancies that ended in miscarriage Therapeutic abortion The proportion of pregnancies that ended in stillbirth The proportion of pregnancies that ended in live birth
	Secondaires	N.D.
Milieu de dispensation des soins		Boston Medical Center (BMC)
Durée du suivi		From enrollment through delivery
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.
	Test	Differences in treatment outcomes (e.g. adherence to clinical care, urine screen results, opioid agonist therapy cessation) by first prenatal treatment with buprenorphine or methadone were assessed statistically using the Fisher exact test. The Wilcoxon signed-rank test was used to statistically assess changes in opioid agonist therapy dose from early pregnancy to delivery The proportion x 100% with the corresponding exact binomial 95% confidence interval. Analyses were performed using SAS version 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC) and

Auteur, année		**Brogly *et al.*, 2018**
		Stata Intercooled 11.0 (StataCorp LP, College Station, TX).
Conclusion générale des auteurs		These data on the social circumstances, substance use, treatment, and treatment outcomes of pregnant women with opioid use disorder may help clinicians to understand and treat this clinically complex population.
Financement de l'étude		This publication was supported by the Eunice Kennedy Shriver National Institutes of Child Health and Human Development under grant number 1R21HD081271–01 REVISED (S. Brogly)
Déclaration des conflits d'intérêts		The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the National Institutes of Health.
Approbation éthique		N.D.
Qualité méthodologique		ASPC: Moyenne

Tableau E-10 Caractéristiques de Burns *et al.*, 2015

Auteur, année		**Burns *et al.*, 2015**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*A longitudinal comparison of retention in buprenorphine andmethadone treatment for opioid dependence in New South Wales, Australia*
Objectif		To examine characteristics of first-time methadone and buprenorphine clients and factors associated with risk of leaving first treatment in New South Wales (NSW), Australia
Devis et méthode		Retrospective cohort study
Population	Nombre sujets inclus	n= 15600 Buprenorphine = 7183 Methadone = 8417
	Critères inclusion	[…] all people commencing an OST treatment episode for the first time between 1 August 2001 (the date which buprenorphine was first subsidized on the Pharmaceutical Benefits Scheme in Australia) and 31 December 2010, with follow-up data until 31 March 2012.
	Critères exclusion	Records for clients were excluded from all analyses if they were on a temporary programme (usually temporary interstate transfers), part of a clinical trial, were recorded as not having commenced their programme in the 'reason for leaving' field in the database or were recorded as completing their programme on the same day they were supposed to commence. There were also a small number of cases (n=40) where an exit date was recorded prior to an entry date, and these cases were removed from the analyses.
	Caractéristiques sujets inclus	The PHDAS does not differentiate between buprenorphine and buprenorphine–naloxone combinations.

Auteur, année		**Burns *et al.*, 2015**
		Table 1 Demographic and treatment characteristics of individuals starting their first treatment episode, according to medication type taken on entry to treatment ($n = 15\,600$). *Methadone ($n = 8417$)* — *Buprenorphine ($n = 7183$)* |	*n*	*%*	*n*	*%*	*Odds ratio (Ref: B)*	*95% CI*
---	---	---	---	---	---	---
Male	5960	70.8	4,970	69.2	1.08	1.01–1.16
Indigenous	2372	28.2	949	13.2	2.58	2.37–2.80
Age group*						
≥40 years	1273	15.1	1000	13.9	*Ref.*	
30–39 years	2484	29.5	2020	28.1	0.97	0.87–1.07
20–29 years	4062	48.3	3637	50.6	0.88	0.80–0.96
<20 years	597	7.1	526	7.3	0.89	0.77–1.03
Year of treatment entry						
2001–02	1774	21.1	1132	15.8	*Ref.*	
2003–04	1786	21.2	1997	27.8	0.57	0.52–0.63
2005–06	1601	19.0	1292	18.0	0.79	0.71–0.88
2007–08	1555	18.5	1178	16.4	0.84	0.76–0.94
2009–10	1701	20.2	1584	22.1	0.69	0.62–0.76	 *Missing date of birth information for one person. CI = confidence interval.
Intervention		Buprenorphine: non spécifié
Comparateur		Methadone : non spécifié
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Treatment retention Opioid substitution treatment Offending and incarceration Mortality
	Secondaires	N.D.
Milieu de dispensation des soins		NSW, Australia treatment setting (community pharmacy or custodial setting)
Durée du suivi		First-time OST entrants (August 2001–December 2010)
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.
	Test	All analyses were undertaken using SAS Enterprise Guide version 5.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Demographic and treatment characteristics of individuals commencing their first treatment episode were compared according to the type of OST first received (methadone or buprenorphine) using odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs). In addition, criminographic variables were compared according to the form of OST first received and the setting in which treatment was initiated (in the community or custody). For each treatment setting, ORs were used to compare characteristics of people initiating methadone or buprenorphine for all categorical variables. The Mann–Whitney Wilcoxon test was used for comparisons of continuous variables. Statistical significance was established at the 0.05 level. Cox proportional hazards models were used to evaluate the unadjusted and adjusted risk (hazards ratio: HR) and 95% CIs for leaving a first treatment episode. Time in treatment was evaluated in a time-dependent manner. All variables were entered into the overall adjusted model. The proportionality assumption was evaluated for all variables in the final model using the ln(time) interaction with each of the predictors. Significance for the proportionality assumption was determined at the P<0.01 level, and those variables not meeting the proportionality assumption were included in the model with their ln(time) interaction with the time-varying predictor.
Conclusion générale des auteurs		Although retention rates for buprenorphine treatment have improved in New South Wales, Australia, individuals starting methadone treatment still show higher retention rates.
Financement de l'étude		This project was also supported by a grant from the Australian Institute of Criminology (AIC) through the Criminology Research Grants Program
Déclaration des conflits d'intérêts		L.D., B.L. and R.P.M. have received untied educational grants from Reckitt Benckiser for the conduct of postmarket surveillance of buprenorphine–naloxone for the treatment of opioid dependence. Reckitt Benckiser had no knowledge of this study.

Auteur, année	**Burns *et al.*, 2015**
Approbation éthique	Ethical approval was obtained from the University of New South Wales, NSW Health'sPopulation and Health Services Research Ethics Committee, AIHW, the Alfred Hospital, Corrective Services NSW, Justice Health and Forensic Mental Health Network (NSW Health), the Aboriginal Health and Medical Research Council (AHMRC) and the Department of Justice Health Research Ethics Committee (Victoria).
Qualité méthodologique	ASPC: Moyenne

Tableau E-11 Caractéristiques de Cameron *et al.*, 2006

Auteur, année		**Cameron *et al.*, 2006**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Pilot randomised controlled trial of community pharmacy administration of buprenorphine versus methadone*
Objectif		This study aimed to assess methods for a randomised controlled trial (RCT) and the feasibility of pharmacy-based supervised self-administration (SSA) of buprenorphine compared to methadone
Devis et méthode		ECRA non-blinded and prospective cohort study
Population	Nombre sujets inclus	n= 21 Buprenorphine = 11 Methadone = 10
	Critères inclusion	Opiate-dependent clients, newly referred to NHS Grampian Substance Misuse Service (SMS), considered clinically suitable for maintenance treatment, were invited to participate.
	Critères exclusion	Exclusion criteria were: clients aged <18 years; pregnant women or breastfeeding mothers; hypersensitivity to buprenorphine or any component of the tablet; severe respiratory insufficiency; acute alcohol or delirium tremens; severe and enduring mental illness or any other significant chronic medical illness (according to the medical judgement of the SMS); inability to give informed consent.
	Caractéristiques sujets inclus	N/A
Intervention		Buprenorphine sublingual tablets (doses were tailored according to individual need and in line with national guidelines,1 with induction doses for buprenorphine of 2–4 mg). Clients in the buprenorphine arm were titrated in increments of 2–4 mg over 2–5 five days at the specialist clinic. These doses were altered to address withdrawal symptoms or toxicity, as appropriate.
Comparateur		Methadone liquid (20–40 mg) These doses were altered to address withdrawal symptoms or toxicity, as appropriate.
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Retention : General wellbeing; illicit drug use; and experience of treatment.
	Secondaires	Timings of pharmacy activities
Milieu de dispensation des soins		Specialist substance misuse service, general practices and community pharmacies in Aberdeen, Scotland.
Durée du suivi		12 weeks
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.
	Test	Quantitative data were not analysed. The purpose of administering the questionnaires was to assess their suitability for use in a larger, appropriately powered trial. Retention rates and timings of pharmacy activities are presented for each group. Responses from interview narratives were systematically coded, and themes identified.

Auteur, année	**Cameron *et al.*, 2006**
Conclusion générale des auteurs	Recruitment to a trial comparing MMT to BMT for opiate-dependent clients within a UK treatment setting is feasible. Clients and pharmacists found buprenorphine acceptable.
Financement de l'étude	N.D.
Déclaration des conflits d'intérêts	N.D.
Approbation éthique	Grampian Research Ethics Committee granted their approval of this research following a full appraisal of the purpose and proposed methods of this research
Qualité méthodologique	ASPC: Faible

Tableau E-12 Caractéristiques de Cornish *et al.*, 2010

Auteur, année		**Cornish *et al.*, 2010**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Risk of death during and after opiate substitution treatment in primary care: Prospective observational study in UK General Practice Research Database*
Objectif		To investigate the effect of opiate substitution treatment at the beginning and end of treatment and according to duration of treatment
Devis et méthode		Retrospective cohort study
Population	Nombre sujets inclus	n= 5577 (267 003 prescriptions for opiate substitution treatment follow-up_17732 years) Buprenorphine only = 456 Methadone only = 3159
	Critères inclusion	[…] patients who received at least one prescription for methadone or buprenorphine between 1 January 1990 and 31 December 2005 and who had a recorded diagnosis ofsubstance misuse.
	Critères exclusion	We excluded patients if they were aged 60 or over when first prescribed buprenorphine or methadone, were prescribed injectable drugs, or were prescribed opiates specifically for pain. We did not include patients prescribed only dihydrocodeine in the initial data extraction

<table>
<tr><td colspan="2">Auteur, année</td><td>Cornish et al., 2010</td></tr>
<tr><td></td><td>Caractéristiques sujets inclus</td><td>
Table 1| Characteristics of patients and treatment episodes
<table>
<tr><th>Characteristics</th><th>No (%)*</th></tr>
<tr><td>Patients</td><td>(n=5577)</td></tr>
<tr><td>Male sex</td><td>3867 (69)</td></tr>
<tr><td>Age (years) at start of treatment:</td><td></td></tr>
<tr><td><20</td><td>260 (5)</td></tr>
<tr><td>20-29</td><td>2950 (53)</td></tr>
<tr><td>30-39</td><td>1784 (32)</td></tr>
<tr><td>40-49</td><td>471 (8)</td></tr>
<tr><td>≥50</td><td>112 (2)</td></tr>
<tr><td>Total length of time on treatment:</td><td></td></tr>
<tr><td>Median</td><td>281 days</td></tr>
<tr><td>Range</td><td>1 day to 15.9 years</td></tr>
<tr><td>Mean (SD)</td><td>585 (787) days</td></tr>
<tr><td>Treatment received:</td><td></td></tr>
<tr><td>Methadone only</td><td>3159 (57)</td></tr>
<tr><td>Buprenorphine only</td><td>456 (8)</td></tr>
<tr><td>Methadone and buprenorphine</td><td>482 (9)</td></tr>
<tr><td>Methadone and dihydrocodeine</td><td>1045 (19)</td></tr>
<tr><td>Buprenorphine and dihydrocodeine</td><td>227 (4)</td></tr>
<tr><td>Methadone, buprenorphine, and dihydrocodeine</td><td>208 (4)</td></tr>
<tr><td>No of treatment episodes:</td><td></td></tr>
<tr><td>1</td><td>2509 (45)</td></tr>
<tr><td>2</td><td>1261 (23)</td></tr>
<tr><td>3</td><td>693 (12)</td></tr>
<tr><td>4</td><td>457 (8)</td></tr>
<tr><td>5-9</td><td>565 (10)</td></tr>
<tr><td>≥10</td><td>92 (2)</td></tr>
<tr><td>Episodes</td><td>(n=13 593)</td></tr>
<tr><td>Comorbidity score†:</td><td></td></tr>
<tr><td>≤1/month</td><td>7781 (57)</td></tr>
<tr><td>>1/month to ≤1/week</td><td>3531 (26)</td></tr>
<tr><td>>1/week</td><td>2281 (17)</td></tr>
<tr><td>At least one dose on/above recommended threshold‡</td><td>3261/13 118 (25)</td></tr>
<tr><td>Last dose ≤10 mg methadone</td><td>709/7064 (10)</td></tr>
<tr><td>Last dose ≤4 mg buprenorphine</td><td>607/1332 (46)</td></tr>
<tr><td>Length of treatment episodes:</td><td></td></tr>
<tr><td>Median</td><td>70 days</td></tr>
<tr><td>Range</td><td>1 day to 15.9 years</td></tr>
<tr><td>Mean (SD)</td><td>240 (440) days</td></tr>
</table>
*Unless otherwise specified.
†As measured by number of non-opiate substitution prescriptions received by patient in calendar year.
‡60 mg for methadone, 12 mg for buprenorphine, and 600 mg for dihydrocodeine.
</td></tr>
<tr><td colspan="2">Intervention</td><td>Buprenorphine : 12 mg/j en maintenance et dernière dose du traitement réduite à 4 mg/j ou moins</td></tr>
<tr><td colspan="2">Comparateur</td><td>Methadone: 60 mg/j en maintenance et dernière dose du traitement réduite à 10 mg/j</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Paramètres évalués (outcomes)</td><td>Principal</td><td>Mortality rates and rate ratios comparing periods in and out of treatment adjusted for sex, age, calendar year, and comorbidity; standardised mortality ratios comparing opiate users' mortality with general population mortality rates.</td></tr>
<tr><td>Secondaires</td><td>N.D.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Milieu de dispensation des soins</td><td>UK General Practice Research Database</td></tr>
<tr><td colspan="2">Durée du suivi</td><td>[…] until one year after the expiry of their last prescription, the date of death before this time had elapsed, or the date of transfer away from the practice</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Analyses statistiques</td><td>Puissance</td><td>N.D.</td></tr>
<tr><td>Type</td><td>N.D.</td></tr>
</table>

Auteur, année		**Cornish *et al.*, 2010**
	Test	We calculated crude mortality rates by dividing the total number of deaths in a particular exposure subgroup by the total amount of follow-up in this group. We used Poisson regression to estimate mortality rate ratios comparing periods in and out of treatment, adjusted for potential confounders (sex, age group, calendar period, comorbidity score, treatment episode, and episodes with one opiate substitution treatment at or above recommended levels for maintenance). We calculated indirect standardised mortality ratios on the basis of 1998 sex specific death rates in England and Wales for five year age groups. We used Stata version 10.0 for analyses. We fitted an interaction to test for differences in the risk of death at different treatment periods between methadone and buprenorphine. In addition, we fitted an interaction to test whether a difference existed in the risk of death in the first 28 days “off treatment” for patients with evidence of tapered prescribing before treatment ceased. […] we did a sensitivity analysis by restricting the analysis to each patient’s final treatment episode. We also restricted the analysis to patients with no prescriptions for oral dihydrocodeine to test whether the findings were the same for patients receiving only methadone or buprenorphine. Finally, we estimated the probability that opiate substitution treatment reduces average mortality for patients exposed to different durations of treatment compared with if they had been unexposed (see web appendix for methods)
Conclusion générale des auteurs		Clinicians and patients should be aware of the increased mortality risk at the start of opiate substitution treatment and immediately after stopping treatment. Further research is needed to investigate the effect of average duration of opiate substitution treatment on drug related mortality. Patients started on opiate substitution treatment had a twofold to threefold higher risk of death in the first 14 and 28 days of treatment compared with the rest of their time on treatment. The risk of death was eightfold to ninefold higher in the month immediately after treatment stopped. The effect of opiate substitution treatment on overall drug related mortality may relate to the average duration of treatment in the population.
Financement de l’étude		Access to and permission to use the GPRD (protocol 06_058) was funded through the Medical Research Council’s licence agreement with the MHRA. RC was part funded by a grant from the National Institute of Health Research (NIHR) for the Centre for Research on Drugs and Health Behaviour. At the time they did this work, JM and MH were supported by career scientist fellowship awards from the NIHR. PV is supported by an MRC new investigator award.
Déclaration des conflits d’intérêts		None declared
Approbation éthique		N.D.
Qualité méthodologique		ASPC: Moyenne

Tableau E-13 Caractéristiques de Curcio *et al.*, 2011

Auteur, année		**Curcio *et al.*, 2011**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Buprenorphine/naloxone versus methadone in opioid dependence: A longitudinal survey*
Objectif		The aim of this study was to assess the efficacy of the substitution of buprenorphine treatment with the buprenorphine/naloxone combination in opioid-dependent patients, in terms of social life stability, educational progression, and duration of detoxification from opioid and cocaine dependence, in comparison to methadone treatment alone.
Devis et méthode		Prospective cohort study
Population	Nombre sujets inclus	n= 3812 Buprenorphine = 707 Methadone = 3105
	Critères inclusion	N.D.
	Critères exclusion	N.D.
	Caractéristiques sujets inclus	The buprenorphine treatment was switched to buprenorphine/naloxone (4:1) The mean duration of drug addiction before admission at Ser.T was 8.4 ± 6.2 years; mean age at Ser.T admission was 27.6 ± 6.4 years. With respect to occupational status, 36% of the subjects were unemployed, 4% held a parttime position, 7% were students, and the remaining 53% held a full-time position (although many of these did not have contracts).
Intervention		Buprenorphine 14,8 ± 7,3 mg/j
Comparateur		Methadone non spécifiée
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	The number of subjects still on treatment after 1 year, their status according to social, educational and toxicologic (assessed by a urine toxicology test) parameters were assessed.
	Secondaires	N.D.
Milieu de dispensation des soins		[…] 10 Italian Public Services for Addiction (Ser.T.) centres in Naples […].
Durée du suivi		for about 1 year
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.
	Test	Data were analyzed by descriptive statistics. The $\chi 2$ test was applied to test the null hypothesis of no differences between two percentages. Statistical significance was set at $p<0.05$. The analyses were performed using the software Statistica (version 7.1, StatSoft, USA)
Conclusion générale des auteurs		[…] buprenorphine/naloxone treatment of opioid dependence reduces the percentage of treated subjects similarly to methadone, and is associated with an improvement in social life, educational and toxicological conditions, compared with methadone treatment. However, we cannot exclude a selection bias, i.e. patients who were more likely to stabilize their opiate dependence switched to buprenorphine/naloxone
Financement de l'étude		Editorial assistance was provided by inScience Communication, a Wolters Kluwer business. This assistance was funded by Reckitt Benckiser Healthcare SpA, Milan, Italy.
Déclaration des conflits d'intérêts		N.D.
Approbation éthique		N.D.
Qualité méthodologique		ASPC: Faible

Tableau E-14 Caractéristiques de Dupouy *et al.*, 2013

Auteur, année		**Dupouy *et al.*, 2013**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Cycles de traitement par médicament de substitution aux opiacés dans une cohorte de patients suivis 5 ans en médecine ambulatoire*
Objectif		L'objectif était de de décrire les cycles de traitement par médicament de substitution aux opiacés (MSO) sur 5 ans en médecine ambulatoire
Devis et méthode		Étude de cohorte prospective
Population	Nombre sujets inclus	n= 500 Buprenorphine = 437 Methadone = 63
	Critères inclusion	Le critère d'inclusion était d'avoir eu un premier remboursement de MSO entre le 1er janvier et le 31 octobre 2005
	Critères exclusion	N.D.
	Caractéristiques sujets inclus	**Tableau I.** Caractéristiques sociales et médicales des patients inclus (n = 500). **Caractéristiques sociales** — n — % Assurance - Maladie — 423 — 84,6 - Maternité — 15 — 3,0 - Accident de travail — 24 — 4,8 Régime - RMI — 129 — 25,8 - Adulte handicapé — 34 — 6,8 - Pénitentiaire — 56 — 11,2 - CMU base — 22 — 4,4 - Invalidité — 7 — 1,4 CMU complémentaire — 274 — 54,8 **Caractéristiques médicales** Affection de longue durée (sont citées celles pour lesquelles n > 5) — 138 — 27,6 - Affection psychiatrique de longue durée — 47 — 9,4 - Maladies chroniques actives du foie et cirrhoses — 32 — 6,4 - Déficit immunitaire primitif grave nécessitant un traitement prolongé, infection par le virus de l'immuno-déficience humaine (VIH) — 6 — 1,2 - Formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie), épilepsie grave — 6 — 1,2 - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique — 6 — 1,2 Exposition médicamenteuse * - Psychotropes (N05) — 402 — 80,4 dont anxiolytiques et hypnotiques ** — 393 — 78,6 Antipsychotiques (N05A) — 169 — 33,8 - Antidépresseurs (N06A) — 238 — 47,6 - Médicaments pour le maintien de l'abstinence alcoolique (N07BB) — 54 — 10,8 - Médicaments de l'hépatite virale C active *** — 18 — 3,6 - Médicaments du VIH au stade SIDA **** — 8 — 1,6 * Remboursement des médicaments cités sur toute la période d'étude, selon la classe ATC
Intervention		Buprenorphine (7.2 mg)
Comparateur		Methadone (40 mg)
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Le nombre de cycles de MSO
	Secondaires	Le maintien sous traitement lors du premier cycle de traitement
Milieu de dispensation des soins		Le relai entre le centre de soins spécialisé (ou l'hôpital) et la médecine de ville
Durée du suivi		5 ans
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.
	Test	Les variables qualitatives sont exprimées en effectif et pourcentage. Les variables quantitatives sont représentées par leur médiane et leurs premiers et troisièmes quartiles. Le maintien sous traitement pendant le premier cycle de traitement a été évalué en analyse de survie par des courbes de Kaplan Meyer selon que les patients aient eu des remboursements de buprénorphine ou de méthadone exclusivement; un test du log rank a été réalisé.

Auteur, année		**Dupouy *et al.*, 2013**
		L'analyse des données a été effectuée sur le logiciel SAS 9,2 (SAS Inst. Cary, North Carolina, USA)
Conclusion générale des auteurs		Dans un suivi de cohorte constitué à partir des données de l'Assurance maladie, plus de la moitié des patients suivis se sont réengagés dans un deuxième cycle après arrêt du MSO; près d'un tiers des sujets ayant plus de 3 cycles de traitement en 5 ans. Ainsi, dans le contexte de la vraie vie, la grande majorité des patients ont des cycles de traitement durant de 6 à 9 mois, avec des fenêtres thérapeutiques de 3 mois.
Financement de l'étude		N.D.
Déclaration des conflits d'intérêts		Aucun
Approbation éthique		N.D.
Qualité méthodologique		ASPC: Moyenne

Tableau E-15 Caractéristiques de Ebner *et al.*, 2007

Auteur, année		**Ebner *et al.*, 2007**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Management of neonatal abstinence syndrome in neonates born to opioid maintained women*
Objectif		The first aim of our study was to compare birth parameters and assess the incidence and timing of NAS in neonates born to opioid-dependent women maintained on different pharmacological agents. The second aim was to assess the intensity and duration of NAS in treatment-requiring neonates with two different psychopharmacological protocols (morphine hydrochloride versus phenobarbital).
Devis et méthode		Prospective cohort study
Population	Nombre sujets inclus	n= 53 Buprenorphine = 14 Methadone = 22 Morphine = 17
	Critères inclusion	All neonates born to women who met criteria for opioid dependence during pregnancy (DSM-IV 304.0) were included in the study analysis. The women had to be enrolled in opioid maintenance therapy (APA, 1994). Only licit nicotine dependence and illicit cannabis use in the mothers was permitted. As all of the patients at the Addiction Clinic abused cannabis from time to time, with urine toxicology remaining positive for up to 4 weeks, we decided not to exclude women with tetrahydrocannabinol (THC)-positive urine results.
	Critères exclusion	The neonates of mothers who showed illicit polysubstance abuse (DSM-IV 304.9) in addition to the opioids they were maintained on during the last trimester of pregnancy and at delivery were excluded from the analysis (n = 33). Neonates born to mothers with alcohol and/or benzodiazepine co-dependence were also excluded, as were twin pregnancies.

Auteur, année		**Ebner *et al.*, 2007**
	Caractéristiques sujets inclus	Table 1 Demographic data of neonates and their mothers Number of patients ($n = 53$) — Applied detoxification treatment in neonates ($n = 32$): Phenobarbital 15 (28.3%); Morphine hydrochloride 17 (32.1%) — No detoxification treatment ($n = 21$): 21 (39.6%) Methadone maintenance: 5 (33.3%); 10 (58.8%); 7 (33.3%) Slow-release morphine maintenance: 10 (66.7%); 4 (23.5%); 3 (14.3%) Buprenorphine maintenance: 0 (0.0%); 3 (17.7%); 11 (52.4%) Mothers — Mean / S.D. / Range / Mean / S.D. / Range / Mean / S.D. / Range / F / p Age (years): 29.47 / 5.29 / 21–40 / 26.71 / 4.83 / 19–33 / 25.29 / 6.02 / 18–40 / 2.587 / 0.085 Duration of opioid dependence (months): 76.79 / 66.49 / 6–228 / 76.94 / 50.57 / 24–180 / 49.40 / 34.16 / 10–132 / 1.826 / 0.172 First contact (weeks of pregnancy): 18.45 / 6.22 / 11–32 / 19.79 / 9.58 / 5–36 / 19.24 / 9.49 / 5–37 / 0.071 / 0.932 Gestational age[a]: 38.40 / 2.32 / 34–42 / 38.65 / 2.03 / 34–42 / 38.62 / 1.83 / 34–41 / 0.050 / 0.976 Neonates Sex — χ^2 / p Males: 9 (60.0%); 6 (35.3%); 13 (61.9%); 3.101 / 0.212 Females: 6 (40.0%); 11 (64.7%); 8 (38.1%) Mean / S.D. / Range / Mean / S.D. / Range / Mean / S.D. / Range / F / p Weight (g): 3187.53 / 488.32 / 2300–3950 / 2900.24 / 444.12 / 1800–3530 / 2912.86 / 492.19 / 2000–3700 / 1.867 / 0.165 Length (cm): 49.60 / 2.10 / 45–52 / 48.74 / 3.01 / 41–53 / 49.00 / 2.63 / 43–53 / 0.450 / 0.640 Head circumference (cm): 34.13 / 1.25 / 31.5–36 / 33.72 / 1.15 / 32–36 / 33.30 / 1.98 / 30–38 / 1.248 / 0.296 [a] Duration of pregnancy in weeks from first day of last menstrual period.
Intervention		Buprenorphine (maximum of 8 mg)
Comparateur		Methadone (a free dosage scheme was incorporated into the design […]
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	NAS Timing of NAS Effect of treatments on NAS
	Secondaires	Maternal treatment and birth outcomes (APGAR, weight, length and head circumference of delivered neonates) Polysubstance use Gestational age
Milieu de dispensation des soins		Addiction Clinic, Medical University Vienna
Durée du suivi		Pregnancy up to delivery
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.
	Test	Statistical analysis was performed using SPSS® for Windows. Data were displayed using mean, standard deviation and range. Mean comparisons between two groups were performed parametrically using the t-test for independent samples. When examining relationships between demographic factors and outcome measures, several statistical analyses were undertaken. When comparing categorical data, such as the prevalence of NAS in neonates born to mothers treated with the different maintenance agents, a Chi-squared test was used. t-tests for independent samples and one-way-ANOVA tests were used when analysing continuous data (with Scheff´e post-hoc testing when necessary) and when non normal distribution was apparent, the Kruskal-Wallis test was used (e.g. the variable length of neonates). Differences between the duration of NAS treatment in the two treatment groups were evaluated – additionally to comparisons of mean values – using the Chi-square test for three time points (after 1, 2 and 3 weeks of treatment, displayed as 'neonatal treatment curve') including the correction of a type-1 error due to multiple comparison.
Conclusion générale des auteurs		In neonates requiring NAS treatment, those receiving morphine required a significantly shorter mean duration of treatment (9.9 days) versus those treated with phenobarbital (17.7 days). Results suggest that morphine hydrochloride is preferable for neonates suffering NAS due to opioid withdrawal.
Financement de l'étude		We would like to thanks the Austrian OENB Project No 9669
Déclaration des conflits d'intérêts		N.D.
Approbation éthique		The study protocol was approved by the Ethic's Committee (EC) of the General Hospital Vienna.
Qualité méthodologique		ASPC: Moyenne

Tableau E-16 Caractéristiques de Eder *et al.*, 1998

Auteur, année		**Eder *et al.*, 1998**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Comparison of buprenorphine and methadone maintenance in opiates addicts*
Objectif		[…] to compare the effects of sublingual buprenorphine (tablet formulation) with oral methadone.
Devis et méthode		ECRA open label
Population	Nombre sujets inclus	n= 34 Buprenorphine = 16 Methadone = 18
	Critères inclusion	[…] subjects between the ages of 18 and 45 years with proven opioid dependence. Dependence on opioid other drugs, except cannabis, is not allowed.
	Critères exclusion	[…] those with serious somatic disease are also included. Pregnant woman and HIV-positive subjects are also not included in the study. Dependence on opioid other drugs, except cannabis, is not allowed.
	Caractéristiques sujets inclus	Weekly group psychotherapy sessions were also provided. **Table 1.** Demographic data for patients allocated to either buprenorphine or methadone maintenance therapy for 24 weeks Buprenorphine (n = 16) / Methadone (n = 18) mean SD range mean SD range Age, years 26.3 6.8 18–37 26.4 6.1 18–39 First use of heroin, years 19.2 5.9 13–35 20.4 4.3 15–33 Heroin use, years 5.9 4.7 1–16 4.2 3.1 1–12 Opiate use last month, days 28.2 1.2 26–30 29.0 1.4 25–30 Dose of substance, mg 7.3 1.8 2–8 65.6 26.6 15–80
Intervention		Buprenorphine (maximum of 8 mg)
Comparateur		Methadone (a free dosage scheme was incorporated into the design […]
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Abstinence from other drugs from which subjects provided weekly urine samples for analysis of opioids, cocaine and benzodiazepines, and retention in treatment.
	Secondaires	Withdrawal symptoms are noted daily for three weeks according to the Wang scale, while the Hamilton scores of anxiety and depression are also used throughout the study.
Milieu de dispensation des soins		N.D.
Durée du suivi		24 weeks
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.
	Test	N.D.
Conclusion générale des auteurs		However, buprenorphine is clearly effective in the more motivated subjects and further investigation in this subgroup is recommended.
Financement de l'étude		N.D.
Déclaration des conflits d'intérêts		N.D.
Approbation éthique		N.D.
Qualité méthodologique		ASPC: Moyenne

Tableau E-17 Caractéristiques de Esmaeili *et al.*, 2014

Auteur, année		**Esmaeili *et al.*, 2014**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Outcome evaluation of the opioid agonist maintenance treatment in Iran*
Objectif		This study was conducted to examine the effectiveness of methadone maintenance treatment and buprenorphine maintenance treatment in Iran under usual clinical conditions.
Devis et méthode		ECRNA
Population	Nombre sujets inclus	n= 311 Buprenorphine = 104 Methadone = 207
	Critères inclusion	[…] the opioid user fulfils at least one of the following criteria: intravenous drug use; heroin consumption; opium consumption having had at least three failed attempts to quit drugs; history of imprisonment; being HIV positive and being female. Opioid dependence was established using a semi-structured interview based on DSM-IV criteria.
	Critères exclusion	N.D.
	Caractéristiques sujets inclus	[…] the patients themselves selected either MMT or BMT under real-world conditions. **Table 1.** *Baseline characteristics in MMT and BMT groups* Characteristics / MMT group (%) $n = 207$ / BMT group (%) $n = 104$ / P value Age: <30 years 74 (35.7) 44 (42.3) 0.261; ≥ 30 years 133 (64.3) 60 (57.7) Sex: Male 184 (88.9) 87 (83.7) 0.193; Female 23 (11.1) 17 (16.3) Education: Illiterate/Primary 50 (24.2) 28 (26.9) 0.564; Secondary 95 (45.9) 39 (37.5); Diploma 43 (20.8) 26 (25.0); College 19 (9.2) 11 (10.6) Marital status: Married 61 (29.5) 29 (27.9) 0.337; Unmarried 122 (58.9) 68 (65.4); Divorced 24 (11.6) 7 (6.7) Job: Unemployed 34 (16.4) 14 (13.5) 0.266; Part time 72 (34.8) 46 (44.2); Full time 101 (48.8) 44 (42.3) Imprisonment: Yes 71 (43.3) 10 (9.6) <0.001; No 136 (65.7) 94 (90.4) Dose level: Low 17 (8.2) 70 (67.3) <0.001; Medium 33 (15.9) 33 (31.7); High 157 (75.9) 1 (1.0) BMT, buprenorphine maintenance treatment; MMT, methadone maintenance treatment.
Intervention		Sublingual buprenorphine (up to 16 mg/day) In buprenorphine maintenance treatment, the patient begins on an initial dose of 2–4 mg. During the first four weeks of treatment, the maintenance dose may be increased to a maximum of 16 mg per day or every other day, based on individual patient response and tolerability.
Comparateur		Oral methadone (up to 120 mg/day) […] the opiate-dependent patient received 30–40 mg methadone on the first day followed by a daily increase of 10 mg up to 120 mg/day.
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	The rate of attrition and retention
	Secondaires	Drug use, HIV risk-taking behaviour, and mental and physical health Quality of life
Milieu de dispensation des soins		Of the 49 treatment centres, seven were randomly selected.
Durée du suivi		6 months
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.

Auteur, année		**Esmaeili *et al.*, 2014**
	Test	Chi-square test was used for comparison of categorical data between the two groups. Wilcoxon test was conducted in order to assess differences in OTI scores before the intervention and six months after the intervention. In order to evaluate the relationship between independent variables and drop-out rate, multivariate logistic regression was conducted.
Conclusion générale des auteurs		In conclusion, considering the rate of retention in maintenance treatment programs, particularly in MMT, and improvements in quality of life after this therapeutic intervention, it can be said that this program has been successful in Iran. More studies are needed that consider all of the factors required to identify the predictors of drop out and consequently to perform necessary interventions for increasing the rate of retention. A higher buprenorphine dose is recommended during BMT.
Financement de l'étude		This project has been financially supported by Kerman Neuroscience Research Center
Déclaration des conflits d'intérêts		N.D.
Approbation éthique		The study protocol was approved by the Ethics Committee of Kerman University (K/89/517)
Qualité méthodologique		ASPC: Moyenne

Tableau E-18 Caractéristiques de Fazeli *et al.*, 2019

Auteur, année		**Fazeli *et al.*, 2019**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*A comparative study of maintenance therapy effects of methadone, buprenorphine and opium tincture on sleep status of outpatients referring to addiction treatment centers in Tehran: A prospective study*
Objectif		To determine the effects of maintenance therapy with Methadone, Buprenorphine and Opium Tincture on the sleep status of addicted people.
Devis et méthode		Prospective cohort study/randomly selected
Population	Nombre sujets inclus	n= 84 Buprenorphine = 28 Methadone = 28 Opium tincture = 28
	Critères inclusion	All the individuals who referred to the addiction treatment centers for opioid dependence treatment and had the criteria for entering maintenance therapy with Methadone, Buprenorphine and Opium Tincture according to the protocol of the Ministry of Health, and were also willing to participate in this study were considered to have the inclusion criteria.
	Critères exclusion	The exclusion criteria included serious medical or psychiatric illnesses that led to hospitalization or longterm treatment with drugs. In addition, those who were using hypnotic drugs, sedatives, alcohol, and stimulant medications were excluded from the study process.
	Caractéristiques sujets inclus	Table 1: Demographic and background characteristics of the subjects under maintenance treatment

Group		Methadone Mean±SD/n (%)	Buprenorphine Mean±SD/n (%)	Opium Tincture Mean±SD/n (%)	P value
Age (year)		37.03±10.4	38.78±9.4	42.21±9.6	0.62
Gender	Male	16(%57.15)	14(%50)	17(%60.72)	0.99
	Female	12(%42.85)	14(%50)	11(%39.28)	
Number of quitting	1	9(%32.15)	11(%39.28)	10(%35.71)	0.58
	2	12(%42.85)	13(%46.43)	10(%35.71)	
	3 or more	7(%25)	4(%14.29)	8(%28.58)	
Type of drug used	Opium	12(%42.85)	14(%50)	8(%28.58)	0.53
	Heroin	10(%35.71)	10(%35.71)	13(%46.43)	
	Tramadol and narcotic pills	6(%21.44)	4(%14.29)	7(%25)	
Abuse method	Inhalation	12(%42.85)	12(%42.85)	12(%42.85)	0.43
	Oral	11(%39.28)	14(%50)	10(%35.71)	
	Injection	5(%17.85)	2(%7.14)	6(%21.44)	
Occupation	Employed	10(%35.71)	15(%53.57)	9(%32.14)	0.41
	Unemployed	18(%64.29)	13(%46.43)	19(67.86)	

Auteur, année		**Fazeli *et al.*, 2019**
Intervention		Buprenorphine (dose non spécifiée) The dosage of all maintenance drugs was fixed throughout the study and was based on the Iranian Ministry of Health's protocol in authorized addiction treatment centers, and was prescribed by psychiatrists and nurses.
Comparateur		Methadone (dose non spécifiée) Opium tincture (dose non spécifiée) The dosage of all maintenance drugs was fixed throughout the study and was based on the Iranian Ministry of Health's protocol in authorized addiction treatment centers, and was prescribed by psychiatrists and nurses.
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	The sleep quality was assessed at the beginning and the end of the study (12th week).
	Secondaires	N.D.
Milieu de dispensation des soins		The addiction treatment centers for opioid dependence treatment
Durée du suivi		12 weeks
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.
	Test	The descriptive statistics such as mean and standard deviation were used to describe the data in each of the study groups including Methadone, Buprenorphine and Opium Tincture. The paired t-test was also used to assess the sleep quality in each treatment group. We used the independent T-test and ANOVA to compare the groups in terms of quantitative variables at each time interval. Furthermore, the Chi2 test was used to examine the difference in the frequency of the qualitative variables in the studied groups. The statistical analysis was carried out using SPSS software (version 16, Chicago, IL, USA), and the significance level was considered lower than 0.05.
Conclusion générale des auteurs		The results of this study showed that the use of maintenance drugs was associated with increased incidence of sleep disorders in those who were dependent on drugs but intended to quit, and the disorders increased during the process of quitting.
Financement de l'étude		N.D.
Déclaration des conflits d'intérêts		N.D.
Approbation éthique		N.D.
Qualité méthodologique		ASPC: Faible

Tableau E-19 Caractéristiques de Fischer *et al.*, 1999

Auteur, année		**Fischer *et al.*, 1999**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Buprenorphine versus methadone maintenance for the treatment of opioid dependence*
Objectif		To evaluate the effectiveness of buprenorphine compared with methadone maintenance therapy in opiate addicts over a treatment period of 24 weeks
Devis et méthode		ECRA open label
Population	Nombre sujets inclus	n= 60 Buprenorphine = 29 Methadone = 31
	Critères inclusion	Subjects aged between 18 and 45 years diagnosed with opioid dependence (DSM-IV 304.0) were included in the trial provided they were willing to follow the maintenance programme and avoid using illegal drugs wherever possible.
	Critères exclusion	Subjects were excluded if, in addition to opioid dependence (DSM-IV 304.0), nicotine dependence (DSM-IV 305.1) or cannabis abuse (DSM-IV 305.2), they met any other criteria for substance dependence (co-dependence on cocaine, alcohol or sedative-hypnotics) or other major psychiatric illness (American Psychiatric Association, 1994). Subjects with severe somatic disease were excluded from participation in the study, as were subjects who required medication for the treatment of an illness or who were HIV-positive. These exclusion criteria correspond with those of similar treatment trials. Subjects with methadone-positive urine were excluded from participation in the study.
	Caractéristiques sujets inclus	**Table 1.** *Demographical data* Buprenorphine ($n = 29$) / Methadone ($n = 31$) / p Gender: male 19 (65.5%) / 22 (71%); female 10 (34.5%) / 9 (29%); 0.650 Family status: single 22 (75.9%) / 23 (74.2%); married 3 (10.3%) / 5 (16.1%); divorced 4 (13.8%) / 3 (9.7%); 0.741 Education: none 1 (3.4%) / 2 (6.5%); junior high school 16 (55.2%) / 14 (45.2%); professional training 10 (34.5%) / 12 (38.7%); high school 2 (6.9%) / 3 (9.7%); 0.854 **Table 2.** *History of drug dependence and study medication* Buprenorphine ($n = 29$): Mean / SD / Range; Methadone ($n = 31$): Mean / SD / Range; p Age (years) 25.9 / 6.00 / 18–37; 24.97 / 5.78 / 18–39; 0.544 First use of heroin (years) 20.00 / 6.24 / 13–35; 20.32 / 4.21 / 15–32; 0.821 Heroin use (years) 4.432 / 4.4252 / 0.5–16; 3.510 / 2.664 / 0.8–12; 0.352 Opiate use last month (days) 28.56 / 3.255 / 15–31; 29.226 / 2.186 / 22–31; 0.256 Dose of substance (mg) 7.52 / 1.38 / 2–8; 63.06 / 24.62 / 20–80
Intervention		Buprenorphine = During the induction period, subjects received 2 mg buprenorphine on the first day, increasing to 4 mg on the following day (2 mg bid) with a titration of up to 6 mg, and 4 mg b.i.d. thereafter once a day in the morning Maximum daily dose 8 mg
Comparateur		Methadone oral = Dose induction onto methadone was performed with 20 mg daily, followed by incremental 20 mg doses with an upper limit of 80 mg. maximum daily dose 80 mg

Auteur, année		**Fischer *et al.*, 1999**
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Assessment of treatment retention and illicit substance use (opiates, cocaine and benzodiazepines)
	Secondaires	N.D.
Milieu de dispensation des soins		drug addiction outpatient clinic at the University of Vienna
Durée du suivi		a treatment period of 24 weeks
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.
	Test	Statistical analyses included both descriptive statistics and inference statistical procedures. The retention rate in the two treatment groups was calculated in accordance with international standards for the average number of days in the study period over 24 weeks (Bortz, 1989; Norusis, 1994). This method enables signifcant differences in retention between individual time points to be identifed, as opposed to longitudinal differences between two treatment groups, as is the case with the Kaplan±Meier (1958) method (Dawson-Saunders & Trapp, 1990). In addition, the percentage of subjects retained in each treatment group was compared on a weekly basis. Frequencies were assessed in absolute and relative terms and data on interval scale levels were described using mean values, standard deviation and range. Mean value comparisons were conducted after verifying the distribution of data; parametrically, using the t-test for unrelated samples, or using the Mann±Whitney Utest for non-Gaussian distributions. The χ 2 test was used to verify differences in frequencies both for demographic data and for retention rates. To develop a continuous outcome measure for urinalysis, the results of testing were aggregated into eight successive 3-week periods (Schottenfeld *et al.*, 1997).
Conclusion générale des auteurs		The results support the superiority of methadone with respect to retention rate. However, they also confirm previous reports of buprenorphine use as an alternative in maintenance therapy for opiate addiction, suggesting that a specific subgroup may be benefiting from buprenorphine.
Financement de l'étude		We would like to thank the Austrian National Bank Fund for supporting this study (Fonds zur Foerderung der Wissenschaftlichen Forschung der Oesterreichischen Nationalbank, no. 5818).
Déclaration des conflits d'intérêts		N.D.
Approbation éthique		The clinical trial was submitted to and approved by the human subject ethical committee. All participants gave written informed consent.
Qualité méthodologique		ASPC: Moyenne

Tableau E-20 Caractéristiques de Fischer *et al.*, 2006

Auteur, année		**Fischer *et al.*, 2006**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Methadone versus buprenorphine in pregnant addicts: a double-blind, double-dummy comparison study*
Objectif		To evaluate the efficacy and safety of methadone versus buprenorphine treatment in pregnant opioid dependent women.
Devis et méthode		ECRA double-blind
Population	Nombre sujets inclus	n= 18 Buprenorphine = 9 Methadone = 9
	Critères inclusion	Opioid-dependent pregnant women (Diagnostic and Statistical Manual version IV (DSM-IV), 304.0), older than 18 years, who presented at the addiction clinic of the Medical University Vienna, were included in the study if they provided informed consent and were willing to follow the protocol and to avoid use of illegal drugs whenever possible. All subjects considered for entry had opioid-positive urine toxicology, but a cocaine-, benzodiazepine- and methadone-negative urinalysis result in addition to a negative result on an alcohol breath analyser at the screening visit. Women with tetrahydrocannabinol (THC)-positive urine toxicology results were allowed to enter the study
	Critères exclusion	Women were excluded if they had severe somatic or other severe psychiatric diseases or a high-risk pregnancy
	Caractéristiques sujets inclus	**Table 1** Characteristics of the study population. *Methadone (n = 9) mean ± SD* | *Buprenorphine (n = 9) mean ± SD* | *P-value* Age: 25.6 ± 6.1 | 26.2 ± 4.6 | 0.797 Age at first heroin injection: 20.9 ± 6.3 | 20.3 ± 4.6 | 0.834 Duration of heroin consumption: 5.1 ± 3.7 | 4.9 ± 4.7 | 0.912 Polysubstance use: 7 (77.8%) | 7 (77.8%) | 1.000 Number of polysubstances abused: 1.86 ± 0.90 | 2.14 ± 0.90 | 0.563 Money spent on drugs (last 30 days, €): 776 ± 495 | 663 ± 378 | 0.593 Week of pregnancy at first contact: 15.2 ± 10.4 | 13.0 ± 5.9 | 0.698 Week of pregnancy at enrolment: 24.6 ± 1.6 | 24.0 ± 0.0 | 0.377 Study duration in weeks: 17.5 ± 2.5 | 18.5 ± 2.1 | 0.437
Intervention		Sublingual buprenorphine tablets (8–24 mg/day)
Comparateur		oral methadone solution (40–100 mg/day)
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Mothers: Retention in treatment, urine toxicology and nicotine use
	Secondaires	Neonates: Routine birth data, neonatal abstinence syndrome (NAS) in severity and duration
Milieu de dispensation des soins		Addiction Clinic at the Medical University of Vienna, Austria
Durée du suivi		For Women : from weeks 24–29 of pregnancy to the baby delivery For Baby : minimum of 10 days
Analyses statistiques	Puissance	This preliminary study had limited power
	Type	N.D.
	Test	Given the small sample sizes, inferential statistics have been included to a limited extent, mostly for baseline comparisons; χ 2 or Fisher's exact tests were used for baseline comparisons of categorical variables. Data on interval level scales were analysed using t -tests for independent samples, or the Mann–Whitney test was used for highly skewed non-parametric data.
Conclusion générale des auteurs		This preliminary study had limited power to detect differences but the trends observed suggest this kind of research is practicable and that further studies are warranted.
Financement de l'étude		In addition, the authors gratefully thank Schering Plough for provided an educational

Auteur, année	**Fischer *et al.*, 2006**
	grant to Gabriele Fischer to employ personnel required to conduct this study.
Déclaration des conflits d'intérêts	N.D.
Approbation éthique	The Human Subjects Ethical Committee at the Medical University of Vienna, approved the protocol.
Qualité méthodologique	ASPC: Moyenne

Tableau E-21 Caractéristiques de Gawronski *et al.*, 2014

Auteur, année		**Gawronski *et al.*, 2014**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Neonatal outcomes following in utero exposure to buprenorphine/naloxone or methadone*
Objectif		To study neonatal outcomes following buprenorphine/naloxone and methadone exposure during pregnancy
Devis et méthode		Retrospective cohort study
Population	Nombre sujets inclus	n= 150 Buprenorphine = 58 Methadone = 92
	Critères inclusion	Women ≥18 years of age with a history of opioid dependence currently enrolled in a treatment program and stabilized on buprenorphine/naloxone or methadone were eligible for inclusion in the study
	Critères exclusion	N.D.
	Caractéristiques sujets inclus	**Table 1.** Maternal demographic and clinical characteristics.

	Buprenorphine/ naloxone	Methadone	p-value
Number of patients	58	92	
Age years, mean ± SD[a]	27 ± 5	27 ± 4	NS
Age ≤ 30 years old, *n* (%)	42 (72)	66 (72)	NS
Intended to breastfeed, *n* (%)	16 (28)	43 (47)	0.01
Intended to feed formula, *n* (%)	38 (66)	38 (41)	0.01
Primiparous, *n* (%)	11 (19)	18 (20)	NS
Vaginal deliveries, *n* (%)	42 (71)	68 (74)	NS
Cesarean deliveries, *n* (%)	16 (29)	24 (26)	NS
Hospital stay (days)[a]	4 ± 3	4 ± 1	NS
Race			
White, *n* (%)	55 (95)	90 (98)	NS
Black, *n* (%)	3 (5)	1 (1)	NS
Hispanic, *n* (%)	0 (0)	1 (1)	NS
Education			
≤11th grade, *n* (%)	22 (38)	32 (35)	NS
High school, *n* (%)	18 (31)	40 (43)	NS
Some college, *n* (%)	18 (31)	20 (22)	NS
Clinical			
BMI < 24 kg/m^2, *n* (%)	5 (9)	8 (9)	NS
BMI = 24–29.9 kg/m^2, *n* (%)	32 (55)	48 (52)	NS
BMI = 30–34.9 kg/m^2, *n* (%)	14 (24)	20 (22)	NS
BMI ≥ 35 kg/m^2, *n* (%)	7 (12)	16 (17)	NS
Hepatitis C, *n* (%)	14 (24)	25 (27)	NS
Social/medical			
Smoking, *n* (%)	50 (86)	69 (75)	0.02
Antidepressant use, *n* (%)	10 (17)	8 (9)	NS
Benzodiazepine use, *n* (%)	5 (9)	1 (1)	0.03
Maintenance dose at delivery, mg/day[a]	20 ± 7	101 ± 41	N/A
Methadone equivalents, mg/day[ab]	125 ± 45	101 ± 41	0.01
Duration of treatment, months	4 (1–27)	4 (1–15)	NS
Urine toxicology			
Women tested at delivery, *n* (%)	49 (84)	83 (90)	NS
Positive for prescribed medication, *n* (%)[c]	37 (86)	82 (99)	NS
Positive for illicit drugs, *n* (%)	23 (47)	18 (22)	0.01

Auteur, année		**Gawronski *et al.*, 2014**
		Table 2. Neonatal baseline characteristics. Number of infants: Buprenorphine/naloxone 58; Methadone 92 Males, *n* (%): 30 (52); 55 (60); NS GA (weeks)[a]: 38 ± 2; 38 ± 2; NS ≤36 w, *n* (%): 10 (17); 22 (24); NS 37–41 w, *n* (%): 48 (83); 70 (76); NS Birth weight (g)[a]: 2905 ± 567; 2904 ± 522; NS Length (cm)[a]: 49 ± 4; 49 ± 4; NS Head circumference (cm)[a]: 33 ± 2; 33 ± 3; NS Apgar score <5 at 1 min, *n* (%): 2 (3); 2 (2); NS Apgar < 5 at 5 min, *n* (%): 0 (0); 1 (1); NS NICU admissions, *n* (%): 15 (25); 18 (20); NS Respiratory distress: 10 (17); 13 (14); NS Prematurity: 3 (5); 4 (4); NS Miscellaneous: 2 (3); 1 (1); NS Hospital stay (days)[a]: 9 ± 6; 10 ± 8; NS Weight at discharge (g)[a]: 2912 ± 569; 2884 ± 494; NS Initiated breastfeeding, *n* (%): 10 (17); 41 (45); 0.001
Intervention		Buprenorphine/Naloxone : Mean doses: 125 ± 45 mg/j
Comparateur		oral methadone solution: Mean doses 101 ± 41 mg/j
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	number of neonates requiring NAS treatment
	Secondaires	duration of NAS treatment and the total cumulative dosage of methadone required
Milieu de dispensation des soins		The Ohio State University Wexner Medical Center,
Durée du suivi		Pregnancy up to delivery
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.
	Test	Comparisons between groups and subgroups of patients were made with Student's t-test for continuous variables and chi square or Fisher's Exact tests for categorical variables. Medians were compared using Wilcoxon rank sum. Significance was established at a p-value of ≤0.05.
Conclusion générale des auteurs		No apparent significant adverse neonatal outcomes were detected following treatment with either maintenance medication; however, further prospective research is necessary to examine the safety and efficacy of buprenorphine/naloxone in pregnancy and its effects on the neonate
Financement de l'étude		No funding/financial support was provided for this work
Déclaration des conflits d'intérêts		The authors report no conflict of interest.
Approbation éthique		The study was approved by The Ohio State University Institutional Review Board
Qualité méthodologique		ASPC: Moyenne

Tableau E-22 Caractéristiques de Gerra *et al.*, 2004

<table>
<tr><td colspan="2">Auteur, année</td><td>Gerra et al., 2004</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Essai clinique</td><td>Nom (no)</td><td>N.D.</td></tr>
<tr><td>Phase</td><td>N.D.</td></tr>
<tr><td>Amendements au protocole</td><td>N.D.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Titre</td><td>Buprenorphine versus methadone for opioid dependence: predictor variables for treatment outcome</td></tr>
<tr><td colspan="2">Objectif</td><td>The study was conducted to determine the responses to BUP (76) and METH (78) of heroin dependent patients, in the first 12 weeks of a maintenance treatment period, measuring treatment and patient variables capacity to affect retention rates, changes in psychometric measures, craving scores and positive urine rates.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Devis et méthode</td><td>ECAA: […] an observational, non-randomized, study that did not influence treatment choice decision, dosage, psychosocial intervention and diagnostic assessment.</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Population</td><td>Nombre sujets inclus</td><td>n= 154
Buprenorphine = 76
Methadone = 78</td></tr>
<tr><td>Critères inclusion</td><td>Heroin-dependent subjects were selected from among patients participating in Parma Addiction Service Program (Servizio Tossicodipendenze) of the public health system.

To be eligible for the study, patients had to enter in METH or BUP maintenance treatment during the 12 months of 2002.</td></tr>
<tr><td>Critères exclusion</td><td>No exclusion criteria are applied to select patients in the public health system.</td></tr>
<tr><td>Caractéristiques sujets inclus</td><td>No significant differences in mean age (32±3.8 years for BUP versus 33±5.3 years for METH), gender (males: 72.3% (55) for BUP versus 76.9% (60) for METH), daily heroin dose (2.1±0.9 for BUP versus 2.3±0.6 for METH), years of heroin addiction history (9.5 ± 2.8 years for BUP versus 10.7±3.5 years for METH), interpersonal relationships quality, job performance, legal problems, alcohol problems and previous METH and residential treatment rates were evidenced between BUP and METH patients included in the study (Table 1). DSM-IV evaluation of the subjects revealed no comorbid diagnosis for 52.5% (41) of the subjects included in METH treatment and 53.8% (41) of the subjects included in BUP treatment.

Table 1
<table><tr><th></th><th>Buprenorphine</th><th>Methadone</th><th>Significance</th></tr><tr><td>Heroin dependence years</td><td>9.5 ± 2.8</td><td>10.7 ± 3.5</td><td>n.s.</td></tr><tr><td>Mean daily heroin dose (g)</td><td>2.1 ± 0.9</td><td>2.3 ± 0.6</td><td>n.s.</td></tr><tr><td>Previous cocaine use (%)</td><td>12.5</td><td>11.9</td><td>n.s.</td></tr><tr><td>Good interpersonal relationship (%)</td><td>37.7</td><td>36.8</td><td>n.s.</td></tr><tr><td>Unemployed (%)</td><td>48.4</td><td>50.5</td><td>n.s.</td></tr><tr><td>Legal problems (%)</td><td>43.6</td><td>45.2</td><td>n.s.</td></tr><tr><td>Alcohol problems (%)</td><td>16.5</td><td>18.6</td><td>n.s.</td></tr><tr><td>Previous methadone treatment (%)</td><td>51</td><td>59</td><td>n.s.</td></tr><tr><td>Previous residential treatment (%)</td><td>38</td><td>40.4</td><td>n.s.</td></tr><tr><td>Without psychiatric comorbidity (%)</td><td>53.8</td><td>52.5</td><td>n.s.</td></tr><tr><td>Depression (%)</td><td>19.7</td><td>17.9</td><td>n.s.</td></tr></table></td></tr>
<tr><td colspan="2">Intervention</td><td>Sublingual buprenorphine tablets = BUP received a first dose of 2 mg, 8 h after the last injection of heroin, or 24 h after the last METH administration; then they received other 2 or 4 mg of BUP, when did not present withdrawal symptoms, during the first day

Mean doses 9.2 ± 3.4 mg</td></tr>
<tr><td colspan="2">Comparateur</td><td>oral methadone solution = METH patients received 40mg on the first day, in refracted doses of 20 mg.</td></tr>
</table>

Auteur, année		**Gerra *et al.*, 2004**
		Mean doses 81.5 ± 36.4 mg
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	[…] retention rates […]
	Secondaires	[…] changes in psychometric measures, craving scores and positive urine rates.
Milieu de dispensation des soins		Parma Addiction Service Program (Servizio Tossicodipendenze) METH was administered daily in the outpatient center for 64% of the subjects; 36% of the patients were permitted to bring their METH home three times a week. BUP was administered daily in the outpatient center for 61% of the patients and three times a week for 39% of the patients.
Durée du suivi		a 12 weeks treatment program
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.
	Test	The variables were compared between treatment arms utilizing standard Chi-square tests. A survival analysis, on an intention-to-treat basis (Kaplan–Meier), was used to measure the efficacy of BUP and METH in term of retention. Positive urine samples for heroin were analyzed with a Chi-square test and ANOVA for repeated measures to evaluate the changes over time. SCL-90 psychometric measures were compared utilizing multiple ANOVA and t-test. Missing urine specimens were counted positive. The intention-to-treat sample (ITT-Analysis) was 78 in the METH and 76 in the BUP group (154 patients).
Conclusion générale des auteurs		The present findings provide further support for the utility of BUP in the treatment of opioid dependency and demonstrate efficacy equivalent to that of METH during a clinical procedure. BUP seems to be more effective than METH in patients affected by depressive traits and dysphoria, probably due to antagonist action on k -opioid receptors. Psychosocial functioning and addiction severity cannot be used as valuable predictors of BUP treatment outcome. High doses appear to predict a better outcome, in term of negative urines, for both METH and BUP, but not in term of retention for BUP patient.
Financement de l'étude		The study was supported by internal funds of Addiction Research Center of Parma (Local Public Health Unit, AUSL, Emilia-Romagna Region).
Déclaration des conflits d'intérêts		No private companies were included among the sources of financial support for the present study.
Approbation éthique		N.D.
Qualité méthodologique		ASPC: Faible

Tableau E-23 Caractéristiques de Giacomuzzi *et al.*, 2006a

Auteur, année		**Giacomuzzi *et al.*, 2006a**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Opioid addicts at admission vs. slow-release oral morphine, methadone, and sublingual buprenorphine maintenance treatment participants*
Objectif		[…] to compare quality of life ratings, physical symptoms, and urinalyses of opioid addicts at admission with slow-release oral morphine, methadone, and buprenorphine maintenance program participants.
Devis et méthode		ECRA
Population	Nombre sujets inclus	n= 120 Control = 120 Morphine = 40 Buprenorphine = 40 Methadone = 40
	Critères inclusion	Patients were eligible for the study if they had a current diagnosis of opioid dependence based on the criteria in the fourth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM IV at admission or were in a methadone, sublingual buprenorphine, or slow-release oral morphine maintenance program for 6 months; were aged 17 years or older; lived within commuting distance of the hospital; and were mentally competent to give informed consent.
	Critères exclusion	Patients were excluded from the study if they had an acute medical condition at 6 months of treatment were currently using antipsychotic medication, or were in another clinical trial. Forced discharge criteria were limited to drug trafficking in the clinical center or aggressive behavior.
	Caractéristiques sujets inclus	**Table 1** Selected demographic and medical data Demographic and medical data / Methadone (N = 40) / Buprenorphine (N = 40) / Slow-release oral morphine (N = 40) / At admission (N = 120) / *p*-Value between all groups Gender% Male 57 57 57 63 0.786 Female 43 43 43 38 Age 27.3 ± 6.4[a] 26.3 ± 7.5 27.8 ± 4.8 25.3 ± 7.1 0.039 Length of addiction (yr) 8.2 ± 7.1 8.7 ± 6.4 9.0 ± 6.2 8.1 ± 5.6 0.105 Medical status (%) HIV 3 0.0 3 4 0.654 HBV 20.0 12 17 15 0.655 HCV 57 70 70 66 0.359 Finances Income per month (€) 617 ± 4210 668 ± 3052 491 ± 2100 813 ± 1342 0.325 Family status(%) Single/divorced 56.7 70 60 77.7 0.234 Partner 43.3 30.0 40.0 22.3 Security and law(%) Accusation of punishable actions 40 33 50 51 0.342 Victim of a crime 23 13 13 29 0.468 Police or legal assistance not received 17 17 14 13 0.574 [a]mean ± SD.
Intervention		Sublingual buprenorphine tablets (9.34 ± 8.21 mg), range = 2–32 mg
Comparateur		Oral methadone solution (38.66 ± 20.73 mg), range = 5–135 mg Oral morphine solution (234.66 ± 189.55 mg), range = 60–800 mg
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Quality of life (QOL)
	Secondaires	[…] physical symptoms of opioid addicts […], urinalyses
Milieu de dispensation des soins		[…] the outpatient drug user treatment center at University Department of Psychiatry at Innsbruck, providing maintenance treatment programs and detoxification in Tyrol, Austria.
Durée du suivi		6 months
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.

Auteur, année		**Giacomuzzi *et al.*, 2006a**
	Test	Statistical analysis was performed by using SPSS, version 11.5. In view of the moderate sample size and the fact that many scales were not normally distributed, nonparametric tests were used throughout the analysis. The $\chi 2$-test was applied to compare the treatment groups with respect to demographic or dichotomic data and urinalysis results. The quality of life scores were compared by Kruskal-Wallis test (between all treatment groups), followed by Mann-Whitney U tests (post hoc between two treatment groups). Furthermore, an analysis of covariance was performed to adjust quality of life scores for possible effects of age, length of addiction, medical status, job, and polytoxicomanic drug use (an appropriate transformation of the data to approximate normality was applied, where necessary). All these procedures were calculated at the level of significance 0.05 (alpha = 0.05). Bonferroni adjustment was applied for QOL scores.
Conclusion générale des auteurs		Our results suggest that buprenorphine treatment is as effective as methadone for effects on quality of life and physical symptoms. The present data indicate that slow-release oral morphine may have some disadvantages over sublingual buprenorphine and methadone in terms of QOL, physical symptoms, and additional consumption. Future research may address the reasons for these differences. We conclude that the use of quality of life instruments provides new insights into the assessment of the effectiveness of different maintenance treatment programs.
Financement de l'étude		There was no support from external sponsors. The research was supported by internal funds only.
Déclaration des conflits d'intérêts		N.D.
Approbation éthique		Because all participants entered a normal methadone, sublingual buprenorphine, or slow-release oral morphine program, there was no need to approve the study by the human subject ethical committee.
Qualité méthodologique		ASPC: Moyenne

Tableau E-24 Caractéristiques de Giacomuzzi *et al.*, 2005

Auteur, année		**Giacomuzzi *et al.*, 2005**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Sublingual buprenorphine and methadone maintenance treatment: A three-year follow-up of quality of life assessment*
Objectif		to compare long-term outcome effects on the quality of life (QOL) of oral methadone with sublingual buprenorphine maintenance treatment. […] aimed at comparing oral methadone with sublingual buprenorphine, asa measured by QOL, physical symptoms, and additional consumption after a treatment period of 3 years.
Devis et méthode		Prospective cohorte study
Population	Nombre sujets inclus	n= 53 Buprenorphine = 24 Methadone = 29
	Critères inclusion	The only requirement for inclusion in the follow-up was participation in the first study period including a confirmed diagnosis of opioid dependence (DSM-IV 304.0) and informed consent.
	Critères exclusion	N.D.
	Caractéristiques sujets inclus	**TABLE 1** **Demographic Data: Completer Analysis** **Methadone (%)** / **Buprenorphine (%)** / ***p*-Value** **Employment status** Employed: 50.0 / 53.8 / 1.000 Hours of work per week: 17.7 ± 18.9 / 18.1 ± 19.5 / 0.979 Money per month (€): 611.7 ± 308.5 / 1013.8 ± 766.1 / 0.247 **Gender** Male: 75.0 / 46.2 Female: 25.0 / 53.8 / 0.226 **Medical status** Substitution doseage (mg): 55.4 / 8.1 / 0.113 HIV: 0.0 / 0.0 / — Hepatitis B: 25.0 / 23.1 / 1.000 Hepatitis C: 41.7 / 69.2 / 0.238 **Family status** Married: 33.3 / 30.8 Single: 66.7 / 61.5 Widowed: 0.0 / 7.7 / 0.510 Children: 16.7 / 46.2 / 0.202 Age (years): 29.9 ± 5.5 / 33.4 ± 7.6 / 0.270 Length of addiction (years): 11.3 ± 3.5 / 11.3 ± 5.1 / 0.728
Intervention		Sublingual buprenorphine tablets, mean dose: 8,4 mg/day (range = 2–32 mg)
Comparateur		Oral methadone solution, mean dose 55,4 mg/day (range = 5–120 mg)
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Quality of life (QOL) ands retention rate
	Secondaires	Physical symptoms were measured using the Opiate Withdrawal Scale (OWS). Urine screening tests were carried out regularly, but at random time intervals Abstinence to other drugs
Milieu de dispensation des soins		N.D.
Durée du suivi		3 years
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.
	Test	Statistical analysis was performed using SPSS, version 11.5 (SPSS Inc.). In view of the moderate sample size and the fact that scales were not normally distributed, nonparametric tests were used throughout the analysis. Differences between the two study groups were analyzed using the χ2-test for nominal data sets. The Fisher exact test was performed for 2×2-tables. Group comparisons with respect to ordinal or continuous variables were performed using the Mann-Whitney U test. Furthermore, an analysis of covariance was performed to adjust QOL scores at 36 months for possible

Auteur, année		**Giacomuzzi *et al.*, 2005**
		effects of baseline QOL scores. A logistic regression was performed to adjust nominal data sets. Within the substitution groups, pre-post comparisons (baseline vs. 36 months) for nominal data were evaluated with the McNemar-test. The Wilcoxon-test was applied for ordinal and interval data sets. All p-values reported are two-tailed.
Conclusion générale des auteurs		In summary, the present data indicate that buprenorphine is a useful long-term alternative for maintenance treatment of opioid-dependent patients. We conclude, in agreement with Smith and Larson[18], that QOL provides information about functioning and well being that is not captured by traditional measures of substance use, and may soon begin to play a more prominent role in evaluating the effectiveness of treatment services for substance abusers
Financement de l'étude		N.D.
Déclaration des conflits d'intérêts		N.D.
Approbation éthique		As all participants were within a normal methadone or buprenorphine program, there was no need to approve the study by the human subject ethical committee. It was explained that records would be assigned a code number and that specific patient identifiers would not be kept in research code.
Qualité méthodologique		ASPC: Faible

Tableau E-25 Caractéristiques de Giacomuzzi *et al.*, 2003

Auteur, année		**Giacomuzzi *et al.*, 2003**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Buprenorphine versus methadone maintenance treatment in an ambulant setting: A health-related quality of life assessment*
Objectif		[…] aimed at comparing the effects on quality of life of oral methadone with sublingual buprenorphine.
Devis et méthode		Prospective cohorte study
Population	Nombre sujets inclus	n= 67 Buprenorphine = 38 Methadone = 29
	Critères inclusion	The only requirements for inclusion in the methadone or buprenorphine programme were a confirmed diagnosis of opioid dependence (DSM-IV 304.0) and informed consent.
	Critères exclusion	Forced discharge criteria were limited only to drug trafficking in the clinical centre and aggressive behaviour.
	Caractéristiques sujets inclus	**Table I** Demographic data.
Intervention		Sublingual buprenorphine (intervalle de 2 à 32 mg/j) During induction, 2–8 mg sublingual buprenorphine was given on the first day.
Comparateur		Oral methadone (intervalley de 5 à 60 mg/j) During induction, 10–30 mg methadone was given on the first day
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Quality of life status
	Secondaires	Physical symptoms were measured using the Opioid Withdrawal Scale Abstinence for other opioids
Milieu de dispensation des soins		[..] carried out at the Department of Psychiatry at Innsbruck University Hospital.
Durée du suivi		The questionnaires were administered to patients on the days starting methadone or buprenorphine treatment and after a period of 6 months.
Analyses	Puissance	A retrospective power analysis was performed in order to elucidate non-significant

	Methadone (n = 23) %	Buprenorphine (n = 30) %	P-value
Employment status			
Employed	30.4	40	0.456
Hours of work per week	14.9 ± 23.1	13.1 ± 17.9	0.983
Money per month ([U20AC])	832.2 ± 1194.5	658.2 ± 533.5	0.890
Obtaining financial support	52.2	63.3	0.574
Gender			
Male	78.3	56.7	
Female	21.7	43.3	0.145
Medical status			
HIV	0	0	
Hepatitis B	8.7	16.7	0.245
Hepatitis C	65.2	70	
Consulted a physician for physical problems during the last year	78.3	76.7	1.000
Consulted a physician for psychic problems during the last year	34.8	46.7	0.415
Medication for psychic problems during the last year	30.4	43.3	0.400
Leisure time			
Performing sports within the last weeks	34.8	36.7	1.000
Desire for more leisure time	77.3	73.3	1.000
Family status			
Married	43.5	30.0	
Single	56.5	50.0	0.678
Divorced	0	20.0	
Children	34.8	43.3	
Social relations			
Having a good friend	73.9	74.1	1.000
Frequency of contact with friends per week	4.9 ± 2.7	3.8 ± 2.3	0.090
Age (years)	26.2 ± 5.2	30.2 ± 7.4	0.364
Length of addiction (years)	7.9 ± 5.0	9.2 ± 6.1	0.453

Auteur, année		**Giacomuzzi *et al.*, 2003**
statistiques		differences (determination of the critical difference in QOL scores detectable with 80% power).
	Type	N.D.
	Test	Statistical analysis was performed using SPSS version 11. In view of the moderate sample size and the fact that many scales were not normally distributed, nonparametric tests were used throughout the analysis. The c2 In the methadone treatment group, a total of six patients discontinued treatment for the following reasons: unknown discharge, three; death, one (intoxication); and change of substitution treatment, two. In the buprenorphine group, a total of eight participants did not continue treatment because of death, two (one by intoxication and one by road accident); unknown discharge, four; and change of substitution treatment, two. All these patients dropped out during the first 3 weeks. At delivery, the mean methadone dose was 43.33 ± 21.57 mg (range = 10–100 mg) and the mean buprenorphine dose was 11.15 ± 6.85 mg (range = 2– 32 mg). Throughout the study, all patients showed excellent compliance within the established programme. At the end of the study, the mean methadone dose was 24.54 ± 19.78 mg (range = 5–160 mg) and the mean buprenorphine dose was 9.93 ± 7.24 mg (range = 2– 32 mg). Calculated dose conversion for equivalent doses in both programmes showed no differences throughout the study ($P > 0.05$). Overall 79% of subjects (53 subjects) completed the 24-week study period. The completion rate was 79% (23 subjects) for methadone, and also 79% (30 subjects) for buprenorphine-treated subjects. Demographic data for the study participants are shown in Table 1. No significant differences between the two treatment groups were seen. The demographic data for the dropout group did not differ from these results. Baseline quality of life characteristics of the two study groups -test was applied to compare the two treatment groups with respect to demographic data and urinalysis results. Pre–post comparisons (baseline versus 6 months) of urinalysis data were evaluated with the McNemar test. The quality of life scores of the two groups were compared by the Mann–Whitney U-test. In addition, for comparing quality of life scores of the two treatment groups at 6 months, analyses of covariance were performed to adjust for baseline quality of life values (an appropriate transformation of the data to approximate normality was applied, where necessary). Pre–post comparisons of quality of life scores were performed using the Wilcoxon matched-pairs test. All P-values reported are two-tailed.
Conclusion générale des auteurs		In summary, the present data indicate that buprenorphine is a useful alternative for maintenance treatment of opioid-dependent patients. We conclude, in agreement with Torrens et al. (1997), that the use of quality of life instruments over time provides new insights into the assessment of the effectiveness of different maintenance treatment programmes.
Financement de l'étude		N.D.
Déclaration des conflits d'intérêts		N.D.
Approbation éthique		As all participants entered a normal methadone or buprenorphine programme there was no need to approve the study by the human subject ethical committee. Informed consent was obtained from all participants. It was explained that records would be assigned a code number and that specific patient identifiers would not be kept in research code.
Qualité méthodologique		ASPC: Moyenne

Tableau E-26 Caractéristiques de Hickman *et al.*, 2018

Auteur, année		**Hickman *et al.*, 2018**
Essai clinique	Nom (no)	CPRD Protocol 14_073R2
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*The impact of buprenorphine and methadone on mortality: A primary care cohort study in the United Kingdom*
Objectif		To estimate whether opioid substitution treatment (OST) with buprenorphine or methadone is associated with a greater reduction in the risk of all-cause mortality (ACM) and opioid drug-related poisoning (DRP) mortality.
Devis et méthode		Retrospective cohorte study
Population	Nombre sujets inclus	n= 11033 Buprenorphine = 2619 Methadone = 7633 Buprenorphine and methadone = 781
	Critères inclusion	Treatment episodes were periods of continuous prescription. If there was a gap of at least 28 days between the expected completion of one prescription and the start of the next, this was categorized as a new treatment episode.
	Critères exclusion	[…] we excluded 26324 patients who were prescribed buprenorphine or methadone for pain relief, as well as 9950 patients who received doses below the minimum expected for OST (i.e. < 20 mg/day methadone or < 4 mg/day buprenorphine). Patients outside the 15–64year age range were also dropped and all OST episodes involving both methadone and buprenorphine within a single OST episode to allow generation of propensity scores.
	Caractéristiques sujets inclus	**Table 1** Patient, opioid substitution treatment (OST) episode and practice characteristics.

		No. (%)	
Characteristic	Category	Total	Linked to DRP records[b]
Patients		11 033 (100.00)	5915 (100.00)
Gender	Female	3570 (32.36)	1851 (31.29)
Age (years) (on entry)	< 30	3468 (31.43)	1876 (31.61)
	30–39	4425 (40.11)	2409 (40.59)
	40–49	2020 (18.31)	1124 (18.94)
	50+	1120 (10.15)	526 (8.86)
Comorbidity score	0	7619 (69.06)	4178 (70.40)
(at exit from study)	1	2454 (22.24)	1409 (23.74)
	2+	960 (8.70)	348 (5.86)
OST medication	Methadone	7633 (69.18)	3745 (63.10)
	Buprenorphine	2619 (23.74)	1656 (27.90)
	Both	781 (7.08)	534 (9.00)
Benzodiazepines	Yes	4851 (43.99)	2430 (40.94)
Gabapentin/pregabalin	Yes	901 (8.17)	426 (7.18)
Self-harm history	Yes	209 (1.89)	87 (1.47)
Overdose history	Yes	2449 (22.20)	1381 (23.27)
Alcohol problems	Yes	2048 (18.56)	1068 (17.99)
Prison history	Yes	663 (6.01)	335 (5.64)
Homeless history	Yes	260 (2.36)	133 (2.21)
OST episodes		26 346 (100.00)	15 600 (100.00)
Methadone	All episodes	17 373 (65.44)	9550 (61.22)
By duration	Up to 1 month	4915 (28.29)	2923 (30.61)
	1–< 3 months	3157 (18.17)	1828 (19.14)
	3–< 6 months	2443 (14.06)	1381 (14.46)
	6–< 12 months	2298 (13.23)	1215 (12.70)
	12 months or longer	4560 (26.25)	2205 (23.09)
Buprenorphine	All episodes	9173 (34.56)	6050 (38.78)
By duration	Up to 1 month	4128 (45.00)	2704 (44.69)
	1–< 3 months	2007 (21.88)	1329 (21.97)
	3–< 6 months	1109 (12.09)	755 (12.48)
	6–< 12 months	826 (9.00)	556 (9.19)
	12 months or longer	1103 (12.02)	706 (11.67)
By year of initiation	1998–2000	2726 (83.20)	1434 (84.73)
(% methadone)	2000–2004	8730 (69.55)	4750 (64.99)
	2005–2009	9157 (60.43)	5583 (56.67)
	2010–2014	5933 (59.01)	3813 (54.37)
Completed/uncensored		23 685 (89.22)	14 254 (91.24)
Planned discharge[a]	< 2 months	945 (7.94)	588 (7.93)
(by duration)	2+ months	2596 (22.02)	1472 (21.60)
Methadone	All completed	15 117 (63.81)	8550 (89.53)
Maximum dose	≥ 60 mg per day	6539 (43.26)	3210 (37.54)
Buprenorphine	All completed	8568 (16.17)	5684 (93.95)
Maximum dose	≥ 12 mg per day	1813 (21.19)	1271 (22.36)
GP practices		606 (100.00)	352 (100.00)
OST patients[c]	1–2	283 (47.03)	162 (46.02)
	3–9	227 (37.46)	132 (37.50)
	10+	94 (15.51)	58 (16.48)
Prescribing GPs[a]	1–4	135 (22.28)	67 (19.03)
	5–9	261 (43.07)	141 (40.06)
	10+	210 (34.65)	144 (40.91)
Region	North East	11 (1.82)	9 (2.56)
	North West	74 (12.21)	58 (16.48)
	Yorkshire/Humber	29 (4.79)	17 (4.83)

Auteur, année		**Hickman *et al.*, 2018**
		Table 1. (Continued) No. (%) Characteristic / Category / Total / Linked to DRP records[c] East Midlands 23 (3.80) 12 (3.41) West Midlands 49 (8.09) 37 (10.51) East 50 (8.25) 37 (10.51) South West 56 (9.24) 46 (13.07) South Central 48 (7.92) 35 (9.94) London 73 (12.05) 56 (15.91) South East 57 (9.41) 45 (12.78) Northern Ireland 19 (3.14) Scotland 71 (11.72) Wales 46 (7.59) [a]Evidence of a decrease in dose over last 28 days of OST—shown separately for episodes with < 2 months (11 897 total and 7418 linked episodes) and 2+ months duration (11 789 total and 6816 linked episodes). [b]Average for each practice derived from 5802 practice years. [c]Linked to Office for National Statistics (ONS) mortality register for information on drug-related poisonings (DRP). GP = general practitioner
Intervention		Sublingual buprenorphine : 7.5 mg/day (S.D. = 9.2) for buprenorphine;
Comparateur		Oral methadone : The mean [standard deviation (SD)] dose for methadone was 65.3 mg/day (S.D. = 66.1)
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Mortality (drug related or all causes)
	Secondaires	N.D.
Milieu de dispensation des soins		United Kingdom reporting to the Clinical Practice Research Datalink (CPRD https://www.cprd. com/home/)
Durée du suivi		During treatment and up to 12 months after off treatment
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.
	Test	Each OST episode was modelled as four periods of exposure [20,24,43]: weeks 1–4 on OST, rest of time on OST, weeks 1–4 off OST and rest of time off OST censored at 12 months after each treatment episode. This censoring avoided cumulative dilution of mortality risks by excluding periods where patients may have ceased opioid use and minimized immortal time bias. Mortality incidence rate ratios (IRRs) of ACM or DRP were estimated using Poisson regression. We first fitted models with a random effect of GP practice. However, with minimal evidence of clustering [variance by practice = 0.2, 95% confidence interval (CI) = 0.1–0.5] we judged it appropriate to conduct the analysis without including clustering at practice level. The main hypothesis was tested by fitting an interaction between OST modality and treatment period. IRRs are reported relative to methadone for each treatment period.
Conclusion générale des auteurs		In UK general medical practice, opioid substitution treatment with buprenorphine is associated with a lower risk of all-cause and drug-related poisoning mortality than methadone. In the population, buprenorphine is unlikely to give greater overall protection because of the relatively shorter duration of treatment.
Financement de l'étude		The study was supported by NIHR HS&DR Project: 12/136/105—Evaluating the impact of opiate substitution treatment on drug-related deaths in the population: a natural experiment using primary care, other drug treatment databases and model projections. ISAC CPRD Protocol 14_073R2. M.H. and P.V. also acknowledge support from NIHR Health Protection Research Unit in Evaluation of Interventions and the NIHR School of Public Health Research. The funder had no role in study design, data collection, the analysis and interpretation or the writing of this report. The contents of this report do not necessarily reflect the views or stated position of NIHR or the Department of Health.
Déclaration des conflits d'intérêts		J.M. declares investigator-led, educational grant funding from Indivior (administered by Action-on-Addiction) for a study of personalized psychosocial intervention for nonresponse to opioid agonist treatment (ARC trial), and support from NIHR (HTA) for a trial of extended-release naltrexone. He acknowledges part-time employment as Senior Academic Adviser for the Alcohol, Drugs and Tobacco Division, Health Improvement, Public Health England and consultancy for the US National Institute on Drug Abuse, Centre for Clinical Trials Network. In the past 3 years, he received honoraria from Merck Serono (2015; clinical oncology training); Martindale (2017; expert meeting on OUD); and Indivior (via PCM Scientific) as cochair (2015, 2016) and chair (2017) for the conference on Improving Outcomes in Treatment of Opioid

Auteur, année	**Hickman *et al.*, 2018**
	Dependence. L.M. declares grant funding for an investigator-led, educational grant from Indivior (administered by Actionon-Addiction) for the ARC Trial. He holds no stocks in any company. T.M. has received research funding from the UK National Treatment Agency for Substance Misuse, Public Health England, the Home Office and Change Grow Live, a third-sector provider of substance misuse services. He has been a member of the organizing committee for conferences supported by unrestricted educational grants from Reckitt Benckiser, Lundbeck, Martindale Pharma and Britannia Pharmaceuticals Ltd, for which he received no personal remuneration. He is a member of the UK Advisory Council on the Misuse of Drugs. J.S. is a clinician and researcher and has worked extensivelywith agencies in the addiction treatment fields and addiction-related charities and with government departments and has contributed to clinical guidelines on treatment types and provision. J. S.'semployer (King's College London) has received, connected to his work, project grant support and/or honoraria and/or consultancy payments from Department of Health, NTA (National Treatment Agency), PHE (Public Health England), Home Office, NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) and EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction) as well as research grants from (last 3 years) NIHR (National Institute on Health Research), MRC (Medical Research Council) and Pilgrim Trust. He has also worked with WHO (World Health Organization), UNODC (United Nations Office on Drugs and Crime), EMCDDA, FDA (US Food and Drug Administration) and NIDA (US National Institute on Drug Abuse) and also other international government agencies. J.S.'s employer (King's College London) has also received, connected to his work, research grant support and/or payment of honoraria, consultancy payments and expenses from pharmaceutical companies (including, past 3 years, Martindale, Indivior, MundiPharma, Braeburn/Camurus) and trial medication supply from iGen and Braeburn. J. S.'s employer (King's College London) has registered intellectual property on an innovative buccal naloxone with which J.S. is involved, and J.S. has been named in a patent registration by a Pharma company as inventor of a potential concentrated naloxone nasal spray. For updated information see http://www.kcl.ac.uk/ioppn/depts/addictions/ people/hod.aspx. M.H. and P.V. acknowledge support from NIHR Health Protection Research Unit in Evaluation of Interventions and the NIHR School of Public Health Research. M.H. has received unrelated unrestricted honoraria from Gilead, Abbvie, Jansen and Merck Serono. No other disclosures by the other authors are reported.
Approbation éthique	N.D.
Qualité méthodologique	ASPC: Moyenne

Tableau E-27 Caractéristiques de Hser *et al.*, 2016

Auteur, année		**Hser *et al.*, 2016**
Essai clinique	Nom (no)	Starting Treatment with Agonist Replacement Therapies (START) (NCT00315341).
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Long-term outcomes after randomization to buprenorphine/ naloxone versus methadone in a multi-site trial*
Objectif		The aims are to: (1) compare mortality by the randomization conditions (BUP vs. MET); (2) compare opioid use status at the follow-up interview and averaged days of opioid use over the 60 month follow-up period by the randomization conditions (BUP vs. MET); (3) estimate treatment participation status at the follow-up interview and treatment retention over the 60 month period by the randomization conditions (BUP vs. MET); and (4) estimate the effects of each type of opioid replacement treatment (i.e., BUP treatment or MET treatment) on level of opioid use over the 60 month period.
Devis et méthode		Extension d'un ECRA ouvert (randomized)
Population	Nombre sujets inclus	n= 1080 (mortality) Buprenorphine/naloxone = 630 Methadone = 450 n = 795 (opioid use over the follow-up period and retention, loss of 285 participants for the long-term follow up compare to mortality data) Buprenorphine/naloxone = 464 Methadone = 331
	Critères inclusion	From https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01592461 individuals must have participated in CTN-0027 START From https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00315341 1. Were age 18 years or older, 2. Met DSM-IV-TR criteria for opioid dependence, 3. Were in good general health, or, in case of a medical/psychiatric condition requiring ongoing treatment, were under the care of a physician willing to continue participant's medical management and cooperate with study physicians, 4. For female participants, use of one of the following acceptable methods of birth control: a. oral contraceptives b. barrier (diaphragm or condom) with spermicide c. IUD d. intrauterine progesterone contraceptive system e. levonorgestrel implant f. medroxyprogesterone acetate contraceptive injection g. contraceptive transdermal patch h. hormonal vaginal contraceptive ring i. surgical sterilization j. complete abstinence from sexual intercourse 5. Able to read and verbalize understanding of the study and voluntarily sign study informed consent form.
	Critères exclusion	From https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00315341 1. ALT or AST values > 5 times the upper limit of normal as per testing laboratory range criteria, 2. ALP values >3 times the upper limit of normal per testing laboratory criteria, 3. Any documented past or present history of ascites, presence of esophageal or gastric varices, hepatic encephalopathy or other signs of significant liver disease as indicated by a Model for Endstage Liver Disease score (Kamath et al., 2001) of ≥11, 4. Total bilirubin > 2.0 mg/dl (participants with documented Gilbert's syndrome were not excluded based on this criterion), 5. Prothrombin time more than 3 seconds prolonged,

Auteur, année		**Hser *et al.*, 2016**
		6. Albumin level less than 2.5 g/dl, 7. Any cardiopathy or risk factor listed below without evidence of a normal ECG* with report performed within 6 months prior to first study medication dose, a. Congestive heart failure b. Left ventricular hypertrophy c. Bradycardia d. Hereditary QT prolongation e. Uncorrected electrolyte imbalance f. Concomitant medications that are known to have a risk of QT interval prolongation; refer to Appendix D for a list of medications. Note: The list was not all-inclusive. *An ECG was abnormal if one or more of the following occurred: Significant ST segment abnormalities: ○ ST segment elevations in two or more continuous leads of > 0.1 mV ○ ST segment depression of greater than 1 mm that are flat or down-sloping at 80 msec after the J point ST segment abnormalities identified as "non-specific" are acceptable. If a potential participant's ECG indicated ST segment elevations or depression consistent with ischemia, the physician obtained a medical history of cardiac symptoms and referred the participant for evaluation. Conduction abnormalities: ○ Mobitz II 2nd degree or 3rd degree heart block ○ Atrial fibrillation, atrial flutter, or any non-sinus tachyarrhythmia ○ Three or more consecutive ectopic ventricular complexes at a rate of > 100 per minute. ○ QTc greater than 450 msec in men and 480 msec in women Repolarization abnormalities: • Acute medical condition that would make participation, in the opinion of the study physician, medically hazardous (e.g., unstable pancreatic, cardiovascular or renal disease, significant anemia) 8. Known allergy or sensitivity to BUP, naloxone or MET or to any of the inactive ingredients in the study medications (including lactose, mannitol, cornstarch, povidone K30, citric acid, sodium citrate, FD&C Yellow No.6 color, magnesium stearate, Acesulfame K sweetener) 9. Known diagnosis of acute psychosis, severe depression or imminent suicide risk as determined via clinical interview by study physician or surrogates 10. DSM-IV diagnosis of dependence on alcohol requiring immediate medical attention. 11. DSM-IV diagnosis of dependence on benzodiazepines requiring immediate medical attention 12. DSM-IV diagnosis of dependence on other depressants, or stimulants requiring immediate medical attention 13. Participation in an investigational drug study within the past 30 days 14. Treatment with MET, BUP/NX, or BUP for more than 15 of the past 30 days (illicit use of these medications is allowed) 15. Pending legal action that could prohibit study participation 16. Unable or unwilling to comply with study requirements 17. Unable or unwilling to remain in the local area for duration of treatment 18. Poor venous access such that venipuncture could not be accomplished from a vein in an extremity during eligibility 19. Pregnant or lactating (females only)

<table>
<tr><td colspan="2">Auteur, année</td><td>Hser et al., 2016</td></tr>
<tr><td></td><td>Caractéristiques sujets inclus</td><td>Clinical profiles at baseline
<table>
<tr><th></th><th colspan="3">Total Sample</th><th colspan="3">Interviewed Sample</th></tr>
<tr><th></th><th>Randomized to Buprenorphine (n=630)</th><th>Randomized to Methadone (n=450)</th><th>Total (n=1080)</th><th>Randomized to Buprenorphine (n=464)</th><th>Randomized to Methadone (n=331)</th><th>Total (n=795)</th></tr>
<tr><td>Age at baseline (%)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>18–24</td><td>15.1</td><td>14.4</td><td>14.8</td><td>15.1</td><td>15.4</td><td>15.2</td></tr>
<tr><td>25–34</td><td>31.3</td><td>33.6</td><td>32.2</td><td>31.7</td><td>33.5</td><td>32.5</td></tr>
<tr><td>35–44</td><td>22.4</td><td>22.9</td><td>22.6</td><td>22.6</td><td>20.2</td><td>21.6</td></tr>
<tr><td>45–54</td><td>24.1</td><td>23.1</td><td>23.7</td><td>24.1</td><td>24.8</td><td>24.4</td></tr>
<tr><td>55+</td><td>7.1</td><td>6.0</td><td>6.7</td><td>6.5</td><td>6.0</td><td>6.3</td></tr>
<tr><td>Mean (SD)</td><td>37.7 (11.3)</td><td>37.5 (11.1)</td><td>37.6 (11.2)</td><td>37.4 (11.1)</td><td>37.4 (11.3)</td><td>37.4 (11.2)</td></tr>
<tr><td>Gender (%)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Male</td><td>67.8</td><td>66.9</td><td>67.4</td><td>67.2</td><td>64.1</td><td>65.9</td></tr>
<tr><td>Female</td><td>32.2</td><td>33.1</td><td>32.6</td><td>32.8</td><td>35.9</td><td>34.1</td></tr>
<tr><td>Race/ethnicity (%)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>White</td><td>69.4</td><td>72.7</td><td>70.7</td><td>72.0</td><td>73.4</td><td>72.6</td></tr>
<tr><td>African American</td><td>8.6</td><td>9.3</td><td>8.9</td><td>8.8</td><td>9.7</td><td>9.2</td></tr>
<tr><td>Hispanic</td><td>13.5</td><td>10.7</td><td>12.3</td><td>13.2</td><td>8.5</td><td>11.2</td></tr>
<tr><td>Other</td><td>8.6</td><td>7.3</td><td>8.1</td><td>6.0</td><td>8.4</td><td>7.0</td></tr>
<tr><td># of cigarettes smoked per day (%)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>0</td><td>12.4</td><td>10.0</td><td>11.4</td><td>11.6</td><td>10.0</td><td>10.9</td></tr>
<tr><td><10</td><td>27.5</td><td>26.9</td><td>27.2</td><td>26.7</td><td>28.4</td><td>27.4</td></tr>
<tr><td>11–20</td><td>45.7</td><td>45.6</td><td>45.7</td><td>47.2</td><td>44.4</td><td>46.0</td></tr>
<tr><td>21–30</td><td>12.1</td><td>11.8</td><td>11.9</td><td>12.1</td><td>10.9</td><td>11.6</td></tr>
<tr><td>31+</td><td>2.4</td><td>5.8</td><td>3.8</td><td>2.4</td><td>6.3</td><td>4.0</td></tr>
<tr><td>In past 30 days, self-reported use of... (%)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Alcohol</td><td>28.1</td><td>31.0</td><td>29.3</td><td>28.3</td><td>34.2</td><td>30.8</td></tr>
<tr><td>Cocaine</td><td>30.8</td><td>38.7</td><td>34.1 **</td><td>30.2</td><td>37.2</td><td>33.1 *</td></tr>
<tr><td>Amphetamine</td><td>7.8</td><td>8.0</td><td>7.9</td><td>7.3</td><td>7.3</td><td>7.3</td></tr>
<tr><td>Cannabis</td><td>23.0</td><td>19.6</td><td>21.6</td><td>21.6</td><td>20.8</td><td>21.3</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td colspan="2">Intervention</td><td>Sublingual buprenorphine/naloxone :
From NCT00315341
For the BUP/NX group, all participants will receive up to 16 mg BUP/4 mg NX on day 1 and up to 32 mg BUP/8 mg NX on day 2. It is recommended that dose changes be made in 2 to 8 mg buprenorphine increments, with the range of allowable daily doses between 2 mg and 32 mg starting on day 3 and thereafter according to clinical impression and depending upon the participant's clinical need. Investigators are encouraged to dose adequately to decrease craving and to obtain negative urine toxicology specimens.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Comparateur</td><td>Oral methadone :
From NCT00315341
For the MET group, all participants will receive a maximum of 30 mg for the first dose and a maximum of 40 mg on Day 1. It is recommended that participants receive a dose on day 2 that is 10 mg higher than their total day 1 dose, and a dose on day 3 that is 10 mg higher than their total day 2 dose, unless, in the clinical judgment of the physician, a slower induction is needed. Doses will be adjusted on Day 4 and thereafter according to clinical impression and depending upon the participant's clinical need with no specific upper limit. Investigators are encouraged to dose adequately to decrease craving and to obtain negative urine toxicology specimens</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Paramètres évalués (outcomes)</td><td>Principal</td><td>Mortality
Opioid use
Treatment participation</td></tr>
<tr><td>Secondaires</td><td>N.D.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Milieu de dispensation des soins</td><td>[…] nine federally licensed opioid treatment programs</td></tr>
<tr><td colspan="2">Durée du suivi</td><td>On average 4.5 years</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Analyses statistiques</td><td>Puissance</td><td>N.D.</td></tr>
<tr><td>Type</td><td>N.D.</td></tr>
<tr><td>Test</td><td>Chi-square tests for categorical measures and t-tests for continuous measures were used for group comparisons. Cohen’s effect sizes for comparing proportions (h) and for comparing means (d) with 95% confidence interval of the effect sizes were also computed.15 Proportional hazard (Cox) regression investigated predictors of time to death since randomization.

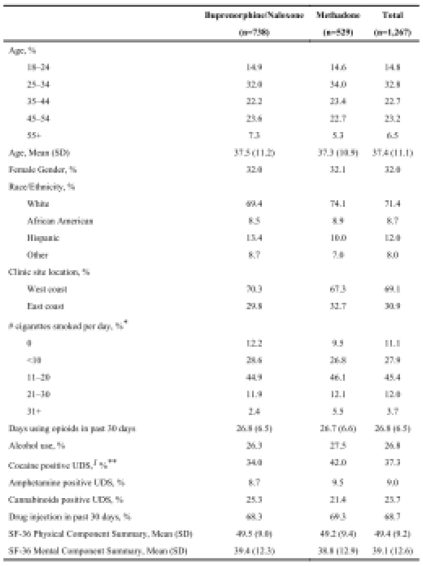
A growth modeling approach was used to examine opioid use over the 60-month period after randomization. This approach allows for variation in the length of the observation. Patterns of opioid use over time were compared according to the two conditions (BUP and MET) and also in relation to other covariates including demographics, other types of drug use at baseline, and time-varying treatment status over the 60-month period. The 60-month period was chosen to maximize the length of observation, with 39% of BUP participants and 51% of MET participants contributing</td></tr>
</table>

Auteur, année		**Hser *et al.*, 2016**
		complete data. Because these longitudinal data exhibit distinct nonlinear time trends, we modeled time trends with piece-wise linear splines,16 which allow the time trend to change its slope at pre-determined time points called knots. We plotted means and box plots of opioid use against time separately for different levels of covariates, particularly MET and BUP, to determine the number of knots. Five knots were evident, at months 1, 5, 9, 26, and 40 following randomization. We selected Antedependence covariance structure available in SAS PROC MIXED, as this model best fit the data with the lowest BIC and AIC values. We built and tested models for opioid use with greater complexity by adding covariates. First, we included only the randomization condition (BUP vs. MET) and the randomization by time interaction with time parameterized according to the bent line spline, as described above (Model 1). Next, because participants ending participation in the original trial could enter different types of treatment over time or discontinue it at any time, we tested Model 2, which elaborates on Model 1 by adding treatment status (BUP, MET, and no BUP or MET) at each point as a time-varying covariate. Hereafter, we use the terms BUP or MET groups or conditions to denote the specific randomized medication group or condition, and we use the terms BUP or MET treatment to denote the status or type of treatment that the participant actually received after the baseline assessment. Because the accessibility and availability of BUP and MET treatment varied by study site, in Model 2 we controlled for clinic site at baseline enrollment. The number of sites is small. Therefore, study site was incorporated as a fixed effect. Nevertheless, we also tested study site as a random effect and found it was not significant (in Model 2, as well as in the subsequent models). Further, all fixed site effects modeling results were similar to those produced by the random site effect models. We thus report findings based on the fixed site effect. For Model 3 we added demographics (age, gender, ethnicity) and baseline cocaine use to Model 2. Model 4 also included interactions of ethnicity and baseline cocaine use with BUP or MET treatment. All data analyses were performed in SAS version 9.3 (Cary, NC); longitudinal models were fit using SAS PROC MIXED.17
Conclusion générale des auteurs		There are few differences in long-term outcomes between buprenorphine and methadone treatment for opioid dependence, and treatment with each medication is associated with a strong reduction in opioid use.
Financement de l'étude		Main study funding was provided by the National Institute on Drug Abuse (NIDA) through the Clinical Trials Network (CTN) through a series of grants provided to each participating node: The Pacific Northwest Node (U10 DA01714) The Western States Node (U10 DA 015815) The New England Node (U10 DA13038) The Delaware Valley Node (U10 DA13043) The Pacific Region Node (U10 DA13045) Funding was also provided by NIDA through grant number P30DA016383.
Déclaration des conflits d'intérêts		All other authors report no financial or other possible conflicts of interest.
Approbation éthique		N.D.
Qualité méthodologique		ASPC: Forte

Tableau E-28 Caractéristiques de Hser *et al.*, 2014

Auteur, année		**Hser *et al.*, 2014**
Essai clinique	Nom (no)	Starting Treatment with Agonist Replacement Therapies (START) on ClinicalTrials.gov (NCT00315341).
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Treatment retention among patients randomized to buprenorphine/naloxone compared to methadone in a multi-site trial*
Objectif		To examine patient and medication characteristics associated with retention and continued illicit opioid use in methadone (MET) versus buprenorphine/naloxone (BUP) treatment for opioid dependence.
Devis et méthode		ECRA
Population	Nombre sujets inclus	n= 1267 Buprenorphine/naloxone = 738 Methadone = 529
	Critères inclusion	From https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00315341 6. Were age 18 years or older, 7. Met DSM-IV-TR criteria for opioid dependence, 8. Were in good general health, or, in case of a medical/psychiatric condition requiring ongoing treatment, were under the care of a physician willing to continue participant's medical management and cooperate with study physicians, 9. For female participants, use of one of the following acceptable methods of birth control: a. oral contraceptives b. barrier (diaphragm or condom) with spermicide c. IUD d. intrauterine progesterone contraceptive system e. levonorgestrel implant f. medroxyprogesterone acetate contraceptive injection g. contraceptive transdermal patch h. hormonal vaginal contraceptive ring i. surgical sterilization j. complete abstinence from sexual intercourse 10. Able to read and verbalize understanding of the study and voluntarily sign study informed consent form.
	Critères exclusion	From https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00315341 20. ALT or AST values > 5 times the upper limit of normal as per testing laboratory range criteria, 21. ALP values >3 times the upper limit of normal per testing laboratory criteria, 22. Any documented past or present history of ascites, presence of esophageal or gastric varices, hepatic encephalopathy or other signs of significant liver disease as indicated by a Model for Endstage Liver Disease score (Kamath et al., 2001) of ≥11, 23. Total bilirubin > 2.0 mg/dl (participants with documented Gilbert's syndrome were not excluded based on this criterion), 24. Prothrombin time more than 3 seconds prolonged, 25. Albumin level less than 2.5 g/dl, 26. Any cardiopathy or risk factor listed below without evidence of a normal ECG* with report performed within 6 months prior to first study medication dose, a. Congestive heart failure b. Left ventricular hypertrophy c. Bradycardia d. Hereditary QT prolongation e. Uncorrected electrolyte imbalance f. Concomitant medications that are known to have a risk of QT interval

Auteur, année		**Hser *et al.*, 2014**
		prolongation; refer to Appendix D for a list of medications. Note: The list was not all-inclusive. *An ECG was abnormal if one or more of the following occurred: Significant ST segment abnormalities: ○ ST segment elevations in two or more continuous leads of > 0.1 mV ○ ST segment depression of greater than 1 mm that are flat or down-sloping at 80 msec after the J point ST segment abnormalities identified as "non-specific" are acceptable. If a potential participant's ECG indicated ST segment elevations or depression consistent with ischemia, the physician obtained a medical history of cardiac symptoms and referred the participant for evaluation. Conduction abnormalities: ○ Mobitz II 2nd degree or 3rd degree heart block ○ Atrial fibrillation, atrial flutter, or any non-sinus tachyarrhythmia ○ Three or more consecutive ectopic ventricular complexes at a rate of > 100 per minute. ○ QTc greater than 450 msec in men and 480 msec in women Repolarization abnormalities: • Acute medical condition that would make participation, in the opinion of the study physician, medically hazardous (e.g., unstable pancreatic, cardiovascular or renal disease, significant anemia) 27. Known allergy or sensitivity to BUP, naloxone or MET or to any of the inactive ingredients in the study medications (including lactose, mannitol, cornstarch, povidone K30, citric acid, sodium citrate, FD&C Yellow No.6 color, magnesium stearate, Acesulfame K sweetener) 28. Known diagnosis of acute psychosis, severe depression or imminent suicide risk as determined via clinical interview by study physician or surrogates 29. DSM-IV diagnosis of dependence on alcohol requiring immediate medical attention. 30. DSM-IV diagnosis of dependence on benzodiazepines requiring immediate medical attention 31. DSM-IV diagnosis of dependence on other depressants, or stimulants requiring immediate medical attention 32. Participation in an investigational drug study within the past 30 days 33. Treatment with MET, BUP/NX, or BUP for more than 15 of the past 30 days (illicit use of these medications is allowed) 34. Pending legal action that could prohibit study participation 35. Unable or unwilling to comply with study requirements 36. Unable or unwilling to remain in the local area for duration of treatment 37. Poor venous access such that venipuncture could not be accomplished from a vein in an extremity during eligibility 38. Pregnant or lactating (females only)

<table>
<tr><td colspan="2">Auteur, année</td><td>Hser et al., 2014</td></tr>
<tr><td></td><td>Caractéristiques sujets inclus</td><td>Clinical Profiles at Baseline
 
<table>
<tr><th></th><th>Buprenorphine/Naltrexone (n=758)</th><th>Methadone (n=529)</th><th>Total (n=1,287)</th></tr>
<tr><td>Age, %</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>18–24</td><td>14.9</td><td>14.6</td><td>14.8</td></tr>
<tr><td>25–34</td><td>32.0</td><td>34.0</td><td>32.8</td></tr>
<tr><td>35–44</td><td>22.2</td><td>23.4</td><td>22.7</td></tr>
<tr><td>45–54</td><td>23.6</td><td>22.7</td><td>23.2</td></tr>
<tr><td>55+</td><td>7.3</td><td>5.3</td><td>6.5</td></tr>
<tr><td>Age, Mean (SD)</td><td>37.5 (11.2)</td><td>37.3 (10.9)</td><td>37.4 (11.1)</td></tr>
<tr><td>Female Gender, %</td><td>32.0</td><td>32.1</td><td>32.0</td></tr>
<tr><td>Race/Ethnicity, %</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>White</td><td>69.4</td><td>74.1</td><td>71.4</td></tr>
<tr><td>African American</td><td>8.5</td><td>8.9</td><td>8.7</td></tr>
<tr><td>Hispanic</td><td>13.4</td><td>10.0</td><td>12.0</td></tr>
<tr><td>Other</td><td>8.7</td><td>7.0</td><td>8.0</td></tr>
<tr><td>Clinic site location, %</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>West coast</td><td>70.3</td><td>67.3</td><td>69.1</td></tr>
<tr><td>East coast</td><td>29.8</td><td>32.7</td><td>30.9</td></tr>
<tr><td># cigarettes smoked per day, %*</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>0</td><td>12.2</td><td>9.5</td><td>11.1</td></tr>
<tr><td><10</td><td>28.6</td><td>26.8</td><td>27.9</td></tr>
<tr><td>11–20</td><td>44.9</td><td>46.1</td><td>45.4</td></tr>
<tr><td>21–30</td><td>11.9</td><td>12.1</td><td>12.0</td></tr>
<tr><td>31+</td><td>2.4</td><td>5.5</td><td>3.7</td></tr>
<tr><td>Days using opioids in past 30 days</td><td>26.8 (6.5)</td><td>26.7 (6.6)</td><td>26.8 (6.5)</td></tr>
<tr><td>Alcohol use, %</td><td>26.3</td><td>27.5</td><td>26.8</td></tr>
<tr><td>Cocaine positive UDS,[‡] %**</td><td>34.0</td><td>42.0</td><td>37.3</td></tr>
<tr><td>Amphetamine positive UDS, %</td><td>8.7</td><td>9.5</td><td>9.0</td></tr>
<tr><td>Cannabinoids positive UDS, %</td><td>25.3</td><td>21.4</td><td>23.7</td></tr>
<tr><td>Drug injection in past 30 days, %</td><td>68.3</td><td>69.3</td><td>68.7</td></tr>
<tr><td>SF-36 Physical Component Summary, Mean (SD)</td><td>49.5 (8.8)</td><td>49.2 (9.4)</td><td>49.4 (9.2)</td></tr>
<tr><td>SF-36 Mental Component Summary, Mean (SD)</td><td>39.4 (12.3)</td><td>38.8 (12.9)</td><td>39.1 (12.6)</td></tr>
</table>
* p<0.05;
** p<0.01
‡ UDS=urine drug screen</td></tr>
<tr><td colspan="2">Intervention</td><td>Sublingual buprenorphine/naloxone : 22,1mg/j (intervalley de 2 à 32mg/j)
From NCT00315341
For the BUP/NX group, all participants will receive up to 16 mg BUP/4 mg NX on day 1 and up to 32 mg BUP/8 mg NX on day 2. It is recommended that dose changes be made in 2 to 8 mg buprenorphine increments, with the range of allowable daily doses between 2 mg and 32 mg starting on day 3 and thereafter according to clinical impression and depending upon the participant's clinical need. Investigators are encouraged to dose adequately to decrease craving and to obtain negative urine toxicology specimens.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Comparateur</td><td>Oral methadone : 93,1 mg/j (intervalley de 5 à 397mg/j)
From NCT00315341
For the MET group, all participants will receive a maximum of 30 mg for the first dose and a maximum of 40 mg on Day 1. It is recommended that participants receive a dose on day 2 that is 10 mg higher than their total day 1 dose, and a dose on day 3 that is 10 mg higher than their total day 2 dose, unless, in the clinical judgment of the physician, a slower induction is needed. Doses will be adjusted on Day 4 and thereafter according to clinical impression and depending upon the participant's clinical need with no specific upper limit. Investigators are encouraged to dose adequately to decrease craving and to obtain negative urine toxicology specimens.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Paramètres évalués (outcomes)</td><td>Principal</td><td>Treatment completion or retention</td></tr>
<tr><td>Secondaires</td><td>Urine drug Screen (UDS)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Milieu de dispensation des soins</td><td>[…] nine federally licensed opioid treatment programs</td></tr>
<tr><td colspan="2">Durée du suivi</td><td>24 weeks</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Analyses statistiques</td><td>Puissance</td><td>N.D.</td></tr>
<tr><td>Type</td><td>N.D.</td></tr>
<tr><td>Test</td><td>Group differences between BUP vs. MET were tested using chi-square (for categorical variables) or t-tests (for continuous measures). The unadjusted survival function was assessed using the Kaplan-Meier method, with a log rank test of group differences.15 Cox proportional hazard models16 were conducted to examine comparative survival rates between the two conditions as well as to identify predictors of retention including patient and medication characteristics. The generalized estimating equations (GEE) approach,17 a regression technique, was applied to assess the relationships between dose and opiate use (evidenced by positive urine results) over time. The GEE is particularly appropriate for analyzing longitudinal data because it takes time and time-invariant and time-varying covariates into account and allows adjustment for within-</td></tr>
</table>

Auteur, année		**Hser *et al.*, 2014**
		subject correlation. The logit link function with binary distribution and the unstructured correlation structure were applied in the GEE analyses. All statistical analyses were conducted with procedures FREQ for tables and chi-square tests, TTEST for t-tests, LIFETEST for the log rank test, PHREG for Cox models, and GENMOD for GEE approach of SAS version 9.2.18
Conclusion générale des auteurs		In conclusion, the study findings suggest the need to (1) investigate the use of higher medication doses, particularly for BUP, (2) address continued use of opiate and other drugs such as cocaine, amphetamines, and cannabinoids, and (3) further study and identify factors/ strategies influencing BUP retention, particularly during the first 30 days of treatment in order to help in efforts to improve engagement and retention in opioid treatment programs.
Financement de l'étude		Funding has been provided by the National Institute on Drug Abuse through Grants U10 U10DA13045 and K05DA017648.
Déclaration des conflits d'intérêts		All other authors report no financial or other possible conflicts of interest.
Approbation éthique		N.D.
Qualité méthodologique		ASPC: Moyenne

Tableau E-29 Caractéristiques de Johnson *et al.*, 2000

Auteur, année		**Johnson *et al.*, 2000**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence*
Objectif		We compared levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone as treatments for opioid dependence.
Devis et méthode		ECRA double blind
Population	Nombre sujets inclus	n= 220 Buprenorphine = 55 Methadone = 110 (n =55 for low dose and n = 55 for high dose) Levomethadyl acetate = 55
	Critères inclusion	The eligibility criteria were an age of 21 to 55 years, a diagnosis of opioid dependence according to the criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV), 30 evidence of recent opioid use on toxicologic screening, the absence of serious medical or psychiatric illness requiring long-term medication, and negative results on a serum pregnancy test for women during screening. The study was approved by the local institutional review board, and all patients provided written informed consent.
	Critères exclusion	Medical, psychiatric, drug use, age
	Caractéristiques sujets inclus	**TABLE 1.** CHARACTERISTICS OF THE 220 STUDY PARTICIPANTS.*

CHARACTERISTIC	LEVOMETHADYL ACETATE (N=55)	BUPRENORPHINE (N=55)	HIGH-DOSE METHADONE (N=55)	LOW-DOSE METHADONE (N=55)
Age (yr)	37±1	36±1	36±1	36±1
Female sex (%)	40	34	36	27
Nonwhite race (%)	56	66	54	66
Education (yr)	11±0.3	11±0.2	11±0.2	11±0.2
Married (%)	13	16	26	20
Employed (%)	20	31	36	31
Legal problems (%)†	14	34	27	34
Antisocial personality (%)‡	26	36	29	29
Use of other drugs in previous 30 days (no. of days)				
Alcohol	2.3±0.5	3.8±1.0	2.7±0.7	2.9±0.8
Cocaine	10.5±1.6	7.8±1.4	8.3±1.5	7.5±1.4
Heroin	29.8±0.1	29.6±0.2	29.3±0.3	29.7±0.2
Opiate use in previous week (no. of times)§	28.8±3.0	21.7±2.0	25.3±2.1	30.9±3.0
DSM-IV–defined current abuse or dependence (%)				
Alcohol	9¶	6	7	13‖
Cocaine	47	46	47	42
Opiates	100	100	100	100
Other drugs	0.0¶	1.8	5.5	0.0‖
No. of previous treatments	2.5±0.4	2.0±0.3	2.4±0.3	1.6±0.3

*Plus–minus values are means ±SE. DSM-IV denotes *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, fourth edition.

†Legal problems were defined as a pending trial, parole, or probation.

‡Antisocial personality was defined according to the DSM-IV.

§The patient reported the total number of times he or she used illicit opiates during the week before study admission.

¶The percentage is based on 53 patients.

‖The percentage is based on 54 patients.

Intervention		Sublingual buprenorphine : 16 to 32 mg/j, 3 times a week
Comparateur		Oral methadone : 60 to 100 mg (high dose), 20 mg (low dose)
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	The three primary outcome measures for assessing the efficacy of the medications were continued participation in the study (retention); opioid use, measured by the percentage of positive urine specimens, the degree of continuous abstinence from opioid use (defined by at least 12 consecutive opioid-free urine specimens), and the patients' own reports of frequency of use; and the patients' global ratings of the severity of their drug problem.
	Secondaires	Additional prespecified outcome measures were the percentage of cocaine positive urine specimens, the duration of continuous abstinence from cocaine use, breath alcohol readings, side effects, and sex related differences.

Auteur, année		**Johnson *et al.*, 2000**
Milieu de dispensation des soins		Single site, clinic
Durée du suivi		17 weeks
Analyses statistiques	Puissance	To correct imbalances in treatment assignment due to incomplete blocks and to increase the statistical power of the study, randomization of the last 10 patients was constrained to achieve equal numbers of patients for each treatment.
	Type	N.D.
	Test	Patient retention was calculated from the day of admission (first dose) to the day of study completion (119 days), the breaking of the dose code, the last administration of medication, or rescue. Kaplan–Meier estimates 34 of mean retention times were compared among the groups by the Mantel–Cox log-rank test. 35 Urine specimens were collected under observation on Monday, Wednesday, and Friday and analyzed on site for opioid and cocaine metabolites by the enzyme-multiplied immunoassay technique (Dade Behring Diagnostics, San Jose, Calif.). Findings of opioid or cocaine metabolites at a level of 300 ng or more per milliliter were considered positive results. Missed urine specimens were collected the following day (except Sundays). The percentage of missing samples was similar in all four groups (4.2 percent in the levomethadyl acetate group, 5.1 percent in the buprenorphine group, 3.0 percent in the high-dose methadone group, and 5.8 percent in the low-dose methadone group); these samples were considered positive for purposes of analysis. Breath alcohol levels (in grams per deciliter) were determined randomly on clinic days with a breath alcohol sensor (Alco-Sensor III, AlcoPro, Knoxville, Tenn.). The doses of medication were adjusted according to preestablished blinded protocols when the breath alcohol level was 0.05 g per deciliter or higher (26 doses were adjusted for this reason). For each patient, we analyzed the weekly percentages of positive urine specimens separately for opioids and cocaine by multilevel analysis with an autoregression covariance structure 36 for the week factor, using SAS Proc Mixed software (SAS Institute, Cary, N.C.). The restricted maximum-likelihood methods used in multilevel modeling have the flexibility to handle repeated-measures data sets with missing observations. We compensated for the potential effect of informative missing data by using study retention and the percentage of missed clinic visits as covariates. percentages of patients who submitted at least 12 consecutive negative urine specimens were compared separately for opioids and cocaine by Fisher's exact test. The patients reported the frequency of opioid use each week, starting with the week before admission. Of 2993 scheduled reports, 196 were excluded from analysis because they were missing or were at least 3 SD from the mean: 6.8 percent of all scheduled reports for the levomethadyl acetate group, 7.4 percent for the buprenorphine group, 6.9 percent for the high-dose methadone group, and 8.5 percent for the low-dose methadone group. The data were analyzed according to the week with the multilevel analysis described above. Every four weeks, the patients rated the severity of their drug problem from 0 (no drug problem) to 100 (worst ever). The data from the last assessment before completion of the study or discharge were analyzed by one-way analysis of variance. patients dropped out before completing any severity assessment, and 14 of 206 patients missed their final assessment and were excluded from analysis (1.0 percent were missed in the levomethadyl acetate group, 1.5 percent in the buprenorphine group, 2.0 percent in the high-dose methadone group, and 2.4 percent in the low-dose methadone group). All reported P values are two-tailed
Conclusion générale des auteurs		In summary, levomethadyl acetate, buprenorphine, and high-dose methadone were more effective than low-dose methadone in reducing the use of illicit opioids. As compared with low-dose methadone, levomethadyl acetate produced the longest duration of continuous abstinence; buprenorphine administered three times weekly was similar to levomethadyl acetate in terms of study retention and was similar to high-dose methadone in terms of abstinence.
Financement de l'étude		Supported by grants (P50 DA05273, K02 DA00332, K05 DA00050, and Y01 DA40032) from the National Institute on Drug Abuse.

Auteur, année	**Johnson *et al.*, 2000**
Déclaration des conflits d'intérêts	Dr. Johnson is or has been a consultant to Roxane Pharmaceuticals (manufacturer of levomethadyl acetate), Reckitt and Colman (manufacturer of buprenorphine), and Schering-Plough (distributor of buprenorphine)
Approbation éthique	The study was approved by the local institutional review board, and all patients provided written informed consent.
Qualité méthodologique	ASPC: Moyenne

Tableau E-30 Caractéristiques de Johnson *et al.*, 1992

Auteur, année		**Johnson *et al.*, 1992**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*A controlled trial of buprenorphine treatment for opioid dependence*
Objectif		To assess the efficacy of buprenorphine for short-term maintenance/detoxification.
Devis et méthode		ECRA double blind
Population	Nombre sujets inclus	n= 162 Buprenorphine = 53 Methadone = 109 (n =55 for low dose and n = 54 for high dose)
	Critères inclusion	Male and female volunteers (demographics shown in the Table) met the following criteria for study participation: (1) age 21 through 50 years, (2) self-reported duration of present addiction of at least 4 months, (3) an average of two or more episodes of heroin use per day, (4) self-reported daily value of heroin use of $50 or greater, (5) a rating of 4 or greater on a self-reported level of-withdrawal scale 12 hours after the last heroin dose (0 indicates no withdrawal; 9, worst withdrawal ever experienced), and (6) presentation of three consecutively collected daily urine samples, at least two of which were positive for opioids but negative for methadone by radioimmunoassay.
	Critères exclusion	Individuals were excluded from participation if they presented with any acute or chronic medical (including pregnancy) or psychiatric condition that might have compromised their ability to complete the study. All prospective study participants were healthy, as determined by histories and physical, psychometric, and laboratory evaluations (including electrocardiogram, Hopkins Symptom Checklist 90 Revised, complete blood cell count, clinical chemistry profiles, and urinalyses). Individuals with a score of 7 or higher on the interviewer severity rating of need for psychiatric/psychological treatment on the addiction severity index (range, 0 to 9) were excluded. Individuals with aspartate aminotransferase or alanine aminotransferase levels greater than 99 U/L were excluded from the study.
	Caractéristiques sujets inclus	

Auteur, année		**Johnson *et al.*, 1992**
		Patient Demographic Characteristics |	Buprenorphine 8 mg/d (N=53)	Methadone 20 mg/d (N=55)	Methadone 60 mg/d (N=54)
---	---	---	---
Age, y*	33.4 (5.3)	32.7 (4.8)	33.1 (5.8)
Opioid use, $/d*	114.1 (91.7)	115.3 (65.3)	106.2 (49.9)
CINA score*†	31.0 (11.2)	31.5 (10.8)	30.2 (9.6)
Duration of present addiction, mo*	19.8 (14.0)	40.9 (55.9)	38.1 (49.4)
Degree of sickness*‡	6.3 (1.9)	6.7 (1.7)	6.8 (1.7)
Opioid injections, No./d *§	3.7 (1.9)	4.0 (2.2)	3.9 (1.6)
No. of men/No. of women	38/15	38/17	37/17
No. of blacks/No. of whites/ No. of others	18/33/2	23/31/1	24/30/0	 *Values are mean (SD). †CINA indicates Clinical Institute Narcotic Assessment. The total score for signs and symptoms of opioid withdrawal effects was measured at 10-minute intervals over 30 minutes following the intramuscular administration of 0.4 mg of naloxone hydrochloride. ‡Subjects were asked to rate the degree of sickness they would experience if they did not "fire" for 12 hours, with 0 indicating no withdrawal and 9 indicating the worst withdrawal they had ever experienced. §Self-reported average number of intravenous opioid injections per day prior to entering the study.
Intervention		Sublingual buprenorphine : 8 mg/day, 3 times a week
Comparateur		Oral methadone : 60 mg/day (high dose), 20 mg/day (low dose)
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Retention
	Secondaires	Opioid use, failure to maintain abstinence, adverse effect
Milieu de dispensation des soins		outpatient facilities at the Addiction Research Center, National Institute on Drug Abuse, Baltimore, Md.
Durée du suivi		25 weeks (17 weeks in maintenance and 8 weeks in detoxification)
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.
	Test	Patient retention rates were analyzed using Cox's proportional hazards model for failure-time data30 for both the first 17 weeks and the total 25 weeks of the study. For the purposes of data analysis, patients who stopped receiving treatment before the completion of the study were considered active study participants until their third consecutive missed medication visit. The two consecutive Monday urine samples assayed for the presence of opioids were also analyzed using survival analysis. Monday, Wednesday, and Friday urine samples were analyzed for opioids and cocaine separately for the maintenance and detoxification phases using summary Mantel-Haeszel chi 2 statistics. Data from the adverse effects questionnaire were compared using chi 2 analysis for each effect by week for the maintenance phase. All statistical tests were considered significant at P=.05.
Conclusion générale des auteurs		Buprenorphine was as effective as methadone, 60 mg/d, and both were superior to methadone, 20 mg/d, in reducing illicit opioid use and maintaining patients in treatment for 25 weeks
Financement de l'étude		This research was supported by the National Institute on Drug Abuse through its intramural research budget.
Déclaration des conflits d'intérêts		N.D.
Approbation éthique		The consent forms and experimental procedures were approved by the local institutional review board in accordance with Department of Health and Human Services guidelines for the protection of human subjects.
Qualité méthodologique		ASPC: Moyenne

Tableau E-31 Caractéristiques de Jones *et al.*, 2005

Auteur, année		**Jones *et al.*, 2005**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Buprenorphine versus methadone in the treatment of pregnant opioid-dependent patients: Effects on the neonatal abstinence syndrome*
Objectif		to compare the neonatal abstinence syndrome (NAS) in neonates of methadone and buprenorphine maintained pregnant opioid-dependent women and to provide preliminary safety and efficacy data for a larger multi-center trial
Devis et méthode		ECRA double-bind, double dummy, randomized
Population	Nombre sujets inclus	n= 30 Buprenorphine = 15 Methadone = 15 Neonatal: Buprenorphine = 9 Methadone = 11
	Critères inclusion	Inclusion criteria were: 21–40 years ofage; estimated gestational age (EGA) by sonogram of 16–30 weeks; DSM-IV diagnosis of current opioid dependence; requesting maintenance pharmacotherapy; recent self-reported opioid use (more than 4 days of use in the past 7 days); and an opiate positive urine specimen at intake.
	Critères exclusion	Exclusion criteria were: a urine positive for undocumented methadone during intake; a current DSM-IV diagnosis of alcohol abuse or dependence; self-reported use ofbenzodiazepines (more than seven times per month and/or more than once a week); currently taking medication for another Axis I disorder; presence ofa serious concurrent medical illness contraindicating study participation; diagnosis of pre-term labor; evidence of fetal malformation; positive HIV test; or positive sickle cell trait
	Caractéristiques sujets inclus	Table 1 Baseline characteristics of buprenorphine and methadone completers Measure | Methadone ($n = 11$) | Buprenorphine ($n = 9$) | F or χ^2 (d.f.) | p Demographics Mean age | 30.3 (1.1) | 30.0 (1.2) | 0.03 (1, 18) | 0.871 Race (%) | | | 1.89 (2) | 0.390 African–American | 63.6 | 88.9 | | White | 27.3 | 11.1 | | Other | 9.1 | 0.0 | | Mean estimated gestational at entry | 23.6 (1.17) | 22.8 (1.27) | 0.20 (1, 18) | 0.663 Mean years of education | 10.0 (1.1) | 10.33 (1.3) | .04 (1, 18) | 0.844 Employment (%) | | | 3.61 (2) | 0.165 Unemployed seeking | 72.7 | 33.3 | | Unemployed not seeking | 27.3 | 55.6 | | Homemaker | 0 | 11.1 | | Drug use Cocaine use (past 30 days) (%) | 63.6 | 88.9 | 1.68 (1) | 0.195 Opioid use >4× day (%) | 54.5 | 55.6 | 0.002 (1) | 0.964 **Days of alcohol use in past 30 days | 1.0 (0.53) | 0.78 (0.49) | 0.10 (1, 17) | 0.761 Nicotine use in past 30 days (%) | 81.8 | 77.8 | – | – Income Public assistance in past month ($) | 94.9 (75.7) | 114.0 (52.9) | 0.809 (1, 17) | 0.381 Pregnancy history Mean previous number of pregnancies | 3.9 (0.68) | 5.2 (0.87) | 1.45 (1, 18) | 0.245 Mean previous number of full term deliveries | 2.45 (0.52) | 3.22 (0.65) | 0.87 (1, 18) | 0.363 Mean previous number of pre-term deliveries | 0.18 (0.12) | 0.44 (0.21) | 1.28 (1, 18) | 0.273 Mean previous number of miscarriages/induced abortions | 0.91 (0.34) | 1.11 (0.42) | 0.14 (1, 18) | 0.712 Mean number of living children | 2.64 (0.48) | 3.44 (0.60) | 1.14 (1, 18) | 0.301 Medical complications % Positive for hepatitis C | 18.2 | 11.1 | – | – *Notes:* The initial five participants were stratified using five strata of age (18–29 or 30–40); cocaine use past month (0–3 or 4–8); alcohol use past month (0 or >1 day); opioid use (≤3 or >3 times per day); or liver disease (yes/no). The remaining 25 participants were stratified using strata described before. The strata were reduced and changed following the advice of the Data Safety Monitoring Board. Values in parenthesis are S.E. values.
Intervention		Sublingual buprenorphine : 4 à 24 mg/day
Comparateur		Oral methadone : 20 à 100 mg/day
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Number of neonates treated for NAS Amount of opioid agonist medication used to treat NAS Length of neonatal hospitalization Peak NAS score
	Secondaires	Birth weight grams, head circumference, length, preterm birth, APGAR, urine toxicology, delivery, maternal treatment

Auteur, année		**Jones *et al.*, 2005**
Milieu de dispensation des soins		[…] the residential unit of the Center for Addiction and Pregnancy (CAP), a multi-disciplinary treatment program
Durée du suivi		32 weeks or less (from 6 to 30 weeks of gestation until the end of gestation)
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.
	Test	Given the small sample size associated with this initial study of the effects of buprenorphine on neonates, alpha was set at .05 for each of the four primary analyses. In the case of the binary outcome variable treated for NAS, a chi-square goodness of fit test was conducted. The discrete outcome variables of total amount of opioid agonist medication administered to treat NAS and length of neonatal stay in the hospital were assumed to follow a Poisson distribution and thus Poisson regressions were conducted. Estimation and tests of significance were conducted using a mixed model approach, in which all available data were included in the model, irrespective of the number of days for which each neonate was observed. This model assumed a normal distribution for NAS scores, a compound symmetric error structure (due to the relatively small number of observations, this assumption was the only such assumption that would allow estimation), and error degrees of freedom determined by the Satterthwaite's method.
Conclusion générale des auteurs		[…] buprenorphine is not inferior to methadone on outcome measures assessing NAS and maternal and neonatal safety when administered starting in the second trimester of pregnancy.
Financement de l'étude		This research was supported by grants DA R01 12220 from the National Institute on Drug Abuse and M01RR-02719 from the General Clinical Research Centers Program of the National Center of Research Resources, National Institutes of Health.
Déclaration des conflits d'intérêts		N.D.
Approbation éthique		The study was approved by the Johns Hopkins Bayview Medical Center Institutional Review Board.
Qualité méthodologique		ASPC: Moyenne

Tableau E-32 Caractéristiques de Jones *et al.*, 2010

Auteur, année		**Jones *et al.*, 2010**
Essai clinique	Nom (no)	NCT00271219 (MOTHER)
	Phase	From clinicaltrials.gov : phase 3
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure*
Objectif		[…] we conducted the Maternal Opioid Treatment: Human Experimental Research (MOTHER) project, a multicenter, randomized, controlled trial comparing buprenorphine with methadone for the treatment of opioid-dependent pregnant patients.
Devis et méthode		ECRA double-bind, double dummy
Population	Nombre sujets inclus	Direct determination (any unfavorable and unintended diagnosis, symptom, sign (including an abnormal laboratory finding), syndrome, or disease that either occurs during the study, having been absent at baseline, or if present at baseline, appears to worsen) n= 175 Buprenorphine = 86 Methadone = 89 Neonatal: Buprenorphine = 58 Methadone = 73
	Critères inclusion	[…] opioid-dependent women between the ages of 18 and 41 years with a singleton pregnancy between 6 and 30 weeks of gestation (calculated on the basis of the last menstrual period and confirmed by ultrasonographic results) […]. Women were eligible for participation in the study if they had no medical or other conditions contraindicating participation, were not subject to pending legal action that

Auteur, année		**Jones *et al.*, 2010**
		might prevent their participation, had no disorders related to the use of benzodiazepines or alcohol, and did not plan to give birth outside the hospital at the study site (Fig. 1).
	Critères exclusion	From clinicaltrial.org: Current medical condition that would make study participation dangerous, as determined by study physician, Diagnosed with an acute, severe psychiatric illness, Current SCID I-E module diagnosis of benzodiazepine or alcohol abuse, Use of alcohol or benzodiazepines in the 30 days prior to study entry, as determined by the Addiction Severity Index, Pending legal action that may prohibit or interfere with study
	Caractéristiques sujets inclus	**Table 1** Baseline Characteristics of Women in the Methadone and Buprenorphine Groups, According to Whether They Completed Treatment.* Completed Treatment / Did Not Complete Treatment Characteristic — Methadone (N = 73) — Buprenorphine (N = 58) — P Value — Methadone (N = 16) — Buprenorphine (N = 28) — P Value Age (yr) — 27.7±0.7 — 25.3±0.7 — 0.014 — 29.7±1.6 — 29.1±1.7 — 0.75 Race (%)† — — — 0.26 — — — 0.26 White — 85 — 91 — — 69 — 71 — Black — 14 — 3 — — 31 — 29 — Other — 1 — 5 — — — — — Estimated gestational age of fetus (wk) — 18.7±0.8 — 18.7±0.7 — 0.94 — 16.4±1.7 — 19.7±1.3 — 0.13 Education (yr) — 11.3±0.3 — 11.3±0.2 — 0.91 — 11.6±0.4 — 11.3±0.3 — 0.47 Employed (%) — 14 — 19 — 0.41 — 6 — 4 — 0.47 Legal status, criminally unencumbered (%) — 80 — 88 — 0.20 — 69 — 71 — 0.26 Married (%) — 15 — 9 — 0.26 — 13 — 18 — 0.31 Treatment during the previous 30 days (%)‡ — — — — — — — Maintenance therapy with methadone or buprenorphine — 47 — 41 — 0.56 — 50 — 35 — 0.16 Detoxification — 4 — 5 — 0.76 — 0 — 4 — 0.64 Neither maintenance therapy nor detoxification — 52 — 54 — 0.80 — 47 — 70 — 0.17 Current cigarette smoker (%) — 99 — 95 — 0.21 — 88 — 89 — 0.36 Composite score on Addiction Severity Index§ — — — — — — — Drugs — 0.30±0.01 — 0.28±0.01 — 0.16 — 0.29±0.03 — 0.34±0.02 — 0.15 Alcohol — 0±0.01 — 0.01±0.01 — 0.40 — 0±0.01 — 0.02±0.01 — 0.11 Substance use — — — — — — — Table 1. **(Continued.)** Characteristic — Completed Treatment: Methadone (N=73) — Buprenorphine (N=58) — P Value — Did Not Complete Treatment: Methadone (N=16) — Buprenorphine (N=28) — P Value Substance use — — — — — — — Cumulative lifetime (mo) — — — — — — — Heroin — 45.7±5.4 — 25.4±6.0 — 0.01 — 60.2±13.5 — 50.7±10.4 — 0.58 Cocaine — 34.1±5.9 — 22.5±6.6 — 0.19 — 40.6±13.6 — 39.3±10.5 — 0.94 Any alcohol — 23.5±4.3 — 13.4±4.8 — 0.13 — 26.6±11.5 — 17.6±8.8 — 0.54 Benzodiazepines — 7.2±2.2 — 7.9±2.5 — 0.83 — 10.4±3.4 — 6.6±2.6 — 0.38 Previous 30 days (days) — — — — — — — Heroin — 8.7±1.5 — 8.7±1.7 — 0.99 — 11.6±3.4 — 16.6±2.6 — 0.25 Cocaine — 3.9±1.0 — 3.6±1.1 — 0.85 — 8.1±2.9 — 7.6±2.3 — 0.93 Any alcohol — 0.3±0.1 — 0.2±0.2 — 0.40 — 0.3±0.5 — 1.1±0.4 — 0.23 Benzodiazepines — 0.8±0.3 — 0.9±0.3 — 0.86 — 0.1±0.5 — 0.8±0.4 — 0.23 Score for extent to which patient was troubled or bothered by drug problems in previous 30 days¶ — 2.8±0.2 — 2.5±0.2 — 0.20 — 2.6±0.4 — 2.7±0.3 — 0.74
Intervention		Sublingual buprenorphine : 2 à 32 mg/day
Comparateur		Oral methadone : 20 à 140 mg/day
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	The five primary neonatal outcome measures were the number of neonates requiring treatment for NAS, peak NAS score, total amount of morphine needed for treatment of NAS, length of hospital stay, and head circumference
	Secondaires	The seven secondary neonatal outcomes were the number of days during which medication was given for NAS, weight and length at birth, preterm birth (defined as birth at <37 weeks of gestation), gestational age at delivery, and 1-minute and 5-minute Apgar scores. The nine secondary maternal outcomes were cesarean section, weight gain, abnormal fetal presentation during delivery, anesthesia during delivery, the results of drug screening at delivery, medical complications at delivery, study

Auteur, année		**Jones *et al*., 2010**
		discontinuation, amount of voucher money earned for drug-negative tests, and number of prenatal obstetrical visits. Adverse events for all participants were categorized on the basis of the Medical Dictionary for Regulatory Activities (version 10.0) system of organ classes and predefined categories of events.
Milieu de dispensation des soins		eight international sites — six in the United States and one each in Austria and Canada
Durée du suivi		32 weeks or less (from 6 to 30 weeks of gestation until the end of gestation)
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.
	Test	Bonferroni's principle was used to set the family-wise alpha level at 0.01 (nominal alpha level, 0.05 ÷ 5) for each of the five primary outcome measures at the time of the initial study design; an interim analysis requested by the data safety and monitoring board resulted in a recalculation of the alpha level on the basis of the O'Brien–Fleming spending function, such that the end-of-trial alpha level was 0.0091 for each primary outcome measure. Bonferroni's principle was also used to set the family-wise alpha level at 0.003125 (nominal alpha level, 0.05 ÷ 16) for the secondary outcome measures. There were two fixed-effect factors in all analyses: medication (buprenorphine vs. methadone) and site (U.S. urban [Baltimore; Philadelphia; Detroit; Providence, RI] vs. U.S. rural [Burlington, VT; Nashville] vs. European [Vienna]). Pooling the sites minimized the possibility that site heterogeneity would adversely effect the analyses.30 Poisson regression analyses were conducted for the total amount of morphine needed to treat NAS, neonatal length of stay in the hospital, number of days of treatment for NAS, estimated gestational age at delivery, amount of money earned for drug-negative tests, number of prenatal obstetrical visits, and Apgar scores at 1 minute and 5 minutes. Ordinary least-squares regression analyses were conducted for the peak score on the NAS scale during the assessment period, infant head circumference, and infant weight and length at birth. Logistic-regression analyses were conducted for the remaining dichotomous variables. For medication effects, model-derived least-squares means are reported for normally distributed outcome variables, model-derived exponentiated estimated means for Poissondistributed outcome variables, and odds ratios for the logistic regressions. To minimize the possibility that the effects attributed to the assigned medication might be due to differences in participant characteristics, the analyses were repeated with the inclusion of covariates selected on the basis of their potential associations with the outcome variables. (For details on covariates, see Table 1 in the Supplementary Appendix.)
Conclusion générale des auteurs		In summary, our findings are consistent with the use of buprenorphine as an alternative to methadone for the treatment of opioid dependency during pregnancy. Although there were no significant differences in overall rates of NAS among infants exposed to buprenorphine and those exposed to methadone, the benefits of buprenorphine in reducing the severity of NAS among neonates with this complication suggest that it should be considered a first-line treatment option in pregnancy. In selecting a course of treatment, however, clinicians should take into account the possibility of reduced adherence and the ceiling effect of this medication as compared with methadone.
Financement de l'étude		Supported by grants from the National Institute on Drug Abuse (R01 DA015778, to Brown University; R01 DA015764, to Johns Hopkins University; R01 DA018417, to the Medical University of Vienna; R01DA015738, to Thomas Jefferson University; R01 DA015741, to the University of Toronto; R01 DA 018410 and M01 RR109, to the University of Vermont; R01 DA 017513 and M01 RR00095, to Vanderbilt University; and R01DA15832, to Wayne State University).
Déclaration des conflits d'intérêts		Disclosure forms. opens in new tab provided by the authors are available with the full text of this article at NEJM.org.
Approbation éthique		Each site's local institutional review board approved the study. All participants provided written informed consent at the time of screening.
Qualité méthodologique		ASPC: Moyenne

Tableau E-33 Caractéristiques de Kakko *et al.*, 2007

<table>
<tr><td colspan="2">Auteur, année</td><td>Kakko et al., 2007</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Essai clinique</td><td>Nom (no)</td><td>NCT00310934</td></tr>
<tr><td>Phase</td><td>N.D.</td></tr>
<tr><td>Amendements au protocole</td><td>N.D.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Titre</td><td>A stepped care strategy using buprenorphine and methadone versus conventional methadone maintenance in heroin dependence: A randomized controlled trial</td></tr>
<tr><td colspan="2">Objectif</td><td>We compared stepped therapy to high-quality methadone maintenance therapy and also used the adaptive design of the stepped arm to evaluate whether a significant proportion of the patients would be successfully maintained with buprenorphine/naloxone without progressing to methadone and whether specific patient characteristics, e.g., severity, would predict the need to ultimately receive methadone</td></tr>
<tr><td colspan="2">Devis et méthode</td><td>ECRA double-bind</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Population</td><td>Nombre sujets inclus</td><td>n= 96
Buprenorphine = 48
Methadone = 48</td></tr>
<tr><td>Critères inclusion</td><td>Inclusion criteria were DSM-IV (23) heroin dependence >1 year, age >20 years, and acceptance of the stated treatment principles.</td></tr>
<tr><td>Critères exclusion</td><td>Exclusion criteria were severe psychiatric illness (dementia or psychosis) compromising the patient’s ability to provide informed consent, other clinically significant psychiatric illness unless stable under treatment, severe medical condition, other medical condition unless stable under treatment, treatment with antiseizure drugs or disulfiram, pregnancy or intent to become pregnant, or ongoing nursing. There was no restriction on prior participation in maintenance treatment, but patients involuntarily discharged from a maintenance program within 3 months were not eligible.</td></tr>
<tr><td>Caractéristiques sujets inclus</td><td>TABLE 1. Descriptive Characteristics of Heroin-Addicted Subjects in Stepped and Methadone Maintenance Therapy Arms
<table>
<tr><th rowspan="2">Variable</th><th colspan="2">Methadone Maintenance Therapy (N=48)</th><th colspan="2">Stepped Care (N=48)</th></tr>
<tr><th>Mean</th><th>SD</th><th>Mean</th><th>SD</th></tr>
<tr><td>Age (years)</td><td>36.5</td><td>8.9</td><td>34.8</td><td>8.9</td></tr>
<tr><td>Heroin use (years)</td><td>10.2</td><td>7.0</td><td>9.4</td><td>6.0</td></tr>
<tr><td></td><td>Men</td><td>Women</td><td>Men</td><td>Women</td></tr>
<tr><td>Gender[a]</td><td>33</td><td>15</td><td>43</td><td>5</td></tr>
<tr><td></td><td>N</td><td></td><td>N</td><td></td></tr>
<tr><td>Intravenous use</td><td>46</td><td></td><td>46</td><td></td></tr>
<tr><td>Hepatitis B</td><td>4</td><td></td><td>7</td><td></td></tr>
<tr><td>Hepatitis C</td><td>42</td><td></td><td>39</td><td></td></tr>
<tr><td>HIV</td><td>1</td><td></td><td>1</td><td></td></tr>
</table>
[a] Gender composition was the only demographic variable that differed between the groups (p=0.02, Fisher’s exact test, two-tailed). Therefore, gender was included as a factor in subsequent analyses.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Intervention</td><td>Sublingual buprenorphine : 16 mg/day to 32 mg/day</td></tr>
<tr><td colspan="2">Comparateur</td><td>Oral methadone : 70 mg/day to 120 mg/day</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Paramètres évalués (outcomes)</td><td>Principal</td><td>[…] retention in treatment […]</td></tr>
<tr><td>Secondaires</td><td>[…] Addiction Severity Index severity […]
[…] urine samples negative for illicit opiates.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Milieu de dispensation des soins</td><td>[…] regular clinical setting […]</td></tr>
<tr><td colspan="2">Durée du suivi</td><td>6 months</td></tr>
<tr><td>Analyses statistiques</td><td>Puissance</td><td>The power was ≥0.80 for detecting a difference in the primary outcome, proportion surviving, of 0.25 at α=0.05 and ≥0.80 at α=0.05 for the secondary outcome, Addiction Severity Index problem severity, to detect a difference between the groups reflecting a modest effect size (Cohen’s d=0.4). For a one-sided test for noninferiority on the primary outcome, the power was ≥0.80 at α=0.05 with an irrelevance interval of 0.15 in</td></tr>
</table>

Auteur, année		**Kakko *et al.*, 2007**
		the proportion surviving.
	Type	N.D.
	Test	The primary outcome, retention in treatment, was analyzed by using Cox proportional hazard regression, with age, duration of heroin use, and gender as covariates. The assumption of proportional hazards was tested by using the time-dependent covariate test because this has good power for detecting nonproportionality (27). Noninferiority for censored survival data are commonly tested with a single time point comparison (28), and this approach was used, as described (22).
Conclusion générale des auteurs		A stepped treatment of heroin dependence as described here appears equally efficacious compared to optimally delivered methadone maintenance therapy. Together with prior data on the advantageous safety of buprenorphine, this suggests that broad implementation of strategies using buprenorphine as first-line treatment should be considered. Analyses of secondary outcomes were planned for completers only because the natural history of heroin dependence violates central assumptions of most commonly used approaches to dropouts. Thus, last-observation-carried-forward analysis assumes a significant correlation between data yielded in treatment and missing observations following dropout, while random effects models assume that available data points are a random sample of all possible observations. In fact, heroin-dependent subjects typically drop out in relation to relapse, invalidating these assumptions. A secondary outcome in completers, Addiction Severity Index severity ratings were analyzed with repeated measures analysis of variance (ANOVA), with treatment as a between-subjects and time as a within-subjects factor. The other secondary outcome in completers was the proportion of urine samples negative for illicit opiates. Because of holidays, other scheduled absences, etc., the total number of scheduled urine sampling time points in completers varied between 48 and 54, with the majority submitting 52 samples. To equalize this, the study period was divided into six 1-month blocks, within which the proportion of clean samples was calculated for each subject. Missing samples were treated as positive. The proportion of clean samples was analyzed using two-way ANOVA, with treatment as between-subjects and block number as the within-subjects factor. The same approach was used for benzodiazepines and tetrahydrocannabinol (THC). Very few subjects had any central stimulant use, and this parameter was not further analyzed. Finally, within the stepped therapy arm, a logistic regression analysis was used to evaluate whether gender, age, or severity or duration of dependence would predict switching to methadone. All analyses used Statistica 7.0 (StatSoft, Tulsa, Okla.).
Financement de l'étude		Supported by the Swedish National Drug Policy Coordinator, Stockholm County, and Schering-Plough Sweden. The funding agencies had no influence over the design, analysis, or presentation.
Déclaration des conflits d'intérêts		Dr. Heilig and Ms. Svanborg received research and travel grants from Schering-Plough. Dr. Nilsson has consulted for Merck. Dr. Kakko has received honoraria from Schering-Plough Estonia, ScheringPlough Sweden, and Reckitt Benckiser Australia. The other authors report no competing interests
Approbation éthique		The study is registered at http://www.clinicaltrials.gov and was approved by the Karolinska Regional Ethics Committee (dnr. 373/ 03)
Qualité méthodologique		ASPC: Moyenne

Tableau E-34 Caractéristiques de Kamien *et al.*, 2008

Auteur, année		**Kamien *et al.*, 2008**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Buprenorphine-naloxone versus methadone maintenance therapy: A randomised double-blind trial with opioid-dependent patients*
Objectif		[…] compare the efficacy of the buprenorphine-naloxone sublingual tablet with that of methadone for maintenance treatment of opioid dependence.
Devis et méthode		ECRA double-blind, double-dummy
Population	Nombre sujets inclus	n= 268 Buprenorphine/naloxone, 8 mg bup/2 mg nal, n = 82 Buprenorphine/naloxone, 16 mg bup/4 mg nal, n = 58 Methadone, 45 mg, n = 52 Methadone, 90 mg, n = 76
	Critères inclusion	To be included in the study, participants were at least 18 years old, were in good health and met the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) criteria for opioid dependence and the Food and Drug Administration (FDA) criteria for methadone maintenance treatment and were using heroin or prescription opioids or receiving methadone maintenance treatment.
	Critères exclusion	Exclusion criteria included evidence of active psychosis, manic-depressive illness, organic psychiatric disorders or serious medical illness (e.g. liver or cardiovascular disease). Codependence on other drugs (e.g. cocaine, ethanol or sedative-hypnotics) did not exclude participation.
	Caractéristiques sujets inclus	*Heroin Addiction and Related Clinical Problems 10 (4): 5-18* Table 1. Demographic characteristics.

	Buprenorphine-Naloxone		Methadone	
Characteristic	8 mg (n=82)	16 mg (n=58)	45 mg (n=52)	90 mg (n=76)
Male, n (%)	58 (70.7)	41 (70.7)	42 (80.8)	50 (65.8)
Age, years*	37.2 ± 1.2	38.9 ±1.4	40.3 ± 1.5	38.1 ±1.2
Race, n (%)				
White, non-Hispanic	41 (50.0)	30 (51.7)	25 (48.1)	35 (46.0)
Black, non-Hispanic	14 (17.1)	9 (15.5)	12 (23.1)	15 (19.7)
Hispanic	26 (31.7)	16 (27.6)	13 (25.0)	26 (34.2)
Asian	0	1 (1.7)	1 (1.9)	0
Other	1 (1.2)	2 (3.4)	1 (1.9)	0
Education, years*	11.7 ± 0.2	12.6 ± 0.3	12.1± 0.3	12.1 ± 0.2
History of methadone treatment, n (%)	50 (61.0)	39 (67.2)	35 (67.3)	49 (64.5)
Transferred from methadone maintenance, n (%)	4 (4.8)	2(3.4)	1 (1.9)	3 (3.9)
Methadone maintenance dose at time of transfer, mg/d*	54.5 ± 12.3	40.0 ± 0.0	30 ± 0.0	44 ± 10.2
History of Vine Street Center treatment, n (%)	10 (12.2)	10 (17.2)	14 (26.9)	9 (11.8)
Years of regular opioid use*	9.2 ± 1.1	10.2 ± 1.3	12.4 ± 1.4	10.0 ± 1.2
Days of using heroin in the last 30 days*	26.9 ± 0.9	26.3 ± 1.1	26.7 ± 1.1	26.3 ± 0.9
DSM-IV abuse or dependence, n (%)				
Cocaine	22 (26.8)	17 (29.3)	19 (36.5)	17 (22.4)
Cannabis	16 (19.5)	12 (20.7)	5 (9.6)	10 (13.6)
Amphetamines	7 (8.5)	8 (13.8)	4 (7.7)	10 (13.1)
Sedatives	4 (4.9)	4 (6.9)	3 (5.8)	1 (1.3)
Nicotine	37 (45.1)	21 (36.2)	26 (50.0)	37 (48.7)
Alcohol	20 (24.4)	16 (27.6)	14 (26.9)	24 (31.6)
Hallucinogens	2 (2.4)	3 (5.2)	0	1 (1.3)
Inhalants	3 (3.7)	2 (3.4)	1 (1.9)	0
PCP	4 (4.9)	4 (6.9)	3 (5.8)	1 (1.3)

*Mean ± the standard error of the mean. There were no significant differences across groups by drug or by dose

Intervention		Sublingual buprenorphine/naloxone : 8 mg buprenorphine-2 mg naloxone (8 mg buprenorphine-naloxone), 16 mg buprenorphine-4 mg naloxone (16 mg buprenorphine-naloxone) A 2-day, rapid-induction procedure used buprenorphine alone [7, 8]. On the first day, the buprenorphine-naloxone groups received 2 sublingual tablets that each contained 2 mg buprenorphine, for a total dose of 4 mg buprenorphine. On the second day, the buprenorphine-naloxone groups received 1 tablet containing 8 mg buprenorphine. On the third and all subsequent days, the 8-mg buprenorphine-naloxone group received 1 placebo tablet and 1 sublingual tablet that contained 8 mg buprenorphine and 2 mg naloxone, whereas the 16-mg buprenorphine-naloxone group received 2 sublingual tablets that each contained 8 mg buprenorphine and 2 mg naloxone, for a total dose of 16 mg buprenorphine-naloxone.

Auteur, année		**Kamien *et al.*, 2008**
Comparateur		Oral methadone : 45 mg methadone and 90 mg methadone On the first day, the methadone groups received 15 mg methadone. Doses of methadone were then increased daily by 15 mg until the target dose of 45 mg or 90 mg was reached on day 3 or day 6, respectively. On all subsequent days, the methadone groups received either 45 mg or 90 mg methadone.
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	The primary outcome measure was the amount of opioid abstinence achieved over time.
	Secondaires	The secondary outcomes included the proportion of participants who achieved 12 consecutive opioid-negative samples, the proportion of participants with successful inductions, medication compliance, nonopioid illicit drug use, treatment retention and changes in overall functioning. Retention time was measured by the percentage of participants active in the study over time, calculated from the day of first dose to the day of the last dose actually received. Functioning in several psychosocial domains was assessed by examining Addiction Severity Index (ASI) scores at the end of treatment, controlling for intake ASI scores.
Milieu de dispensation des soins		[…] outpatient opioid treatment facility for adults aged 18 years and older.
Durée du suivi		17 weeks
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.
	Test	To examine baseline differences among the groups, we used analysis of variance (ANOVA) or chi-square tests. Given the nature of the longitudinal data and multiple data points, hierarchical linear modelling (HLM) was used to examine opioid abstinence and use of nonopioid drugs over time [51]. HLM has increasingly been used in studies of interventions and clinical trials and has been advocated as an important tool in examining complex relationships between outcomes and their covariates [66]. To estimate retention time, the Kaplan-Meier statistic was used with 95% confidence intervals. Log rank chi-square test was used to determine if there were significant group differences in retention time.
Conclusion générale des auteurs		Maintenance treatment with 16 mg buprenorphine naloxone reduced opioid use at a rate equivalent to that achieved with 90 mg methadone. Other treatment outcomes were comparable for buprenorphine-naloxone and methadone, including completion of dose induction, treatment retention, greater reductions in illicit opioid use in response to higher doses, low incidence of adverse events and similar decreases in addiction severity. Overall, the comparability of buprenorphine-naloxone with methadone, the lower overdose risk and growing availability should help to significantly expand patient access to safe and effective treatment and reduce the harms associated with untreated opioid dependence.
Financement de l'étude		The National Institute on Drug Abuse was not involved in designing the study, collecting the data, preparing the manuscript or the decision to submit the manuscript for publication.
Déclaration des conflits d'intérêts		Dr. Amass is currently employed by Schering-Plough Corporation, a distributor of buprenorphine. Drs. Kamien and Branstetter report no conflicts of interest.
Approbation éthique		The study was approved by the Colorado Multiple Institution Review Board for human research.
Qualité méthodologique		ASPC: Forte

Tableau E-35 Caractéristiques de Kelty et Hulse, 2017

Auteur, année		**Kelty et Hulse, 2017**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Fatal and non-fatal opioid overdose in opioid dependent patients treated with methadone, buprenorphine or implant naltrexone*
Objectif		The aim of this study is to examine the characteristics of both fatal and non-fatal opioid poisoning in opioid dependent patients, following entry into an opioid pharmacotherapy. Additionally, the study aims to examine the risk factors associated with fatal opioid poisoning, including previous opioid and non-opioid poisoning, intentional self-harm, and cardiovascular and respiratory hospital admissions.
Devis et méthode		Retrospective cohort study
Population	Nombre sujets inclus	n = 5646 Buprenorphine/naloxone n = 3250 Methadone n = 3515 Naltrexone = 1461
	Critères inclusion	[…] at least 18 years of age at the time of first treatment and residing in WA
	Critères exclusion	N.D.
	Caractéristiques sujets inclus	**Table 1** Opioid dependent patients treated with methadone, buprenorphine or implant naltrexone for the first time between January 2001 and December 2010 in Western Australia. Methadone / Buprenorphine / Naltrexone Number: 3515 / 3250 / 1461 Male (%): 66.7 / 65.5 / 64.4 Start age ± st dev.: 31.9 ± 8.4 / 31.5 ± 8.3 / 30.3 ± 7.9 Average period of exposure (yrs) ± st dev.: 1.0 ± 0.8 / 2.5 ± 2.6 / 1.9 ± 2.4 Average follow-up ± st dev.: 5.5 ± 3.3 / 4.5 ± 3.4 / 4.9 ± 3.3 Median dose per treatment (mg) (IQR): NA / 47.0 (34.6–65.0) / 13.0 (8.0–20.0) Median treatment length per episode (yrs) (IQR): 0.50 (0.46–0.50) / 0.63 (0.18–1.72) / 0.30 (0.10– 0.99) Pre-treatment opioid poisoning (ptpy)[a]: 18.5 / 24.0 / 20.5 St dev. = standard deviation, yrs = years, ptpy = per 1000 patient years, IQR = interquartile range. [a] Rate of hospital admissions for opioid poisoning in the 12 months prior to commencing any opioid pharmacotherapy.
Intervention		Sublingual buprenorphine/naloxone : average dose were >2 mg
Comparateur		Oral methadone : average dose were >20 mg
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Overdose characteristics of fatal and non-fatal opioid poisoning
	Secondaires	Factors associated with risk of fatal opioid overdose
Milieu de dispensation des soins		Patients treated with methadone and buprenorphine were obtained from the Monitoring of Drugs of Dependence System, managed by the WA Department of Health. Patients treated with implant naltrexone were obtained from patient treatment lists from a drug and alcohol clinic.
Durée du suivi		Bup and Meth: The 'induction' period was defined as the first 28 days after commencing treatment, while the 'on treatment' period followed on from the induction period to the cessation of treatment. Naltrexone: […] the treatment was deemed to have ceased at 182 days following the initial treatment […].
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.
	Test	Rates of fatal and non-fatal (requiring hospital admission) opioid poisoning were calculated for each group and expressed per 1000 patient years (ptpy). Comparisons of rates of fatal opioid poisoning between the three groups was carried out using univariate Cox Proportional Hazard Regression, while rates of non-fatal opioid poisoning were compared using Generalised Estimating Equations, with a negative binomial distribution and a log link. Pre and post-treatment incidence rates of hospital admissions with a diagnosis of opioid poisoning were compared using Generalised Estimating Equations. Characteristics examined included gender, diagnosis of nonopioid drug poisoning (T36–39.9, T40.5–51), intentional selfharm (X60–X84, Y87.0), respiratory disease (J00–J99) or cardiovascular disease (I00–I99). Simple logistic regression was used to compare the prevalence of these characteristics in each treatment group.

Auteur, année		**Kelty et Hulse, 2017**
		Univariate and multivariate Cox proportional hazard regression was used to identify potential risk factors for fatal opioid overdose. Risk factors examined included gender, age at first treatment, hospital admissions for opioid overdose, non-opioid drug overdose, intentional self-harm, cardiovascular or respiratory problems in the two years prior to initial treatment and following the commencement of initial treatment (time varying covariate).
Conclusion générale des auteurs		Of the three treatments, buprenorphine appeared to be the safest in terms of both fatal and non-fatal opioid overdose. Overall, rates of fatal and non-fatal opioid overdose were not significantly different in patients treated with methadone, buprenorphine or implant naltrexone. Buprenorphine and naltrexone were efficient in reducing non-fatal opioid admission in female patients, while rates remained relatively unchanged in males treated with any of the three treatments. Non-opioid drug poisoning was the most common diagnoses associated with both fatal and fatal opiate overdoses. Hospital data could be used to identify opioid dependent patients at a high risk of opioid overdose death.
Financement de l'étude		Funding for this study was provided by the State Health Research Advisory Council (SHRAC) via a Research Translation Project Grant. SHRAC was not involved in the study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication.
Déclaration des conflits d'intérêts		The authors declare that they have no conflict of interest.
Approbation éthique		This study protocol was reviewed and approved by the Department of Health Human Research Ethics Committee (2012/ 63) and the University of Western Australia Human Research Ethics Committee (RA/4/1/1864).
Qualité méthodologique		ASPC: Moyenne

Tableau E-36 Caractéristiques de Kelty *et al.*, 2019

Auteur, année		**Kelty *et al.*, 2019**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*A retrospective cohort study of mortality rates in patients with an opioid use disorder treated with implant naltrexone, oral methadone or sublingual buprenorphine*
Objectif		To examine and compare mortality rates in patients with an opioid use disorder treated with implant naltrexone, methadone, and buprenorphine.
Devis et méthode		Retrospective longitudinal cohort
Population	Nombre sujets inclus	n = 5646 Buprenorphine (Subutex or suboxone) n = 3250 Methadone n = 3515 Naltrexone = 1461
	Critères inclusion	Patients with an opioid use disorder treated with methadone or buprenorphine (Subutex® or Suboxone®) for the first time in Western Australia (WA) between January 2001 and December 2010 were identified using the WA Department of Health's Monitoring of Drugs of Dependence System (MODDS). Naltrexone implant patients were selected from records of patients with an opioid use disorder treated at a single drug and alcohol clinic in WA during the same period. All eligible patients were above the age of 18 and residing in WA at the time of first treatment.
	Critères exclusion	[…] patients who appeared to be on more than one treatment at a time, presumably arising from imprecision in dating authorizations around the time of changing therapies, were excluded from analysis.

Auteur, année		**Kelty *et al.*, 2019**
	Caractéristiques sujets inclus	**Table 1.** Demographics of opiate dependent patients treated with implant naltrexone, methadone, and buprenorphine. Naltrexone / Methadone / Buprenorphine Number: 1461 / 3515 / 3250 % Male: 64.4 / 66.7 / 65.5 Age ± st dev.: 30.3 ± 7.9 / 31.9 ± 8.4 / 31.5 ± 8.3 Period of exposure (yrs)[1]: 1.0 ± 0.8 / 2.5 ± 2.6 / 1.9 ± 2.4 Period of follow up (yrs)[2]: 4.9 ± 3.3 / 5.5 ± 3.3 / 4.5 ± 3.4 1. Period of exposure to the opioid pharmacotherapy (on treatment and the transition period) 2. From commencement of treatment to the start of a new treatment, death or 31st December 2012
Intervention		Sublingual buprenorphine/naloxone : average dose were >2 mg
Comparateur		Oral methadone : average dose were >20 mg
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	All-cause mortality
	Secondaires	Treatment period specific mortality Age- and gender-specific mortality Cause-specific mortality
Milieu de dispensation des soins		N.D.
Durée du suivi		From commencement of treatment to the start of a new treatment, death or 31st December 2012 Bup and Meth: The 'induction' period was defined as the first 28 days after commencing treatment, while the 'on treatment' period followed on from the induction period to the cessation of treatment. Naltrexone: […] the treatment was deemed to have ceased at 182 days following the initial treatment […].
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.
	Test	Crude mortality rates in patients treated with implant naltrexone were compared with patients treated with methadone or buprenorphine using Cox proportional hazard regression. Some patients had passed through more than one treatment modality during the study period, so treatment was treated as a time varying covariate. A multivariate analysis was also performed controlling for age at first treatment, gender, and year of first treatment. Additionally, gender-specific, age-specific (age at the commencement), and cause-specific mortality rates were calculated and compared using Cox proportional hazard regression. Cause-specific mortality rates were based on the International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10) codes assigned to each fatality.
Conclusion générale des auteurs		Crude mortality rates are comparable in patients with an opioid use disorder treated with implant naltrexone, methadone, and buprenorphine. However, implant naltrexone may be associated benefits during the first 28 days of treatment and in female patients compared to methadone.
Financement de l'étude		Funding for this study was provided by the State Health Research Advisory Council via a Research Translation Project Grant. The funding body was not involved in the study design, the collection, analysis and interpretation of data, the writing of the manuscript or the decision to submit the article for publication.
Déclaration des conflits d'intérêts		The authors report no conflict of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of this paper.
Approbation éthique		This study protocol was reviewed and approved by the Department of Health Human Research Ethics Committee (2012/63) and the University of Western Australia Human Research Ethics Committee (RA/4/ 1/1864).
Qualité méthodologique		ASPC: Moyenne

Tableau E-37 Caractéristiques de Kheradmand *et al.*, 2019

Auteur, année		**Kheradmand *et al.*, 2019**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Comparing the effects of methadone, buprenorphine, and opium tincture maintenance therapy on sexual function*
Objectif		The purpose of our research was to compare sexual impairments of methadone maintenance treatment (MMT), buprenorphine maintenance treatment (BMT), and opium tincture maintenance treatment (OMT) in patients.
Devis et méthode		ECRA ouvert
Population	Nombre sujets inclus	n = 84 Buprenorphine n = 28 Methadone n = 28 Tincture d'opium = 28
	Critères inclusion	Patients permitted were those who had the following criteria: 1. receiving maintenance treatment for the first time; 2. having no comorbidity that could affect sexual performance 3. no alcohol consumption; 4. recent cessation of benzodiazepines; and 5. not using drugs or stimulants.
	Critères exclusion	The criteria for exclusion were as follows: 1. leaving the MMT program; 2. the psychiatrist's conclusion for ending the bupropion or opium tincture treatment for any rational; and 3. seizures.
	Caractéristiques sujets inclus	**Table 1.** Demographic and treatment characteristics of participants at the baseline **Variable** / **Group** (MMT, BMT, OMT) / **P*** Employment — > 0.05 Employed — 10, 15, 9 Unemployed — 18, 13, 19 Education (years) — > 0.05 < 12 — 13, 15, 8 12-16 — 11, 13, 16 > 16 — 4, 0, 4 Marital status — > 0.05 Single — 10, 11, 13 Married — 18, 17, 15 MMT: Methadone maintenance treatment; BMT: Buprenorphine maintenance treatment; OMT: Opium tincture maintenance treatment *Based on the chi-square test.
Intervention		Sublingual buprenorphine : N.D.
Comparateur		Oral methadone : N.D. Tincture d'opium: N.D.
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	The ASEX is a brief 5-item questionnaire designed to measure sexual functioning in the domains of sexual drive, arousal, penile erection/vaginal lubrication, satisfaction, and ability of orgasm. 6-point scale from 1 (hyperfunction) to 6 (hypo-function) was used, total score was between 5 and 30
	Secondaires	N.D.
Milieu de dispensation des soins		[…] addiction quitting clinic, affiliated to Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
Durée du suivi		12 weeks
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.
	Test	Before and after intervention, data were collected from all participants, using ASEX. Organization, supervision, data collection, data evaluation, and conclusion were performed by a psychiatric resident. For data analysis, t, chi-square, and ANCOVA tests were performed, using SPSS software (version 18, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). P-value of less than 0.05 was statistically significant.

Auteur, année	**Kheradmand *et al.*, 2019**
Conclusion générale des auteurs	These results showed that sexual dysfunction became better after opioid substitution therapies, and no differences had been observed on sexual dysfunction between three groups.
Financement de l'étude	N.D.
Déclaration des conflits d'intérêts	The Authors have no conflict of interest.
Approbation éthique	This research was accepted by the Research and Ethics group of the School of Medicine at Shahid Beheshti University of Medical Sciences.
Qualité méthodologique	ASPC: Moyenne

Tableau E-38 Caractéristiques de Kimber *et al.*, 2015

Auteur, année		**Kimber *et al.*, 2015**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Mortality risk of opioid substitution therapy with methadone versus buprenorphine: A retrospective cohort study*
Objectif		[…] to test whether buprenorphine treatment has a lower mortality risk than does methadone treatment by comparing all-cause mortality and drug-related overdose mortality at treatment induction, after in-treatment medication switches, and following treatment cessation.
Devis et méthode		Retrospective cohort study
Population	Nombre sujets inclus	n = 32033 (190232.6 person-years, 71439 episodes of treatment) Buprenorphine n = N.D. Methadone n = N.D.
	Critères inclusion	[…] all patients with opioid dependency (n=32 033) in New South Wales, Australia, who started a methadone or buprenorphine treatment episode from Aug 1, 2001, to Dec 31, 2010, […].
	Critères exclusion	[…] we excluded individuals who did not commence treatment, those in temporary programmes such as interstate patients, those in withdrawal programmes, and participants in clinical trials of buprenorphine because they were not necessarily given buprenorphine.
	Caractéristiques sujets inclus	
Intervention		Sublingual buprenorphine : N.D.
Comparateur		Oral methadone : N.D.
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	[…] crude mortality rates (CMRs) at treatment induction, after in-treatment medication switches, and following treatment cessation. […] drug-related overdose mortality at treatment induction, after in-treatment medication switches, and following treatment cessation.
	Secondaires	N.D.
Milieu de dispensation des soins		[…] the administrative database of the New South Wales (NSW) Opioid Substitution Treatment Program […]
Durée du suivi		From initiation of the program until 4 weeks after the end of a treatment or until death during the programme

	Person-years	Deaths	CMR (95% CI)
Total population	190 232·6	1600	8·4 (8·0–8·8)
Sex			
Men	127 706·8	1167	9·1 (8·6–9·7)
Women	62 525·8	433	6·9 (6·3–7·6)
Age group (years)			
<30	52 417·3	276	5·3 (4·7–5·9)
30–39	72 966·0	507	6·9 (6·4–7·6)
≥40	64 849·2	817	12·6 (11·7–13·5)
Calendar period			
2001–05	59 869·2	426	7·1 (6·5–7·8)
2006–10	130 363·4	1174	9·0 (8·5–9·5)

CMR=crude mortality rate per 1000 person-years.

Table 1: **Patient characteristics and mortality**

Auteur, année		**Kimber *et al.*, 2015**
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	Our study represents the most detailed and well powered study […].
	Test	We used Poisson regression to estimate all-cause and drug-related mortality rate ratios (MRRs) and to test whether the risk of death during periods in and out of treatment differed by treatment modality (methadone vs buprenorphine), adjusted for potential confounders (age, sex). To ensure that there was no residual confounding of the methadone–buprenorphine association due to the grouping of the age variable, fractional polynomial regression was done and the optimum functions for continuous age were added to the mortality models. We did sensitivity analyses for the primary in-treatment and out-of-treatment mortality analyses to investigate the possibility that any significant effects from the medications could have been caused by confounding by indication. We did the sensitivity analyses with Microsoft Excel 2010 and the main analyses with SAS 9.3.
Conclusion générale des auteurs		In a setting with high risk of death in the first 4 weeks of opioid substitution therapy, buprenorphine seemed to reduce mortality in this period, but little difference between buprenorphine and methadone was noted thereafter or for in-treatment switching of medications. Cross-cohort corroboration of our findings and further assessment of the stepped treatment model is warranted.
Financement de l'étude		This work was funded by the National Health and Medical Research Council (NHMRC) of Australia. The project was also supported by a grant from the Australian Institute of Criminology (AIC) through the Criminology Research Grants Program. The views expressed are the responsibility of the author and are not necessarily those of the AIC. LD and SL are supported by NHMRC research fellowships. The National Drug and Alcohol Research Centre at the University of NSW is supported by funding from the Australian Government under the Substance Misuse Prevention and Service Improvements Grants Fund.
Déclaration des conflits d'intérêts		LD has received untied educational grants from Reckitt Benckiser for the post-marketing surveillance of opioid substitution therapy medications in Australia, the development of an opioid-related behaviour scale, and a study of opioid substitution therapy uptake among chronic non-cancer pain patients; untied educational grants from Mundipharma to conduct surveillance of the use of OxyContin in Australia; and travel costs from Pfi zer and Mundipharma for presenting invited talks at conferences. The other authors declare no competing interests.
Approbation éthique		Ethical approval was obtained from institutional review boards at the University of NSW (HC12019), NSW Health—Population and Health Services (2011/11/360), Australian Institute of Health and Welfare (EC2011/2/13), the Alfred Hospital (165/11), Corrective Services NSW (11/82607), NSW Justice Health (G219/11), the Aboriginal Health and Medical Research Council (793/11), and the Victorian Department of Justice Health (CF/13/3440). Ethics committees gave exemption for consent due to use of anonymised data.
Qualité méthodologique		ASPC: Moyenne

Tableau E-39 Caractéristiques de Lacroix *et al.*, 2011

Auteur, année		**Lacroix *et al.*, 2011**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Buprenorphine versus methadone in pregnant opioid-dependent women: A prospective multicenter study*
Objectif		The aim of this study was to evaluate the potential risks of buprenorphine used during pregnancy.
Devis et méthode		Prospective cohort study
Population	Nombre sujets inclus	n = 135 Buprenorphine n = 90 Methadone n = 45
	Critères inclusion	All pregnant women receiving a registered maintenance therapy were included in the study as early as possible before the eighth month of pregnancy. In this observational study, when women were included, they had already been receiving either methadone or buprenorphine.
	Critères exclusion	Women exposed to the two substitution drugs (methadone and buprenorphine) successively during their pregnancy were excluded.
	Caractéristiques sujets inclus	**Table 1** Characteristics of buprenorphine- and methadone-treated pregnant women *HIV* human immunodeficiency virus
Intervention		Sublingual buprenorphine : At the beginning of pregnancy was 6.3 ± 5.3 mg/day At the end of pregnancy, the dose was 5.1 ± 5.2 mg/day
Comparateur		Oral methadone : At the beginning of pregnancy was 42 ± 32 mg/day At the end of pregnancy, the dose was 38 ± 31 mg/day
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Pregnancy follow-up Pregnancy outcome Offspring, birthweight, characteristics and severity of withdrawal syndrome; malformations; neonatal diseases; and neonatal mortality
	Secondaires	N/A
Milieu de dispensation des soins		[…] opiate maintenance therapy centers, general practitioner networks involved in addiction, maternity hospitals, and centers for drug information in pregnancy […].
Durée du suivi		Pregnancy (before the eighth month of pregnancy) until delivery
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.

	Buprenorphine (n=90)	Methadone (n=45)	P *value*
Mean age (years)	30±4.5 (20–42)	31.9±4.8 (22–43)	> 0.05
Education			
9 years	73.2%	69.7%	> 0.05
12 years or more	26.8%	30.3%	> 0.05
Unknown	–	–	–
Legal history			
Yes	16 (17.8%)	14 (31.1%)	> 0.05
No	23 (25.6%)	11 (24.4%)	> 0.05
Unknown	51 (56.7%)	20 (44.5%)	> 0.05
Viral status			
HIV+	12/83 (14.5%)	7/41 (17.1%)	> 0.05
Hepatitis B +	11/76 (14.5%)	14/41 (34.1%)	0.01
Hepatitis C +	56/85 (65.9%)	30/42 (71.4%)	> 0.05
Gynecological history			
Mean number of pregnancies (range)	3.3±1.6 (1–7)	3.4±1.9 (1–9)	0.7
Mean number of children (range)	1.2±1.3 (0–5)	1.1±1.2 (0–5)	0.7
Voluntary terminations (% of women)	55.6%	51.1%	0.6
Miscarriages (% of women)	28.9%	28.9%	1
Therapeutic abortions (% of women)	0	3.3%	0.3

Auteur, année		**Lacroix *et al.*, 2011**
	Test	Categorical variables were compared using the chi-square or Fisher exact test when appropriate. We used logistic regression to estimate odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CIs) to compare the prevalence of the withdrawal syndrome in infants exposed in utero to buprenorphine and in infants exposed to methadone. Potential confounders were included in regression models if they were significantly associated with the withdrawal syndrome in univariate analyses. The SAS version 9.1 software was used for statistical analyses.
Conclusion générale des auteurs		We did not observe more frequent malformations or withdrawal syndromes in the buprenorphine-treated group than in the methadone group, which was considered as the reference treatment for pregnant opioid-dependent women. However, one must keep in mind that opiate substitute use during pregnancy results in more prematurity, lower birth weights, and a higher rate ofneonatal pathologies (notably, respiratory distress and withdrawal syndrome). Thus, buprenorphine appears to be as safe as the currently approved substitute, methadone
Financement de l'étude		With the support of the French Programme Hospitalier de Recherche Clinique.
Déclaration des conflits d'intérêts		Declarations of interest: None
Approbation éthique		N.D.
Qualité méthodologique		ASPC: Moyenne

Tableau E-40 Caractéristiques de Law *et al.*, 2017

Auteur, année		**Law *et al.*, 2017**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Buprenorphine/naloxone versus methadone and lofexidine in community stabilisation and detoxification: A randomised controlled trial of low dose short-term opiate-dependent individuals*
Objectif		[…] to compare the efficacy of lofexidine/methadone and buprenorphine/naloxone during opiate withdrawal following opiate stabilisation on methadone and buprenorphine/naloxone respectively.
Devis et méthode		ECRA double-blind
Population	Nombre sujets inclus	n = 80 Buprenorphine n = 40 Methadone n = 40
	Critères inclusion	The inclusion criteria were that patients had to be aged 16– 65 years of either gender with a current primary diagnosis of DSM-IV opiate dependence (APA, 1994), currently selfadministrating prescribed or illicit opiates equivalent to 10– 30mg methadone orally (i.e. up to ¼ g illicit heroin intravenously or up to ½ g smoked/chased), and with a history of opioid dependency of ⩽ 3 years in total (excluding periods of abstinence).
	Critères exclusion	The exclusion criteria included other drug dependencies sufficient to warrant another DSM-IV diagnosis (apart from caffeine, nicotine and cannabis), high suicide risk and/or warranting hospital admission, clinically significant physical or psychiatric disease, living with others dependent on illicit opiates, taken benzodiazepines in the last five days, being pregnant or lactating, or of child bearing potential and not using a reliable method of contraception.

<table>
<tr><td colspan="2">Auteur, année</td><td>Law et al., 2017</td></tr>
<tr><td></td><td>Caractéristiques sujets inclus</td><td>
Table 2. Characteristics of patients on entry to treatment.
<table>
<tr><th>Variable</th><th>Methadone/lofexidine (n = 40)</th><th></th><th>Buprenorphine/naloxone (n = 40)</th><th></th></tr>
<tr><td>Mean age (SD)</td><td>23.0 years</td><td>(5.9)</td><td>23.2 years</td><td>(5.1)</td></tr>
<tr><td>Female: n (%)</td><td>14</td><td>(35)</td><td>9</td><td>(22.5)</td></tr>
<tr><td>Prior number of substitution treatments: mean (SD)[a]</td><td>1.1</td><td>(1.6)</td><td>1.2</td><td>(1.5)</td></tr>
<tr><td>Prior number of detoxification treatments: median (IQR)[a]</td><td>1</td><td>(1, 3)</td><td>2</td><td>(1, 4)</td></tr>
<tr><td>Number of clean years: median (IQR)[a]</td><td>0</td><td>(0, 0)</td><td>0</td><td>(0, 0.2)</td></tr>
<tr><td>Years of heroin use: median (IQR)[a]</td><td>2.5</td><td>(2, 4)</td><td>3</td><td>(2, 4)</td></tr>
<tr><td>Injecting heroin: n (%)[a]</td><td>26</td><td>(66.7)</td><td>28</td><td>(71.8)</td></tr>
<tr><td>Smoking/inhaling heroin: n (%)[a]</td><td>39</td><td>(100)</td><td>36</td><td>(92.3)</td></tr>
<tr><td>Drug use, average number of uses/amount: median (IQR)</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Heroin</td><td>2.8</td><td>(1.5, 3.0)</td><td>2.5</td><td>(2, 3)</td></tr>
<tr><td>Amphetamines</td><td>0</td><td>(0, 0)</td><td>0</td><td>(0, 0)</td></tr>
<tr><td>Cannabis</td><td>0.11</td><td>(0, 1)</td><td>0.07</td><td>(0, 0.53)</td></tr>
<tr><td>Crack cocaine</td><td>0</td><td>(0, 0.04)</td><td>0</td><td>(0, 0.04)</td></tr>
<tr><td>Tranquilisers</td><td>0</td><td>(0, 0.125)</td><td>0</td><td>(0, 0)</td></tr>
<tr><td>Alcohol</td><td>0.02</td><td>(0, 0.58)</td><td>0.05</td><td>(0, 0.97)</td></tr>
<tr><td>Tobacco</td><td>12.5</td><td>(10, 20)</td><td>15</td><td>(10, 17.8)</td></tr>
<tr><td>Opiate Treatment Index polydrug use score</td><td>5</td><td>(3, 6)</td><td>5</td><td>(3, 5)</td></tr>
</table>
[a]Missing data for one individual in each arm.
IQR: interquartile range.
</td></tr>
<tr><td colspan="2">Intervention</td><td>Sublingual buprenorphine/naloxone :
Induction and stabilization phase (2-6 weeks) : 4mg/1mg buprenorphine/naloxone, except in four patients who were induced at half the maximum dose because of their low level of opiate use. No PRN medications.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Comparateur</td><td>Oral methadone :
Induction and stabilization phase (2-6 weeks): 30 mg methadone, except in four patients who were induced at half the maximum dose because of their low level of opiate use. No PRN medications.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Paramètres évalués (outcomes)</td><td>Principal</td><td>The main outcome measures were urine drug screens for opiates and withdrawal and craving questionnaires</td></tr>
<tr><td>Secondaires</td><td>N.D.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Milieu de dispensation des soins</td><td>[…] an outpatient satellite clinic of a specialist drug service.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Durée du suivi</td><td>8.5 weeks (2 to 6 weeks for induction/stabilization, 2 weeks for detoxification)</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Analyses statistiques</td><td>Puissance</td><td>We estimated that the difference in opiate positive urine samples during the withdrawal stage would be of the order of 30% (60% in the methadone/lofexidine group and 30% in the buprenorphine/naloxone group). Using this difference in proportions at 80% power, a significance level of 0.05 and using a two-tailed test requires approximately 40 patients in each group.</td></tr>
<tr><td>Type</td><td>N.D.</td></tr>
<tr><td>Test</td><td>Analysis was conducted using an intention-to-treat paradigm. For time series data a mixed model analysis was adopted using the PROCMIXED module of SAS version 7. Treatment drop-outs were analysed using Chi-square.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Conclusion générale des auteurs</td><td>Both buprenorphine/naloxone and methadone/lofexidine short term are surprisingly similar in terms of termination of illicit drug use, withdrawal symptoms and drop-outs during stabilisation and detoxification with contingency management. In general during stabilisation patients treated with methadone reported fewer negative effects than those treated with buprenorphine/naloxone, and vice versa during detoxification.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Financement de l’étude</td><td>The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This study was funded by Reckitt-Benckiser Healthcare and Schering-Plough Pharmaceuticals (funding number RECEC9702 - 0600201). Reckitt-Benckiser Healthcare was involved in the study design, data analysis and interpretation, but not in the writing of the report or the decision to submit the report for publication. The corresponding author had full access to all study data and had final responsibility for the decision to submit for publication.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Déclaration des conflits d’intérêts</td><td>The author(s) declared the following potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article: FDL, JKM and JSM have been funded by Schering Plough, the manufacturer of buprenorphine, to attend several conferences. FDL and JSM have acted as consultants, on focus groups, market research, and on an advisory board for Schering-Plough, and were funded as researchers on this study by ScheringPlough and Reckitt-Benckiser. FDL, JKM and</td></tr>
</table>

Auteur, année		**Law *et al.*, 2017**
		JSM have received honoraria from Britannia Pharmaceuticals for speaking at symposia and JKM has received a small unconditional grant from them. FDL is on the UK national faculty of the Quality Patient Care Network, of which JSM is the chair, which is funded by an unrestricted educational grant from Reckitt-Benckiser and has received honoraria in this role. FDL and JSM have acted as consultants and have been on a focus group for Britannia Pharmaceuticals and JSM has received research funding from Reckitt-Benckiser and Britannia Pharmaceuticals. FDL has taught the staff of Schering-Plough and DuPont. AMD has provided consultancy to Neurogen and Actelion. DJN has received speaker's fees and grants from Reckitt-Benckiser and Nalpharm, two companies with an interest in the treatment of opioid addiction.
Approbation éthique		The study protocol and procedures were approved by the Bath NHS Research Ethics Committee and all patients gave written informed consent.
Qualité méthodologique		ASPC: Moyenne

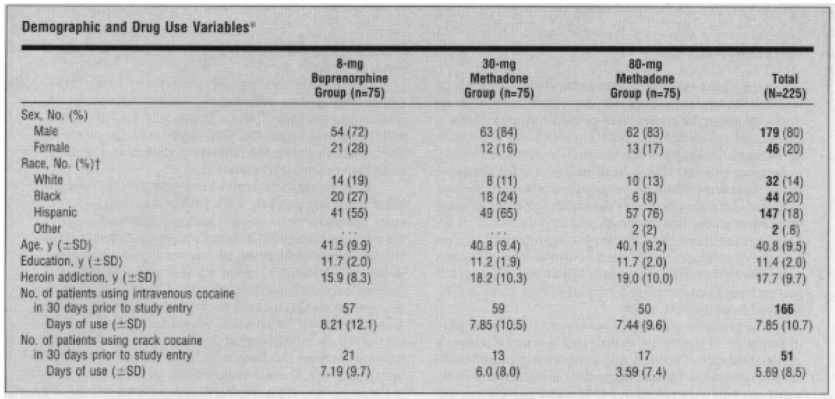
Tableau E-41 Caractéristiques de Lemon *et al.*, 2018b

Auteur, année		**Lemon *et al.*, 2018b**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*The role of preterm birth in the association between opioid maintenance therapy and neonatal abstinence syndrome*
Objectif		[…] to assess the role of preterm birth as a mediator of the relationship between in utero exposure to methadone and NAS compared with buprenorphine
Devis et méthode		Retrospective cohort study
Population	Nombre sujets inclus	n = 691 (+ n = 25 for women with 2 pregnancies) Buprenorphine: n = 309 (Bup: n = 299 and Bup/Nal: n=10) Methadone (30 mg): n = 407 Neonatal n = 716 Buprenorphine = 309 Methadone = 407
	Critères inclusion	The study cohort consisted of all live-born, singleton deliveries to women exposed to methadone or buprenorphine as opioid maintenance therapy on the day of delivery at Magee-Womens Hospital from 2013-2015
	Critères exclusion	Twins were excluded due to known differences in gestational ages and the dearth of information on NAS in twin pregnancies.

<table>
<tr><td colspan="2">Auteur, année</td><td>Lemon et al., 2018b</td></tr>
<tr><td></td><td>Caractéristiques sujets inclus</td><td>
Table 1
Demographic characteristics of women diagnosed with drug-dependent deliveries of singletons based on preterm birth status at Magee-Women Hospital in Pittsburgh, Pennsylvania (2013-2015, n=716)
<table>
<tr><th>Characteristic</th><th>Preterm birth n (%)</th><th>Term birth n (%)</th></tr>
<tr><td>Total number of births</td><td>146</td><td>570</td></tr>
<tr><td>Opioid maintenance therapy</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Buprenorphine</td><td>43 (29.5)</td><td>266 (46.7)</td></tr>
<tr><td>Methadone</td><td>103 (70.5)</td><td>304 (53.3)</td></tr>
<tr><td>Race</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>White</td><td>136 (93.2)</td><td>539 (94.6)</td></tr>
<tr><td>Black</td><td>7 (4.8)</td><td>20 (3.5)</td></tr>
<tr><td>Other/Unknown</td><td>3 (2.0)</td><td>11 (1.9)</td></tr>
<tr><td>Mother's age [Mean (SD)]</td><td>29.2 (4.7)</td><td>28.7 (4.8)</td></tr>
<tr><td>Mother's education</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Less than high school</td><td>35 (24.0)</td><td>93 (16.3)</td></tr>
<tr><td>High school graduate or GED completed</td><td>52 (35.6)</td><td>252 (44.2)</td></tr>
<tr><td>Some college credit</td><td>34 (23.3)</td><td>112 (19.7)</td></tr>
<tr><td>College graduate</td><td>20 (13.7)</td><td>100 (17.5)</td></tr>
<tr><td>Unknown</td><td>5 (3.4)</td><td>13 (2.3)</td></tr>
<tr><td>Prepregnancy BMI [Mean (SD)][a]</td><td>24.6 (6.5)</td><td>24.4 (5.5)</td></tr>
<tr><td>BMI category[a,b]</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Underweight</td><td>5 (7.8)</td><td>23 (7.9)</td></tr>
<tr><td>Normal weight</td><td>38 (59.4)</td><td>172 (58.9)</td></tr>
<tr><td>Overweight</td><td>21 (32.8)</td><td>97 (33.2)</td></tr>
<tr><td>Obese</td><td>8 (5.5)</td><td>45 (7.9)</td></tr>
<tr><td>Married</td><td>19 (13.0)</td><td>74 (13.0)</td></tr>
<tr><td>Employed</td><td>52 (35.6)</td><td>222 (39.0)</td></tr>
<tr><td>Smoked during pregnancy</td><td>129 (88.4)</td><td>456 (80.0)</td></tr>
<tr><td>Parity</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Nulliparous</td><td>43 (29.5)</td><td>181 (31.8)</td></tr>
<tr><td>1-2 previous pregnancies</td><td>67 (45.9)</td><td>292 (51.2)</td></tr>
<tr><td>Greater than 2 pregnancies</td><td>36 (24.6)</td><td>97 (17.0)</td></tr>
<tr><td>Hepatitis C positive</td><td>15 (10.3)</td><td>77 (13.5)</td></tr>
<tr><td>Birthweight [Mean (SD)]</td><td>2091 (588)</td><td>3043 (459)</td></tr>
<tr><td>Gestational age at delivery [Mean (SD)]</td><td>33.6 (3.0)</td><td>39.0 (1.2)</td></tr>
<tr><td>Diagnosed with congenital anomaly</td><td>21 (14.4)</td><td>56 (9.8)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td colspan="2">Intervention</td><td>Buprenorphine : N.D.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Comparateur</td><td>Methadone : N.D.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Paramètres évalués (outcomes)</td><td>Principal</td><td>Preterm birth
NAS</td></tr>
<tr><td>Secondaires</td><td>N.D.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Milieu de dispensation des soins</td><td>Magee-Womens Hospital</td></tr>
<tr><td colspan="2">Durée du suivi</td><td>Pregnancy up to delivery</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Analyses statistiques</td><td>Puissance</td><td>N.D.</td></tr>
<tr><td>Type</td><td>N.D.</td></tr>
<tr><td>Test</td><td>Log-binomial models regressing NAS against treatment (methadone versus buprenorphine) were performed with and without the treatment and an interaction term for treatment-by-preterm birth. Because the risk ratio changed by less than 10% with the inclusion of the interaction term, interaction between exposure and mediator was considered insignificant and was not included in the final models.
The primary analysis evaluating mediation by preterm birth adjusted for confounders marginally using inverse probability weighting. This approach can estimate the direct effects in the presence or absence of exposure-induced mediator-outcome confounding. To execute this analytic approach, we used two log-binomial regression models weighted by stabilised inverse probability weights. The weights were generated from modelling methadone exposure then preterm birth as a mediator. Weights were then incorporated into two log-Binomial regression models.
norphine; (ii) the controlled direct effect of methadone on NAS among term births. Results were reported on both the risk difference (RD) and risk ratio (RR) scale. Standard errors were obtained using robust variance estimators, which accounts for pseudo-clustering induced by the inverse probability weights, and the correlation within women with multiple pregnancies.30 Finally, the proportion increase in the association in term births was calculated as the absolute value of: [(Total effect−Controlled Direct Effect)/Total effect] × 100.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Conclusion générale des auteurs</td><td>The further increased risk of NAS associated with methadone use versus buprenorphine in term deliveries emphasises the utility of buprenorphine in clinical settings aimed at decreasing NAS</td></tr>
<tr><td colspan="2">Financement de l'étude</td><td>This work was supported, in part, by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development and Obstetric-Fetal Pharmacology Research Center (HD047905). Lara Lemon is also a Ruth Kirschstein T-32 grant recipient. Robert W. Platt holds the Albert Boehringer I Chair at McGill University, and a</td></tr>
</table>

Auteur, année	**Lemon *et al.*, 2018b**
	Chercheur-national (National Scholar) award from the Fonds de Recherche du Québec – Santé.
Déclaration des conflits d'intérêts	N.D.
Approbation éthique	The Institutional Review Board at the University of Pittsburgh approved this study.
Qualité méthodologique	ASPC: Moyenne

Tableau E-42 Caractéristiques de Ling *et al.*, 1996

Auteur, année		**Ling *et al.*, 1996**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*A controlled trial comparing buprenorphine and methadone maintenance in opioid dependence*
Objectif		[…] to compare a dose of buprenorphine that was considered to be clinically optimal with two doses of methadone, one of which most would agree represents a relatively low dose (30 mg/d) and the other a relatively high dose (80 mg/d). such a design also permitted another comparison of low vs high dose methadone, an issue that continues to be of some interest to clinicians.
Devis et méthode		ECRA double-blind (randomized by group of 15)
Population	Nombre sujets inclus	n = 225 Buprenorphine: n = 75 Methadone (30 mg): n = 75 Methadone (80 mg): n = 75
	Critères inclusion	Volunteers aged 18 to 65, who were mentally competent to give informed consent, were accepted if they were in good general health and met the DSM-III-R diagnosis of opioid dependence and the FDA criteria for methadone maintenance treatment, but were not currently enrolled in a methadone maintenance program
	Critères exclusion	Patients were excluded if they had acute hepatitis or other acute medical conditions that seemed to contraindicate participation; if they met the DSM-III-R diagnosis of dependence on alcohol, sedative-hypnotics (including benzodiazepines), cocaine, or amphetamines; if they were currently using anticonvulsants, disulfiram or neuroleptics daily; or if for some reason they could not reasonably be expected to remain available to attend clinic for the duration of the trial. Women of childbearing age were required to be practicing birth control, and those already pregnant or still nursing a child were excluded.
	Caractéristiques sujets inclus	**Demographic and Drug Use Variables*** 
Intervention		Buprenorphine : The first dose of precoded medication consisted of either 2 mg of buprenorphine (and a methadone placebo). Buprenorphine was increased to 4 mg on day 2 and 8 mg on day 3. 8 mg/day

	8-mg Buprenorphine Group (n=75)	30-mg Methadone Group (n=75)	80-mg Methadone Group (n=75)	Total (N=225)
Sex, No. (%)				
Male	54 (72)	63 (84)	62 (83)	**179** (80)
Female	21 (28)	12 (16)	13 (17)	**46** (20)
Race, No. (%)†				
White	14 (19)	8 (11)	10 (13)	**32** (14)
Black	20 (27)	18 (24)	6 (8)	**44** (20)
Hispanic	41 (55)	49 (65)	57 (76)	**147** (18)
Other	...	...	2 (2)	**2** (.8)
Age, y (±SD)	41.5 (9.9)	40.8 (9.4)	40.1 (9.2)	40.8 (9.5)
Education, y (±SD)	11.7 (2.0)	11.2 (1.9)	11.7 (2.0)	11.4 (2.0)
Heroin addiction, y (±SD)	15.9 (8.3)	18.2 (10.3)	19.0 (10.0)	17.7 (9.7)
No. of patients using intravenous cocaine in 30 days prior to study entry	57	59	50	**166**
Days of use (±SD)	8.21 (12.1)	7.85 (10.5)	7.44 (9.6)	7.85 (10.7)
No. of patients using crack cocaine in 30 days prior to study entry	21	13	17	**51**
Days of use (±SD)	7.19 (9.7)	6.0 (8.0)	3.59 (7.4)	5.69 (8.5)

*Ellipses indicate not applicable.
†χ^2=15.1, df=6, P=.01.

Auteur, année		**Ling *et al.*, 1996**
Comparateur		Oral methadone : The first dose of precoded medication consisted of either 30 mg of methadone (and a buprenorphine placebo). For patients assigned to the M80 group, the methadone dose was increased by 5 mg daily until the 80-mg dose was reached. 30 mg/day or 80 mg/day p.o.
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	[…] efficacy evaluation on the first 26 weeks and to consider safety issues over the entire year. Days of retention in treatment, urinalysis for drugs of abuse, a patient measure of craving, and a checklist of opioid withdrawal symptoms.
	Secondaires	N.D.
Milieu de dispensation des soins		The Pizarro Treatment Clinic, an outpatient treatment facility located about 1 mile from downtown Los Angeles in California.
Durée du suivi		12 months
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.
	Test	Retention rates were estimated by the Kaplan-Meier product limit method, and survival curves of the three groups were compared using the Wilcoxon rank sum test. The Kruskal Wallis test was used to compare groups using these two urine based outcome variables and the craving scale data. Statistical tests were considered to be significant at P<.05.
Conclusion générale des auteurs		Buprenorphine maintenance at 8 mg/d appears to be less than optimally efficacious under the conditions of the present study. There are no apparent health risks associated with long-term buprenorphine maintenance at this dosage.
Financement de l'étude		This research was supported by grant number R18 interagency DA6082 from the NIDA to Friends Medical Science Research Center Baltimore, Md, and by an interagency agreement for medication development from the Medication Development Division of NIDA to the West Los Angeles VA Medical Center.
Déclaration des conflits d'intérêts		N.D.
Approbation éthique		[…] the study protocol were approved by the Institutional Review Board of Friends Medical Science Research, Inc.
Qualité méthodologique		ASPC: Forte

Tableau E-43 Caractéristiques de Lofwall *et al.*, 2005

Auteur, année		**Lofwall *et al.*, 2005**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Comparative safety and side effect profiles of buprenorphine and methadone in the outpatient treatment of opioid dependence*
Objectif		A comparative safety and side effects profiles of buprenorphine and methadone from a double-blind clinical trial that compared daily sublingual buprenorphine solution with daily oral methadone in the outpatient treatment of opioid dependence.
Devis et méthode		ECRA double-blind
Population	Nombre sujets inclus	n = 164 Buprenorphine n = 84 Methadone n = 80
	Critères inclusion	Between ages of 18 and 50 years, fulfilled diagnostic criteria for opioid dependence musing the structure clinical interview for DSM-III-R, and at least 1 year of intravenous opioid dependence. […] not in substance abuse treatment […].
	Critères exclusion	[…] subject who had a positive pregnancy test, histories,of major mental illness (e.g. schizophrenia) or significant chronic medical problems.
	Caractéristiques sujets inclus	**TABLE 1.** Demographic Characteristics of the Intent to Treat Sample* (n = 164) **Characteristic** / **Total (n = 164)** / **Meth (n = 80)** / **Bup (n = 84)** Male, % / 70.7 / 73.8 / 67.9 African-American, % / 51.2 / 51.3 / 51.2 Unmarried, % / 80.5 / 79.8 / 81.3 Mean age, years (SD) / 32.5 (5.7) / 32.7 (6.0) / 32.3 (5.5) Mean education, years (SD) / 10.9 (1.8) / 11.1 (1.8) / 10.8 (1.8) Previous drug treatment episodes, mean number (SD) / 0.8 (1.2) / 0.7 (1.0) / 0.9 (1.4) Other drug use in 30 days before admission, % Cocaine / 66.5 / 68.8 / 64.3 Alcohol / 57.9 / 53.8 / 61.9 Sedative-hypnotics / 11.6 / 11.3 / 11.9 *Meth = methadone, Bup = buprenorphine; no significant differences for any of the characteristics shown.
Intervention		Sublingual buprenorphine : 8.9 mg/day (range 8-16 mg/day)
Comparateur		54 mg/day (range 50-90 mg/day)
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Liver function (SGOT, SGPT, alkaline phosphatase, total bilirubin, albumin, globulin, and total protein) Self report side effects questionnaire Vital signs (Systolic and diastolic blood pressure, heart rate, respiratory rate and temperature)
	Secondaires	N.D.
Milieu de dispensation des soins		An outpatient opioid treatment-research clinic operated by the Johns Hopkins University Behavioral Pharmacology Research Unit
Durée du suivi		16 weeks (multiple data available only for 12 weeks)
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.
	Test	These data were not normally distributed. However, because there is no non-parametric test available that allows for analyses with missing values, the data were analyzed with PROC MIXED for repeated measures using 3 factors (medication X gender X time), understanding that conclusions should be qualified given the non-normality of the data. Results were then compared between medications for SGOT and SGPT separately using Fisher exact test for dichotomous data, 2-tailed t tests for normally distributed continuous data, and Mann-Whitney U tests for non-normally distributed continuous data. Lastly, those subjects who had abnormal baseline SGOT or SGPT test values and subsequent SGOT or SGPT tests results available while taking study medication

Auteur, année		**Lofwall *et al.*, 2005**
		were examined (n = 18 for SGOT and n = 25 for SGPT). the baseline value, the last available test value, the change from baseline to last available value, and whether the test value normalized or not while taking study medication were compared between medications using Fisher exact test for dichotomous data, 2-tailed t tests for normally distributed continuous data, and Mann-Whitney U tests for non-normally distributed continuous data. Rating scores of individuals from the symptom checklist were analyzed for the first 16 weeks of treatment using a 3-factor (medication x gender x time) repeated measures PROC MIXED analysis for those subjects who remained in treatment through the 16 weeks of the study (n = 86). Generalized estimating equations (GEE) compared to proportions of subjects by medication and gender with an abnormal result at each time interval. Like the LFT and symptom checklist data, PROC MIXED repeated measures analysis using 3 factors (medication x gender x time) was completed understanding that conclusions would be qualified by non-normality of the data.
Conclusion générale des auteurs		These results along with results from studies of the efficacy of buprenorphine provide further evidence supporting the use of buprenorphine in the treatment of opioid dependence. There is no evidence that buprenorphine is selectively associated with abnormal liver function compared with methadone
Financement de l'étude		Supported by grants DA00050, DA00166, DA06120, DA06165, DA00332, and T32 DA07209 from the national institute on drug abuse
Déclaration des conflits d'intérêts		N.D.
Approbation éthique		This study was approved by the local Institutional Review Board
Qualité méthodologique		ASPC: Moyenne

Tableau E-44 Caractéristiques de Lugoboni *et al.*, 2016

Auteur, année		**Lugoboni *et al.*, 2016**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*High prevalence of constipation and reduced quality of life in opioid-dependent patients treated with opioid substitution treatments*
Objectif		To evaluate prevalence and severity of constipation and quality of life (QoL) in a cohort of opioid-addicted patients treated with opioid substitution treatments (OST).
Devis et méthode		Prospective cohort study
Population	Nombre sujets inclus	n = 1057 Buprenorphine n = 268 Methadone n = 789
	Critères inclusion	Inclusion criteria were age older than 18 years old; diagnosis of heroin dependence according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th revision (DSM-IV) criteria [15], in remission phase; and treatment with opioid substitution therapy for more than 3 months.
	Critères exclusion	Exclusion criteria were age < 18 years old, difficulties in the comprehension of the questionnaires, addiction to other drugs other than nicotine, and lack of informed consent.

Auteur, année		**Lugoboni *et al.*, 2016**
	Caractéristiques sujets inclus	Table 1. Socio-demographic characteristics of the 1057 patients. **Sex** Female 260 (24.6%) Male 797 (75.4%) **Mean age (SD)** 38.4 (10.1) **Education level** Grade school 617 (58.4%) Professional school 230 (21.8%) High school 180 (17.0%) University 28 (2.6%) **Employment status** Full time 379 (35.8%) Part time 189 (17.9%) Not employed 489 (46.3%) **Marital status** Married 167 (15.8%) Divorced 182 (17.2%) Never married 708 (67.0%) **Children** Yes 174 (16.5%) No 883 (83.5%) **Smoking** Yes 947 (89.6%) No 110 (10.4%) **Psychotropic drugs** Yes 412 (39%) No 645 (61%)
Intervention		Buprenorphine : median 9,05 ± 7,3 mg (Range 1-70 mg)
Comparateur		Methadone : median 60,6 ± 67 mg (range 10-900 mg)
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	The evaluation of constipation was performed using the Wexner Constipation Scoring System (Wexner CSS) [16], while psychometric evaluation was performed using the General Health Questionnaire (GHQ-12)
	Secondaires	N.D.
Milieu de dispensation des soins		[…] 14 SerD of the northern Italy […].
Durée du suivi		N.D.
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.
	Test	Available data were analyzed by using the free software R [29]. The data set was first summarized by preliminary descriptive analysis and results from such analysis are reported throughout the paper. Successively, the relationships among variables were explored by different significance tests. In particular, correlation was tested for pairs of quantitative variables, while Chi-squared tests of independence were run for several two-way contingency tables to assess dependence between coded score for constipation and a number of categorical variables; moreover, two-sample t tests were used for comparing Wexner CSS and GHQ-12 mean scores in various groups, such as in treated versus not treated with methadone patients and in males versus females. Going further, relationships among variables were investigated through some modeling procedures, in order to find out influential factors on Wexner CSS and GHQ-12 responses. For this purpose, analysis of variance (ANOVA), standard regression, and analysis of covariance (ANCOVA) were specifically used. Moreover, logistic regression was applied to binary-coded scores of Wexner CSS and GHQ12 to determine the most important factors among a number of candidate predictors. For all these modeling procedures, standard model checking techniques did not reveal any inadequacies; in addition, the assumption of normality was checked for the correct application of t tests.
Conclusion générale des auteurs		The present study shows that patients affected by opioid-dependence in OST with methadone and buprenorphine have a high prevalence of constipation and reduced QoL.
Financement de l'étude		This paper was not funded.

Auteur, année		**Lugoboni *et al.*, 2016**
Déclaration des conflits d'intérêts		The authors have no relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript. This includes employment, consultancies, honoraria, stock ownership or options, expert testimony, grants or patents received or pending, or royalties.
Approbation éthique		The study protocol fully adhered to guidelines of the ethics committee of the Verona University Hospital, Verona, Italy, where the study was planned.
Qualité méthodologique		ASPC: Moyenne

Tableau E-45 Caractéristiques de Maremmani *et al.*, 2011

Auteur, année		**Maremmani *et al.*, 2011**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Do methadone and buprenorphine have the same impact on psychopathological symptoms of heroin addicts?*
Objectif		In the present study we compared the effects of buprenorphine and methadone on the psychopathological symptoms of these same patients after re-evaluation on the basis of our new five-factor SCL-90 structure.
Devis et méthode		Retrospective cohort study
Population	Nombre sujets inclus	n = 213 Buprenorphine n = 106 Methadone n = 107
	Critères inclusion	[…] heroin-dependent patients selected according to Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, text revision (DSM-IVTR) criteria [28], […]. […] 3 months in their treatment […].
	Critères exclusion	N.D.
	Caractéristiques sujets inclus	[…] their mean age was 31 (SD 6), 176 (82.6%) were males, 130 (61.0%) were single, 135 (63.4%) had a low educational level (≤8 years), 81 (38%) were unemployed and 6 (2.8%) were receiving welfare benefits.
Intervention		Sublingual buprenorphine : N.D.
Comparateur		Oral methadone : N.D.
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Survival in treatment of buprenorphine-treated or methadone-treated heroin-dependent patients according to dominant psychopathological groups SCL-90 Drug Addiction History Rating Scale (DAH-RS) Urinalysis
	Secondaires	N.D.
Milieu de dispensation des soins		N.D.
Durée du suivi		12 months of treatment
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.
	Test	Retention in treatment was analyzed by means of survival analysis and Leu-Desu statistics for comparison between the survival curves. The homogeneity of the population samples treated with buprenorphine or methadone according to SCL-dominant groups was tested by means of Student's t test for continuous variables and c2 test for categorical variables. We used the statistical routines in SPSS V.4.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).
Conclusion générale des auteurs		Heroin-dependent patients with psychiatric comorbidities may benefit from opioid agonist treatment not only because it targets their addictive problem, but also, precisely due to this, because it is effective against their mental disorder too.

Auteur, année	**Maremmani *et al.*, 2011**
Financement de l'étude	N.D.
Déclaration des conflits d'intérêts	The authors declare that they have no competing interests.
Approbation éthique	N.D.
Qualité méthodologique	ASPC: Faible

Tableau E-46 Caractéristiques de Mattick *et al.*, 2003a

Auteur, année		**Mattick *et al.*, 2003a**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Buprenorphine versus methadone maintenance therapy: A randomized double-blind trial with 405 opioid-dependent patients*
Objectif		To assess the efficacy of buprenorphine compared with methadone maintenance therapy for opioid dependence in a large sample using a flexible dosing regime and the marketed buprenorphine tablet.
Devis et méthode		ECRA, double-blind, double-dummy
Population	Nombre sujets inclus	n = 394 (demographic data n = 405 was collected on n = 200 in the buprenorphine group and n = 205 in the methadone group, 11 of these patients did not receive a dose) Buprenorphine n = 192 Methadone n = 202
	Critères inclusion	Patients were eligible for the study if they: had a current diagnosis of opioid dependence using the criteria in the fourth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (American Psychiatric Association 1994); were aged 18 years or older; lived within commuting distance of the clinic; appeared mentally competent to give informed consent; and signed informed consent.
	Critères exclusion	Patients were excluded from the study if they were: pregnant or nursing, or were deemed likely to become pregnant in the study period; suffering an acute medical condition that could make participation in the study medically hazardous (e.g. active tuberculosis, unstable cardiovascular or serious acute liver disease); currently using anticonvulsant medication, disulfiram, or antipsychotic medication; in opioid replacement treatment (methadone was the only available medication at the time of the study) in the preceding 30 days (and this status was verified from state department of health records); unable to attend the clinic daily for the study period; in a study of buprenorphine previously, or were currently in another clinical trial.

Auteur, année		**Mattick *et al.*, 2003a**
	Caractéristiques sujets inclus	**Table 2** Demographic and drug use variables. *Characteristic* — *Methadone (n = 205)* — *Buprenorphine (n = 200)* Demographics[a] Gender — 142 (69%) male — 139 (70%) male Age in years — 30 (8) — 30 (8) Ethnicity — 79% ESB — 79% ESB 16% Non-ESB — 16% Non-ESB 5% indigenous — 6% indigenous Education in high school — 63% up to year 10 — 59% up to year 10 Employment status — 60% unemployed — 73% unemployed Marital status — 57% single/never married — 60% single/never married Drug dependence and history[a] Severity of dependence score — 11 (2.6) — 11 (2.3) No. of DSM-IV criteria met[b] — 7 (.9) — 7 (.8) Age first used heroin — 20 (5) — 20 (7.7) Months of heroin use — 91 (80.4) — 92 (84.5) No. previous methadone programmes — 1 (1.5) — 1 (1.3) Heroin craving score — 76 (19.6) — 78 (20.1) Severity rating: patient — 82 (16.1) — 82 (16.5) Severity rating: researcher — 79 (13.8) — 78 (13.7) ESB = English-speaking background. Data are mean (SD) except where indicated otherwise. [a]There were no significant between-group differences in 'demographics' or 'drug dependence and history' variables (type one error rate of 0.05 adjusted for multiple testing). [b]Number of DSM-IV criteria met for opioid dependence, range 0–7.
Intervention		Sublingual buprenorphine : During weeks 1–6, all patients received their active medication daily. For weeks 7–13, patients randomized to active buprenorphine received double their week 6 dose every second day, and the corresponding number of placebo tablets on the alternate days. Daily: 2 mg/day to 32 mg/day, increase by 2 mg everyday Alternate day: 4 mg/day to 32 mg/day increase by double the dose of daily and reach 32 mg/day before the daily regiment
Comparateur		Oral methadone : 20 mg/day to 150 mg/day, increase by 10 mg everyday
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Retention in treatment, and illicit opioid use as determined by urinalysis.
	Secondaires	Self-reported drug use, psychological functioning, HIV-risk behaviour, general health and subjective ratings were secondary outcomes.
Milieu de dispensation des soins		This study was conducted at three public clinics, two located in the city of Sydney and one in Adelaide, specializing in the treatment of opioid dependence.
Durée du suivi		a 13-week treatment period
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.
	Test	A statistical analysis plan (SAP) was formulated prior to data analysis. Efficacy analyses were carried out by the Sponsor in the United Kingdom using SAS, and the analyses were run independently by an analyst in Australia using SAS. The latter analyses were conducted with the analyst blind to the treatment types being compared. The results from the two analyses were identical. The primary efficacy parameters were retention in treatment and the absence of morphine in urine samples. This was compared between treatment groups using binomial logistic regression. The time to termination was compared between treatment groups using log-rank analysis (i.e. the Cox proportional hazards model). The PCU and TEP variables, were transformed using the empirical logistic transformation to normalize the distribution, and were compared between treatment groups using analysis of covariance. An Opiate Treatment Index (OTI) (Darke et al. 1991) and the Symptom Checklist-90-R (SCL-90-R®) (Derogatis1994) were completed at baseline and at the end of the study (13 weeks). These parameters were compared between treatment groups using analysis of covariance of the ranked values (Nonpar-ANCOVA). The series of subjective assessments made at weekly intervals throughout the study were summarised using a modified area under the curve (AUCM) approach. These were compared between treatment groups using Nonpar-ANCOVA.
Conclusion générale des auteurs		Buprenorphine did not differ from methadone in its ability to suppress heroin use, but retained approximately 10% fewer patients. This poorer retention was due possibly to

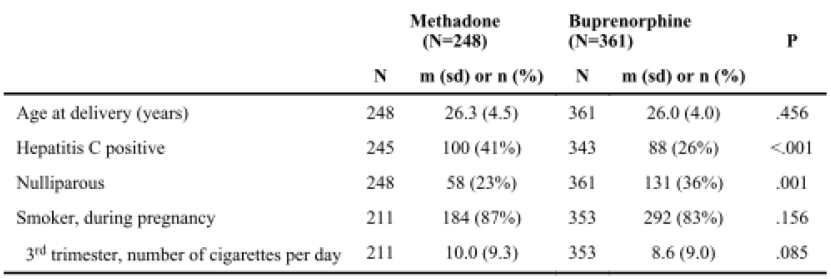
Auteur, année	**Mattick *et al.*, 2003a**
	too-slow induction onto buprenorphine. For the majority of patients, buprenorphine can be administered on alternate days.
Financement de l'étude	The Commonwealth Department of Health and Ageing, New South Wales Department of Health and the South Australian Department of Health also provided funding for this trial, as did the National Drug and Alcohol Research Centre. Reckitt & Colman Pty Ltd was the Sponsor of the study, providing financial support for one research assistant, the independent data monitoring and data entry verification, as well as providing the randomization lists and active and placebo buprenorphine tablets.
Déclaration des conflits d'intérêts	N.D.
Approbation éthique	Four ethics committees, including one medical research ethics committee for each of the three sites, and one university research ethics committee approved the clinical protocols and the consent procedures.
Qualité méthodologique	ASPC: Élevée

Tableau E-47 Caractéristiques de Metz *et al.*, 2015

Auteur, année		**Metz *et al.*, 2015**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Observational study in an outpatient clinic specializing in treating opioid dependent pregnant women: Neonatal abstinence syndrome in infants exposed to methadone-, buprenorphine- and slow-release oral morphine*
Objectif		To compare and evaluate Neonatal Abstinence Syndrome (NAS) in 390 infants born to opioid-dependent women undergoing comprehensive treatment during pregnancy, including methadone (n=184), buprenorphine (n=77) and slow-release oral morphine (SROM, n=129) maintenance therapy.
Devis et méthode		Prospective cohort study
Population	Nombre sujets inclus	n = 390 Buprenorphine n = 77 Methadone n = 184 Morphine n = 129
	Critères inclusion	All pregnant opioid-dependent (DSM IV 304.00) [3] patients aged 18 years and over undergoing standardized care (i.e. multi-disciplinary case management treatment) at the Addiction Clinic of the Medical University of Vienna, Austria, throughout their pregnancy (with treatment initiation between 1994 and the end of January 2009), and their neonates, constituted the study population.
	Critères exclusion	For methodological and medical reasons, patients with multiple pregnancies, patients not undergoing opioid maintenance treatment at time of delivery, and patients with missing neonatal data (e.g. due to delivery at a hospital that did not provide data for analysis, such as miscarriage and drop-out from treatment) were excluded.
	Caractéristiques sujets inclus	**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of the three groups of mothers distributed according to their opioid medication Characteristic | Methadone group (n=184) Mean (SD) | Buprenorphine group (n=77) Mean (SD) | SROM group (n=129) Mean (SD) | p Age at delivery (in years) | 25.63 (5.21) | 25.14 (5.58) | 25.61 (5.47) | 0.781 Gravidity | 2.32 (1.53) | 2.07 (1.33) | 2.31 (1.71) | 0.247 Parity | 1.67 (1.04) | 1.47 (0.85) | 1.50 (0.81) | 0.166 Miscarriages | 0.26 (0.66) | 0.28 (0.56) | 0.40 (0.83) | 0.202 Abortions | 0.39 (0.73) | 0.30 (0.57) | 0.54 (0.94) | 0.085 Cigarettes/day | 14.68 (9.61) | 12.65 (6.81) | 15.72 (9.37) | 0.073
Intervention		Sublingual buprenorphine : mean dose at delivery: 10,24 ± 5,74 mg/day
Comparateur		Oral methadone : mean dose at delivery: 64,0 ± 35,6 mg/day
Paramètres évalués	Principal	Birth weight, body length, head circumference and APGAR scores Neonatal health

Auteur, année		**Metz *et al.*, 2015**
(outcomes)		NAS
	Secondaires	N.D.
Milieu de dispensation des soins		Addiction Clinic of the Medical University of Vienna, Austria
Durée du suivi		Pregnancy up to delivery
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.
	Test	Statistical analysis was carried out by using SPSS (Windows versions 16 and 17, and Mac version 21), assuming interval scale level, and applying two-tailed testing, along with a level of significance of α=0.05. Demographic and clinical characteristics were presented using descriptive statistical methods (frequencies, means, standard deviations); for intergroup comparisons of characteristics, ANOVAs were applied for continuous variables and crosstabs with Chi-square tests/Fisher's Exact tests for categorical data. Homogeneity of variances was assessed by applying the Levene test; in the case of heterogeneous variances, the Welch method was used. One-way analysis of variance (ANOVA) was used to test for differences in continuous variables among the three opioid medication groups (methadone, buprenorphine, SROM). Group differences in categorical data were tested using Chi-square tests/ Fisher's Exact tests. To test statistical correlations between maternal opioid medication dose and neonatal outcome parameters, Pearson product-moment correlation coefficients were calculated
Conclusion générale des auteurs		The present study suggests that differences in NAS may occur in infants with prenatal exposure to buprenorphine compared to the full agonists methadone and SROM. These opioids seem to have specific influences on neonatal outcome that deserve further examination.
Financement de l'étude		GF received funding that made this project possible from the National Institute on Drug Abuse (R01DA018417) and the Austrian National Bank Jubilee Funds (Project no. 13637). VM and SDC were supported by DA09236, DA16759, and DA031022 during the writing of this manuscript. Neither NIDA nor the Austrian National Bank played a role in study design, or in the collection, analysis/interpretation of data, in the writing of the manuscript or the decision to submit the manuscript for publication.
Déclaration des conflits d'intérêts		Over the past three years SDC received compensation (in the form of partial salary support) from investigator-initiated studies supported by Reckitt-Benckiser Pharmaceuticals, Schering-Plough Corporation, Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, Endo Pharmaceuticals, and MediciNova. In addition, SDC served as a consultant to the following companies: AstraZeneca, Grunenthal USA, Guidepoint Global, Mallinckrodt, Neuromed, Orexo, and Pfizer.
Approbation éthique		The IRB of the Medical University of Vienna approved this study (IRB number 514/2008), which was conducted in accordance with the principles laid down in the Declaration of Helsinki.
Qualité méthodologique		ASPC: Moyenne

Tableau E-48 Caractéristiques de Meyer *et al.*, 2015

Auteur, année		**Meyer *et al.*, 2015**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Methadone and buprenorphine for opioid dependence during pregnancy: A retrospective cohort study*
Objectif		To compare maternal characteristics, prenatal care and newborn outcomes in a cohort of opioid-dependent pregnant women treated with methadone vs. buprenorphine.
Devis et méthode		Retrospective cohort study
Population	Nombre sujets inclus	n = 609 Buprenorphine n = 361 Methadone n = 248
	Critères inclusion	A total of 806 mother-newborn dyads were identified in the database for potential study inclusion. […] delivered at a single institution between August 200 -June 2012 were included in this study.
	Critères exclusion	Mother-newborn dyads were excluded from the study if the mother was treated with an OAT for reasons other than opioid dependence (n=47), the mother was treated as part of the MOTHER study (n=25), the mother had a known opioid dependence but was not prescribed an OAT (n=78), the mother delivered at an outside institution (n=40), or the newborn had an APGAR score of 0 (n=7)
	Caractéristiques sujets inclus	Maternal Characteristics 
Intervention		Sublingual buprenorphine : 15,4 ± 6,4 mg/day Buprenorphine (i.e., Subutex) 2 mg to maximum 4 mg in 24 hours) based on symptom relief
Comparateur		Oral methadone : 87,4 ± 49,9 mg/day Medication was initiated at a low dose (methadone 10 mg to maximum 30 mg in 24 hours
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Prenatal care initiated in first trimester (yes/no) Adequate prenatal care Maternal weight change in pounds during pregnancy Delivery method (cesarean-section vs. other).
	Secondaires	Newborn outcomes included gender (male/female), EGA at delivery, preterm delivery (EGA less than 37 weeks), birth weight in grams, birth weight standardized for gender and EGA (z-score), birth weight less than 5th percentile (yes/no), head circumference in centimeters, head circumference standardized for gender and EGA (z-score), non-preterm newborn length of hospital stay in days, newborn receiving any breast milk at discharge (yes/no) and if the newborn was discharged in the care of the mother or family (yes/no). In addition, newborns were classified as neonatal abstinence syndrome (NAS) positive if the newborn required pharmacologic treatment for withdrawal symptoms.
Milieu de dispensation des soins		Buprenorphine: Hospital, obstetric provider, treatment center or community provider Methadone: Hospital, pharmacy or treatment center
Durée du suivi		Until delivery

	Methadone (N=248)		Buprenorphine (N=361)		P
	N	m (sd) or n (%)	N	m (sd) or n (%)	
Age at delivery (years)	248	26.3 (4.5)	361	26.0 (4.0)	.456
Hepatitis C positive	245	100 (41%)	343	88 (26%)	<.001
Nulliparous	248	58 (23%)	361	131 (36%)	.001
Smoker, during pregnancy	211	184 (87%)	353	292 (83%)	.156
3rd trimester, number of cigarettes per day	211	10.0 (9.3)	353	8.6 (9.0)	.085

m, Mean; sd, Standard Deviation

Auteur, année		**Meyer *et al.*, 2015**
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.
	Test	All analyses were conducted using Stata 12.0 (StatCorp. College station, TX). Descriptive statistics were used to describe the characteristics of the mother-newborn dyads included in the study cohort. Both parametric and non-parametric univariate analyses were performed to identify significant differences (P<0.05) between the methadone and buprenorphine treated groups. Additional multivariate analyses were conducted using variables that were identified as significant in the univariate analyses to determine if they remained significant in the multivariate setting.
Conclusion générale des auteurs		These data suggest pregnancy outcomes following buprenorphine to treat opioid dependence during pregnancy in clinical practice are as good and often better than outcomes with methadone. These results are consistent with efficacy data from randomized clinical trials and further support the use of buprenorphine for the treatment of opioid-dependence during pregnancy.
Financement de l'étude		Preparation of this manuscript was supported in part by R34Da030534 and R01 DA031928 from the National Institute on Drug Abuse.
Déclaration des conflits d'intérêts		N.D.
Approbation éthique		The study was reviewed and approved by the Committees on Human Research at the University of Vermont.
Qualité méthodologique		ASPC: Moyenne

Tableau E-49 Caractéristiques de Mücke *et al.*, 2017

Auteur, année		**Mücke *et al.*, 2017**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Neonatal abstinence syndrome: Twelve years of experience at a regional referral center*
Objectif		we examined the characteristics and clinical course of infants with NAS who were treated at a single institution that serves a large metropolitan area in central Europe over a 12-year period
Devis et méthode		Retrospective cohort study
Population	Nombre sujets inclus	n = 361 Buprenorphine n = 62 Methadone n = 278 (racemic methadone, n = 146, levomethadone n = 132) No maternal substitute n = 21 Neonatal N = 366/356 singletons
	Critères inclusion	This retrospective single-center study analyzed the charts of all 378 opiate-exposed neonates born at a metropolitan referral center from January 2000 to December 2011.
	Critères exclusion	Infants transferred to other institutions while undergoing pharmacological treatment (n = 12) were excluded.
	Caractéristiques sujets inclus	N.D.
Intervention		Buprenorphine : 4,0 à 5,5 mg/day
Comparateur		Racemic methadone : 13,75 mg/j (200 à 2004) et 25 mg/j (2008 à 2011) Levomethadone: 22,5 mg/j (2000 à 2004) et 30 mg1j (2008 à 2011)

Auteur, année		**Mücke *et al.*, 2017**
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	NAS Gestational age prematurity
	Secondaires	Opiate substitution therapy and drug use of mothers
Milieu de dispensation des soins		[…] a single large metropolitan referral center.
Durée du suivi		Pregnancy until hospital discharge after delivery
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.
	Test	Continuous variables were compared by Mann-Whitney-U test or Kruskal-Wallis test and categorical variables by chi-square test. Multivariate analysis of variance (MANOVA) was performed to measure the effect of more than one variable at a time. In all tests, a p-value of 0.05 was considered significant. Epi Info 7 (US Center for Disease Control and Prevention) was used for calculation of chi-square tests and ORs, Statgraphics Centurion Version 16.0 (Statpoint Inc.) was used for MANOVA, Microsoft Excel 2007 was used for all other calculations, and GraphPad Prism 5 was used to create the figures.
Conclusion générale des auteurs		Use of buprenorphine, rather than methadone, for treatment of opiate-addicted pregnant women is associated with fewer and shorter neonatal withdrawal symptoms. The duration of hospitalization and treatment for NAS has increased over time.
Financement de l'étude		N.D.
Déclaration des conflits d'intérêts		The authors have no conflict of interest to disclose
Approbation éthique		N.D.
Qualité méthodologique		ASPC: Moyenne

Tableau E-50 Caractéristiques de Nechanska *et al.*, 2018

Auteur, année		**Nechanska *et al.*, 2018**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Neonatal outcomes after fetal exposure to methadone and buprenorphine: National registry studies from the Czech Republic and Norway*
Objectif		[…] to compare neonatal outcomes after prenatal exposure to methadone (M) and buprenorphine (B) in two European countries.
Devis et méthode		Retrospective cohort study
Population	Nombre sujets inclus	Czech n = 333 Buprenorphine n = 154 Buprenorphine/naloxone n = 21 Methadone n = 158 Norway n = 235 Buprenorphine n = 99 Buprenorphine/naloxone n = 35 Methadone n = 101
	Critères inclusion	The study population consisted of pregnant women in OMT and their children born during the study period; 2000–14 in the Czech Republic and 2004–13 in Norway.
	Critères exclusion	N.D.

Auteur, année		**Nechanska *et al.*, 2018**
	Caractéristiques sujets inclus	

Table 1 Socio-economic characteristics of women in opioid maintenance treatment during pregnancy in the Czech Republic.

	Methadone (M)			*Buprenorphine (B)*			*Buprenorphine with naloxone (BN)*		
	n	%	95% CI	*n*	%	95% CI	*n*	%	95% CI
Total number	158			154			21		
Age, years									
≤ 24	49	31.0	24.0–38.9	42	27.3	20.6–35.1	7	33.3	15.5–56.9
25–29	67	42.4	34.7–50.5	68	44.2	36.2–52.4	4	19.0	6.3–42.6
30–34	32	20.3	14.4–27.5	35	22.7	16.5–30.3	10	47.6	26.4–69.6
≥ 35	10	6.3	3.2–11.7	9	5.8	2.9–11.1	0	0.0	0.0–16.1
Marital status									
Not married	126	79.7	72.5–85.6	123	79.9	72.5–85.7	17	81.0	57.4–93.7
Married	28	17.7	12.3–24.8	18	11.7	7.3–18.1	3	14.3	3.8–37.4
Unknown	4	2.5	0.8–6.8	13	8.4	4.8–14.3	1	4.8	0.3–25.9
Education									
Primary	90	57.0	48.9–64.7	63	40.9	33.2–49.1	6	28.6	12.2–52.3
Secondary	59	37.3	29.9–45.4	84	54.5	46.3–62.5	11	52.4	30.3–73.6
University	0	0.0	0.0–2.3	1	0.6	0.3–4.1	3	14.3	3.8–37.4
Unknown	9	5.7	2.8–10.9	6	3.9	1.6–8.7	1	4.8	0.3–25.9
Occupation									
Unemployed	143	90.5	84.6–94.4	117	76.0	68.3–82.3	14	66.7	43.1–84.5
Employed	11	7.0	3.7–12.4	12	7.8	4.3–13.5	2	9.5	1.7–31.8
Unknown	4	2.5	0.8–6.8	25	16.2	11.1–23.2	5	23.8	9.1–47.6
Use of addictive substances during pregnancy									
Alcohol	8	5.1	2.4–10.1	9	5.8	2.9–11.1	0	0.0	0.0–16.1
Smoking	64	40.5	32.9–48.6	60	39.0	31.3–47.1	12	57.1	34.4–77.4
Illicit drugs	58	36.7	29.3–44.8	63	40.9	33.2–49.1	8	38.1	19.0–61.3
Deliveries by multiplicity									
Single	152	96.2	91.6–98.5	152	98.7	94.9–99.8	20	95.2	74.1–99.8
Twins and more	6	3.8	1.6–8.5	2	1.3	0.2–5.1	1	4.8	0.3–25.9

Table 2 Socio-economic characteristics of women in opioid maintenance treatment during pregnancy in Norway.

	Methadone (M)			*Buprenorphine (B)*			*Buprenorphine with naloxone (BN)*		
	n	%	95% CI	*n*	%	95% CI	*n*	%	95% CI
Total number	101			99			35		
Age, years									
≤ 24	5	5.0	1.8–11.7	9	9.1	4.5–17.0	4	11.1	3.7–27.7
25–29	26	25.7	17.8–35.6	28	28.3	19.9–38.4	16	45.7	29.2–63.1
30–34	37	36.6	27.4–46.9	42	42.4	32.7–52.8	10	28.6	15.2–46.5
≥ 35	33	32.7	23.9–42.9	20	20.2	13.1–29.7	5	14.3	5.4–31.0
Marital status									
Not married	33	32.7	23.9–42.8	41	41.4	31.7–51.8	17	48.6	31.7–65.7
Married/living with partner	66	65.3	55.2–74.4	58	58.6	48.2–68.3	18	51.4	34.3–68.3
Unknown	<4			0	0.0	0.0–3.7	0	0.0	0.0–10.0
Education									
Primary	84	83.2	74.1–89.6	57	57.6	47.2–67.3	27	77.1	59.5–89.0
Secondary	13	12.9	7.3–21.4	39	39.4	29.9–49.8	7	20.0	9.1–37.5
University	<4			<4			<4		
Unknown	< 4			<4			<4		
Smoking during pregnancy									
Yes	64	63.4	53.1–72.6	76	76.8	67.0–84.4	21	60.0	42.2–75.7
Unknown	29	28.7	20.4–38.7	12	12.1	6.7–20.6	6	17.1	7.2–34.3
Deliveries by multiplicity									
Single	99	98.0	92.3–99.7	97	98.0	92.2–99.7	33	94.3	79.5–99.0
Twins and more	< 4			<4			<4		

Intervention		Buprenorphine: Dosage not specified
Comparateur		Methadone: Dosage not specified.
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Gestational age (based mainly on ultrasound examination or, if missing, the first day of the last menstrual period) Preterm birth (< 37 weeks of gestation) Anthropometric data (birth weight, length and head circumference) Small for gestational age (SGA) Miscarriage (death of a fetus between gestational weeks 12 and 22) Stillbirth (death of a fetus in gestational week 22 or later) NAS Apgar scores < 7 at 1 and 5 minutes.
	Secondaires	N.D.
Milieu de dispensation des soins		OMT treatment facilities (Czech)/ clinics that specialize in treating pregnant women with substance use problems (Norway)
Durée du suivi		Pregnancy until delivery

Auteur, année		**Nechanska *et al.*, 2018**
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.
	Test	Confidence intervals for proportions were calculated using the continuity-corrected score interval method. To control for relevant background characteristics, we performed linear regression for continuous dependent variables and binary logistic regression for categorical dependent variables. Statistical significance level was set to 0.05. Statistical analyses were conducted using SPSS for Windows version 21.
Conclusion générale des auteurs		Although B exposure resulted in more favourable neonatal outcomes compared to M, the differences were not significant and the tendencies observed might possibly still be attributed to residual confounding.
Financement de l'étude		This study was supported by the Ministry of Health of the Czech Republic, grant no. 16-28157A, the Grant Agency of the Czech Republic grant no. 14-07822S and the Charles University institutional support no. Progres Q06/ LF1. The Scandinavian cohort study has received grants from the Norwegian Research Council, grant no. 240197/H10.
Déclaration des conflits d'intérêts		None
Approbation éthique		The study was approved by the Institutional Review Board of the General University Hospital in Prague (IRB00002705) and the Regional Committees for Medical and Health Research Ethics (REK, AE: 2012–222) and the Norwegian Data Inspectorate.
Qualité méthodologique		ASPC: Moyenne

Tableau E-51 Caractéristiques de Neumann *et al.*, 2013

Auteur, année		**Neumann *et al.*, 2013**
Essai clinique	Nom (no)	NCT00879996
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*A preliminary study comparing methadone and buprenorphine in patients with chronic pain and co-existent opioid addiction*
Objectif		The objective of this preliminary study was to compare the influence of 6-months of methadone and buprenorphine/naloxone treatment on analgesia, illicit drug use, treatment retention, and functioning in a group of patients with chronic non-cancer pain and co-existent opioid addiction in a primary care setting.
Devis et méthode		ECRA open label
Population	Nombre sujets inclus	n = 54 Buprenorphine/naloxone n = 26 Methadone n = 28
	Critères inclusion	Patients eligible for randomization were men and women aged 18 years or older with well documented chronic non-malignant pain related to the spine or a large joint (e.g., hip, knee, shoulder) and an addiction to prescription opioids.
	Critères exclusion	Individuals were excluded from the study, if (1) they were homeless or placed on parole; (2) were unable to give consent (e.g., due to neurological disorders, including dementia or cognitive dysfunction, psychosis) or lacked consent from the attending physician; (3) had a co-occurring psychiatric disorder (e.g., schizophrenia); (4) had an EKG showing prolonged QT and/or previous cardiac/pulmonary issues; (5) were taking a medication that is contraindicated with methadone or buprenorphine; (6) they had a prior history of methadone or buprenorphine maintenance treatment; or (7) were pregnant. Patients were screened for liver disease because methadone cannot be prescribed in patients with hepatic impairment.

<table>
<tr><td colspan="2">Auteur, année</td><td>Neumann et al., 2013</td></tr>
<tr><td></td><td>Caractéristiques sujets inclus</td><td>Overall participant cha racteristics
<table>
<tr><th>Participant characteristics</th><th></th></tr>
<tr><td>Age, mean (SD)</td><td>38.3 (9.7)</td></tr>
<tr><td>Gender, male, No. (%)</td><td>29 (53.7)</td></tr>
<tr><td>Ethnicity, White, No. (%)</td><td>46 (85.2)</td></tr>
<tr><td>Marital status,</td><td></td></tr>
<tr><td>never married, No. (%)</td><td>24 (44.4)</td></tr>
<tr><td>married, No. (%)</td><td>14 (25.9)</td></tr>
<tr><td>divorced, No. (%)</td><td>14 (25.9)</td></tr>
<tr><td>widowed, No. (%)</td><td>2 (3.7)</td></tr>
<tr><td>Education, attended college, No. (%)</td><td>21 (38.9)</td></tr>
<tr><td>Employment, unemployed, No. (%)</td><td>37 (68.5)</td></tr>
<tr><td>Health insurance, Medicaid, No. (%)</td><td>29 (53.7)</td></tr>
<tr><td>Criminal history,</td><td></td></tr>
<tr><td>History of arrests, No. (%)</td><td>31 (57.4)</td></tr>
<tr><td>No. of arrests, mean (SD)</td><td>6.74 (7.1)</td></tr>
<tr><td>Previous conviction for a crime, No. (%)</td><td>25 (46.3)</td></tr>
<tr><td>No. of convictions, mean (SD)</td><td>4.76 (5.0)</td></tr>
<tr><td>Pain diagnoses,</td><td></td></tr>
<tr><td>Failed back syndrome (other than postlaminectomy), No. (%)</td><td>20 (37)</td></tr>
<tr><td>Degeneration of lumbar intervertebral disc with myelopathy, No. (%)</td><td>10 (18.5)</td></tr>
<tr><td>Lumbago, No. (%)</td><td>10 (18.5)</td></tr>
<tr><td>Degeneration of lumbar or lumbosacral intervertebral disc, No. (%)</td><td>4 (7.4)</td></tr>
<tr><td>Displacement of lumbar disc without myelopathy, No. (%)</td><td>3 (5.6)</td></tr>
<tr><td>Lumbar spinal stenosis, No. (%)</td><td>2 (3.7)</td></tr>
<tr><td>Chronic pain syndrome with significant psychosocial dysfunction, No. (%)</td><td>2 (3.7)</td></tr>
<tr><td>Degenerative spondylolysis, No. (%)</td><td>1 (1.9)</td></tr>
<tr><td>Degeneration of cervical intervertebral disc with myelopathy, No. (%)</td><td>1 (1.9)</td></tr>
<tr><td>Postlaminectomy, No. (%)</td><td>1 (1.9)</td></tr>
<tr><td>Age of onset of opioid use, mean (SD)</td><td>29.6 (9.1)</td></tr>
<tr><td>Age of onset of opioid problem, mean (SD)</td><td>32.5 (9.0)</td></tr>
<tr><td>Prior outpatient and inpatient treatment for addiction, No. (%)</td><td>25 (46.3)</td></tr>
<tr><td>Prior treatment for another mental illness, No. (%)</td><td>28 (51.9)</td></tr>
<tr><td>Most frequently abused opioid,</td><td></td></tr>
<tr><td>Hydrocodone, No. (%)</td><td>32 (59.3)</td></tr>
<tr><td>Oxycodone, No. (%)</td><td>8 (14.8)</td></tr>
<tr><td>Fentanyl, No. (%)</td><td>5 (9.3)</td></tr>
<tr><td>Heroin, No. (%)</td><td>2 (3.7)</td></tr>
<tr><td>Morphine, No. (%)</td><td>1 (1.9)</td></tr>
<tr><td>Codeine, No. (%)</td><td>1 (1.9)</td></tr>
<tr><td>Other, No. (%)</td><td>4 (7.4)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td colspan="2">Intervention</td><td>Sublingual buprenorphine : sublingual (SL) buprenorphine/naloxone 4–16 mg/1–4 mg/day. Doses were divided 1–4 times daily.
The participants received a prescription to take buprenorphine/naloxone at gradually increasing doses (8/2 mg on Day 1, 12/3 mg on Day 2, and 16/4 mg on Day 3 and thereafter).</td></tr>
<tr><td colspan="2">Comparateur</td><td>Oral methadone : oral (PO) methadone tablets 10–60 mg/day, oses were divided 1–4 times daily.
The dosage of methadone was then titrated to 20–60 mg per day (divided 3–4 times daily) over the following few weeks based on clinical response.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Paramètres évalués (outcomes)</td><td>Principal</td><td>[…] pain scores to determine analgesia</td></tr>
<tr><td>Secondaires</td><td>[…] treatment retention, retention on study medication, self-reported functioning (0–10 point NRS), self-reported drug use (e.g., benzodiazepines, cocaine, marijuana, opiates), and self-reported alcohol use.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Milieu de dispensation des soins</td><td>[…] hospital that was the location of the ambulatory primary care office where the study was conducted.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Durée du suivi</td><td>6-month treatment</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Analyses statistiques</td><td>Puissance</td><td>N.D.</td></tr>
<tr><td>Type</td><td>N.D.</td></tr>
<tr><td>Test</td><td>Data were analyzed using SPSS version 16 (SPSS Inc., Chicago, IL) and GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, La Jolla, CA). An alpha level of 0.05 was selected for all statistical tests. Fisher’s exact test was used to compare dichotomous variables. A two-tailed, unequal or equal (where appropriate), variance t-test or an ANOVA was calculated to compare continuous variables.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Conclusion générale des auteurs</td><td>We conclude that both buprenorphine/naloxone and methadone treatment for 6 months reduce chronic non-malignant pain in patients with co-existent opioid addiction. Patients receiving methadone treatment reported less use of other opioids at 6 months than patients receiving buprenorphine/naloxone treatment, but buprenorphine has a better safety profile. These medications might not only target the physiological component of pain, but might also improve the psychological component</td></tr>
</table>

Auteur, année	**Neumann *et al.*, 2013**
	of chronic pain. Future research needs to investigate the influence of both treatments on patients' functioning and on the physiological versus psychological component of pain as well as the neurobiology of both chronic pain and opioid addiction and their treatment.
Financement de l'étude	Sources of support: National Institute on Drug Abuse (R03 DA 029768) (R.D.B. and A.M.N.).
Déclaration des conflits d'intérêts	N.D.
Approbation éthique	The study protocol was approved by the institutional review board of the university and by medical director for research at the host hospital
Qualité méthodologique	ASPC: Moyenne

Tableau E-52 Caractéristiques de Norgaard *et al.*, 2015

Auteur, année		**Norgaard *et al.*, 2015**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Birth and neonatal outcomes following opioid use in pregnancy: A Danish population-based study*
Objectif		To examine the birth and neonatal outcomes following the use of buprenorphine, methadone, and/or heroin during pregnancy
Devis et méthode		Retrospective cohort study
Population	Nombre sujets inclus	n = 364 Buprenorphine n = 167 Methadone n = 197
	Critères inclusion	We included all pregnant women who during the period 1997–2011 gave a live birth or a stillbirth after the 20th week of gestation.
	Critères exclusion	N.D.
	Caractéristiques sujets inclus	**Table 1.** Characteristics of pregnancies according to the use of opioids during pregnancy, which was further classified as any recorded opioid exposure or recorded exposure to only buprenorphine, only methadone, treatment for self-reported heroin use only (without receiving buprenorphine or methadone), or combinations of opioid use. Information on illicit drug use in pregnant women without any contact to a treatment facility was not available and thus not included.

	UNEXPOSED		ANY EXPOSURE		BUPRENORPHINE ALONE		METHADONE ALONE		SELF-REPORTED HEROIN USE ONLY		OTHER COMBINATIONS	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Overall	949,615	100.0	557	100.0	167	100.0	197	100.0	28	100.0	165	100.0
Parity												
1	404,330	42.6	236	42.4	63	37.7	80	40.6	22	78.6	71	43.0
2	345,205	36.4	186	33.4	57	34.1	69	35.0	6	21.4	54	32.7
3+	179,862	18.9	117	21.0	43	25.7	42	21.3	–	–	32	19.4
Missing	20,218	2.1	18	3.2	4	2.4	6	3.0	–	–	8	4.8
Maternal age, years												
≤25	171,242	18.0	120	21.5	31	18.6	32	16.2	14	50.0	43	26.1
26–30	354,249	37.3	188	33.8	52	31.1	61	31.0	6	21.4	69	41.8
31–34	260,084	27.4	135	24.2	47	28.1	51	25.9	5	17.9	32	19.4
>34	164,040	17.3	114	20.5	37	22.2	53	26.9	3	10.7	21	12.7
Smoking in pregnancy												
No	752,731	79.3	118	21.2	74	44.3	35	17.8	3	10.7	6	3.6
Yes	167,316	17.6	404	72.5	85	50.9	148	75.1	22	78.6	149	90.3
Missing	29,568	3.1	35	6.3	8	4.8	14	7.1	3	10.7	10	6.1
Multifetal gestation												
No	929,404	97.9	550	98.7	164	98.2	193	98.0	28	100.0	165	100.0
Yes	20,211	2.1	7	1.3	3	1.8	4	2.0	–	–	–	–
Previous hospital contact due to opioid intoxication												
No	949,280	100.0	291	52.2	149	89.2	79	40.1	15	53.6	48	29.1
Yes	335	<0.1	266	47.8	18	10.8	118	59.9	13	46.4	117	70.9

Intervention		Sublingual buprenorphine : dosage not specified
Comparateur		Oral methadone : dosage not specified

Auteur, année		**Norgaard *et al.*, 2015**
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Birth weight Gestational age Apgar scores Stillbirth NAS
	Secondaires	N.D.
Milieu de dispensation des soins		Public institutions, Danish pharmacies
Durée du suivi		Pregnancy up to delivery
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.
	Test	We used log-binomial regression to estimate the prevalence ratios (PRs) of preterm birth, very preterm birth, LBW, Apgar score ,7 at five minutes, and stillbirth, following opioid exposure (any opioid, buprenorphine, methadone, heroin, and combinations) anytime during pregnancy. To account for potential correlation when women contributed with more than one birth, we used generalized estimating equation (GEE). To address confounding by smoking, we reanalyzed data restricting the population to pregnant women who reported smoking during pregnancy. All analyses were done using the SAS 9.3 software.
Conclusion générale des auteurs		In conclusion, the maternal use of buprenorphine and methadone during pregnancy was associated with the increased prevalence of adverse birth outcomes, and smoking did only explain a minor part of this increase. Still, we cannot rule out that confounding by socioeconomic position and other lifestyle factors may have influenced our estimates.
Financement de l'étude		None of the authors reported receiving fees, honoraria, grants, or consultancies. the department of clinical epidemiology is, however, involved in studies with funding from various companies, including Schering Plough and Reckitt benckiser Pharmaceuticals, given as research grants to (and administered by) aarhus university. The authors confirm that the funder had no influence over the study design, content of the article, or selection of this journal.
Déclaration des conflits d'intérêts		Authors disclose no potential conflicts of interest
Approbation éthique		This study was approved by the Danish Data Protection Agency (Jr number: 2013-41-1789).
Qualité méthodologique		ASPC: Moyenne

Tableau E-53 Caractéristiques de Pani *et al.*, 2000

Auteur, année		**Pani *et al.*, 2000**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Buprenorphine: A controlled clinical trial in the treatment of opioid dependence*
Objectif		The present multicentre randomised controlled double blind study was commission by the Italian Ministry of Health for the purpose of comparing the efficacy of methadone versus buprenorphine in the maintenance treatment of heroin addicts, and to evaluate the possible benefits of its introduction in clinical practice.
Devis et méthode		ECRA double-blind double-dummy
Population	Nombre sujets inclus	n = 72 Buprenorphine n = 38 Methadone n = 34
	Critères inclusion	In order to be included in the study, the subjects had to: fulfil the DSM-IV criteria have a history of heroin addiction for opioid dependence; of at least 2 years (with at least twice daily intake of heroin in the preceding month); be aged between 18 and 40; agree on the protocol; reside for the whole period of the study in allocation allowing daily attendance at the therapeutic structure; and have urinalyses which were positive for morphine.

<table>
<tr><td colspan="2">Auteur, année</td><td>Pani et al., 2000</td></tr>
<tr><td rowspan="2"></td><td>Critères exclusion</td><td>Patients were excluded if they had any serious medical condition which made participation in the study risky (e.g. active tuberculosis, acute hepatitis, renal or cardiovascular illness, unstable diabetes or AIDS); current diagnosis of alcohol or hypnotic-sedative dependence (according to DSM-IV criteria); were currently using antiepileptics, disulfiram or neuroleptics; were pregnant, or had doubts about staying on the program for the duration of the trial (e.g. patients with penal proceedings pending).</td></tr>
<tr><td>Caractéristiques sujets inclus</td><td>Table 1
Characteristics at baseline
<table><tr><th></th><th colspan="2">Buprenorphine</th><th colspan="2">Methadone</th><th>T</th><th>P</th></tr><tr><th></th><th>Mean</th><th>S.D.</th><th>Mean</th><th>S.D.</th><th></th><th></th></tr><tr><td>Age</td><td>28</td><td>4</td><td>28</td><td>5</td><td>0.01</td><td>0.98</td></tr><tr><td>Months of heroin addiction</td><td>170</td><td>292</td><td>108</td><td>170</td><td>1.11</td><td>0.27</td></tr><tr><td>No. methadone treatments</td><td>1.9</td><td>1.9</td><td>1.4</td><td>1.6</td><td>1.13</td><td>0.26</td></tr><tr><td>Heroin craving</td><td>70.1</td><td>24.6</td><td>68.8</td><td>27.7</td><td>0.20</td><td>0.84</td></tr><tr><td>Cocaine craving</td><td>22.1</td><td>30.4</td><td>20.1</td><td>32.8</td><td>0.27</td><td>0.79</td></tr><tr><td>Alcohol craving</td><td>2.8</td><td>6.3</td><td>7.7</td><td>15.3</td><td>−1.76</td><td>0.08</td></tr><tr><td>DSM-IV-GAF</td><td>55.0</td><td>12.2</td><td>58.5</td><td>10.0</td><td>−1.33</td><td>0.18</td></tr><tr><td>SCL-90</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Somatization</td><td>0.94</td><td>0.5</td><td>0.99</td><td>0.6</td><td>−0.33</td><td>0.74</td></tr><tr><td>Obsessions–compulsions</td><td>0.96</td><td>0.6</td><td>1.12</td><td>0.6</td><td>−1.09</td><td>0.27</td></tr><tr><td>Interpersonal sensitivity</td><td>0.76</td><td>0.6</td><td>0.81</td><td>0.5</td><td>−0.36</td><td>0.72</td></tr><tr><td>Depression</td><td>1.01</td><td>0.6</td><td>1.25</td><td>0.7</td><td>−1.43</td><td>0.15</td></tr><tr><td>Anxiety</td><td>0.67</td><td>0.5</td><td>0.87</td><td>0.6</td><td>−1.54</td><td>0.13</td></tr><tr><td>Anger–hostility</td><td>0.65</td><td>0.4</td><td>0.88</td><td>0.7</td><td>−1.49</td><td>0.14</td></tr><tr><td>Phobic anxiety</td><td>0.24</td><td>0.2</td><td>0.28</td><td>0.2</td><td>−0.57</td><td>0.57</td></tr><tr><td>Paranoidism</td><td>0.72</td><td>0.4</td><td>1.00</td><td>0.7</td><td>−1.83</td><td>0.07</td></tr><tr><td>Psychoticism</td><td>0.50</td><td>0.6</td><td>0.63</td><td>0.6</td><td>−0.89</td><td>0.37</td></tr><tr><td></td><td>N</td><td>%</td><td>N</td><td>%</td><td>χ^2</td><td>P</td></tr><tr><td>Gender (male)</td><td>35</td><td>92.1</td><td>27</td><td>79.4</td><td>2.41</td><td>0.11</td></tr><tr><td>Education (<8 years)</td><td>34</td><td>89.5</td><td>21</td><td>61.8</td><td>7.63</td><td>0.01</td></tr><tr><td>Employment</td><td>21</td><td>55.3</td><td>23</td><td>67.6</td><td>1.2</td><td>0.54</td></tr></table></td></tr>
<tr><td colspan="2">Intervention</td><td>Sublingual buprenorphine : 8 mg/day subl reached in 7 days
Patients assigned to the buprenorphine groups started at 2 mg. They received one tablet the first day and the dose was increased by one 2 mg tablet every other day.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Comparateur</td><td>Oral methadone : 60 mg/day p.o. reached in 9 days
Patients assigned to the methadone group started with 20 mg. they received one 20 mg syrup bottle the first day, and this was increased by 10 mg every other day.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Paramètres évalués (outcomes)</td><td>Principal</td><td>Retention
Craving visual analogue scale (CVAS)
Symptom checklist-90 (SCL-90)
DSM-IV-GAF
Toxicological urine analyses
Self-reported heroin
Adverse events</td></tr>
<tr><td>Secondaires</td><td>N.D.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Milieu de dispensation des soins</td><td>9 Drug addiction treatment units</td></tr>
<tr><td colspan="2">Durée du suivi</td><td>6 months</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Analyses statistiques</td><td>Puissance</td><td>N.D.</td></tr>
<tr><td>Type</td><td>N.D.</td></tr>
<tr><td>Test</td><td>The results were analysed on completion of the 6 months of treatment. Patients undergoing treatment with buprenorphine or methadone were compared for sociodemographic and addiction history by means of the χ2 for categorical variables, and the Student’s t-test for continuous variables. Retention in treatment was analyzed by means of the Kaplan-Meier survival analysis and Lee-Desu statistics for comparison between the survival curves. The toxicological urinalyses were expressed using two indices: PCC and TEC. With regards to these parameters, the comparison between the two groups was made with the Student’s t-test. Urinalysis results were also compared on a month by month basis (considering missing samples as positive) for all patients completing the trial (by MANOVA). MANOVA analysis was also applied, for the patients completing the trial, to the comparison on self-reported use of heroin, and clinical variables investigated by the CVAS, DMS-IV-GAF and SCL-90. Finally, a Student’s t-test was used to make comparisons between drop-outs and non-drop-outs. the statistical tests were considered significant at the level of $p < 0,05$.</td></tr>
</table>

Auteur, année		**Pani *et al.*, 2000**
Conclusion générale des auteurs		The main results of the study are consistent with the literature on the subject. They highlight a comparability of the results obtained with the two compounds in terms of reduction in the use of heroin, and a non-significant trend in favour of methadone on retention in treatment. With regards to the prognostic indicators, the high level of psychic and psychosocial compromise seem to have an unfavourable effect on the retention in treatment with buprenorphine, but not for those treated with methadone. On the basis of the results, the buprenorphine tablet formulation proves effective for the maintenance treatment of opiate addiction.
Financement de l'étude		This research was supported by Italian Ministry of health, Central Service for alcohol and drug Dependency (Se.Ce.D.A.S); agreement with the University of Cagliari (N. 3442, Dec. 22, 1994)
Déclaration des conflits d'intérêts		N.D.
Approbation éthique		Both the consent form and the experimental procedures were approved by the competent ethics committees in accordance with internationally accepted criteria for ethical research.
Qualité méthodologique		ASPC: Moyenne

Tableau E-54 Caractéristiques de Perez *et al.*, 2019

Auteur, année		**Perez *et al.*, 2019**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Adherence, abstinence and quality of life in patients with heroin dependence receiving methadone or buprenorphine-naloxone replacement therapy*
Objectif		This study is aimed at comparing, in a usual clinical practice where choice of treatment is based on patient preferences, the effects of methadone replacement treatment for heroin use with those of buprenorphine-naloxone treatment in dropouts, adherence to therapy, abstinence from opioids use and quality of life.
Devis et méthode		Prospective cohort study
Population	Nombre sujets inclus	n = 72 Buprenorphine/naloxone n = 32 Methadone n = 40
	Critères inclusion	Inclusion criteria: patients over 17 years of age who are diagnosed with a heroin use disorder and who seek opioids replacement treatment.
	Critères exclusion	Exclusion criteria: having a civil disability, suffer from a severe mental retardation, or being pregnant.
	Caractéristiques sujets inclus	38.00 years, SD = 8.09 75% of those included were men Participants were characterized by living alone (70%), having a low level of education (76.3%, less than 8 years of education), being unemployed (69.5%), having monthly income below minimum wage (75%), not having a partner (73.6%) or children (52.7%) and a prison record (65.2%). 5.5% had a depression and/or psychosis diagnosis.
Intervention		Buprenorphine/naloxone : between 2 and 16 mg daily
Comparateur		Oral methadone : between 30 and 100 mg daily
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Dropout of contact with treatment team Adherence to treatment Abstinence from heroin use Quality of life (SF-36 questionnaire; low score = worse health state, high score = best health state) Prognostic variables

Auteur, année		**Perez *et al.*, 2019**
	Secondaires	N.D.
Milieu de dispensation des soins		Addictive Behaviors Unit is a public health service belonging to Health Department of General Hospital of Elche, […].
Durée du suivi		12-week study period
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.
	Test	To study differences in means, Mann Whitney U test was used for independent samples, and Wilcoxon test was used for related samples. To examine associations between continuous variables, Spearman correlation coefficient was used. To study associations between binary variables, Chi-squared test or statistic Fisher's exact test were used, as well as McNemar's test to estimate significance of changes in related samples. Multiple linear or logistic regression analyses were used to study relationships between treatment groups, and outcome variables controlling for prognostic variables. Analyses were performed by intention to treat. Those coefficients values of p< 0,05 were considered statistically significant.
Conclusion générale des auteurs		It is concluded that while adherence was higher in methadone patients, both therapies were equivalent in the degree of abstinence and in their impact on quality of life.
Financement de l'étude		N.D.
Déclaration des conflits d'intérêts		N.D.
Approbation éthique		This research was approved by the Bioethics Committee of General University Hospital of Elche.
Qualité méthodologique		ASPC: Faible

Tableau E-55 Caractéristiques de Petitjean *et al.*, 2001

Auteur, année		**Petitjean *et al.*, 2001**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Double-blind randomized trial of buprenorphine and methadone in opiate dependence*
Objectif		The aim of the study was, therefore, to evaluate the safety, effectiveness, and practicability of the buprenorphine tablet in the maintenance treatment of opioid dependent patients in three outpatient clinics.
Devis et méthode		ECRA double-blind
Population	Nombre sujets inclus	n = 58 Buprenorphine n = 27 Methadone n = 31
	Critères inclusion	[…] who met DSM-III-R criteria (American Psychiatric Association, 1987) for opioid dependence and the Swiss criteria for methadone maintenance treatment were enrolled in this multicenter study. Patients with regular cocaine use and with a prescribed co-medication (mostly anti-depressants) were not excluded. However, antidepressants were allowed (with the exception of mao inhibitors) if patients did not suffer from a major psychiatric disorder as described above.
	Critères exclusion	The exclusion criteria were, previous methadone maintenance during the last 30 days, previous treatment with buprenorphine ever, an alcohol (303.90) or sedative hypnotics dependence (304.10), current use of anticonvulsants, disulfiram, or neuroleptics, serious medical illness (liver or cardiovascular disease), or a history of major

<table>
<tr><td colspan="2">Auteur, année</td><td>Petitjean et al., 2001</td></tr>
<tr><td rowspan="2"></td><td></td><td>psychiatric disorders (active psychosis, organic psychiatric disorders).

Co-occurring alcohol or sedative-hypnotic dependence was excluded because of potentially harmful interactions between these substances and the study medication.

The potential of anticonvulsants to interfere with methadone metabolism has been reported in the literature (Eap et al., 1999). Therefore, they were excluded. Patients on neuroleptics were excluded because of the underlying disorder that could mimic a diagnosis of withdrawal symptoms.

Pregnant women were excluded and women of childbearing age were required to use contraceptives.</td></tr>
<tr><td>Caractéristiques sujets inclus</td><td>Table 1
Baseline characteristics of all randomized patients ($n = 58$)[a]

<table>
<tr><th></th><th colspan="2">Treatment group</th><th>P</th></tr>
<tr><th></th><th>Buprenorphine ($n = 27$)</th><th>Methadone ($n = 31$)</th><th></th></tr>
<tr><td>Age, years</td><td>28.1 (6.5)</td><td>26.7 (5.5)</td><td>0.399</td></tr>
<tr><td>Sex, male</td><td>22 (81)</td><td>26 (84)</td><td>0.810</td></tr>
<tr><td>Nationality, Swiss</td><td>18 (67)</td><td>22 (71)</td><td>0.630</td></tr>
<tr><td>Married (%)</td><td>4 (15)</td><td>3 (10)</td><td>0.752</td></tr>
<tr><td>Employed</td><td>19 (76)</td><td>20 (77)</td><td>0.410</td></tr>
<tr><td>Years of heroin use</td><td>4.7 (5.0)</td><td>4.6 (4.1)</td><td>0.912</td></tr>
<tr><td>Route of heroin administration, intravenous</td><td>9 (33)</td><td>17 (55)</td><td>0.213</td></tr>
<tr><td>Years of cocaine use</td><td>1.9 (4.4)</td><td>1.8 (3.3)</td><td>0.911</td></tr>
<tr><td>Route of cocaine administration, intravenous</td><td>6 (27)</td><td>12 (54)</td><td>0.222</td></tr>
<tr><td>Baseline cocaine-positive urine toxicology tests[b]</td><td>22 (81)</td><td>22 (71)</td><td>0.284</td></tr>
<tr><td>Cocaine dependence (%)</td><td>9 (33)</td><td>13 (42)</td><td>0.501</td></tr>
</table>
[a] Values expressed as mean (S.D.), except for sex, nationality, employment, baseline cocaine-positive urine toxicology test for which the number (percentage) of subjects is given. There were no statistically significant differences between the two treatment groups.
[b] All the subjects had opiate-positive baseline urine toxicology tests.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Intervention</td><td>Sublingual buprenorphine : 10,5 ± 3,4 mg/day (range 8 to 16 mg)
The initial daily dose of buprenorphine was 4 mg (day 1–3). On day 4 of treatment, the participants were eligible to receive double-blind dose increases or decreases. At patients' request and physicians' assessment the dose could be increased to 8 mg on day 4, to 12 mg on day 8 and to 16 mg on day 15.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Comparateur</td><td>Oral methadone : 69,8 ± 29,8 mg/day (range 30 to 120 mg)
In the methadone group, subjects started with 30-mg oral methadone and doses were adjusted according to the same schedule and criteria. Maximum daily doses were 60 mg on day 4, 90 mg on day 8 and 120 mg on day 15.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Paramètres évalués (outcomes)</td><td>Principal</td><td>Treatment retention and compliance
Urine testing
Heroin craving scores
Adverse events</td></tr>
<tr><td>Secondaires</td><td>N.D.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Milieu de dispensation des soins</td><td>[…] three outpatient facilities […] in Switzerland (Basel, Geneva and Fribourg)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Durée du suivi</td><td>6-week trial using a flexible dosing procedure</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Analyses statistiques</td><td>Puissance</td><td>Completion rates were 56% (15:27) in the buprenorphine and 90% (28:31) in the methadone treatment condition. The effect size of this treatment (d_0.784, power_0.83) was considerable (values\d_0.80 are considered large; Cohen, 1988).</td></tr>
<tr><td>Type</td><td>N.D.</td></tr>
<tr><td>Test</td><td>Treatment group differences at baseline were evaluated using analysis of variance, Student's t-test for continuous variables and the X2 test for categorical variables.

Differences in time in treatment were analyzed using Student's t-test and the log-rank test. To analyze the outcome of the urinalyses, the proportion of urinalysis tests positive for illicit opioids, cocaine or benzodiazepines during the 6-week study period were aggregated for each subject and expressed as χ2 values. For treatment × time effects, data were analyzed according to a two-factor repeated measures analysis of variance (ANOVA). Levene's test of equality of variance showed that ANOVA assumptions had not been violated for any factor except 'self-reported cocaine use at week 3'. Two-tailed level of significance was Pf 0.05. A power analysis yielded a minimum of 30 subjects in each group to be sufficient to test for differences in retention (Cohen, 1988; Altman, 1991). Statistical analyses were performed using SPSS statistical software, version 7.5.</td></tr>
</table>

Auteur, année	**Petitjean *et al.*, 2001**
Conclusion générale des auteurs	In conclusion, this study yielded positive results for buprenorphine tablets in terms of treatment performance and reduction of heroin use in a subgroup of motivated opiate dependent patients. Thus, buprenorphine might be a viable alternative for the maintenance treatment of heroin dependent patients if patients receive an appropriate buprenorphine dose during the induction period.
Financement de l'étude	The Federal Office of Public Health (FOPH), in Bern, Switzerland supported this research by grant c 316-94-8043.
Déclaration des conflits d'intérêts	N.D.
Approbation éthique	The study protocol was approved by the ethics committees of the Universities of Basel and Geneva on human research and written informed consent was obtained from all the patients prior to study admission.
Qualité méthodologique	ASPC: Moyenne

Tableau E-56 Caractéristiques de Pinto *et al.*, 2010

Auteur, année		**Pinto *et al.*, 2010**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*The SUMMIT trial: A field comparison of buprenorphine versus methadone maintenance treatment*
Objectif		This prospective patient-preference study examined the effectiveness in practice ofmethadone versus buprenorphine maintenance treatment and the beliefs of subjects regarding these drugs.
Devis et méthode		Prospective cohort study
Population	Nombre sujets inclus	n = 361 Buprenorphine (Subutex) n = 134 Methadone n = 227
	Critères inclusion	All new patients who were opiate dependent (based on clinical assessment and at least two urine toxicology screens), not prescribed either study drug for the preceding month, requesting maintenance treatment (and for whom it was appropriate) were invited to participate.
	Critères exclusion	N.D.

Auteur, année		**Pinto *et al.*, 2010**
	Caractéristiques sujets inclus	Table 1 Baseline comparison Methadone (n = 227) n (%) or M (SD) / Buprenorphine (n = 134) n (%) or M (SD) / p value (Fisher's exact or Mann–Whitney test) Male: 163 (71.8%) / 108 (80.6%) / .08 Age: 33.1 (7.9) / 32.4 (7.7) / .48 White: 217 (96.9%) / 128 (95.5%) / .57 Age left education: 15.6 (1.7) / 15.8 (2.6) / .98 In a relationship: 113 (49.8%) / 72 (53.7%) / .51 Resident children: 52 (23.2%) / 18 (14.0%) / .04 Accommodation Stable: 151 (66.8%) / 94 (70.2%) / .73 Temporary: 68 (30.1%) / 35 (26.1%) Homeless: 7 (3.1%) / 5 (3.7%) Employed: 26 (11.5%) / 18 (13.5%) / .62 Any previous convictions: 206 (90.8%) / 115 (86.5) / .22 Any previous custodial sentences: 147 (64.8%) / 85 (63.4%) / .82 Parent drug user: 38 (17.0%) / 19 (14.7%) / .65 Parent had alcohol problem: 146 (65.2%) / 79 (60.3%) / .36 Parent had psychiatric disorder: 77 (34.5%) / 41 (31.5%) / .64 Parents separated: 114 (51.4%) / 74 (57.4%) / .32 Time in care as a child: 58 (25.9%) / 42 (31.6%) / .27 Abused as a child: 83 (37.1%) / 51 (38.9%) / .74 Current psychiatric diagnosis: 122 (54.0%) / 61 (45.9%) / .16 Current physical diagnosis: 115 (50.7%) / 54 (41.2%) / .10 No. medications: 1.5 (2.0) / 1.1 (1.5) / .02 On BDZ or Z drug: 67(30.0%) / 32 (24.2%) / .27 Taking any psychotropic drug: 101 (44.9%) / 48 (36.4%) / .12 BSI T scores Global Severity Index: 53.6 (11.8) / 50.3 (13.7) / .07 Positive Symptom Distress Index: 51.7 (11.0) / 48.7 (12.8) / .07 Positive Symptom Total: 54.6 (12.5) / 51.7 (14.7) / .12 Age first used heroin: 19 (16–25) / 20 (17–25) / .21 Ever injected: 200 (88.5%) / 107 (79.9%) / .03 Ever shared injecting equipment: 97 (42.9%) / 57 (42.9%) / 1.0 Current route of use intravenous: 144 (68.3%) / 64 (54.7%) / .02 Previous methadone script: 145 (64.4%) / 76 (56.7%) / .18 Previous buprenorphine script: 89 (39.2%) / 65 (48.5%) / .10 Previous detoxification: 120 (53.6%) / 77 (58.3%) / .44 DRR/DTTO[a]: 41 (18.1%) / 23 (17.2%) / .89 DIP[b]: 49 (21.6%) / 40 (29.9%) / .10 Partner drug user: 72 (62.6%) / 38 (49.4%) / .08 Christo baseline: 11.0 (0.24) / 9.7 (0.32) / .001[c] Brief AUDIT: 3.6 (3.5) / 3.5 (3.3) / .84 No. illicit drugs used: 4.0 (1.7) / 3.5 (1.8) / .01 Baseline urine test Positive for opiate[d]: 211 (94.6%) / 122 (96.1%) / .62 Positive for cocaine: 97 (43.7%) / 41 (32.5%) / .05 Positive for amphetamine: 10 (4.5%) / 9 (7.1%) / .33 Positive for benzodiazepine[e]: 57 (25.6%) / 26 (20.5%) / .30 Positive for cannabis: 90 (46.6%) / 59 (56.2%) / .15 [a] Drug rehabilitation or drug treatment and testing order. [b] Drug intervention program. [c] T test. [d] Some opioids (e.g., street methadone/buprenorphine) give a negative opiate test on EMIT screen. [e] Considering those known to be prescribed benzodiazepines as negative.
Intervention		Sublingual buprenorphine (Subutex): Mean dose of buprenorphine at the end of Day 1 of titration was 6.9 mg (range = 2 to 12 mg), 9.9 mg (range = 2 to 20 mg) at the end of Day 2, and 11.3 mg (range = 4 to 20) at the end the Day 3. Mean maximum doses throughout the trial were 11.7 mg of buprenorphine (range = 4 to 20 mg)
Comparateur		Oral methadone : a mean of 50.7 mg Day 1 (range = 0 to 135 mg), 63.8 mg Day 2 (range = 5 to 160 mg), and 69.6 mg at the end of Day 3 for methadone (range = 5 to 170 mg). Mean maximum doses throughout the trial were 73.3 mg of methadone (range = 10 to 170 mg)
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Retention in treatment at 6 months or successful detoxification Survival analysis
	Secondaires	Suppression of illicit drug use evidenced by urine toxicology Christo inventories (a measure of social functioning, addictive and risk behavior, and treatment engagement; were completed by key workers at baseline, 3 months, and 6 months. Additional self-report data on alcohol use (brief Alcohol Use Disorder Identification Test, brief AUDIT) Illicit drug use (adapted Office for National Statistics questionnaire) Psychological health (Brief Symptom Inventory [BSI]) Analysis of predictors for retention in treatment at 6 months
Milieu de dispensation des soins		Clinic or community pharmacy
Durée du suivi		24 weeks with choice of treatment and flexible dosing if necessary
Analyses statistiques	Puissance	A total sample size of 326 was calculated to be sufficient, with 80% power, to detect a difference of 55% versus 70% using the chi-squared test at a 5% significance level.
	Type	N.D.
	Test	Retention was compared between groups using Fisher's exact test. To control for possible confounders, all variables measured at baseline that exhibited both (a) a p value less than 0.2 when tested for bivariate association with the primary outcome and (b) a p value less than .2 when tested between groups were included as independent variables in a logistic regression to obtain an adjusted odds ratio (OR). In addition, the Cox proportional hazards model was used to compare time retained between groups, using the same potential confounders as in the logistic regression to provide adjusted estimates.

Auteur, année		**Pinto *et al.*, 2010**
		Urine results were analyzed as repeated measures to allow for correlation between results on each patient. Changes in Christo, BSI, and drug and alcohol use scores for those retained at follow-up were compared using a linear regression model to adjust for the corresponding baseline measure.
Conclusion générale des auteurs		In conclusion, this study has shown that in a UK drug treatment context, those choosing methadone maintenance are considerably more likely to be retained in treatment at 6 months than those choosing buprenorphine. This difference appears unrelated to dose, titration procedure, or subjects' beliefs and expectations about the drugs. Those retained on buprenorphine appear more able to suppress illicit opiate use and progress to detoxification. In addition, provision of buprenorphine has merits in increasing recruitment to treatment.
Financement de l'étude		The authors would like to thank the East Norfolk and Waveney Research Consortium for funding for this project
Déclaration des conflits d'intérêts		N.D.
Approbation éthique		Ethical approval for this study was obtained from the Norwich District Research Ethics Committee. Informed consent was obtained from all participants
Qualité méthodologique		ASPC: Moyenne

Tableau E-57 Caractéristiques de Ponizovsky et Grinshpoon, 2007

Auteur, année		**Ponizovsky et Grinshpoon, 2007**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Quality of life among heroin users on buprenorphine versus methadone maintenance*
Objectif		To assess the quality of life (QoL) of heroin users starting and following 4 and 8 months of maintenance treatment program using buprenorphine vs. methadone.
Devis et méthode		ECRA open
Population	Nombre sujets inclus	n = 304 Buprenorphine n = 259 Methadone n = 45
	Critères inclusion	Patients were eligible if they met the inclusion criteria: 1) age>18 years; 2) ICD-10 diagnosis of opioid dependence (F 11); 3) they had been referred to the center after psychosocial intervention had made little improvement; and 4) they had the intent to treat their dependence.
	Critères exclusion	Patients were not enrolled, if they met one of the exclusion criteria: 1) comorbid HIV, hepatitis C, and liver cirrhosis; 2) comorbid acute psychosis, severe depression, high suicide risk, organic brain syndrome; and 3) were pregnant or breast feeding. Polydrug abusers as diagnosed using urinalysis, and concomitant users of psychotropic drugs were also excluded.
	Caractéristiques sujets inclus	The sample was 89% male and 57.6% were Arab-Israelis, with mean age 39.3 ± 8.3 years. Sixty-three percent were married and 13.5% were employed. Mean years of schooling were 9.4 ± 2.8. Most patients had begun using heroin in their mid-twenties and had a long history of addiction (10.2 ± 5.6 years). Near 40% had a long history of criminal activity and had served prison sentences before starting treatment. No statistically significant differences were found in most demographics between the groups. Compared with the MMT group, those who received BMT were younger (t ¼ 2.75, p ¼ .006) and were more likely to be ArabIsraeli (v2 ¼ 10.48, df ¼ 1, p ¼ .001).
Intervention		Sublingual buprenorphine (Subutex): starting dose of 4 mg/day, adjusted by response. 8 mg/day, the dosage ranging from 2 to 16 mg/day, mostly between 6 and 12 mg/day
Comparateur		Oral methadone : starting dose of 10/40 mg daily, increased by up to 10 mg daily to a maintenance dosage of between 60 and 120 mg/day

Auteur, année		**Ponizovsky et Grinshpoon, 2007**
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Quality of life (Quality-of-Life-Enjoyment-and-Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q))
	Secondaires	N.D.
Milieu de dispensation des soins		[…] in an outpatient setting, at 15 specialized Addiction Treatment Centers across Israel which came under the supervision of the Ministry of Health's Department of Substance Dependence Treatment.
Durée du suivi		4 months and 8 months
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	For the entire sample, Cronbach's a coefficient was .94 for the QoL index (an average of the subscales' scores), ranging from .92 for physical health to .96 for general activities domains.
	Test	The Mann–Whitney two (nonmatched) samples test was performed to examine the effect of medication in each group on short-term QoL outcomes (between T0 and T1). For the study completers, Wilcoxon matched paired tests were used to assess change (D)in QoL outcomes with a 95% Confidence Interval (95% CI) between baseline (T0) and T2 and T3. For all analyses, the level of statistical significance was set at $p < .05$. All analyses were performed using SPSS, version 12.0 for Windows (SPSS, Inc.).
Conclusion générale des auteurs		The results show the beneficial effects of the maintenance treatment programs using both buprenorphine and methadone with regard to satisfaction with QoL and all specific life domains among heroin-dependent outpatients, with methadone having an earlier onset than buprenorphine.
Financement de l'étude		This study was supported in part by Schering-Plough and Trading Pharma, Petakh Tikva, Israel (buprenorphine supplementation), and the Ministry of Immigrant Absorption (Dr. A. M. Ponizovsky).
Déclaration des conflits d'intérêts		N.D.
Approbation éthique		As all participants were in a regular nonexperimental treatment program, there was no need to have a Human Subjects Ethics Committee approval.
Qualité méthodologique		ASPC: Faible

Tableau E-58 Caractéristiques de Pritham *et al.*, 2012

Auteur, année		**Pritham *et al.*, 2012**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Opioid dependency in pregnancy and length of stay for neonatal abstinence syndrome*
Objectif		To examine opioid replacement therapy in pregnancy and maternal effects on neonatal outcomes including length of hospital stay for neonatal abstinence syndrome
Devis et méthode		Retrospective cohort study
Population	Nombre sujets inclus	n = 152 Buprenorphine n = 16 Methadone n = 136
	Critères inclusion	[…] women on prescribed MMT or BMT when admitted for labor and delivery was generated.
	Critères exclusion	Opioid dependent women not on prescribed replacement therapy with MMT or BMT were excluded from the study. Neonates less than 28 weeks gestation were excluded.

Auteur, année		**Pritham *et al.*, 2012**
	Caractéristiques sujets inclus	Demographics of Women on MMT and BMT <table><tr><th>Variables</th><th colspan="3">MMT Group (n = 136)</th><th colspan="3">BMT Group (n =16)</th><th></th></tr><tr><th></th><th>n</th><th>Mean</th><th>SD</th><th>N</th><th>Mean</th><th>SD</th><th>P</th></tr><tr><td>Maternal Dose (mg) on Admission #</td><td>136</td><td>131.3</td><td>69.9</td><td>16</td><td>18.6</td><td>14.3</td><td>-----</td></tr><tr><td>Maternal Age in Years</td><td>135</td><td>25.4</td><td>4.0</td><td>16</td><td>24.4</td><td>3.5</td><td>0.30</td></tr><tr><td>Gravidity with Current Pregnancy</td><td>135</td><td>3.2</td><td>2.4</td><td>16</td><td>2.8</td><td>1.8</td><td>0.44</td></tr><tr><td>Parity Prior to Delivery</td><td>134</td><td>2.5</td><td>0.99</td><td>16</td><td>1.8</td><td>0.98</td><td>0.15</td></tr><tr><td>GA When Prenatal Care Started in Weeks</td><td>113</td><td>13.5</td><td>6.9</td><td>10</td><td>14.2</td><td>9.2</td><td>0.79</td></tr><tr><td>Number of Prenatal Visits Attended</td><td>6</td><td>7.2</td><td>4.1</td><td>1</td><td>13</td><td></td><td>0.24</td></tr><tr><td>Reported Use of Tobacco:</td><td>131 (97%)</td><td></td><td></td><td>15(93.8%)</td><td></td><td></td><td>0.76</td></tr><tr><td>None</td><td>22 (16.8%)</td><td></td><td></td><td>3 (20.0%)</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>0–1/2 PPD</td><td>47 (35.9%)</td><td></td><td></td><td>6 (40.0%)</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>1/2 PPD-1 PPD</td><td>38 (29.0%)</td><td></td><td></td><td>4 (26.7%)</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>>1 PPD</td><td>24 (18.3%)</td><td></td><td></td><td>2 (13.3%)</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Reported Use of Alcohol</td><td>10 (8.3%)</td><td></td><td></td><td>1 (9.1%)</td><td></td><td></td><td>0.89</td></tr><tr><td>Use of SSRIs</td><td>13 (10.1%)</td><td></td><td></td><td>1 (8.3%)</td><td></td><td></td><td>0.67</td></tr><tr><td>Use of Benzodiazepines (prescribed or illicit)</td><td>21 (16.2%)</td><td></td><td></td><td>2 (16.7%)</td><td></td><td></td><td>0.76</td></tr><tr><td>Use of Marijuana</td><td>50 (42.7%)</td><td></td><td></td><td>2 (18.2%)</td><td></td><td></td><td>0.05</td></tr><tr><td>Use of Other Opioids</td><td>128 (94%)</td><td></td><td></td><td>14 (93%)</td><td></td><td></td><td>0.31</td></tr></table>
Intervention		Buprenorphine: maternal dose on admission 18,6 ± 14,3 mg/j
Comparateur		Methadone: maternal dose on admission 131,3 ± 69,9 mg/j
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Maternal measures: Maternal age, gravidity, parity, gestational age when prenatal care was initiated, number of prenatal visits, form of maintenance treatment (MMT or BMT) and dose, number of cigarettes smoked during pregnancy (none, 0-½ pack per day [PPD], ½ PPD-1 PPD and >1PPD) and self reports of alcohol consumed while pregnant. Subsequent antepartal and intrapartal assessments of maternal drug exposures (prescribed and illicit) and urine drug screen results for benzodiazepines, cannabinoids and other opioids Neonatal measures: Neonatal date of birth, gender, type of feeding (breast milk, formula, or both), gestational age at the time of birth, birth weight, head circumference, size for gestational age, neonatal length of stay, NAS
	Secondaires	N.D.
Milieu de dispensation des soins		Community hospital
Durée du suivi		Pregnancy up to delivery
Analyses statistiques	Puissance	Adequate power to examine the influence of maternal lifestyle and infant feeding method was afforded in the methadone group, which was examined separately using multiple linear regression statistics.
	Type	N.D.
	Test	The data analysis was generated using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS™) version 19. Significance was set at $p < 0.05$.
Conclusion générale des auteurs		The main findings of this retrospective study suggest that maternal methadone dose was associated with neonatal LOS. Infant feeding method was negatively related to LOS, suggesting that breastfeeding may be protective for neonates withdrawing from opioids. Further research is needed to determine differences in NAS between neonates whose initial exposure to opioid replacement therapy occurred at different gestational ages and with different durations of exposure. Longitudinal studies of the neonates with in-utero exposure are necessary to identify potential long term effects on neurological development.
Financement de l'étude		Dr. Paul is supported by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health (NICHD) through an institutional training grant (National Research Service Award T32HD055163).
Déclaration des conflits d'intérêts		N.D.
Approbation éthique		Institutional Review Board approval was obtained from Eastern Maine Medical Center (EMMC), Bangor, Maine and the University of Maine, Orono, Maine.
Qualité méthodologique		ASPC: Moyenne

Tableau E-59 Caractéristiques de Proctor *et al.*, 2014

Auteur, année		**Proctor *et al.*, 2014**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*A naturalistic comparison of the effectiveness of methadone and two sublingual formulations of buprenorphine on maintenance treatment outcomes: Findings from a retrospective multisite study*
Objectif		o compare the effectiveness of the 3 most commonly prescribed maintenance medications in the United States indicated for the treatment ofopioid dependence in reducing illicit drug use and retaining patients in treatment.
Devis et méthode		Retrospective cohort study
Population	Nombre sujets inclus	n = 3233 Buprenorphine (Subuxone) n = 102 Buprenorphine (Subutex) n = 393 Methadone n = 2738
	Critères inclusion	[…] only those patients who attended a program that offered both methadone and buprenorphine as available medication options were included […]
	Critères exclusion	The primary reason for study exclusion was missing or incomplete demographic data. […] patients who attended a treatment program that offered only methadone were excluded from the final data set
	Caractéristiques sujets inclus	Table 1 *Patient Demographic and Clinical Characteristics at Study Intake, Stratified by Medication Type*

Variable	Medication, % (*n*) Methadone (*N* = 2,738)	Subutex (*N* = 393)	Suboxone (*N* = 102)
Age, *M* (*SD*) (years)*	33.1 (9.48)	31.6 (9.33)	31.8 (8.47)
18–24	19.8 (543)	19.6 (77)	26.5 (27)
25–34	46.7 (1,279)	52.9 (208)	44.1 (45)
35–44	21.0 (576)	18.1 (71)	18.6 (19)
45+	12.4 (340)	9.4 (37)	10.8 (11)
Gender			
Male	55.9 (1,530)	57.8 (227)	50.0 (51)
Female	44.1 (1,208)	42.2 (166)	50.0 (51)
Ethnicity			
White	91.4 (2,503)	91.1 (358)	95.1 (97)
Hispanic	4.1 (112)	1.8 (7)	1.0 (1)
African American	2.3 (62)	4.1 (16)	1.0 (1)
American Indian	0.8 (21)	0.8 (3)	0.0
Asian American	0.2 (6)	0.5 (2)	0.0
Other	1.2 (34)	1.8 (7)	2.9 (3)
Marital status			
Single	51.8 (1,418)	54.2 (213)	47.1 (48)
Married/significant other	29.6 (810)	28.5 (112)	39.2 (40)
Separated	8.1 (222)	6.9 (27)	4.9 (5)
Divorced	9.2 (252)	9.7 (38)	8.8 (9)
Widowed	1.3 (36)	0.8 (3)	0.0
Employment status			
Unemployed	44.7 (1,224)	47.1 (185)	34.4 (35)
Employed	45.2 (1,237)	46.1 (181)	57.8 (59)
Disabled	5.8 (158)	3.6 (14)	3.9 (4)
Student	2.9 (79)	1.3 (5)	2.9 (3)
Other	1.4 (40)	2.0 (8)	1.0 (1)
Payment plan			
Self-pay***	82.6 (2,261)	84.0 (330)	69.6 (71)
Government	6.2 (171)	8.4 (33)	22.6 (23)
Private insurance	3.7 (100)	0.0	2.9 (3)
Other	7.5 (206)	7.6 (30)	4.9 (5)
Intake UDS+			
Alcohol	0.5 (15)	0.5 (2)	0.0
Amphetamines	11.8 (323)	9.7 (38)	6.9 (7)
Barbiturates	1.8 (48)	2.3 (9)	0.0
Benzodiazepines*	33.2 (909)	27.5 (108)	23.6 (24)
Cannabinoids**	31.0 (850)	38.2 (150)	26.6 (27)
Cocaine	10.7 (293)	12.0 (47)	3.9 (4)

Note. UDS+ = positive urinalysis drug screen finding. Differences between patient groups were tested using χ^2 tests for categorical variables and analysis of variance for continuous variables.
*$p < .05$. **$p < .01$. ***$p < .001$.

Auteur, année		**Proctor *et al*., 2014**
Intervention		Sublingual buprenorphine (Subuxone) : 9,75 ± 4,04 mg/day Sublingual buprenorphine (Subutex) : 12,21 ± 5,31 mg/day
Comparateur		Oral methadone : 64,64 ± 25,58 mg/day
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Retention in treatment Urinalysis drug screen (UDS) Length of stay (LOS)
	Secondaires	N.D.
Milieu de dispensation des soins		[…] 34 treatment facilities located throughout the United States. (e.g., California, Oregon, Virginia, Louisiana, West Virginia, North Carolina, Kansas) during the aforementioned observational period.
Durée du suivi		6 months or until treatment discharge
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.
	Test	A Pearson's chi-square test of independence was conducted to explore the relationships involving the three medication groups (i.e., methadone, Subutex, and Suboxone) with the two composite outcome variables indicative of treatment response at 6 months (i.e., UDS⩽ findings for opioids and UDS⩽ findings for nonopioid substances) to ascertain whether particular medication groups were more strongly associated with UDS⩽ findings at the 6-month follow-up. Patient retention in treatment was the third outcome variable of interest, evaluated by medication group using two models. Thus, a two-way mixed effects ANCOVA was performed to test the hypothesis that the methadone group would be more effective than the two buprenorphine groups in retaining patients in treatment after controlling for relevant covariates. The covariates included baseline UDS⩽ findings for nonopioid substances and relevant demographic characteristics shown to impact maintenance treatment retention. Separate hierarchical binary logistic regression models were fitted to the data to test the hypothesis regarding whether patient retention in maintenance treatment could be predicted at 6 months by medication group after adjustment for relevant covariates. Thus, three logistic regressions were conducted to compare patient retention across the various medication group comparisons (i.e., methadone vs. Subutex, methadone vs. Suboxone, and Subutex vs. Suboxone) after controlling for age, gender, ethnicity, marital status, employment status, payment method, and UDS⩽ findings for nonopioid substances at baseline. The dependent variable for the logistic regressions was a binary variable coded as 1 if the patient was still enrolled in treatment at the a priori follow-up interval, and 0 if prematurely discharged because of various reasons (i.e., administrative, financial, or medical) or against medical advice prior to 6 months; this provided for a dichotomous measure of treatment retention. Goodness-of-fit statistics were examined to assess the fit of each respective logistic model against actual outcome (i.e., whether patients were classified as treatment successes at 6 months). Two descriptive measures of goodness-of-fit (i.e., R2 indices defined by Cox & Snell and Nagelkerke) were utilized to determine whether the various models fit to the data well.
Conclusion générale des auteurs		Comparable rates of illicit drug use at 6 months may be expected irrespective of maintenance medication, while increased retention may be expected for patients maintained on methadone relative to those maintained on Suboxone or Subutex.
Financement de l'étude		This project was supported in part by CRC Health Group, Inc. The funding source was not involved in the study design, analysis, interpretation, or writing of the article.
Déclaration des conflits d'intérêts		One of the authors (P.L.H.) is the Chief Clinical Officer at CRC Health Group, Inc. None of the authors have any additional real or potential conflicts of interest, including financial, personal, or other relationships with organizations or pharmaceutical/biomedical companies that may inappropriately influence the research and interpretation of the findings.
Approbation éthique		Release of the de-identified data set was approved by the CRC Health Group, Inc. Institutional Review Board for use in secondary analyses.
Qualité méthodologique		ASPC: Faible

Tableau E-60 Caractéristiques de Schottenfeld *et al.,* 1997

Auteur, année		**Schottenfeld *et al.*, 1997**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Buprenorphine vs methadone maintenance treatment for concurrent opioid dependence and cocaine abuse*
Objectif		To evaluate buprenorphine as an alternative to methadone maintenance for patients with concurrent opioid dependence and cocaine dependence or abuse.
Devis et méthode		ECRA double-blind
Population	Nombre sujets inclus	n = 116 Buprenorphine high dose n = 29 Buprenorphine low dose n = 29 Methadone high dose n = 28 Methadone low dose n = 30
	Critères inclusion	Subjects were eligible for the study if they met Food and Drug Administration criteria for methadone maintenance, had a urine toxicology test that was positive for opioids, and met DSM-III-R criteria for both opioid dependence and cocaine dependence or abuse. A naloxone challenge test (intramuscular injection of 0.8 mg of naloxone) was used to verify current physiologic opioid dependence in subjects with no history of methadone maintenance (n=63).
	Critères exclusion	Exclusion criteria were as follows: (1) current alcohol or sedative dependence, (2) current psychosis or suicide risk, (3) inability to read or understand rating forms and symptom checklists, and (4) pregnancy.
	Caractéristiques sujets inclus	**Table 1. Baseline Characteristics of Sample*** Treatment Group Variable / Methadone, 65 mg (n=28) / Buprenorphine, 12 mg (n=29) / Methadone, 20 mg (n=30) / Buprenorphine, 4 mg (n=29) Age, y: 32.6 (5.3) / 32.6 (4.8) / 31.6 (5.6) / 33.7 (6.6) Sex, M: 16 (57) / 20 (69) / 21 (72) / 23 (77) Race, W: 21 (75) / 23 (79) / 23 (79) / 23 (77) Employed: 21 (75) / 23 (82) / 17 (57) / 21 (72) Education, y: 12.0 (1.8) / 11.82 (1.2) / 11.67 (1.6) / 12.1 (1.5) Years of heroin use: 7.1 (6.3) / 9.5 (7.2) / 6.8 (6.8) / 6.1 (6.6) Days of heroin use/last 30 d: 29.32 (2.9) / 28.18 (6.2) / 29.9 (0.4) / 28.41 (4.5) Years of cocaine use: 3.83 (5.3) / 4.96 (4.9) / 5.5 (5.6) / 3.63 (5.0) Days of cocaine use/last 30 d: 9.29 (11.4) / 9.82 (10.2) / 6.67 (9.4) / 8.72 (10.1) Baseline cocaine-positive urine toxicology test†: 20 (71) / 17 (59) / 17 (59) / 20 (67) Lifetime depression‡: 4 (14.8) / 4 (14.8) / 2 (6.7) / 4 (14.8) Antisocial personality disorder‡: 6 (22.2) / 5 (20.0) / 8 (26.7) / 8 (30.7) *Values expressed as mean (SD), except for sex, race, employment, baseline cocaine-positive urine toxicology test, lifetime depression, and antisocial personality disorder for which the number (percentage) of subjects is given. There were no statistically significant differences among the 4 treatment groups on any of the variables. †All subjects had baseline opioid-positive urine toxicology tests. ‡Data regarding lifetime depression and antisocial personality disorders were available for 111 and 109 subjects, respectively.
Intervention		Sublingual buprenorphine: high dose 12 mg/daily or low dose 4 mg/daily Induction for the 12-mg buprenorphine group, 4 mg daily during the first week and 8 mg daily during the second week; for the 4-mg buprenorphine group, 1 mg daily during the first week and 2 mg daily during the second week. All subjects reached their full maintenance dose at the beginning of week 3
Comparateur		Oral methadone: high dose 65 mg/daily or low dose 20 mg/daily Induction for the 65 mg of methadone: 35 mg of methadone daily during the first week and 50 mg daily during the second week and for the 20-mg methadone group, 20 mg daily, beginning the first week of the study. All subjects reached their full maintenance dose at the beginning of week 3
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Retention in treatment
	Secondaires	Illicit opioid and cocaine use as determined by urine toxicology testing and self-report (Weekly Drug Use Inventory and the Opiate Withdrawal Symptom Checklist)
Milieu de dispensation des soins		N.D.
Durée du suivi		24-week clinical trial
Analyses	Puissance	N.D.

Auteur, année		**Schottenfeld *et al.*, 1997**
statistiques	Type	N.D.
	Test	Analysis by x2 and analysis of variance were used to compare groups with regard to baseline characteristics. Differences in retention were analyzed using the Kaplan-Meier product-limit method and the generalized Wilcoxon test. The x2 test was used to analyze maintenance treatment effects on the proportion of subjects who achieved 3 or more consecutive weeks of abstinence in each treatment. Random regression models were chosen for the principal analysis of medication effects on repeated urine toxicology results and self-report data with regard to drug use and opioid withdrawal symptoms. To evaluate pairwise differences among the 4 maintenance treatments, we used a modified Bonferroni method to adjust the significance level for the 5 planned comparisons. To develop a continuous outcome measure with regard to the urine toxicology results, the results of urine toxicology testing were aggregated into 8 successive 3-week periods. The baseline value and the proportion of tests that were positive for illicit opioids or cocaine during each successive 3-week period were then calculated for each subject and used in the random regression model.
Conclusion générale des auteurs		The results support the superiority of higher daily buprenorphine and methadone maintenance doses vs lower doses for reducing illicit opioid use, but the results do not support the superiority of buprenorphine compared with methadone for reducing cocaine use.
Financement de l'étude		This research was supported by grants K02-DA0112, R18-DA06190, and R01-DA06266 from the National Institute on Drug Abuse
Déclaration des conflits d'intérêts		N.D.
Approbation éthique		The study protocol was approved by the Human Investigations Committee of Yale University School of Medicine.
Qualité méthodologique		ASPC: Moyenne

Tableau E-61 Caractéristiques de Soyka *et al.*, 2008b

Auteur, année		**Soyka *et al.*, 2008b**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Retention rate and substance use in methadone and buprenorphine maintenance therapy and predictors of outcome: Results from a randomized study*
Objectif		The major aims were to compare the efficacy of Bup and Meth in a flexible-dose regimen and identify possible predictors of outcome.
Devis et méthode		ECRA ouvert
Population	Nombre sujets inclus	n = 140 Buprenorphine n = 64 Methadone n = 76
	Critères inclusion	Inclusion criteria were opioid dependence, a history of heroine abuse and minimum age of 18 yr.
	Critères exclusion	Exclusion criteria were acute psychosis and any regular substitution treatment or any regular psychosocial treatment in the month prior to treatment.
	Caractéristiques sujets inclus	**Table 1.** Baseline characteristics of all randomized patients ($n = 140$)
Intervention		Sublingual buprenorphine : 9 to 12 mg/day subl
Comparateur		Oral methadone : 44 to 50 mg/day p.o.

	Treatment group		
	Buprenorphine ($n = 64$)	Methadone ($n = 76$)	p
Age (yr), mean (S.D.)	31.2 (8.6)	27.9 (9.6)	0.03*
Sex (%)			0.56
Male	42 (66)	50 (66)	
Female	22 (34)	26 (34)	
Living situation (%)			0.34
Alone	10 (16)	9 (12)	
With parent(s)	6 (9)	10 (13)	
With partner	28 (44)	16 (21)	
Employment status (%)			0.83
Unemployed	31 (48)	31 (41)	
Employed	16 (25)	9 (12)	
Education (%)			0.63
None	2 (3)	7 (9)	
Junior high school	36 (56)	40 (53)	
High school	3 (5)	4 (5)	
Psychiatric comorbidities, mean (S.D.)			0.53
Affective disorders	8 (13)	4 (5)	
Personality disorders	2 (3)	6 (8)	
Anxiety disorders	2 (3)	2 (3)	
Others	4 (6)	0 (0)	
EuropASI composite scores, mean (S.D.)			
Medical status	0.56 (0.21)	0.65 (0.22)	0.91
Employment status	0.09 (0.16)	0.06 (0.14)	0.52
Drug status	0.91 (0.30)	0.85 (0.32)	0.28
Psychiatric status	0.12 (0.14)	0.13 (0.18)	0.09
Suicide attempts (%) (no. of patients who answered yes)	13 (20)	17 (22)	0.47
Age at start of continuous opioid use (yr) mean (S.D.)	16.5 (11.3)	16.2 (9.4)	0.87
Length of continuous opioid use (yr), mean (S.D.)	16.2 (12.4)	13.2 (10.0)	0.13
Frequency of psychoactive substance use during the last 6 months, mean (S.D.)	275.9 (202.6)	303.9 (182.8)	0.40
Frequency of opioid use during the last 6 months, mean (S.D.)	81.3 (77.1)	73.9 (73.8)	0.56
Chronic hepatitis C (%)	14 (22)	30 (39)	0.03*

* $p < 0.05$.

Auteur, année		**Soyka *et al.*, 2008b**
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Retention rate Consumption of drugs (urine analyses) Withdrawal symptoms (OSW) Side-effects Severity profile (EuropASI)
	Secondaires	N.D.
Milieu de dispensation des soins		[…] six outpatient clinics in Bavaria […]
Durée du suivi		26 weeks
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.
	Test	Statistical analyses were performed using SPSS statistical software, version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), and included both descriptive statistics and inference statistical procedures. Treatment group differences were evaluated using analysis of variance (one-way ANOVA) or t test for continuous variables and x2 test for categorical variables. For treatment time effects, data were analysed with a two-factor repeated-measures ANOVA. A Kaplan–Meier survival analysis (log-rank test) was used to evaluate treatment retention. Binary logistic regression analyses (forward stepwise) were used to determine prediction variables for drop-out from treatment. Correlations were measured by nonparametric correlations (Spearman's r). The two-tailed level of significance was $p<0.05$.
Conclusion générale des auteurs		The non-significant differences in retention rate, withdrawal symptoms and side-effects indicate that Meth and Bup are equally effective as substitution drugs. In conclusion, our randomized trial gives further evidence that substitution treatment is a safe and effective treatment in opioid dependence.
Financement de l'étude		This study was supported by the German Federal Ministry of Research and Technology (BMBF No. 01EB0440-0441/01EB0142) as part of the Addiction Research Network 'ASAT'.
Déclaration des conflits d'intérêts		Professor Soyka has worked as a consultant for Sanofi and Essex Pharma, Forrest Laboratories, and Alkermes Inc.
Approbation éthique		The study protocol and informed consent was approved by the ethics commission of the University of Munich.
Qualité méthodologique		ASPC: Moyenne

Tableau E-62 Caractéristiques de Strain *et al.*, 1994a

Auteur, année		**Strain *et al.*, 1994a**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Buprenorphine versus methadone in the treatment of opioid-dependent cocaine users*
Objectif		[…] to compare the relative efficacy of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependent patients with concurrent cocaine use, using a clinically-guided flexible dosing procedure.
Devis et méthode		ECRA double blind, double dummy

Auteur, année		**Strain *et al.*, 1994a**
Population	Nombre sujets inclus	n = 51 Buprenorphine n = 24 Methadone n = 27
	Critères inclusion	[…] at least 1 year of intravenous opioid dependence, and provided two urine samples positive for opioids prior to admission. In addition, all patients either reported cocaine use in the 30 days prior to admission, or had a cocaine positive urine at the time of application to treatment. Thus, subjects could have no prior methadone treatment episode lasting longer than 21 days, and no prior history of treatment for opioid dependence with buprenorphine.
	Critères exclusion	Patients were excluded if they showed evidence of chronic medical illnesses or a history of a major mental illness (e.g., schizophrenia, bipolar disorder) and females were required to provide a negative pregnancy test. Participants with a methadone-positive urine prior to admission were excluded, to avoid enrolling patients with illicit methadone use.
	Caractéristiques sujets inclus	**Table 1.** Demographics of patients assigned to buprenorphine or methadone (n=51) |		Buprenorphine (n=24)	Methadone (n=27)	P | | --- | --- | --- | --- | --- | | Gender | % Male | 79 | 63 | ns | | Race | % White | 42 | 44 | ns | | Marital status | % Married | 4 | 19 | ns | | Employment | % Employed | 17 | 22 | ns | | Legal status | % Legally Free | 79 | 70 | ns | | Education | Mean years (SD) | 11.1(2.4) | 10.9(2.2) | ns | | Age | Mean years (SD) | 33.9(6.0) | 32.6(5.9) | ns | | Prior drug treatments | Mean number (SD) | 0.8(0.9) | 1.1(1.4) | ns | | Other drug use[a] | Alcohol | 71 | 41 | 0.03 | | | Cannabis | 25 | 22 | ns | | | Sedatives-Hypnotics | 8 | 4 | ns | [a] Percent reporting use in the 30 days prior to admission.
Intervention		Sublingual buprenorphine : stabilization dose was 8 mg/j subl.(flexible dosing until 16 weeks, up to 16 mg/day subl.) During the first 4 days of treatment (induction) subjects received daily doses of 2, 4, 6, 8 mg buprenorphine.
Comparateur		Oral methadone : stabilization dose was 50 mg/j p.o. (flexible dosing until 16 weeks, up to 90 mg/day p.o.) During the first 4 days of treatment (induction) subjects received daily doses of 20, 30, 40, 50 mg methadone
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Treatment retention and compliance Urine testing
	Secondaires	N.D.
Milieu de dispensation des soins		a short-term opioid treatment research clinic operated by the Johns Hopkins Behavioral Pharmacology Research Unit (BPRU).
Durée du suivi		26 weeks (16 weeks induction/maintenance and 10 weeks detoxification)
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.
	Test	Treatment retention and compliance. Days in treatment, percentage of days attended and amount of counseling contact were analyze with Student's t-test Treatment survival curves were compared using the Eee-Desu statistic. Urine results. Two different approaches were used to analyze urine results. Student's t-test was used for between-group comparisons for each drug-class analysis. These urine results were used to examine time-course effects; data were analyzed with a two-factor (group assignment by time) repeated measures analysis of variance.
Conclusion générale des auteurs		In summary, this study showed that buprenorphine did not selectively attenuate cocaine use in patients selected for combined use of opiates and cocaine, but did provide further evidence for the similar effectiveness of buprenorphine compared to methadone in the outpatient treatment of opioid dependence.
Financement de l'étude		This work was supported by USPHS grants R18 DA 06120, R18 DA 06165, K20 DA 00166, and K05 DA 00050.

Auteur, année	**Strain *et al.*, 1994a**
Déclaration des conflits d'intérêts	N.D.
Approbation éthique	The study was approved by the local Institutional Review Board, and written informed consent was obtained prior to study admission.
Qualité méthodologique	ASPC: Moyenne

Tableau E-63 Caractéristiques de Strain *et al.*, 1994b

Auteur, année		**Strain *et al.*, 1994b**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence*
Objectif		This study compared the efficacy of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence
Devis et méthode		ECRA double blind, double dummy
Population	Nombre sujets inclus	n = 164 Buprenorphine n = 84 Methadone n = 80
	Critères inclusion	[…] at least 1 year of intravenous opioid dependence, provided two opioid positive urine samples before, and showed no evidence of chronic medical illness or a history of major mental illness (e.g. schizophrenia, bipolar disorder); women provided a negative pregnancy test. In addition, the study sought to enroll patients who had little prior experience with methadone or buprenorphine in order to minimize expectancy effects based on prior treatment exposure.
	Critères exclusion	Thus, subjects could have had no prior methadone treatment episode lasting longer than 21 days, and no prior history of buprenorphine treatment for opioid dependence.
	Caractéristiques sujets inclus	**TABLE 1. Demographic Characteristics of 164 Opioid-Dependent Patients Assigned to Buprenorphine or Methadone Treatment**

Item	Buprenorphine (N=84)		Methadone (N=80)	
	N	%	*N*	%
Male	57	68	59	74
White	41	49	39	49
Married	17	20	15	19
Currently employed	28	33	30	38
Without legal problems	51	61	41	51
Other drug use in 30 days before admission				
Cocaine	54	64	55	69
Alcohol	52	62	43	54
Sedatives-hypnotics	10	12	9	11
	Mean	*SD*	*Mean*	*SD*
Education (years)	10.8	1.9	11.1	1.8
Age (years)	32.2	5.5	32.8	6.1
Lifetime opioid use (months)	30.5	33.1	30.4	30.0
Number of prior drug treatments	0.9	1.4	0.7	1.0

Intervention	Sublingual buprenorphine :

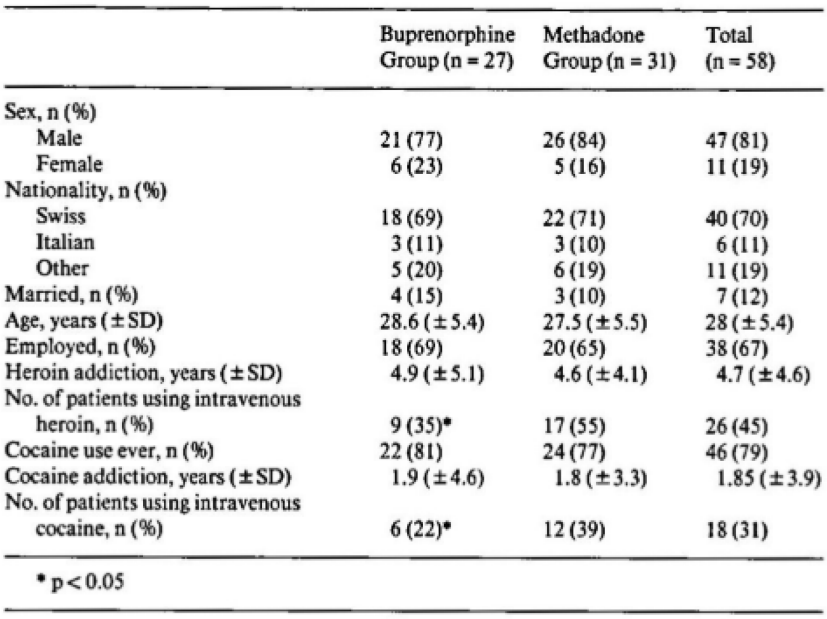
Auteur, année		**Strain *et al.*, 1994b**
		Induction in 4 days : 2, 4, 6 ou 8 mg/day with max to 16 mg/day subl. Maintenance : average dosage : 8,9 mg/day subl.
Comparateur		Oral methadone : Induction in 4 days: 20, 30, 40 ou 50 mg/day p.o. Maintenance : average dosage : 54 mg/day p.o.with max to 90 mg/day p.o.
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Treatment retention and compliance Urine testing
	Secondaires	N.D.
Milieu de dispensation des soins		a short-term opioid treatment research clinic operated by the Johns Hopkins Behavioral Pharmacology Research Unit (BPRU).
Durée du suivi		26 weeks (16 weeks induction/maintenance and 10 weeks detoxification)
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.
	Test	Treatment survival curves were compared by using the Lee-Desu statistic. Number of days in treatment, percentage of days attended, and amount of counseling received were analyzed with student's t test. Student's t test was used for between-group comparisons in each of the urine analyses. Test of proportions (attendance and urine results) were analyzed after an arc sine transformation was performed to clarify meaningful differences for observations at the extremes of the distribution. The efficacy of the first dose increase was determined by comparing, with two factor, repeated-measures analysis of variance, the percent of opioid- and cocaine-positive urine samples for the three samples collected before and the six samples collected after the increase.
Conclusion générale des auteurs		The results of this study provide further support for the utility of buprenorphine as a new medication in the treatment of opioid dependence and demonstrate efficacy equivalent to that of methadone when used during a clinical guided flexible dosing procedure.
Financement de l'étude		Supported by grants DA-06120 and DA-06165 from the National Institute on Drug abuse
Déclaration des conflits d'intérêts		N.D.
Approbation éthique		The study was approved by the local Institutional Review Board, and written informed consent was obtained from the subjects before study admission.
Qualité méthodologique		ASPC: Moyenne

Tableau E-64 Caractéristiques de Strain *et al.*, 1996

Auteur, année		**Strain *et al.*, 1996 (extension study from Strain *et al.*, 1994b**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Buprenorphine versus methadone in the treatment of opioid dependence: Self-reports, urinalysis, and addiction severity index*
Objectif		This report presents results of assessments conducted on the subpopulation of patients who remained in treatment through the end of the maintenance phase of the study (the 16-week flexible dosing period). These assessments include measures of self-reported drug use, dose adequacy, withdrawal symptoms, and results from the ASI, as well as urine testing.

Auteur, année		**Strain *et al.*, 1996 (extension study from Strain *et al.*, 1994b**
Devis et méthode		ECRA double-blind
Population	Nombre sujets inclus	n = 86 Buprenorphine n = 43 Methadone n = 43
	Critères inclusion	Eligibility criteria for study participation were as follows: age between 18 and 50 years, a history of at least 1 year of intravenous opioid dependence (including documentation of previous treatment for opioid dependence or legal involvement secondary to opioid use, two preadmission urine samples positive for opioids, and a physical examination consistent with acute and chronic needle use), a diagnosis of opioid dependence on the basis of the Structured Clinical Interview for DSM-III-R, no chronic medical illnesses, absence of major mental illness, and a negative pregnancy test for women. The study sought to enroll patients who had little prior experience with methadone or buprenorphine in order to minimize expectancy effects on the basis of prior treatment experiences, so participants could have no prior methadone treatment episode that lasted longer than 21 days and no prior history of buprenorphine treatment for opioid dependence.
	Critères exclusion	N.D.
	Caractéristiques sujets inclus	N.D.
Intervention		Sublingual buprenorphine : average dose = 9,0 mg/day sublingually, 16-week flexible dosing period During the first 4 days of treatment (induction), subjects received daily doses of 2, 4, 6, and 8 mg of buprenorphine
Comparateur		Oral methadone : average dose = 54 mg/day orally, 16-week flexible dosing period During the first 4 days of treatment (induction), subjects received daily doses of 20, 30, 40, and 50 mg of methadone
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Self-reported drug use Urine testing.
	Secondaires	N.D.
Milieu de dispensation des soins		[…] outpatient treatment of opioid dependence.
Durée du suivi		16-week maintenance
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.
	Test	Urine results. A Student's t-test was used for between group comparisons for each drug class. Urine results were analyzed with two-factor (group assignment by time) repeated-measures analyses of variance for each of the urine test result categories. Self-reports. Results from the three weekly data questionnaires were analyzed with two-factor (group assignment by time) repeated-measures analyses of variance. ASI results from weeks 0, 6, and 16 were analyzed with two-factor repeated-measures analyses of variance; The seven composite scores from the ASI and 55 individual items selected as being clinically pertinent to drug abuse treatment were analyzed with two-factor repeated-measures analyses of variance.
Conclusion générale des auteurs		Thus, buprenorphine appears to be a useful and efficacious alternative to methadone in the treatment of opioid dependence, and both buprenorphine treatment and methadone treatment are associated with rapid and substantial improvements on a broad array of psychosocial and behavioral dimensions, as well as approximately 90% reductions in drug use.
Financement de l'étude		This work was supported by USPHS grants RI8 DA06120, RI8 DA06165, K05 DA00050, and K20 DA00166.
Déclaration des conflits d'intérêts		N.D.
Approbation éthique		The study was approved by the appropriate Institutional Review Board, and informed consent was obtained at the time of admission to the study.
Qualité méthodologique		ASPC: Moyenne

Tableau E-65 Caractéristiques de Uehlinger *et al.*, 1998

Auteur, année		**Uehlinger *et al.*, 1998**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence*
Objectif		[…] to compare the efficacy and safety of buprenorphine and methadone in decreasing illicit opioid use in patients who meet the DSM-III-R criteria for opioid dependence. […] to determine the optimal dosage regimen for the use of buprenorphine in order to achieve the desired results.
Devis et méthode		ECRA double-blind
Population	Nombre sujets inclus	n = 58 Buprenorphine n = 27 Methadone n = 31
	Critères inclusion	Patients were required to have a current diagnosis of opioid dependence with evidence of daily use during the past month. Males or females, aged 18 or over were included in the study if they gave methadone-negative urine samples, were mentally competent to give informed consent and were permanently resident within commuting distance to the clinic. Females had to be non-pregnant and non-nursing.
	Critères exclusion	Patients were excluded if they had acute hepatitis or any other acute medical condition that would make study participation medically hazardous, including unstable cardiovascular or liver disease, active tuberculosis, unstable diabetes or AIDS. also excluded were those diagnosed with dependence on alcohol or sedative-hypnotics, or those using aldehyde dehydrogenase inhibitors, anticonvulsants or neuroleptics on a daily basis. Patients not expected to remain available to attend the clinic for the study duration, such as those with criminal charges, were also excluded along with those who had been enrolled in a methadone maintenance programme within the previous 30 days, or those who had participated in any previous buprenorphine trials. Women of childbearing age refusing to use contraception were also excluded from the study. Any intercurrent illness, medical complication or pregnancy also led to exclusion from the study.
	Caractéristiques sujets inclus	
Intervention		Sublingual buprenorphine : 4 mg/j (jour 1 à 3), 4 ou 8 mg/j (jours 4 à 7), 4, 8 ou 12 mg/j

	Buprenorphine Group (n = 27)	Methadone Group (n = 31)	Total (n = 58)
Sex, n (%)			
Male	21 (77)	26 (84)	47 (81)
Female	6 (23)	5 (16)	11 (19)
Nationality, n (%)			
Swiss	18 (69)	22 (71)	40 (70)
Italian	3 (11)	3 (10)	6 (11)
Other	5 (20)	6 (19)	11 (19)
Married, n (%)	4 (15)	3 (10)	7 (12)
Age, years (± SD)	28.6 (± 5.4)	27.5 (± 5.5)	28 (± 5.4)
Employed, n (%)	18 (69)	20 (65)	38 (67)
Heroin addiction, years (± SD)	4.9 (± 5.1)	4.6 (± 4.1)	4.7 (± 4.6)
No. of patients using intravenous heroin, n (%)	9 (35)*	17 (55)	26 (45)
Cocaine use ever, n (%)	22 (81)	24 (77)	46 (79)
Cocaine addiction, years (± SD)	1.9 (± 4.6)	1.8 (± 3.3)	1.85 (± 3.9)
No. of patients using intravenous cocaine, n (%)	6 (22)*	12 (39)	18 (31)

* $p < 0.05$

Auteur, année		**Uehlinger *et al.*, 1998**
		(jours 8 à 14) Maintenance : Dose moyenne : 4, 8, 12 ou 16 mg/j subl. (jours 15 à 21 et jours 22 à 42)
Comparateur		Oral methadone : 30 mg/j (jour 1 à 3), 30 ou 60 mg/j (jours 4 à 7), 30, 60 ou 90 mg/j (jours 8 à 14) Maintenance : Dose moyenne : 30, 60, 90 ou 120 mg/j p.o. (jours 15 à 21 et jours 22 à 42)
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Urinalysis Retention in treatment Craving scales Withdrawal symptoms
	Secondaires	N.D.
Milieu de dispensation des soins		Clinic
Durée du suivi		6-week treatment
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.
	Test	N.D.
Conclusion générale des auteurs		This study demonstrates that buprenorphine therapy offers clinicians another treatment option for opioid dependence, particularly since buprenorphine maintenance therapy also remains well regarded among both patients and clinicians
Financement de l'étude		N.D.
Déclaration des conflits d'intérêts		N.D.
Approbation éthique		N.D.
Qualité méthodologique		ASPC: Faible

Tableau E-66 Caractéristiques de Welle-Strand *et al.*, 2013

Auteur, année		**Welle-Strand *et al.*, 2013**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Neonatal outcomes following in utero exposure to methadone or buprenorphine: A national cohort study of opioid-agonist treatment of pregnant women in Norway from 1996 to 2009*
Objectif		[…] to compare the neonatal outcomes following prenatal exposure to either methadone or buprenorphine.
Devis et méthode		Prospective cohort study
Population	Nombre sujets inclus	Neonatal n = 139 Buprenorphine/naloxone n = 49 Methadone n = 90
	Critères inclusion	The inclusion criteria were: age above 25 years, at least five years of opioid dependence, and that the patient had previously tried non-medication drug abstinence-oriented treatment. We chose to include only the first child the women delivered during her OMT in our analyses, in order to avoid dependence in the data created by the inclusion of siblings
	Critères exclusion	N.D.
	Caractéristiques sujets inclus	**Table 2** Characteristics of pregnant women in opioid maintenance treatment (OMT) in Norway 1996–2009. A comparison between women receiving methadone (MMT) or buprenorphine (BMT) maintenance treatment. $n = 139$.

	Methadone ($n = 90$)	Buprenorphine ($n = 49$)	p
Background characteristics			
Age, years, mean ± SD	32.1 ± 4.7	31.1 ± 4.8	ns
Education, years, mean ± SD[a]	10.8 ± 2.0	11.3 ± 1.8	ns
Opioid dependency prior to OMT, years, median	8	7	<0.05
Parity, median	2	2	ns
Having a partner, %	83	84	ns
Partner in OMT, %	44	56	ns
Current pregnancy unplanned, %	81	74	ns
Current pregnancy confirmed in pregnancy week, median	7	6	ns
OMT treatment			
OMT started in current pregnancy, %	12	8	ns
In OMT prior to pregnancy, months, median	19	18	ns
Dose when pregnancy was confirmed, mg, mean ± SD (range)	101.6 ± 33.2 (30–240)	15.8 ± 5.7 (2–26)	–
Dose at delivery, mg, mean ± SD (range)[b]	89.9 ± 48.5 (7–260)	13.3 ± 7.1 (0.8–32)	–
Tried tapering down OMT medication, %	64	63	ns
Tried split-dose, %	63	65	ns
In-patient treatment > 20 days during pregnancy, %	50	31	ns
Number of days, median	135	119	ns

Intervention		Sublingual buprenorphine : dose at delivery 13.3 ± 7.1 (0.8–32)
Comparateur		Oral methadone : dose at delivery 89.9 ± 48.5 (7–260)
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Mother: self-reported use of drugs (opiates, benzodiazepines, cannabis, amphetamines) alcohol and cigarettes, Neonatal: NAS, gestational age, preterm birth, size, Apgar
	Secondaires	N.D.
Milieu de dispensation des soins		Regional centers throughout Norway
Durée du suivi		Pregnancy up to delivery
Analyses statistiques	Puissance	N.D.
	Type	N.D.
	Test	Data analysis was carried out using SPSS 16.0 for Windows. Continuous variables were compared using independent-samples t-tests (methadone v. buprenorphine), paired-samples t-tests (same group on two occasions) or Mann–Whitney U tests if the variables were not normally distributed. Discrete variables were compared using $\chi 2$ tests for independence (methadone v. buprenorphine) or McNemar's test for repeated measures on a single group. A significance level of 5% was chosen for all tests of significance. Multivariate linear regression analysis was carried out to control for covariates. The main neonatal outcomes were entered into the regression analysis as dependent variables in turns. The neonatal outcomes were each modeled in turn, adjusting for relevant covariates.

Auteur, année	**Welle-Strand *et al.*, 2013**
Conclusion générale des auteurs	In summary, our adjusted results confirm that pregnant women using methadone or buprenorphine have generally similar outcomes for their newborn children, as shown elsewhere in the literature. Use of the two medications, however, did result in some differences, with buprenorphine-exposed infants presenting with significantly larger head circumference and tending to greater weight and length. The incidence of NAS and length of treatment of NAS, however, did not differ between methadone- and buprenorphine-exposed newborns. Most women in our study were in OMT throughout pregnancy and there was little use of drugs and alcohol among the women after confirmation of the pregnancy. However, the use of any illegal drugs and/or prescribed benzodiazepines during pregnancy was significantly associated with longer NAS-treatment.
Financement de l'étude	The Norwegian Directorate of Health has made it possible for Gabrielle Welle-Strand to conduct research part-time since 2007. The Norwegian Centre for Addiction Research has provided a work-place and supervision through the whole study period and has also financed part of Welle-Strand's wage from September 2011.
Déclaration des conflits d'intérêts	Welle-Strand has received travel grant from Schering-Plough prior to 2005. Jones has received reimbursement for time and travel from Reckitt Benckiser Pharmaceuticals.
Approbation éthique	The study was approved by the National Committee for Research Ethics and by the Data Inspectorate in Norway
Qualité méthodologique	ASPC: Moyenne

Tableau E-67 Caractéristiques de Wiegand *et al.*, 2015

Auteur, année		**Wiegand *et al.*, 2015**
Essai clinique	Nom (no)	N.D.
	Phase	N.D.
	Amendements au protocole	N.D.
Titre		*Buprenorphine and naloxone compared with methadone treatment in pregnancy*
Objectif		To compare neonatal abstinence syndrome prevalence and characteristics among neonates born to women prescribed buprenorphine and naloxone compared with methadone during pregnancy.
Devis et méthode		Retrospective cohort study
Population	Nombre sujets inclus	n = 62 Buprenorphine/naloxone n = 31 Methadone n = 31
	Critères inclusion	Patients were included if there was documentation of maternal methadone or buprenorphine and naloxone treatment for 30 or more days before and including up to delivery, delivery at the University of North Carolina at Chapel Hill, and a live singleton nonanomalous neonate.
	Critères exclusion	We excluded patients with methadone or buprenorphine and naloxone treatment less than 30 days before delivery, delivery at an outside hospital, multiple gestations, intrauterine fetal demise or stillbirth, or an anomalous fetus or newborn.

Auteur, année		**Wiegand *et al.*, 2015**
	Caractéristiques sujets inclus	**Table 1. Maternal and Neonatal Characteristics** | Variable	Methadone (n=31)	Buprenorphine and Naloxone (n=31)	P
---	---	---	---
Maternal			
Race			.31
African American	4 (12.9)	1 (3.2)	
Asian	0 (0.0)	2 (6.5)	
Caucasian	26 (83.9)	25 (80.7)	
Other	0 (0.0)	1 (3.2)	
Unknown	1 (3.1)	2 (6.5)	
Age (y)	28.7±6.1	26.9±4.0	.45
Marital status			.36
Divorced	2 (6.5)	1 (3.2)	
Married	7 (22.6)	3 (9.7)	
Single	22 (71.0)	27 (87.1)	
Education (y)*	12.1±2.0	12.4±2.0	.58
Nulliparity	10 (32.3)	8 (25.8)	.78
Smoking	24 (77.4)	18 (58.1)	.17
Psychiatric diagnoses	25 (80.7)	23 (74.2)	.76
SSRI use	5 (16.1)	6 (19.4)	.75
Indication for opioids			.005
Addiction	19 (61.3)	29 (93.5)	
Pain	5 (16.1)	0 (0.0)	
Both	7 (22.6)	2 (6.5)	
Benzodiazepine use†	6 (19.4)	4 (12.9)	.73
Illicit drug use†	9 (29.0)	6 (20.0)	.55
Neonatal			
Gestational age at delivery (wk)	38.1±2.9	39.7±1.8	.01
Sex			.80
Female	16 (51.6)	18 (58.1)	
Male	15 (48.4)	13 (41.9)	
Feeding method			.84
Breast	12 (38.7)	14 (45.2)	
Bottle	13 (41.9)	13 (41.9)	
Both	6 (19.4)	4 (12.9)		 SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor. Data are n (%) or mean±standard deviation unless otherwise specified. * Missing data for groups: methadone: 14 (n=17 for analysis), buprenorphine and naloxone: 8 (n=23 for analysis). † Determined by urine drug screen at admission for delivery.
Intervention		Sublingual buprenorphine : 14,1 ± 6,5 mg/j subl. (intervalle de 2,0 à 24,0 mg/j)
Comparateur		Oral methadone : 77,1 ± 37,0 mg/j p.o. (intervalle de 5,0 à 180,0 mg)
Paramètres évalués (outcomes)	Principal	Diagnosis of neonatal abstinence syndrome Neonatal abstinence syndrome peak scores Total amount of morphine used to treat neonatal abstinence syndrome in milligrams Duration of treatment for neonatal abstinence syndrome (days)
	Secondaires	Head circumference Birth weight, body length Total length of hospitalization Prematurity (less than 37 0/7 weeks of gestation at delivery) Apgar scores at 1 and 5 minutes Neonatal intensive care unit admission Additional data collected included maternal race and age, marital status, education (years), parity, smoking status, gestational age at delivery (weeks), dose of opioid medication at delivery (mg), use of other illicit substances at delivery (determined through urine drug screen), psychiatric diagnoses, indication for maternal opioid use, selective serotonin reuptake inhibitor use, and use of benzodiazepines at delivery
Milieu de dispensation des soins		local methadone clinics or treated on-site with buprenorphine and naloxone whether pregnant or nonpregnant.
Durée du suivi		Pregnancy until delivery
Analyses statistiques	Puissance	A formal power calculation was not performed because this was a retrospective study with a fixed number of patients. The study period was conceived as the start of our facility's treatment of patients with the medication being examined (buprenorphine and naloxone) and therefore there is an inability to increase the sample size.
	Type	N.D.
	Test	Statistical analysis was performed utilizing descriptive statistics and unadjusted and adjusted bivariate analysis. The differences between the methadone and buprenorphine and naloxone groups were assessed for all categorical variables and outcomes using two-sided Fisher's exact tests of association, whereas exact Wilcoxon rank-sum tests were used for all continuous variables and outcomes. Primary and secondary neonatal outcomes were analyzed utilizing log-binomial regression for categorical variables and multiple linear regression for continuous variables. Normality of residuals in the linear regression models was tested to assure validity of the adjusted b-coefficients. All data were analyzed utilizing SAS 9.3.

Auteur, année	**Wiegand *et al.*, 2015**
Conclusion générale des auteurs	In a cohort of pregnant patients treated with either methadone or buprenorphine and naloxone in pregnancy, newborns exposed to maternal buprenorphine and naloxone had less frequent neonatal abstinence syndrome. Additionally, neonates exposed to buprenorphine and naloxone had shorter overall hospitalization lengths.
Financement de l'étude	The project described was supported by the National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS), National Institutes of Health, through Grant Award No. 1UL1TR001111.
Déclaration des conflits d'intérêts	The authors did not report any potential conflicts of interest.
Approbation éthique	N.D.
Qualité méthodologique	ASPC: Moyenne

ANNEXE F

Tableaux d'extractions des recommandations

Généralités

Information sur le livrable, population, portée légale, groupe cible

Tableau F-1 Information sur le livrable, population, portée légale, groupe cible

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020
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	Each Treatment Improvement Protocol's (TIP's) expert panel is a group of primarily nonfederal addiction-focused clinical, research, administrative, and recovery support experts with deep knowledge of the TIP's topic. With the Substance Abuse and Mental Health Services Administration's (SAMHSA's) Knowledge Application Program (KAP) team, they develop each TIP via a consensus- driven, collaborative process that blends evidence-based, best, and promising practices with the panel's expertise and combined wealth of experience. The intended audience includes: • Healthcare professionals (physicians, nurse practitioners, physician assistants, and nurses). • Professionals who offer addiction counseling or mental health services. • Peer support specialists. • People needing treatment and their families.	This Practice Guideline is primarily intended for clinicians involved in evaluating patients and providing authorization for pharmacological treatments at any level. The intended audience falls into the broad groups of physicians; other healthcare providers (especially those with prescribing authority); medical educators and faculty for other healthcare professionals in training; and clinical care managers, including those offering utilization management services.	Ces lignes directrices, élaborées conjointement par le Collège des médecins du Québec, l'Ordre des pharmaciens du Québec et l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec, remplacent les lignes directrices sur la méthadone (1999) et celles sur la buprénorphine/naloxone (2009). Les lignes directrices portent uniquement sur les traitements par agonistes opioïdes oraux.

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020
contradictoire aux devoirs professionnels. 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, 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. Ces lignes directrices nationales sur la pratique sont destinées aux médecins, aux prestataires de soins de santé paramédicaux, aux infirmières et	• People in remission or recovery and their families. • Hospital administrators. • Policymakers.		

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020
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.			

Wright, 2016	HHS, 2015	PEER, 2019
This analysis provides useful guidance in addressing misuse and diversion, which is of concern for many policymakers and treatment administrators. There are effective interventions for opioid dependence: the best treatment out- comes are achieved with a comprehensive multidisciplinary approach, by integrating health- and social-care strategies. This includes opioid substitution treatment (OST) and psychosocial interventions that are delivered on an individualized personal basis.	One reason for a lower than anticipated uptake in the use of buprenorphine may be related to physicians' discomfort or uncertainty about prescribing and monitoring individuals on this medication. These updated guidelines provide an additional resource to physicians currently prescribing or considering prescribing buprenorphine and may serve to inform future efforts to develop and disseminate clinical practice guidelines for buprenorphine treatment.	Le trouble de consommation d'opioïdes (TCO) est actuellement défini par les critères du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM), 5e édition Environ au même moment, le groupe PEER (Patients, Experience, Evidence, Research) a été chargé de revoir les publications scientifiques sur le TCO. De manière rassurante, en dépit des différents processus d'examen des données probantes et de la diversité des comités des lignes directrices, les recommandations qui en ont découlé sont semblables aux recommandations émises par les lignes directrices de l'Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances18. Les lignes directrices simplifiées de PEER offrent le point de vue des soins de première ligne et fournissent un contenu supplémentaire substantiel pour appuyer les omnipraticiens et la prise de décision partagée et éclairée conjointement avec les patients. Toutes les recommandations se trouvant dans ces lignes directrices entendent aider les cliniciens et les patients à concevoir un plan de traitement individualisé qui incorpore les préférences et les valeurs individuelles des patients. De plus, nous recommandons d'associer les données probantes trouvées dans ces lignes directrices aux exigences réglementaires provinciales et aux normes de soins des patients aux prises avec un TCO. Des ressources supplémentaires (y compris des liens vers les exigences provinciales) se trouvent également sur CFPlus*. Aucune des recommandations ne s'adresse aux femmes enceintes ni aux patients de moins de 18 ans.

Tableau F-2 Informations générales, définitions et méfaits

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020
Bien que les approches de réduction des méfaits ne sont pas spécifiquement revues dans le 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 soins. 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	**Addiction is a chronic, treatable illness.** Opioid addiction, which generally corresponds with moderate to severe forms of OUD, often requires continuing care for effective treatment rather than an episodic, acute-care treatment approach Increasing opioid overdose deaths, illicit opioid use, and prescription opioid misuse constitute a public health crisis. OUD medications reduce illicit opioid use, retain people in treatment, and reduce risk of opioid overdose death better than treatment with placebo or no medication. OUD medication can be taken on a short- or long-term basis, including as part of medically supervised withdrawal and as maintenance treatment. Patients taking medication for OUD are considered to be in recovery. Several barriers contribute to the underuse of medication for OUD. Our nation faces a crisis of overdose deaths from opioids, including heroin, illicit fentanyl, and prescription opioids. These deaths represent a mere fraction of the total number of Americans harmed by opioid misuse and addiction. Many Americans now suffer daily from a chronic medical illness called "opioid addiction" orOUD (see the Glossary in Part 5 of this TIP for definitions). Healthcare professionals, treatment providers, and policymakers have a responsibility to	First, clinical priority should be given to identifying and making appropriate referral for any urgent or emergent medical or psychiatric problem(s), including drug-related impairment or overdose. The Centers for Disease Control have recently described opioid use and resultant deaths as an epidemic. At this point in time, treating this disease well with medication requires skill and time that are not generally available to primary care doctors in most practice models. Suboptimal treatment has likely contributed to expansion of the epidemic and concerns for unethical practices. At the same time, access to competent treatment is profoundly restricted because few physicians are willing and able to provide it. This ''Practice Guide- line'' was developed to assist in the evaluation and treatment of opioid use disorder, and in the hope that, using this tool, more physicians will be able to provide effective treatment. Although there are existing guidelines for the treatment of opioid use disorder, none have included all of the medications used at present for its treatment.	La crise des surdoses d'opioïdes touche le Canada de plein fouet et n'épargne pas la population du Québec. En plus des nombreuses surdoses mortelles recensées, le mésusage des opioïdes augmente le risque de présenter un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes (TUO) et nuit au bien-être des individus, des familles et des communautés, à un point tel qu'il est devenu un enjeu de santé et de sécurité publique. Cette crise nécessite d'avoir recours à une combinaison de mesures, dont celles visant l'amélioration de l'accès aux thérapies médicamenteuses en matière de TUO, et ce, dans un contexte sécuritaire. Soulignons qu'offrir un traitement selon une approche de réduction des méfaits consiste à atténuer les conséquences négatives liées à l'usage de drogues plutôt qu'à éliminer le comportement à tout prix. Réduction des méfaits : Politiques et programmes qui visent à réduire le plus possible les effets immédiats sur la santé et les conséquences socioéconomiques de la consommation de substances illicites (ex. : transmission de maladies infectieuses, mortalité par surdose, récidive criminelle) sans exiger l'abstinence ni même une consommation diminuée. En voici quelques exemples : programmes d'échange ou de distribution de seringues, trousses de naloxone à emporter, centres de consommation ou d'injection supervisée, et programmes de proximité et d'éducation pour la clientèle à haut risque. Afin d'encourager les pratiques sécuritaires,

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020
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 2016	expand access to evidence-based, effective care for people with OUD.		la collaboration interprofessionnelle et la continuité des soins **CONCLUSION** La crise des surdoses d'opioïdes constitue un enjeu de santé et de sécurité publique de premier ordre, qui appelle des interventions ciblées et complémentaires de la part des professionnels de la santé. Elle nécessite d'avoir recours à une combinaison de mesures, dont celles visant l'amélioration de l'accès aux thérapies médicamenteuses en matière de trouble lié à l'utilisation d'opioïdes, et ce, dans un contexte sécuritaire. La continuité des soins est d'une importance capitale dans le traitement du TUO. Les soins doivent être dispensés par des professionnels compétents en la matière et selon une approche multidisciplinaire qui respecte les domaines de compétence de chacun d'entre eux. En plus de répondre aux exigences réglementaires et déontologiques propres à chaque profession, ces soins devraient prioriser en tout temps l'intérêt du patient aux prises avec un TUO. La création d'un partenariat avec ce dernier est importante pour assurer sa collaboration tout au long de la démarche clinique. Il revient aux professionnels de la santé d'offrir un traitement souple, adapté à la spécificité de chaque patient et fondé sur le jugement professionnel et clinique.

Wright, 2016	HHS, 2015	PEER, 2019
Opioid dependence is a chronic condition resulting in serious negative consequences to the individual and society. Untreated opioid dependence harms the individual and society through **increased mortality, increased risk of blood- borne virus (BBV) transmission associated with injecting drug use, poor social functioning, loss of economic productivity and criminal justice expenditure.**[1] There are effective interventions for opioid dependence: the best treatment out- comes are achieved with a comprehensive multidisciplinary approach, by integrating health- and social-care strategies. This includes opioid substitution treatment (OST) and psychosocial interventions that are delivered on an individualized personal basis.[2] OST has made an impact in reducing harm associated with opioid dependence (overdose deaths, crime) and in limiting the spread of BBVs.[3] However, OST medicines can be diverted or misused for recreational, self- medication or other purposes due to their agonist properties. Diversion is defined as the intentional transfer of a con- trolled drug from legitimate distribution and dispensing into illegal channels.[4] Misuse is defined as the use of a medication other than as directed or as indicated, whether wilful or unintentional, and whether resulting in harm or not.[5] Although recent attempts to understand the prevalence of misuse and diversion have been made,[6] the problem has yet to be well defined. Misuse and diversion of OST medication negatively impact treatment outcomes and the community as a whole, through adverse impacts on public health and crime. First, mortality rates are increased compared with the general population, and individuals are put at risk of BBV through continued injecting drug use.[7,8] Misuse and diversion result in poor adherence to recommended treatment.[9] Beyond the individual, children may be put at significant risk, including that of accidental ingestion, by parents misusing OST medication.[10] Demand for diverted OST medications causes an increase in associated crime, such as thefts from pharmacies and from homeowners.[11] Significant costs to society result from this in- crease in crime, also including expenditure associated with medical treatment of overdose, complications and associated illnesses such as BBV.	Dosing, monitoring, and duration of buprenorphine treatment decisions are influenced by a wide range of nuanced clinical and contextual factors, such as the availability of social support, stability of housing and employment, and concerns about diversion, making a consensus in these areas much more challenging to achieve	Le trouble de consommation d'opioïdes (TCO) est actuellement défini par les critères du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM), 5e édition; mais la définition a changé au fil du temps. Vu l'incohérence de la définition et les différentes méthodologies d'études, l'estimation raisonnable du risque de TCO après une ordonnance initiale d'opioïdes serait de 4,7 %, tout en reconnaissant que les études varient grandement, allant de 0 à 34 %. En réponse au nombre de Canadiens aux prises avec un TCO et au nombre de décès liés aux opioïdes, le gouvernement du Canada a lancé la Stratégie canadienne sur les drogues et autres substances. Dans le cadre de cette stratégie, les restrictions nationales sur la prescription de méthadone ont été levées et les lignes directrices nationales sur le TCO ont été publiées. **Limites des données probantes** La littérature était truffée des limites fréquentes. D'abord, la terminologie n'était pas uniforme, pour définir tant le TCO (p. ex. usage abusif d'héroïne, usage d'opioïdes, toxicomanie, dépendance aux opioïdes) que les comparateurs étudiés (p. ex. soins habituels). La plupart des patients, surtout dans les études sur le traitement, faisaient usage d'héroïne plutôt que d'opioïdes sur ordonnance. Les résultats étaient également mesurés de diverses façons (p. ex. consommation actuelle de drogues définie par l'autodéclaration, dépistage de drogues dans l'urine ou échantillon capillaire). En outre, les études sur le traitement ont connu des taux élevés d'abandons, ce qui a potentiellement entraîné un biais d'attrition, et ces études étaient souvent réalisées en mode ouvert. L'une des plus grandes préoccupations était l'absence de résultats axés sur les patients. La plupart des études n'avaient pas la méthodologie nécessaire pour déterminer les effets de la morbi-mortalité, mais s'intéressaient plutôt aux résultats et aux marqueurs de substitution de consommation de drogues.

Tableau F-3 Cadre législatif

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020
Exigences provinciales d'instruction et de formation pour prescrire la méthadone et traiter les TLUO (Annexe 1 de l'ICRAS) 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; o 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; o La première exemption est octroyée pour une année, et les subséquentes sont octroyées tous les trois ans. **Au Québec SPÉCIFIQUEMENT** 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.	Only physicians, nurse practitioners, and physician assistants can prescribe buprenor- phine for OUD. They must get a federal waiver to do so. Only federally certified, accredited OTPs can dispense methadone to treat OUD. OTPs can administer and dispense buprenorphine without a federal waiver.	Other clinicians may diagnose opioid use disorder, but confirmation of the diagnosis by the provider with pre-scribing authority, and who recommends medication use, must be obtained before pharmacotherapy for opioid use disorder commences. The venue in which treatment is provided is as important as the specific medication selected. Opioid Treat-ment Programs offer daily supervised dosing of methadone, and increasingly of buprenorphine. In accordance with Federal law (21 CFR §1306.07), office-based opioid treat-ment (OBOT), which provides medication on a prescribed weekly or monthly basis, is limited to buprenorphine. Naltrexone can be prescribed in any setting by any clinician with the authority to prescribe any medication. Clinicians should consider a patient's psychosocial situation, co-occurring disorders, and risk of	Bien que les mesures de contrôle aient été assouplies, la pratique professionnelle auprès des personnes aux prises avec un TUO demeure soumise aux mêmes lois et règlements, tant au niveau fédéral que provincial. La Loi réglementant certaines drogues et autres substances ainsi que le Règlement sur les stupéfiants sont les deux textes législatifs de référence pour tous les TAO. 1.1. LOIS ET RÈGLEMENTS FÉDÉRAUX La Loi réglementant certaines drogues et autres substances ainsi que le Règlement sur les stupéfiants sont les deux textes législatifs de référence pour tous les TAO. **PRESCRIPTEURS HABILITÉS** Seuls les praticiens reconnus par la Loi réglementant certaines drogues et autres substances et toute autre catégorie de personnes désignées à ce titre par le Règlement sur les nouvelles catégories de praticiens peuvent, en vertu du Règlement sur les stupéfiants, prescrire ou ajuster une ordonnance de stupéfiants et, pour ces dernières, seulement si elles sont habilitées par une loi provinciale. Depuis le 19 mai 2018, le paragraphe 3 de l'article 53 du Règlement sur les stupéfiants a été abrogé. De ce fait, il n'est plus nécessaire d'obtenir une exemption fédérale (accordée en vertu de l'article 56 de la Loi réglementant certaines drogues et autres substances) pour prescrire de la méthadone, peu importe son indication gestion de la douleur ou traitement du TUO. En effet, dans le contexte de l'actuelle crise des opioïdes, le

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020
EXIGENCES PROVINCIALES D'INSTRUCTION ET DE FORMATION POUR PRESCRIRE LA BUPRÉNORPHINE-NALOXONE (Annexe 4 de l'ICRAS) **Au Québec :** • **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 : - 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. **Couverture et règlements provinciaux des régimes d'assurance-médicaments pour la prescription de la buprénorphine-naloxone (Annexe 5 de l'ICRAS)** **Au Québec : Médicaments exceptionnels codifiés** **Couverture si la méthadone est contre- indiquée, non disponible ou inappropriée** **Aucune exemption de l'article 56 requise**		diversion when determining whether opioid treatment program (OTP) or OBOT is most appropriate.	gouvernement canadien a pris la décision d'éliminer cette obligation afin d'améliorer l'accessibilité de ce médicament à un plus grand nombre de patients. Ainsi, tous les praticiens habilités par une loi peuvent prescrire les TAO pour traiter les patients présentant un TUO, en respectant les mêmes lois et règlements que pour les autres stupéfiants. Toutefois, cette thérapie agoniste doit être instaurée à la suite d'une évaluation effectuée par un professionnel habilité à évaluer le trouble mental et ayant acquis des compétences dans le domaine du TUO. En vertu du Règlement sur les stupéfiants, les ordonnances de méthadone, de buprénorphine/naloxone et de morphine ne peuvent pas être transmises verbalement ni être transférées d'une pharmacie à une autre.[1] **GESTION D'INVENTAIRE** Selon ce même Règlement sur les stupéfiants, il est impératif de prendre toutes les mesures raisonnables pour se protéger contre la perte ou le vol des stupéfiants se trouvant dans l'établissement d'un professionnel de santé ou dont il a la garde. Comme pour les autres stupéfiants, des mesures de contrôle doivent être mises en place afin d'assurer la traçabilité complète de chaque unité reçue et servie jusqu'à la remise au patient, et de déterminer s'il y a eu perte ou vol. Les pharmaciens et les praticiens doivent tenir leurs registres à jour de sorte qu'on puisse y trouver facilement ces renseignements. Ces registres doivent être conservés pour une période de deux ans. Tout praticien doit

[1] * NOTE IMPORTANTE : Depuis le 19 mars 2020, vu le contexte exceptionnel de pandémie de la COVID-19, des exemptions ont été accordées par Santé Canada. Ces mesures exceptionnelles permettent, jusqu'à nouvel ordre, de transmettre verbalement une ordonnance et de la transférer d'une pharmacie à une autre.

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020
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.			aussi être en mesure de fournir au ministre tout renseignement que celui-ci peut exiger concernant l'usage qu'il fait des stupéfiants qu'il reçoit s'il y lieu, et les ordonnances de stupéfiants qu'il délivre. 1.2. BALISES JURIDIQUES QUÉBÉCOISES: DES RÈGLEMENTS ENCADRENT L'EXERCICE DES ACTIVITÉS RÉSERVÉES AUX PROFESSIONNELS Au Québec, le système professionnel est constitué de plusieurs institutions et soutenu par des lois et règlements. Les ordres professionnels constitués conformément au Code des professions ont pour fonction principale d'assurer la protection du public et, à cette fin, ils doivent contrôler l'exercice de la profession de leurs membres. Les médecins, les pharmaciens et les infirmières sont des professionnels détenant un titre réservé et à exercice exclusif régi par une loi. › *Loi médicale* › *Loi sur la pharmacie* › *Loi sur les infirmières et les infirmiers* **QUI PEUT PRESCRIRE, AJUSTER OU CESSER UN TAO?** Au Québec, en vertu des lois professionnelles et de certains règlements, seuls les médecins, les résidents en médecine et certains autres professionnels habilités par une loi, notamment les infirmières praticiennes spécialisées (IPS), peuvent, selon leur classe de spécialité, prescrire, ajuster et cesser la méthadone et la buprénorphine/naloxone. Aux fins de clarification, une IPS est une infirmière qui détient un titre de spécialiste

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020
			délivré par l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec pour une classe de clientèle particulière, après avoir réussi une formation de deuxième cycle universitaire. Les IPS sont habilitées à exercer certaines activités médicales dans leur classe de spécialité, notamment la prescription de médicaments. Soulignons que l'infirmière qui ne détient pas la certification IPS n'est actuellement pas considérée comme une praticienne au sens de la loi fédérale. En conséquence, elle ne peut ni prescrire un stupéfiant, ni ajuster une ordonnance de stupéfiant comme la méthadone, la buprénorphine/ naloxone ou la morphine. Toutefois, elle peut, à la suite de son évaluation clinique, refuser de remettre une dose d'agoniste opioïdes en presence de signes d'intoxication chez un patient. Bien que le pharmacien puisse amorcer, ajuster ou prolonger une ordonnance selon les conditions prévues par la loi, il ne peut pas, au moment d'écrire ces lignes, prescrire ni modifier une ordonnance de stupéfiant, puisqu'il n'est pas désigné comme étant un praticien au sens de la loi fédérale. Dans la situation où un pharmacien évalue qu'une ordonnance de stupéfiant devrait être modifiée pour être optimale, il peut faire ses recommandations directement auprès du prescripteur. S'il juge que les conditions sont réunies et qu'il a des motifs raisonnables de croire que l'intérêt de son patient l'exige, il doit refuser d'exécuter l'ordonnance, selon l'article 37 du Code de déontologie des pharmaciens, et prendre les mesures qui s'imposent à la suite de sa décision.

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020
			2.4.2. RÈGLEMENT ET NORMES RELATIVES À LA TRANSMISSION DES ORDONNANCES Le prescripteur qui rédige une ordonnance doit respecter la législation et la réglementation fédérale ainsi que le Règlement sur les normes relatives aux ordonnances faites par un médecin, découlant de la Loi médicale. Une attention particulière doit être accordée à la transmission des ordonnances de méthadone ou de buprénorphine/naloxone, encore plus spécifiquement en ce qui concerne les ordonnances de morphine à LLU. Lorsque ce dernier médicament est prescrit dans le cadre d'un TAO, il importe de le préciser sur l'ordonnance. Dans le cadre du respect des lois et règlements fédéraux concernant les stupéfiants, des mesures pour minimiser les risques de détournement doivent être déployées. Pour ce faire, seule une ordonnance écrite de stupéfiants dont l'authenticité peut être vérifiée par le pharmacien peut être acceptée.* Il revient à la fois au prescripteur et au pharmacien de veiller à éviter les détournements d'opioïdes. En début de traitement, le prescripteur ou un autre professionnel de la santé engagé auprès du patient devrait communiquer verbalement avec le pharmacien qui offrira les services à la pharmacie choisie par le patient. Il l'avise du nom du patient, de la dose prescrite et du plan de traitement. Il lui fait parvenir le formulaire d'alliance thérapeutique et le formulaire de consentement aux échanges entre les professionnels concernés, s'il y a lieu. L'ordonnance remise au patient**, avec le

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020
			nom et l'adresse du pharmacien, doit spécifier: la dose quotidienne, la durée précise de la validité de l'ordonnance, la quantité totale du médicament prescrit, la date du prochain rendez-vous, si connue, ainsi que le nombre de doses non supervisées (voir section 3.3.3), lorsqu'il s'agit d'un patient stabilisé répondant aux critères énumérés dans ce document. Si le patient change de pharmacie, le prescripteur doit informer les deux pharmaciens afin d'éviter que le patient ne dispose de deux ordonnances valides. Une discussion entre les deux pharmaciens est de mise pour assurer la continuité des soins pharmaceutiques auprès du patient. Le fait de devoir obtenir une nouvelle ordonnance en mains propres constitue pour certains patients une motivation supplémentaire pour se présenter à leur rendez-vous médical. Il pourrait être accepté, suivant l'appel du prescripteur au préalable, de transmettre une ordonnance par une autre modalité. Il est impératif qu'un seul moyen de transmission soit utilisé. Par exemple, la même ordonnance ne doit pas être à la fois télécopiée et remise en mains propres au patient.

Wright, 2016	HHS, 2015	PEER, 2019
ø	Prior to 2002, opioid agonist treatment was only available in licensed methadone treatment programs, where patients face well-known barriers to care including physical distance from such programs, insurance restrictions, complicating co-existing mental disorders, and others. Consequently, fewer than 25% of patients with opioid use disorders have ever received methadone. In 2002, buprenorphine was approved for use in regular office-based treatment settings by physicians who qualify under the Drug Addiction and Treatment Act (DATA 2000). Since buprenorphine's approval, the number of physicians certified to prescribe buprenorphine has continued to increase, with 15,662 physicians certified at the end of 2008, and 23,686 currently.	En réponse au nombre de Canadiens aux prises avec un TCO et au nombre de décès liés aux opioïdes, le gouvernement du Canada a lancé la Stratégie canadienne sur les drogues et autres substances15,16. Dans le cadre de cette stratégie, les restrictions nationales sur la prescription de méthadone ont été levées et les lignes directrices nationales sur le TCO ont été publiées.

Tableau F-4 Manifestations cliniques (Symptômes et signes)

<table>
<tr><th>ICRAS 2018</th><th>SAMHSA 2020</th><th>ASAM 2015</th><th>CMQ-OIIQ-OPQ 2020</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>
EXHIBIT 2.9. Signs of Opioid Intoxication
Physical findings
• Drowsy but arousable
• Sleeping intermittently (“nodding off”) Constricted pupils
Mental status findings
• Slurred speech
• Impaired memory or concentration Normal to euphoric mood
The physical signs of opioid misuse vary depending on the route of ingestion:
• Patients who primarily smoke or sniff (“snort”) opioids or take them orally often have few physical signs of use other than signs of intoxication and withdrawal. However, snorting can cause congestion and damage nasal mucosa.
• Patients who inject opioids may develop:
o Sclerosis or scarring of the veins and needle marks, or “track marks,” in the arms, legs, hands, neck, or feet (intravenous use).
o Edema in the foot, hand, or both (common in injection use, but may occur in oral use).
o Abscesses or cellulitis.
o Jaundice, caput medusa, palmar erythema, spider angiomata, or an enlarged or hardened liver secondary to liver disease.
o Heart murmur secondary to endocarditis.
</td>
<td>ø</td>
<td>
Annexes 2 / COMPORTEMENTS INAPPROPRIÉS ÉVOQUANT UN MÉSUSAGE DES OPIOÏDES[2]
<table>
<tr><th>CATÉGORIE</th><th>EXEMPLES DE COMPORTEMENT</th></tr>
<tr><td>Modification de la voie d’administration*</td><td>S’injecter, écraser ou croquer des médicaments destinés à être avalés</td></tr>
<tr><td>Obtention d’opioïdes d’autres sources*</td><td>Prendre les médicaments d’amis ou de parents
Acheter le produit d’un revendeur de rue
Avoir de multiples prescripteurs</td></tr>
<tr><td>Usage non autorisé</td><td>Accroître les doses à de multiples reprises sans autorisation
Prendre plusieurs comprimés d’un coup plutôt qu’à l’heure prévue</td></tr>
<tr><td>Recherche de drogue</td><td>Perdre ses ordonnances et ses médicaments à répétition
Insister avec agressivité sur le besoin d’augmenter la dose
Harceler le personnel de la clinique pour obtenir une ordonnance par télécopieur ou un rendez-vous de dernière minute
Affirmer que rien d’autre ne le soulage</td></tr>
<tr><td>Symptômes de sevrage répétés</td><td>Dysphorie marquée,
myalgies,
symptômes digestifs, état de manque</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

[2] Sources : Guillotte E et Thommeret-Carrière A-S. La prescription d’opioïdes : succès ou échec ? Le Médecin du Québec 2016;51(11):27-31. Traduit de : Weppler C, Reardon R, et al., *Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic non-cancer pain* (part B), Hamilton, McMaster University, 2010, 126 p. Reproduction autorisée par *Le Médecin du Québec* et par le Michael G. De Groote National Pain Centre de McMaster University

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020

EXHIBIT 3A.3. MEDICATIONS FOR MANAGEMENT OF OPIOID WITHDRAWAL SYMPTOMS

SYMPTOM	MEDICATION
Nausea	Ondansetron, metoclopramide (avoid promethazine; it potentiates opioids)
Diarrhea	Loperamide
Anxiety, irritability, sweating	Clonidine
Insomnia	Diphenhydramine, trazodone
Pain	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Maladies concomitantes	Dépendance à l'alcool, à la cocaïne, au cannabis ou à d'autres drogues Trouble de l'humeur ou trouble anxieux sous-jacent qui ne répond pas au traitement
Fonctionnement social	Fonctionnement social médiocre ou qui se détériore Inquiétudes exprimées par les proches
Opinion sur le traitement opioïde	Dépendance parfois admise par le patient Résistance marquée à un changement ou à unediminution d'opioïdes Usage admis pour les effets sur l'humeur Reconnaissance possible de symptômes de sevrage incommodants
*Comportements les plus évocateurs d'une dépendance.	

Wright, 2016	HHS, 2015	PEER, 2019
Ø	Ø	Ø

Évaluation et conclusion clinique

Tableau F-5 Évaluation clinique

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020
Ø	Understanding patients' motivations for change can be more useful than assessing "readiness" for change. Patients coerced into treatment—such as through parole and probation or drug courts—are as likely to succeed in treatment as patients engaging voluntarily. Readiness fluctuates and depends on context. Helping patients explore why they want to change their drug use can motivate them and prepare their providers to support them during assessment and treatment. • All healthcare practices should screen for alcohol, tobacco, and other substance misuse (including opioid misuse). • Validated screening tools, symptom surveys, and other resources are readily available; this part lists many of them. • When patients screen positive for risk of harm from substance use, practitioners should assess them using tools that determine whether substance use meets diagnostic criteria for a substance use disorder (SUD). • Thorough assessment should address patients' medical, social, SUD, and family histories. • Laboratory tests can inform treatment planning. • Practitioners should develop treatment plans or referral strategies (if onsite SUD treatment is unavailable) for patients who need SUD treatment.	Completion of the patient's medical history should include screening for concomitant medical conditions, including infectious diseases (hepatitis, HIV, and tuberculosis [TB]), acute trauma, and pregnancy. A physical examination should be completed as a component of the comprehensive assessment process. The prescriber (the clinician authorizing the use of a medication for the treatment of opioid use disorder) may conduct this physical examination him/herself, or, in accordance with the ASAM Standards, ensure that a current physical examination is contained within the patient medical record before a patient is started on a new medication for the treatment of his/her addiction. Patients (….)should undergo (or have completed) an assessment of mental health status and possible psychiatric disorders (as outlined in the ASAM Standards). Opioid use is often co-occurring with other substance- related disorders. An evaluation of past and current substance use and a determination of the totality of substances that surround the addiction should be conducted. Concomitant use of alcohol and sedatives, hypnotics, or anxiolytics with opioids may contribute to respiratory depression. Patients with significant co-occurring substance use disorders, especially severe alcohol or sedative, hypnotic, or anxiolytic use, may require a higher level of care. A tobacco use query and counseling on	2**.3 ÉVALUATION CLINIQUE DU PATIENT PRÉSENTANT UN TUO** Une évaluation clinique complète doit être effectuée, si possible, au début du traitement, et consignée au dossier, conformément aux règlements en vigueur. Il pourrait être indiqué, selon la situation, de compléter l'évaluation au cours des visites subséquentes et de prioriser un début rapide de traitement. Cette évaluation vise notamment à documenter le TUO, à déterminer les **complications en relation avec l'usage de drogues** (hépatite, VIH-sida, ITS, TB), à déceler la présence d'autres problèmes de santé, dont certains pourraient constituer une contre-indication au traitement, la présence d'autres troubles mentaux et de comportements à risque, ainsi que les effets indésirables éventuels des traitements médicamenteux. Soulignons qu'offrir un traitement selon une approche de réduction des méfaits consiste à atténuer les conséquences négatives liées à l'usage de drogues plutôt qu'à éliminer le comportement à tout prix. **LA DÉMARCHE CLINIQUE** L'évaluation clinique devrait notamment comprendre les éléments suivants : **1. Anamnèse :** • › Antécédents médicaux personnels et familiaux; • › Antécédents infectieux et immunisation; • › En collaboration avec le pharmacien, histoire médicamenteuse complète des médicaments prescrits ou non, y compris une évaluation de l'adhésion en considérant toutes les sources de renseignements disponibles; • › Antécédents chirurgicaux complets; • › Histoire psychiatrique, y compris l'évaluation du risque suicidaire; • › Histoire détaillée de la consommation et de la dépendance aux différentes drogues, notamment l'alcool et le tabac, ou aux autres médicaments psychotropes tels que les benzodiazépines : • › Histoire de surdose; • › Histoire de sevrage antérieur ou de programme de désintoxication et résultats obtenus; • › Quantité consommée de chacune des substances; • › État de santé actuel; • › Moyens de contraception utilisés; • › Évaluation de la situation sociale portant sur des éléments tels

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020
	Every medical practice should determine which screening tools to use and when, how, and by whom they will be administered. **The TIP** expert panel recommends that healthcare professionals screen patients for alcohol, tobacco, prescription drug, and illicit drug use at least annually. **The TIP** expert panel recommends universal OUD screening. Given the high prevalence of SUDs in patients visiting primary care settings and the effectiveness of medications to treat OUD specifically, the TIP expert panel recommends screening all patients for opioid misuse **The TIP** expert panel does not recommend routine universal drug testing with urine, blood, or oral fluids in primary care. Still, drug testing can confirm recent drug use in patients receiving diagnostic workups for changes in mental status, seizures, or other disorders. Conduct drug testing before patients start OUD medication and during treatment for monitoring	cessation of tobacco products should be completed routinely for all patients, including those who present for evaluation and treatment of opioid use disorder. An assessment of social and environmental factors should be conducted (as outlined in the ASAM Standards) to identify facilitators and barriers to addiction treatment, and specifically to pharmacotherapy. Before a decision is made to initiate a course of pharmacotherapy for the patient with opioid use disorder, the patient should receive a multi- dimensional assessment in fidelity with The ASAM Criteria: Treatment Criteria for Addictive, Substance-Related, and Co-Occuring Conditions (the ‘‘ASAM Criteria’’). Addiction should be considered a bio-psycho-social-spiritual illness, for which the use of medication(s) is but only one component of overall treatment. Opioid use disorder is primarily diagnosed on the basis of the history provided by the patient and a comprehensive assessment that includes a physical examination. Validated clinical scales that measure withdrawal symp- toms, for example, the Objective Opioid Withdrawal Scale (OOWS), the Subjective Opioid Withdrawal Scale (SOWS), and the Clinical Opioid Withdrawal Scale (COWS), may be used to assist in the evaluation of patients with opioid use disorder. Urine drug testing during the comprehensive assess- ment process, and frequently during treatment, is recom- mended. The frequency of drug testing is determined by a number of factors including the stability of the	que : source des revenus, situation financière, participation à une assurance médicaments, hébergement, état matrimonial et présence d’enfants, présence ou non d’un réseau de soutien et liens significatifs principaux (y compris les organismes communautaires et les travailleurs de rue), problèmes judiciaires, occupation d’un emploi nécessitant une vigilance, etc.; • › Recherche de contre-indications au traitement; • › Comportements potentiellement à risque, notamment : • › Partage de matériel de consommation (récent ou ancien); • › Comportements sexuels non protégés; • › Évaluation du risque de surdose; • › Consommation lors de situations à risque (ex.: conduite d’un véhicule automobile). 2. **Examen physique portant notamment sur:** • › Paramètres fondamentaux, notamment les signes vitaux, la taille, le poids et l’indice de masse corporelle; • › Apparence générale, y compris les signes d’intoxication et de sevrage; • › Sites d’injection aux membres et autres; • › Auscultation cardiaque (souffle) et pulmonaire; • › Signes de maladie hépatique; • › Santé dentaire; • › Cloison nasale; • › Lésions cutanées; • › Examen gynécologique, lorsque pertinent. 3. **Examen mental et évaluation du trouble mental, ou diagnostic, et des troubles concomitants si requis.** Selon les habilitations légales en matière d’activités professionnelles, ces différentes évaluations permettront soit de dresser la liste des problèmes de santé et d’établir une conclusion clinique en matière de trouble mental, soit de poser un diagnostic de trouble mental et, le cas échéant, un diagnostic différentiel. À titre d’exemples, l’examen mental comprend notamment les éléments suivants: • › Attitude; • › Activité psychomotrice; • › Langage; • › Affects et humeur (dépression, exaltation, labilité, anxiété, tristesse); • › Forme et contenu de la pensée (obsession, phobie, agressivité, délire, idées suicidaires); • › Perceptions (illusions et hallucinations);

<table>
<tr><th>ICRAS 2018</th><th>SAMHSA 2020</th><th>ASAM 2015</th><th>CMQ-OIIQ-OPQ 2020</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>patient, the type of treatment, and the treatment setting.</td><td>• › Fonctions cognitives supérieures (attention, orientation, mémoire, jugement, concentration, autocritique).
Selon la situation et les besoins du patient, l'évaluation du fonctionnement social pourra être requise et proposée en début ou en cours de traitement. À tout le moins, le professionnel pourra cerner les principaux problèmes psychosociaux associés à la consommation de drogues et obtenir l'expertise professionnelle requise au besoin.
Les professionnels sont invités à reconnaître les comportements inappropriés et les signes de mésusage des opioïdes (voir annexe II rapportés à la section 1e), puisque ces éléments peuvent évoquer un TUO.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Wright, 2016</th><th>HHS, 2015</th><th>PEER, 2019</th></tr>
<tr><td>ø</td><td>
<table>
<tr><th>Domain</th><th>Median rating (range)</th></tr>
<tr><td>1. Conduct assessments to determine candidacy for treatment</td><td></td></tr>
<tr><td>1.1. Determine opiod use disorder by DSM-5 standards</td><td>9.0 (8–9)</td></tr>
<tr><td>1.2. Assess psychiatric history with attention to current compliance with medication</td><td>8.0 (3–9)</td></tr>
<tr><td>1.3. Assess medical history with attention paid to liver and cardiac status, medications, and seizures</td><td>8.0 (7–9)</td></tr>
<tr><td>1.4. Assess pregnancy status</td><td>9.0 (3–9)</td></tr>
<tr><td>1.5. Assess psychosocial supports – employment, family, housing, 12-step involvement</td><td>8.0 (5–9)</td></tr>
<tr><td>1.6. Assess substance use history and current substance use</td><td>9.0 (8–9)</td></tr>
<tr><td>1.7. Assess treatment history – previous treatment episodes with buprenorphine, methadone</td><td>8.5 (5–9)</td></tr>
<tr><td>1.8. Assess for current opioid agonist treatment by conducting a witnessed urine screen (methadone, buprenorphine, benzodiazepines)</td><td>9.0 (5–9)</td></tr>
<tr><td>1.9. Assess withdrawal status</td><td>9.0 (6–9)</td></tr>
<tr><td>1.10. Assess addiction severity</td><td>8.0 (7–9)</td></tr>
<tr><td>1.11. Assess potential treatment needs in relation to the physician's ability to accommodate them (intensive monitoring, interactions with legal system, employers, others)</td><td>8.0 (4–9)</td></tr>
<tr><td>1.12 Assess pain</td><td>8.0 (6–9)</td></tr>
</table>
</td><td>Symptômes de sevrage
• Non traités, les symptômes de sevrage persistent pendant des semaines. Avec un traitement (p. ex. buprénorphine), ils disparaissent habituellement en 3 à 5 jours, selon l'ajustement de la dose
• Se familiariser avec les signes et les symptômes du sevrage. L'examen physique est-il corrélé avec le rapport subjectif du patient en matière de symptômes?
• Le besoin irrépressible de drogues est un symptôme de sevrage</td></tr>
</table>

Examens de laboratoire

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020
Ø	Urine or oral fluid drug testing is useful before initiating OUD pharmacotherapy. Testing establishes a baseline of substances the patient has used so that the provider can monitor the patient's response to treatment over time. Testing for a range of commonly used substances helps confirm patient histories, facilitates discussion of recent drug use and symptoms, and aids in diagnosing and determining severity of SUDs. Drug testing is an important tool in the diagnosis and treatment of addiction. A national guideline on the use of drug testing is available from ASAM. Exhibit 2.11 provides guidance on talking with patients about drug testing. To assess and manage patients with OUD properly, providers must know which tests to order and how to interpret results. Testing for substances that can complicate OUD pharmacotherapy is essential. **Other laboratory tests** Patients with OUD, particularly those who inject drugs, are at risk for liver disease and blood-borne viral infections. Pregnancy is another important consideration in determining treatment course. Recommended laboratory tests for patients with OUD include: Pregnancy testing, which is important because: • It is not advisable for patients to start naltrexone during pregnancy. • Pregnant women treated for active OUD typically receive buprenorphine or methadone. • The American College of Obstetricians and Gynecologists and a recent SAMHSA—convened expert panel on the treatment of OUD in pregnancy66 recommend that pregnant women with OUD receive opioid receptor agonist pharmacotherapy.67 • Providers should refer pregnant women to prenatal care or, if qualified, provide it themselves. • Liver function tests (e.g., aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, bilirubin), which can: • Guide medication selection and dosing. • Rule out severe liver disease, which may contraindicate OUD medication (see Part 3 of this TIP). • Hepatitis B and C serology, which can indicate: • Patients with positive tests (evaluate for hepatitis treatment).	The following laboratory tests may be necessary: complete blood count, liver function, hepatitis C, HIV and sexually transmitted infections, and TB. Hepatitis A and B testing and vaccination should be offered when appropriate. The assessment of females presents special considerations regarding their reproductive health. Women of childbearing age should be tested for pregnancy, and all women of childbearing potential and age should be queried regarding methods of contraception, given the increase in fertility that results from effective opioid use disorder treatment. More research is needed on best practices for drug testing during the initial evaluation and throughout the entire treatment process. Urine drug testing during the comprehensive assessment process, and frequently during treatment, is recommended. The frequency of drug testing is determined by a number of factors including the stability of the patient, the type of treatment, and the treatment setting.	**LES EXAMENS PARACLINIQUES** Certains examens paracliniques sont proposés au patient en fonction de ses facteurs de risque et de son état de santé. Toutefois, un refus de s'y soumettre ne devrait pas empêcher le début du traitement. À titre d'exemples, les examens paracliniques suivants pourraient être requis : • › Recherche d'opioïdes et autres substances dans les urines (voir section test urinaire au point 2.5.3) ; • › Test de grossesse chez la patiente en âge de procréer ; • › Formule sanguine complète (FSC) ; • › Créatinine sérique ; • › Bilan hépatique ; • › AgHBs, Anti-HBs, Antihépatite A (IgG) vaccination si les sérologies ne montrent pas de titre protecteur d'anticorps ; • › Anti-VHC, Anti-VIH après counseling et obtention du consentement, si indiqué ; • › Dépistage des autres ITS ; • › ECG lors de l'utilisation de méthadone, si indiqué. 2.5.3. TESTS URINAIRES Le test urinaire est un outil clinique qui peut avoir son utilité comme complément à l'anamnèse……..(voir au point sur le Suivi)

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020

	• The need to administer hepatitis A and B and tetanus vaccines, if appropriate.
	• HIV serology, which can help identify:
	  ○ Patients who are HIV positive (evaluate for antiretroviral treatment).
	  ○ Patients who are HIV negative (evaluate for preexposure prophylaxis and targeted education).		

Wright, 2016	HHS, 2015	PEER, 2019
Ø	Ø	Ø

Tableau F-6 Diagnostic ou conclusion clinique

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020
CRITÈRES SYMPTOMATIQUES DU DSM-5 POUR LE DIAGNOSTIC CLINIQUE DES TROUBLES LIÉS À L'USAGE D'OPIOÏDES (TLUO) (Annexe 8) 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. **La gravité du TLUO** LÉGER : Présence de 2 à 3 symptômes. MOYEN : Présence de 4 à 5 symptômes. GRAVE : Présence de 6 symptômes ou plus.	Ø	Ø	**2.3. ÉTABLIR LE DIAGNOSTIC OU UNE CONCLUSION CLINIQUE** Avant d'envisager de prescrire un TAO, le professionnel habilité doit confirmer ou poser le diagnostic de TUO selon les critères d'une classification reconnue, comme le DSM-5 (voir annexe I du document du CMQ-OIIQ-OPQ 2020). Globalement, selon la classification DSM-5 (American Psychiatric Association, 2015), le TUO se définit comme un « … mode d'utilisation problématique des opiacés, conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisé par la présence d'au moins deux des onze manifestations énumérées au DSM, au cours d'une période de douze mois. Il se manifeste en intensité et en gravité variable d'un individu à l'autre ». L'IPS en santé mentale (IPSSM) fait partie des professionnels habilités à évaluer un trouble mental et, à ce titre, elle peut confirmer une conclusion clinique sur la présence ou non d'un TUO. Les autres classes de spécialité IPS, par exemple l'IPS en soins de première ligne et l'IPS en soins aux adultes, ne sont pas habilitées à évaluer le trouble mental, elles ne peuvent donc pas conclure à la présence ou non d'un TUO. Dans cette situation, la présence ou non d'un TUO doit être attestée par un professionnel habilité avant d'amorcer, de prescrire ou d'ajuster un traitement pour le TUO. Selon leur jugement clinique, le médecin et l'IPSSM pourraient conclure à un TUO et décider d'amorcer un traitement, même si les critères du TUO ne sont pas présents depuis 12 mois pour établir le diagnostic.

Wright, 2016	HHS, 2015	PEER, 2019
Ø	Ø	Diagnostic Les cliniciens peuvent envisager d'utiliser un outil simple comme l'indice POMI s'ils ont besoin d'aide pour identifier les patients souffrant de douleur chronique qui pourraient être aux prises avec un TCO (**faible recommandation, données probantes de très faible qualité)** Les critères diagnostiques du DSM-IV et du DSM-5 sont les critères diagnostiques de TCO les mieux acceptés. Cependant, la subjectivité et la longueur des critères pourraient en limiter l'utilisation. Nous n'avons relevé aucune étude ayant évalué d'autres critères diagnostiques du TCO. Malgré le fait qu'on ait trouvé 14 revues systématiques ayant porté sur l'identification des patients aux prises avec un TCO, seules 2 études avaient comparé les outils de recherche de cas aux critères du DSM22. L'outil le plus prometteur pour les patients souffrant de douleur chronique sous opioïdes est l'indice POMI (Prescription Opioid Misuse Index), une liste de vérification à 6 items qui identifie les patients qui pourraient être aux prises avec un TCO (disponible sur CFPlus*). Une étude de cohorte menée auprès de 74 patients ayant reçu une ordonnance d'oxycodone contre la douleur a révélé que les scores POMI de 2 points ou plus étaient très utiles pour inclure le TCO (ratio de vraisemblance positif de 10,3) et modérément utiles pour éliminer le TCO (ratio de vraisemblance négatif de 0,2). L'échelle COMM (Current Opioid Misuse Measure) serait aussi raisonnablement utile pour aider à poser un diagnostic de TCO, mais l'échelle est trop longue pour être utilisée régulièrement en première ligne. Les autres outils (p. ex. SOAPP [Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain], ORT [Opioid Risk Tool]) n'ont pas été comparés aux critères du DSM, ce qui signifie que leur validité auprès d'une population atteinte de TCO est inconnue. Compte tenu de ces données probantes limitées, les cliniciens doivent **envisager d'utiliser** un outil simple comme le POMI s'ils ont besoin d'aide pour identifier les patients souffrant de douleur chronique susceptible d'être aux prises avec un TCO (voir Protocole de soins primaires TCO PEER dans les algorithmes).

Modalités de pratique

Principes de traitement généraux

Tableau F-7 Principes de traitement généraux

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020
Qualité des données probantes/Poids de la recommandation/Référence du résumé des données probantes (p.) Options recommandées de traitement de première et de seconde lignes 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	The TIP expert panel does not recommend short-term medically supervised withdrawal alone because of its high rates of return to illicit opioid use. If patients prefer this approach, it should be provided with psychosocial treatment. XR-NTX treatment should always be considered to reduce the likelihood of return to use after medically supervised withdrawal is completed and an	The OBOT may not be suitable for patients with active alcohol use disorder or sedative, hypnotic, or anxiolytic use disorder. It may also be unsuitable for persons who are regularly using alcohol or other sedatives, but do not have addiction or a specific substance use disorder related to that class of drugs.	Parmi les molécules agonistes opioïdes disponibles, la buprénorphine/naloxone constitue présentement le premier choix quant au traitement de maintien en raison de son profil d'innocuité supérieur, de ses effets indésirables de moindre importance et d'une plus

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020
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 (Moyen/Élevé/24-30, Tableau 1.) Options de traitement complémentaires ou de rechange Dans le cas des patients pour qui les options de traitement de première et de deuxième lignes sont inefficaces ou contre-indiquées, 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 Tableau 1). 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 récidive, de morbidité et de mortalité (Moyenne/Élevé/36-38 Tableau 1). 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 (Moyenne/Élevé/36-38 Tableau 1). 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 Tableau 1). 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 Tableau 1).	adequate period of abstinence achieved, as well as to reduce the likelihood of overdose death upon a return to opioid use. The TIP expert panel recommends offering maintenance therapy with medication, not short-term medically supervised withdrawal. The TIP expert panel also supports maintaining patients on OUD medication for years, decades, and even a lifetime if patients are benefiting. Choosing an OUD Medication Currently, no empirical data indicate which patients will respond better to which OUD medications. All patients considering treatment should be educated about the effectiveness, risks, and benefits of each of the three OUD medications, treatment without medication, and no treatment. Emphasize that OUD medications are safe and effective when used appropriately, and point out that these medications can help patients reduce or stop illicit opioid use and improve their health and functioning. Tailor decisions to patients' medical, psychiatric, and substance use histories; to their preferences; and to treatment availability when deciding which medication and treatment to provide. Consider: • Patients' prior response to a medication. • The medication's side effect profile.	The prescribing of benzodiazepines or other sedative-hypnotics should be used with extreme caution in patients who are prescribed methadone or buprenorphine for the treatment of an opioid use disorder. Methadone is recommended for patients who may benefit from daily dosing and supervision in an OTP, or for patients for whom buprenorphine for the treatment of opioid use disorder has been used unsuccessfully in an OTP or OBOT setting. Clinicians should consider the patient's preferences, past treatment history, and treatment setting when deciding between the use of methadone, buprenorphine, and naltrexone in the treatment of addiction involving opioid use. The treatment setting described as level 1 treatment in the ASAM Criteria may be a general outpatient location such as a clinician's practice site. The setting as described as level 2 in the ASAM Criteria may be an intensive outpatient treatment or partial hospitalization program housed in a specialty addiction treatment facility, a community mental health	grande sécurité, dans le cas où le patient reçoit des doses non supervisées. La méthadone constitue un second choix. La morphine orale à libération lente uniquotidienne (LLU) sera quant à elle réservée aux cas d'échec ou d'intolérance à la buprénorphine/naloxone et à la méthadone, après consultation ou transfert à un professionnel expérimenté. D'autres traitements pharmacologiques sont également accessibles, mais ils ne sont pas abordés dans les présentes lignes directrices. SEVRAGE La prise en charge des symptômes physiques du sevrage uniquement est à proscrire

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020
Si le patient cesse complètement de consommer des opioïdes, considérer la prise de naltrexone comme traitement complémentaire (Faible/Faible/39-40 Tableau 1). 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 (Moyenne/Élevé/17, 23 Tableau 1). Algorithme voir figure 2	• The strength of the published data on safety and effectiveness. • Patients' use of other substances (e.g., naltrexone is also approved for the treatment of alcohol dependence). • Patients' occupation. For patients in safety-sensitive occupations, consider naltrexone. • Patients' pregnancy status • Patients' physical dependence on opioids. Patients not currently physically dependent on opioids who are returning to the community from a residential treatment program or incarceration should have the option of XR-NTX,28 methadone, or buprenorphine based on which best suits their needs and circumstances (see below for special safety dosing considerations for methadone and buprenorphine in nontolerant patients).29,30,31,32 • Patients' preferences. Respect patients' preferences for agonist versus antagonist medication. (See Part 2 of this TIP for an indepth discussion of treatment planning.) Voir Tableau de sélection de traitement à la section Algorithme.	center, or another setting. The ASAM Criteria describes level 3 or level 4 treatment, respectively, as a residential addiction treatment facility or hospital. Using medications for opioid withdrawal management is recommended over abrupt cessation of opioids. Abrupt cessation of opioids may lead to strong cravings, which can lead to continued use. Patients who discontinue agonist therapy with methadone or buprenorphine and then resume opioid use should be made aware of the risks associated with opioid overdose, and especially the increased risk of death	

<table>
<tr><th>Wright, 2016</th><th>HHS, 2015</th><th>PEER, 2019</th></tr>
<tr><td>Ø</td><td>
<table>
<tr><th>Domain</th><th>Median rating (range)</th></tr>
<tr><td>2. Patients who meet the following criteria are considered to be good candidates for treatment:</td><td></td></tr>
<tr><td>2.1. Have current opioid dependence</td><td>9.0 (3–9)</td></tr>
<tr><td>2.2. If currently on methadone, are unable/unwilling to receive treatment from a methadone clinic</td><td>8.0 (7–9)</td></tr>
<tr><td>2.3. Have adequate psychosocial support</td><td>8.0 (1–9)</td></tr>
<tr><td>2.4. Do not have co-occurring mental disorder or co-occurring disorder is stable</td><td>8.0 (1–9)</td></tr>
<tr><td>2.5. Are not suicidal</td><td>8.5 (4–9)</td></tr>
<tr><td>2.6. May be pregnant</td><td>8.0 (8–9)</td></tr>
<tr><td>2.7. Are expected to be reasonably compliant with treatment</td><td>8.0 (5–9)</td></tr>
<tr><td>2.8. Are not dependent on CNS depressants, including benzodiazepines and alcohol</td><td>8.0 (1–9)</td></tr>
<tr><td>2.9. Are interested in treatment</td><td>8.0 (3–9)</td></tr>
</table>
</td><td>Pratiques de prescription
Les cliniciens pourraient envisager l’option des doses à emporter (p. ex. 2 à 7 jours) en fonction des besoins et de la stabilité (faible recommandation, données probantes de très faible qualité)
Nous recommandons d’éviter les cannabinoïdes dans la prise en charge du TCO (forte recommandation, données probantes de très faible qualité)
Traitement dégressif
Nous recommandons d’éviter d’instaurer un traitement par agoniste des récepteurs opioïdes dans l’intention de l’arrêter à court terme. Les agonistes des récepteurs opioïdes sont destinés au traitement prolongé. La durée optimale de ce traitement est inconnue et serait potentiellement indéfinie (forte recommandation, données probantes de faible qualité)
Interventions psychosociales
Nous recommandons d’ajouter, dans la mesure du possible, le counseling à la pharmacothérapie chez les patients aux prises avec un TCO (forte recommandation, données probantes de faible qualité)
Traitement résidentiel
Les données probantes sont insuffisantes pour émettre une recommandation pour ou contre le recours au traitement résidentiel chez les patients aux prises avec un TCO (aucune recommandation, pas de données probantes tirées d’études randomisées et contrôlées)
Voir section Algorithme : Choix de traitement</td></tr>
</table>

Adolescents (moins de 18 ans)

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020
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, 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	SEE TIP 31 Screening and Assessing Adolescents for Substance Use Disorders TIP 32 Treatment of Adolescents With Substance Use Disorders **Rien sur la médication.**	Clinicians should consider treating adolescents who have opioid use disorder using the full range of treatment options, including pharmacotherapy. Opioid agonists (methadone and buprenorphine) and antagonists (naltrexone) may be considered for treatment of opioid use disorder in adolescents. Age is a consideration in treatment, and federal laws and US FDA approvals need to be considered for patients under the age 18. Buprenorphine is US FDA-approved for adolescents aged 16 years and above. Psychosocial treatment is recommended in the treatment of adolescents with opioid use	4.1 ADOLESCENTS (MOINS DE 18 ANS) Les adolescents souffrant de TUO présentent souvent plusieurs facteurs de risque psychosociaux et une histoire personnelle et familiale complexe liée à la toxicomanie et aux troubles mentaux. Il faut donc chercher d’abord et avant tout à établir une alliance thérapeutique et un lien de confiance qui encourageront l’adolescent à se soumettre à un suivi à long terme. L’implication de la famille, lorsque possible et consentie, peut jouer un rôle important. Un dépistage adéquat des problèmes de dépendance chez les jeunes, en utilisant des outils de dépistage validés, permet une

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020
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.		disorder. Concurrent practices to reduce infection (eg, sexual risk reduction interventions) are recommended as components of comprehensive treatment for the prevention of sexually transmitted infections and blood-borne viruses. Adolescents may benefit from treatment in specialized treatment facilities that provide multidimensional services.	reconnaissance et une prise en charge précoce afin d'éviter des problèmes à plus long terme. L'opinion d'un professionnel expérimenté en TUO est souhaitable avant d'amorcer un TAO.

Wright, 2016	HHS, 2015	PEER, 2019
Ø	Ø	Ø

Femmes enceintes et qui allaitent

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020
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 TLUO. D'abondantes données probantes per- mettent 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 grossesse. Bien que des études plus poussées soient requises, une méta-analyse récente n'a pas pu mettre en lumière de	*Methadone or buprenorphine maintenance is recommended for OUD treatment during pregnancy, as these medications have better maternal and infant outcomes than no treatment or medically supervised withdrawal. Methadone and buprenorphine are not associated with birth defects and have minimal long-term neurodevelopmental impact on infants. However, neonatal abstinence syndrome can occur, which requires hospitalization. The American College of Obstetricians and Gynecologists notes that limited data exist on the safety and effectiveness of naltrexone in pregnancy. Starting naltrexone rather than opioid agonist treatment in pregnancy is not recommended, given the risk of precipitated withdrawal. An expert panel did not agree on whether women already receiving treatment with naltrexone at the onset of pregnancy should remain on that medication during pregnancy. Patients who were taking naltrexone before their pregnancy	Further research is needed to establish the safety of buprenorphine or the combination of the buprenorphine/naloxone for use in pregnancy.	4.2 FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER Toutes les patientes en âge de procréer doivent effectuer un test de grossesse avant le début du traitement et au besoin par la suite. Elles doivent être informées des méthodes contraceptives et des risques de tomber enceintes avec un traitement pharmacologique. Le fait d'être en âge de procréer n'influe pas sur le choix du traitement. Il faut suspecter une grossesse chez une patiente en traitement, stabilisée, qui ressent soudainement le besoin d'augmenter sa dose de TAO. 4.3 GROSSESSE Une priorité d'accès au TAO doit être accordée aux femmes enceintes souffrant de TUO. Il est reconnu qu'une rechute entraîne une augmentation significative du risque de mortalité et de morbidité de la mère et du fœtus.

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020
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 aigu. 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 plus tôt pour les nourrissons. 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). 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 médicales.	should weigh with their providers the risks regarding unknown potential harm to the developing fetus versus the potential benefits of continuing this medication during pregnancy. Pregnant patients who discontinue naltrexone and return to opioid use should be considered for methadone or buprenorphine treatment. Discourage breastfeeding by mothers taking OUD medication.		L'alternance de sevrages et de surdosages ainsi que les risques associés à la dépendance aux opioïdes sont néfastes pour l'issue de la grossesse. Non traitée, la consommation d'opioïdes est lourde de conséquences pour l'enfant à naître. Certains risques sont accrus, notamment : l'avortement spontané, la mort in utero, l'accouchement prématuré, un retard de croissance intra-utérin, un faible poids à la naissance et le syndrome de sevrage néonatal pour le nouveau-né. Il est donc urgent de diriger la femme enceinte vers un professionnel de la santé habilité à instaurer et à prendre en charge le TAO. 4.4 ALLAITEMENT L'allaitement est compatible avec un traitement pour un TUO et devrait être encouragé, sans considérer la dose de médicament prescrite. Notons qu'étant donné le peu d'études sur l'utilisation de la buprénorphine/naloxone, les patientes devraient être informées des risques et des bénéfices pour le nouveau-né lorsqu'elles prennent cette médication. En revanche, l'allaitement est contre-indiqué chez celles qui utilisent des drogues illicites. Ce sujet doit donc être analysé avec l'équipe médicale qui s'occupe de la mère et de l'enfant.

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020
Buprénorphine-naloxone Plus de données sont nécessaires, mais selon ces données limitées, l'emploi de la buprénorphine-naloxone semble être sécuritaire pendant la grossesse, 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-naloxone. 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. **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 trimestres. 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 fractionnées. 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			

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020
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 médicament.			

Wright, 2016	HHS, 2015	PEER, 2019
Ø	Ø	Ø

Douleurs concomitantes

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020
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.	TIP 54 : Managing Chronic Pain in Adults With or in Recovery From Substance Use Disorders (https://store.samhsa.gov/product/TIP-54-Managing-Chronic-Pain-in-Adults-With-or-in-Recovery-From-Substance-Use-Disorders/SMA13-4671) Voir Section Algorithme: sur le prise en charge de la douleur.	For all patients with pain, it is important that the correct diagnosis be made and that a target suitable for treatment is identified If pharmacological treatment is considered, non-narcotic medications such as acetaminophen and NSAIDs should be tried first. Opioid agonists (methadone or buprenorphine) should be considered for patients with active opioid use disorder who are not under treatment. Pharmacotherapy in conjunction with psychosocial treatment should be considered for patients with pain who have opioid use disorder. Patients on methadone for the treatment of opioid use disorder will require doses of opioids in addition to their regular daily dose of methadone to manage severe acute pain. Patients on methadone for the treatment of opioid use disorder and who are admitted for surgery may require additional short-acting opioid pain relievers. The dose of pain relievers prescribed may be higher than those required by the typical patient due to tolerance. Temporarily increasing buprenorphine dosing may be effective for mild acute pain. For severe acute pain, discontinuing buprenorphine and commencing on a high-potency opioid (such as fentanyl) is advisable. Patients should be monitored closely and additional interventions such as regional anesthesia should also be considered.	Ø

Wright, 2016	HHS, 2015	PEER, 2019
Ø	Ø	Ø

Partenariat avec le patient et pratique collaborative

Tableau F-8 Partenariat avec le patient et pratique collaborative

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020
Proposer systématiquement des traitements et interventions psychosociales et d'accompagnement, sans qu'ils soient perçus comme conditionnels ou obligatoires à l'accès au TAO. (Données probantes Moyennes,Recommandation Élevée). 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 prestation. 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	Discussing medications that can treat OUD with patients who have this disorder is the clinical standard of care and should cover at least: The proven effectiveness of methadone, naltrexone, and buprenorphine compared with placebo and with outpatient counseling without medication. • Risks and benefits of pharmacotherapy with all three types of medication, treatment without medication, and no	Part 7: Psychosocial Treatment in Conjunction With Medications for the Treatment of Opioid Use Disorder Psychosocial treatment is recommended in conjunction with any pharmacological treatment of opioid use disorder. At a minimum, psychosocial treatment should include the following: psychosocial needs assessment, supportive counseling, links to existing family supports, and referrals to community services.	**ALLIANCE THÉRAPEUTIQUE** L'alliance thérapeutique est un outil qui traduit l'engagement du patient et de l'équipe traitante envers le plan de traitement. Elle décrit clairement les responsabilités et les obligations de chacune des parties et elle est signée par le patient et le médecin traitant ou l'IPS. Une copie est remise au patient, une autre au pharmacien et une dernière est conservée au dossier. Il est recommandé d'inclure dans l'alliance thérapeutique la suggestion de maintenir l'inscription du patient au Dossier Santé Québec (DSQ). Cette alliance thérapeutique ne devrait pas contenir de règles ni de menaces contraignant l'accès aux soins de santé, sauf en cas de dangerosité (ex. : en présence de comportements violents ou de menaces envers l'équipe de soins). Il est recommandé de s'entendre et de signer une alliance thérapeutique avec le patient dès son entrée en traitement. Toutefois, le refus d'un patient de signer cette alliance n'est pas un motif d'exclusion du traitement. Une alliance thérapeutique pourra être proposée ultérieurement. **LES RESPONSABILITÉS DES PROFESSIONNELS ENGAGÉS DANS LES SOINS ET LES SERVICES OFFERTS AUX PATIENTS PRÉSENTANT UN TUO** Le professionnel qui dispense des soins et des services aux patients présentant un TUO doit minimalement : › Établir un partenariat avec la personne traitée afin d'offrir un TAO personnalisé en fonction des objectifs de cette dernière ; › Effectuer et documenter une évaluation clinique pertinente, selon le tableau clinique du patient ; › Impliquer le patient dans le processus décisionnel du choix de TAO, notamment en l'informant des risques potentiels liés à l'usage des opioïdes, qui comprennent la dépendance physique et la tolérance, les symptômes de sevrage, la surdose et la mort (approche de réduction des méfaits) ; › Discuter avec le patient de l'entreposage sécuritaire des opioïdes, de la manière de

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020
sans intervention psychosociale complémentaire concomitante, sont de facto inférieurs aux programmes plus exhaustifs de traitement des dépendances.	treatment. • Safety and effectiveness of the medications when used appropriately. Pharmacologic properties, routes of administration, and where and how to access treatment with each medication (Exhibit 3A.1).		disposer les doses inutilisées, ainsi que des risques et des conséquences potentiels du détournement ; › Communiquer et collaborer avec l'équipe de soins du patient ainsi qu'avec les autres intervenants et les proches significatifs lorsque la situation le requiert, après avoir obtenu le consentement du patient ; › Adopter une approche décisionnelle fondée sur des preuves et sur les lignes directrices en cette matière ; › Documenter le raisonnement clinique lorsque le traitement proposé diffère des résultats probants ou des lignes directrices cliniques en matière de gestion du TUO et communiquer avec les autres professionnels de la santé pour favoriser la compréhension et la continuité des soins ; › Respecter les lois et les règlements qui régissent la prescription de stupéfiants. 2.4. CONSENTEMENT AUX SOINS, PLAN DE TRAITEMENT ET ALLIANCE THÉRAPEUTIQUE **CONSENTEMENT AUX SOINS ET AU PARTAGE D'INFORMATIONS** Le patient et le prescripteur doivent s'entendre sur le plan de traitement et sur l'alliance thérapeutique. Le patient, s'il est apte à le faire, doit donner son consentement avant le début du traitement. S'il est inapte ou mineur, la per- sonne autorisée par la loi consentira à sa place. Dans le cadre d'un processus décisionnel bien mené, le patient doit être entièrement libre de s'exprimer et de décider d'accepter ou de refuser le plan de traitement suggéré par le prescripteur et l'alliance thérapeutique. Pour prendre la décision d'accepter ou de refuser le plan de traitement et d'exercer son droit de le faire en toute liberté, le patient apte, ou bien celui qui prendra la décision à sa place s'il est inapte, doit être bien informé des tenants et aboutissants des différentes options qui lui sont proposées par le prescripteur. Ce dernier a le devoir de donner les renseignements nécessaires et suffisants à l'expression du consentement libre et éclairé par le patient. Ces renseignements doivent porter sur le diagnostic, la nature et l'objectif du traitement, ses risques, ses effets indésirables, les résultats escomptés, les autres choix possibles, les conséquences d'un refus, ainsi que l'identité des différents professionnels concernés et susceptibles de partager des informations sur le patient dans le cadre de son traitement. À noter que le patient peut décider de retirer son consentement en tout temps.

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020
			PLAN DE TRAITEMENT Élaborés en collaboration avec le patient, dans l'optique d'une approche centrée sur lui, le plan de traitement et les objectifs doivent être déterminés au début du traitement et réévalués périodiquement en fonction de l'évolution de son état de santé et de ses besoins. Le plan de traitement doit comprendre les éléments suivants : • › Attentes et objectifs du patient ; • › Objectifs médicaux ; • › Objectifs psychosociaux ; • › Objectifs pharmacothérapeutiques ; • › Méthode utilisée ; • › Intensité du suivi.

Wright, 2016	HHS, 2015	PEER, 2019
There are effective interventions for opioid dependence: the best treatment outcomes are achieved with a comprehensive multidisciplinary approach, by integrating health- and social-care strategies. This includes opioid substitution treatment (OST) and psychosocial interventions that are delivered on an individualized personal basis.2	<table><tr><th>Domain</th><th>Median rating (range)</th></tr><tr><td>3. Prior to initiation of treatment, patients should complete and sign a treatment contract containing, at a minimum, the following components:</td><td></td></tr><tr><td>3.1. Discussion of voluntary participation in treatment</td><td>9.0 (7–9)</td></tr><tr><td>3.2. Agreement to notify prescribing physician if they are or plan to become pregnant</td><td>9.0 (8–9)</td></tr><tr><td>3.3. Discussion of the use of other medications</td><td>9.0 (7–9)</td></tr><tr><td>3.4. Discussion of the use of alcohol and illicit drugs</td><td>8.5 (4–9)</td></tr><tr><td>3.5. Agreement to use medications only as prescribed</td><td>9.0 (7–9)</td></tr><tr><td>3.6. Agreement to attend scheduled appointments</td><td>8.0 (6–9)</td></tr><tr><td>3.7. Compliance with required pill counts and drug tests</td><td>9.0 (7–9)</td></tr><tr><td>3.8. Attendance at counseling and other referrals</td><td>9.0 (7–9)</td></tr><tr><td>3.9. Consequences for attending appointments under the influence</td><td>8.0 (3–9)</td></tr><tr><td>3.10. Policies for recovery and relapse</td><td>7.5 (3–9)</td></tr></table>	Pharmacothérapie Nous recommandons que les cliniciens discutent avec leurs patients du recours à la buprénorphine-naloxone ou à la méthadone pour le traitement du TCO (forte recommandation, données probantes de qualité modérée) Les cliniciens pourraient envisager les ententes thérapeutiques (c.-à-d. contrats) dans la prise en charge de certains patients aux prises avec un TCO (faible recommandation, pas de données probantes tirées d'études randomisées et contrôlées) Toutes les recommandations se trouvant dans ces lignes directrices entendent aider les cliniciens et les patients à concevoir un plan de

Wright, 2016	HHS, 2015	PEER, 2019
		traitement individualisé qui incorpore les préférences et les valeurs individuelles des patients.

Traitement pharmacologique

Tableau F-9 Traitement pharmacologique

Efficacité (la section efficacité sera discutée lors de la prochaine réunion intégrant les études primaires

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020
TAO 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 illicites. De plus, de nombreuses données montrent que le TAO réduit efficacement la morbidité et la mortalité ainsi que le risque d'infection au VIH ou au VHC chez les personnes utilisatrices de drogues injectables. **SEVRAGE** 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 récidive, d'infections au VIH et à l'hépatite C et de surdose. Cette approche doit donc être évitée. 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. 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 récidive d'environ 88 % dans les six mois qui suivent le sevrage. 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	Continued treatment with buprenorphine or methadone is associated with better outcomes than medically supervised withdrawal.	More research is needed to compare the advantages of agonists and antagonists in the treatment of opioid use disorder. Although methadone, buprenorphine, and naltrexone are all superior to no treatment in opioid use disorder, less is known about their relative advantages.	**TAO** Les traitements à long terme par agonistes opioïdes, dont la buprénorphine/naloxone et la méthadone, ont montré le meilleur taux de rétention en traitement et d'abstinence soutenue en matière d'opioïdes illicites, ainsi qu'une réduction des risques de morbidité et de mortalité. Pour ces raisons, ce type de traitement est à prioriser pour un patient présentant un TUO. …, puisqu'elle n'a pas démontré son efficacité et compromet la sécurité du patient en augmentant le risque de surdose. Cette approche devrait donc être évitée. Idéalement, toute forme de traitement devrait aussi intégrer un accompagnement ou un soutien social ou psychologique, ainsi qu'un suivi à long terme de la consommation de substances, même lorsqu'il y a eu sevrage ou arrêt complet du TAO. Toute personne vivant avec un TUO ainsi que les membres de son entourage devraient avoir en leur possession de la naloxone et avoir reçu une formation pour en faire une utilisation sécuritaire. Pour plus d'information sur la naloxone, consulter le site Web de l'INESSS

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020
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 %). 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 traitement. 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 emprisonnement. 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). 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 surdose. 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 buprénorphine. De récents rapports et un comité d'experts ont aussi souligné les risques considérables de surdose mortelle au début du traitement à la méthadone. 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 opioïdes. Les doses usuelles de méthadone utilisées dans le traitement des TLUO dépassent souvent le seuil de la dose létale pour les individus naïfs d'opioïdes 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).			

Wright, 2016	HHS, 2015	PEER, 2019
ø	ø	-La méthadone serait supérieure à la buprénorphine-naloxone en matière de rétention en traitement; toutefois, cette dernière pourrait être plus facile à mettre en application en raison du moins grand nombre de restrictions et de considérations dont il faut tenir compte lors de la prescription

Tableau 1. Effets estimés des traitements du trouble de consommation d'opioïdes à l'aide de l'évaluation GRADE des données probantes

SUJET	INTERVENTION C. TÉMOINS	PARAMÈTRE D'ÉVALUATION	BIENFAITS ESTIMÉS, %		INTERVALLE DU SUIVI	NPT OU NNN	QUALITÉ DES DONNÉES SELON GRADE
			INTERVENTION	TÉMOINS			
Soins de première ligne	Première ligne c. soins spécialisés	Rétention en traitement	86	67	12-52 sem.	6	Modérée
	Première ligne c. soins spécialisés	Abstinence	53	35	12-52 sem.	6	Faible
Pharmacothérapie	Buprénorphine c. placebo	Rétention en traitement	64	39	30 j à 52 sem.	4	Modérée
	Méthadone c. pas de méthadone	Rétention en traitement	73	22	45 j à 2 ans	2	Modérée
	Méthadone c. buprénorphine	Rétention en traitement	60	45	2-52 sem.	7	Modérée
	Méthadone c. buprénorphine	Abstinence	30	28	2-52 sem.	NSS	Faible
	Méthadone c. buprénorphine	Sédation	58	26	6 sem.	3	Modérée
	Naltrexone c. placebo ou soins habituels	Rétention en traitement	33	25	8-26 sem.	13	Faible
	Naltrexone c. placebo ou soins habituels	Abstinence	39	27	8-26 sem.	9	Faible
	Naltrexone c. placebo ou soins habituels	Réincarcération	24	33	8-40 sem.	12	Faible
Pratiques de prescription	Ingestion supervisée c. non supervisée	Rétention en traitement	66	62	3-6 mois	NSS	Modérée
	Ingestion supervisée c. non supervisée	Usage de drogues illicites	59	53	3-6 mois	NSS	Faible
Interventions psychosociales	Counseling c. counseling minimal ou pas de counseling	Rétention en traitement	74	62	16-26 sem.	8	Faible
	« Standard » c. counseling prolongé	Rétention en traitement	54	45	12-24 sem.	NSS	Faible
	Contingences positives c. soins habituels	Rétention en traitement	75	66	6-26 sem.	11	Modérée
	Contingences médicamenteuses c.	Rétention en traitement	68	77	12-52 sem.	11	Modérée

Wright, 2016	HHS, 2015	PEER, 2019
		soins habituels
		GRADE—Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; NNN—nombre nécessaire pour nuire; NPT—nombre de patients à traiter; NSS—non statistiquement significatif.

Posologie

<table>
<tr><th>ICRAS 2018</th><th>SAMHSA 2020</th><th>ASAM 2015</th><th>CMQ-OIIQ-OPQ 2020</th></tr>
<tr>
<td>LIGNES DIRECTRICES QUÉBÉCOISES SUR LA PRATIQUE CLINIQUE : RECOMMANDATIONS SUR LE DOSAGE DE LA MÉTHADONE (Annexe 2 de l'ICRAS)
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.
<table>
<tr><th>Commencement (dose pour commencer)</th><th>Titrage et induction1 (augmentation de la dose)</th><th>Stabilisation (augmentation de la dose) 2</th><th>Gamme des doses typiques pendant la stabilisation</th></tr>
<tr><td>Québec :
Dosage et calendrier personnalisés par le prestataire de soins de santé
20 à 30 mg typiquement ;
40 mg, maximum</td><td>5 à 20 mg/4 à 6 jours</td><td>Dosage et calendrier personnalisés par le prestataire de soins de santé</td><td>80 à 90 mg en moyenne
Justification requise si >120 mg
Évaluation médicale post-dose requise si la dose excède 200 mg</td></tr>
</table>
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</td>
<td>MÉTHADONE
First dose for patients with opioid tolerance The first dose for patients tolerant to opioids is generally between 10 mg and 30 mg
(30 mg is the first maximum dose per federal
OTP regulations). After the first dose, patients should remain for observation for 2 to 4 hours if possible to see whether the dose is sedating or relieves withdrawal signs.
If withdrawal symptoms lessen, the patient should return the next day to be reassessed and to continue the dose induction process.
If sedation or intoxication occurs after the first dose, the patient should stay under observation at the clinic until symptoms resolve. In this case, the patient should be reassessed the following day, and the subsequent day's dose should be substantially reduced. Extremely rarely, the patient will need to be treated for overdose with naloxone. If necessary, begin rescue breathing and call 9-1-1.</td>
<td>MÉTHADONE
The recommended initial dose for methadone ranges from 10 to 30 mg, with reassessment in 3–4 hours, and a second dose not to exceed 10 mg on the first day if withdrawal symptoms are persisting. Federal law mandates that the initial dose cannot exceed 30 mg.
The usual daily dosage of methadone for the treatment of opioid use disorder ranges from 60 to 120 mg. Some patients may respond to lower doses and some patients may need higher doses. Dosage increases in 5–10 mg increments applied no more frequently than every 7 days (depending on clinical response) are necessary to avoid oversedation, toxicity, or even iatrogenic overdose deaths. There is no recommended time limit for treatment.</td>
<td>Ø</td>
</tr>
</table>

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020
première étape de stabilisation (les deux premières semaines) et la deuxième étape de stabilisation (à partir de la 2e jusqu'à la 6e semaine). En Saskatchewan, cette partie est incluse dans l'étape du commencement, et au Nouveau-Brunswick, on l'appelle la stabilisation. Québec : Utilisation de la méthadone dans le traitement de la toxicomanie aux opiacés			
LIGNES DIRECTRICES QUÉBÉCOISES SUR LA PRATIQUE CLINIQUE : RECOMMANDATIONS SUR LE DOSAGE DE LA BUPRÉNORPHINE/NALOXONE (Annexe 6 de l'ICRAS) 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. Veuillez 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). Québec : Induction (jour 1) 2 à 4 mg 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 Induction et titrage (à compter du jour 2) La dose peut être augmentée de 2 à 4 mg toutes les 2 à 4 heures jusqu'à un maximum de 8 à 16 mg/jour, selon les symptômes du patient et sa consommation antérieure. Dose de stabilisation En moyenne 12 à 16 mg/jour Max. de 24 mg/jour 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. 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 une triple dose les vendredis). La dose totale quotidienne ne devrait pas dépasser 32 mg/jour.	**BUPRENORPHINE** Before the first dose, the patient should be in opioid withdrawal (to avoid precipitated withdrawal). The first dose is typically 4 mg/1 mg (2 mg if withdrawal is from methadone). Repeat dose as needed for continuing withdrawal every 2 hours up to typically 8 mg on the first day. At the start of the next day, patients typically take the first day's total dose all at once: If necessary, an additional 2 mg to 4 mg can be given every 2 hours up to approximately a 16 mg total daily dose to treat continuing opioid withdrawal and craving on Day 2 or 3, barring sedation. The initial stabilization dose can often be achieved within the first several days of treatment. Maintenance Typical maintenance doses range from 4 mg/1 mg to 24 mg/6 mg per day. An effective maintenance dose is the lowest dose that can: Eliminate withdrawal. Reduce or eliminate opioid craving. Reduce or stop illicit opioid use's desirable effects. Be well tolerated (e.g., not produce	Switching from methadone to another medication for the treatment of opioid use disorder may be appropriate if the patient experiences intolerable side effects or is not successful in attaining or maintaining treatment goals through the use of methadone. Patients switching from methadone to buprenorphine in the treatment of opioid use disorder should be on low doses of methadone before switching medications. Patients on low doses of methadone (30–40 mg per day or less) generally tolerate transition to buprenorphine with minimal discomfort, whereas patients on higher doses of methadone may experience significant discomfort in switching medications. Induction of buprenorphine should start with a dose of 2–4 mg. Dosages may be increased in increments of 2–4 mg. Clinicians should observe patients in their offices during induction. Emerging research suggests, however, that many patients need "not" be observed and that home buprenorphine induction may be considered. Home-based induction is recommended only if the patient or prescribing physician is experienced with the use of	Ø

<table>
<tr><th>ICRAS 2018</th><th>SAMHSA 2020</th><th>ASAM 2015</th><th>CMQ-OIIQ-OPQ 2020</th></tr>
<tr>
<td>Québec : La buprénorphine dans le traitement de la dépendance aux opioïdes
Transition entre méthadone et buprénorphine
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). 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. 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).

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. 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 besoin. 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 TLUO.

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.</td>
<td>sedation).
Duration of treatment
Treatment should last for as long as patients benefit from treatment.
Longer treatment length is associated with positive treatment outcomes.
EXHIBIT 3A.3. MEDICATIONS FOR MANAGEMENT OF OPIOID WITHDRAWAL SYMPTOMS
<table>
<tr><th>SYMPTOM</th><th>MEDICATION</th></tr>
<tr><td>Nausea</td><td>Ondansetron, metoclopramide (avoid promethazine; it potentiates opioids)</td></tr>
<tr><td>Diarrhea</td><td>Loperamide</td></tr>
<tr><td>Anxiety, irritability, sweating</td><td>Clonidine</td></tr>
<tr><td>Insomnia</td><td>Diphenhydramine, trazodone</td></tr>
<tr><td>Pain</td><td>Nonsteroidal anti-inflammatory drugs</td></tr>
</table>
</td>
<td>buprenorphine. This is based on the consensus opinion of the Guideline Committee.
Once it has been established that the initial dose is well tolerated, the buprenorphine dose can be increased fairly rapidly to a dose that provides stable effects for 24 hours and is clinically effective. Buprenorphine doses after induction and titration should be, on average, at least 8 mg per day The US FDA approves dosing to a limit of 24 mg per day, and there is limited evidence regarding the relative efficacy of higher doses. In addition, the use of higher doses may increase the risk of diversion.</td>
<td></td>
</tr>
</table>

<table>
<tr><th>Wright, 2016</th><th>HHS, 2015</th><th>PEER, 2019</th><th>INSPQ, 2018</th></tr>
<tr><td>Ø</td><td>Ø</td><td>Ø</td><td>Methadone
Posologie — induction et maintien
• Dose de départ entre 1 mg et 40 mg
• Augmentation des doses :
• Palier de 5 à 20 mg aux 5-7 jours (État d’équilibre)
Confortable < 12 heures, usage quotidien d’opioïdes et aucun problème de vigilance 2 h post-dose
Valider la prise quotidienne
• Habituellement entre 80 et 120 mg par jour pour les doses de maintien (grande variation interindividuelle)
• Dose max : théoriquement aucune
o Des précautions s’imposent à doses élevées</td></tr>
<tr><td>Ø</td><td><table>
<tr><th>Domain</th><th>Median rating (range)</th></tr>
<tr><td>4. Administer appropriate dosing of buprenorphine during induction, stabilization, and maintenance phases</td><td></td></tr>
<tr><td>4.1. Induction: Ensure that patient is experiencing objective signs of withdrawal.</td><td>8.5 (7–9)</td></tr>
<tr><td>4.2: Induction: Day two maximum dose between 8–16 mg</td><td>8.0 (1–9)</td></tr>
<tr><td>4.3: Induction after methadone: Induction for patients coming off methadone should be managed by experienced physicians only.</td><td>8.0 (7–9)</td></tr>
<tr><td>4.4: Induction after</td><td>8.0 (4–</td></tr>
</table></td><td>Buprénorphine-naloxone TCO PEER (évaluation du sevrage et traitement des symptômes de sevrage)
Utilisation du clinical opiate withdrawal scale (CWS) pour évaluer la disparition des symptômes de sevrage. (Voir Section Algorithme sur le Schéma d’induction).</td><td>BUPRENORPHINE
DOSES D’INDUCTION — JOUR 1
Évaluer le sevrage
• Évaluer l’intensité des symptômes de sevrage
o Grille d’évaluation COWS (clinical opiate withdrawal scale)
o Attention aux facteurs confondants (trousse de sevrage, autre conso)
• La première dose de buprénorphine/naloxone doit être administrée lorsqu’on objective des signes et symptômes d’inconfort chez le patient
o Si score COWS > 8-12 (avec des signes objectifs évidents) : ok pour débuter
o Si petit consommateur : Certains n’auront pas un score de COWS au-delà de 12.
• Le patient doit participer au processus décisionnel
Si le patient ne présente pas suffisamment de signes et symptômes :
• Ne pas commencer l’induction
• Reporter induction pour une période de 2-4 h.
Première dose :
• Dose en fonction de :
o Tolérance anticipée aux opioïdes
o Intensité du sevrage
• Buprénorphine/naloxone : 2 à 8 mg S/L
• Réévaluer 1 heure après la première dose
o Si COWS a diminué : bon signe !
o Si COWS a augmenté : a-t-il été initialement soulagé?
Si oui, augmenter rapidement les doses. Si non : sevrage provoqué.
• Être disponible entre temps si sevrage provoqué
Doses subséquentes :</td></tr>
</table>

Wright, 2016	HHS, 2015		PEER, 2019	INSPQ, 2018
	methadone: monitor for withdrawal symptoms. If not observed within 24+ hours after last methadone treatment, wait prior to initiation.	9)		• Buprénorphine/naloxone : 2 à 8 mg S/L q 1 à 2 h PRN o Augmenter jusqu'à disparition des symptômes de sevrage ou dose max jour 1. o Visons COWS < 5 • Dose max jour 1 : 8 à 16 mg. *Prévoir possible rebond dans la soirée/nuit = prévoir dose PRN * Soit : Dose initiale recommandée : 2 ou 4 mg (dans certaines situations particulières, 8 mg) La dose peut être augmentée 1 à 2 h plus tard de 2 à 4 mg et encore une fois 1 à 2 h plus tard si le patient présente encore des symptômes de sevrage et si le contexte le permet, une 4e dose pourrait être donnée la première journée Dose totale recommandée le jour 1 : 8 mg (dose recommandée au Canada), mais peut aller jusqu'à 16 mg (la dose maximale au premier jour peut varier selon les différents guides consultés en Amérique et en Europe) Le patient doit être avisé que la consommation concomitante d'alcool ou de benzodiazépine qui potentialise les effets de la buprénorphine peut conduire à un surdosage DOSES D'AJUSTEMENT — JOUR 2 La dose initiale du jour-1 est ajustée le lendemain matin ou selon les disponibilités de l'équipe, selon les symptômes de sevrage ou de surdosage • Le titrage se fait par paliers de 2 à 4 mg aux 1 à 2 h, jusqu'à un maximum de 24 mg par jour (dans certaines situations particulières et justifiées au dossier, 32 mg), selon les symptômes et la consommation antérieure Les doses alternées • Dosage stable depuis au moins 1 semaine • Posologie aux 2 jours : double de la dose journalière • Posologie 3 jours/semaine : aux 2 jours o Jour 1 : double de la dose journalière (ex : lundi) o Jour 2 : double de la dose journalière (ex : mercredi) o Jour 3 : triple de la dose journalière (ex : vendredi) • Peu utilisées en pratique o Pourrait être avantageuses en cas d'éloignement ou si séjour de courte durée prévu (p. ex. en prison)
	4.5: Stabilization: Adjust dose (as needed) in no more than 2–4 mg increments/week.	8.0 (2–9)		
	4.6: Stabilization: Daily dose has been established when patient is not using illicit opioids, withdrawal symptoms are not present, and the patient is not experiencing cravings.	8.0 (7–9)		
	4.7: Maintenance: After a period of time that varies with each patient but should reflect compliance with treatment, a prescription for 30 days may be written.	8.0 (7–9)		
Ø	Ø		Tableau des médicamentés pour symptômes de sevrage similaire à la Trousse de sevrage de l'INSPQ Symptômes de sevrage • Non traités, les symptômes de sevrage	LORS DU SEVRAGE AVANT INDUCTION BUPRENORPHINE/NALOXONE Lors de l'arrêt des opioïdes à longue durée d'action : • Couvrir au besoin avec des opioïdes courtes actions jusqu'à ~12 h avant l'induction. (Voir Section Algorithme Conversion des principaux opioïdes) • Pour les patients chez qui l'utilisation d'opioïdes n'est pas souhaitée : administrer un traitement symptomatique « Trousse de sevrage »

Wright, 2016	HHS, 2015	PEER, 2019	INSPQ, 2018
		persistent pendant des semaines. Avec un traitement (p. ex. buprénorphine), ils disparaissent habituellement en 3 à 5 jours, selon l'ajustement de la dose • Se familiariser avec les signes et les symptômes du sevrage. L'examen physique est-il corrélé avec le rapport subjectif du patient en matière de symptômes? • Le besoin irrépressible de drogues est un symptôme de sevrage	o Clonidine (0,1 mg bid-tid au besoin pendant < 12 h) o Antiémétique (p. ex : dimenhydrinate), o Anti-diarrhéique (p. ex : lopéramide), o AINS (p. ex : Naproxen) o Acétaminophène o Médication pour le sommeil (p. Ex : trazodone, Séroquel , etc.) Le patient doit être en sevrage avant de débuter la buprénorphine/naloxone o Selon l'échelle de COWS : score 8 -12 (Voir Section Critères de sevrage de COWs)

Effets indésirables, interactions

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020
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. (Voir Section Comparaison des avantages inconvénients)	Side Effects methadon Possible side effects of methadone include the following (methadone FDA labels list all potential side effects and are available at https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/search.cfm?labeltype=all&query=METHADONE: • Constipation, Nausea, Sweating, Sexual dysfunction or decreased libido, Drowsiness, Amenorrhea, Weight gain, Edema (Voir Section Interactions SAMHSA)	Ø	Ø

<table>
<tr><th>Wright, 2016</th><th>HHS, 2015</th><th>PEER, 2019</th><th>INSPQ, 2018</th></tr>
<tr><td>Ø</td><td>Ø</td><td>Ø</td><td>
<table>
<tr><th colspan="2">Effets Indésirables</th></tr>
<tr><th>Méthadone</th><th>Buprenorphine</th></tr>
<tr><td>Constipation
• Peut diminuer ou persister avec le temps
• Même traitement que constipation associée aux opioïdes
• Nouveauté: MovantikMD (naloxegol)
• Ne pas oublier Gi28
Diaphorèse
• Rapportée avec des doses faibles et élevées
• Peut persister durant tout le traitement
• Très incommodant
• Traitement controversé : clonidine, oxybutinine, autres
Hypogonadisme
• ↓ testostérone plasmatique
• ↓ libido – dysfonction sexuelle
• Toujours évaluer le risque de comportement agressif lié au traitement
• ↑ prolactinémie : gynécomastie, galactorrhée
Oligoménorrhée – aménorrhée
Risque de grossesse non planifiée (recommander contraception)
↑ QTc
Gain de poids (effets indésirables et modifications des habitudes de vie)
Œdème périphérique, prurit, nausée et vomissements
Euphorie, dysphorie, état dépressif
Somnolence</td><td>Mêmes E.I. que la méthadone, mais moindres (agoniste partiel)
• moins grand risque de dépression respiratoire (effet plateau)
• moins de dysphories/ états dépressifs (antagoniste kappa?)
• moins d’hypogonadisme et de prise de poids?
Céphalées (fréquentes durant la 1re semaine / chez 20 à 30 % des patients)
Rares cas d’hépatite cytolytique habituellement liée à une hépatopathie préexistante (AST-ALT q 6 mois)
Peu ou pas d’impact sur le QTc
Mauvais goût du comprimé selon certains
Lenteur du processus de dissolution
Risque de sevrage provoqué
• lorsqu’elle « déloge » un autre opioïde des récepteurs μ
• de 30 à 90 minutes après la première dose
• considérablement variable quant à la gravité
• symptômes courants : la transpiration excessive, les crampes abdominales, la diarrhée, les nausées, l’état de manque et l’anxiété
• symptômes s’atténuent après la 2e ou la 3e dose: atteinte de l’état d’équilibre</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th>Gestion d’un sevrage provoqué</th></tr>
<tr><td>• Rassurez le patient
• Évaluer avec le patient si se sent capable de poursuivre l’induction
• Communiquer avec l’équipe traitante
• Rendez-vous en clinique dans 24 heures
• Référer au besoin aux urgences
o Nécessité d’opioïdes IV?
o Traitement symptomatique requis à court terme n’appartenant pas à la famille des opioïdes trousse de sevrage? (p. ex. : ex clonidine, anti-émétique, anti-diarrhéique, AINS)</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Wright, 2016</th><th>HHS, 2015</th><th>PEER, 2019</th><th>INSPQ, 2018</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>
Option 1 : Continuer l'induction (préférable)
• Administrer 2 à 4 mg à chaque heure jusqu'au soulagement des symptômes de sevrage ou dose max jour 1
• Si non soulagé, prescrire la trousse de sevrage jusqu'au jour 2
• Poursuivre l'induction jour 2
• Soulignez que l'usage d'opioïdes peut entraver l'induction et la stabilisation
Option 2 : Cesser l'induction
• Mettre fin à l'induction
• Prescrire la trousse de sevrage ou opioïdes à courte durée d'action
• Prévoir un rendez-vous pour la prochaine induction
• Si patient très précaire (Ex : MCAS) et sevrage sévère : possibilité d'hospitaliser pour renverser sevrage et hydrater (rarement nécessaire)

Interactions
(Liste non exhaustive)
<table>
<tr><th colspan="2">Méthadone</th><th>Buprenorphine</th></tr>
<tr><th>Classes médicamenteuses</th><th>Interaction drogue de rue</th><th></th></tr>
<tr>
<td>Antibiotiques
○ Clarithromycine, erythromycine : inhibition 3A4 donc ↑. concentration méthadone
○ Tenter d'éviter
• Cipro: variable selon référence
○ Généralement considérée sécuritaire à faible dose, pour courte durée
○ Possibilité de prolongation QT: attention si facteurs de risque
Antifongiques
• Fluconazole : inhibition 3A4 donc ↑ concentration méthadone
○ 150mg STAT généralement adéquat
○ Intervenir si traitement plus long
• Itraconazole, kétoconazole, voriconazole: inhibition du 3A4
○ Éviter
Cardio
• Verapamil, diltiazem: inhibition 3A4 donc ↑ concentration méthadone
Tuberculose
• Rifampicine: induction 3A4 et 2B6 donc ↓ concentration méthadone
○ Favoriser rifabutine
Neuro
• Phénytoïne: induction 3A4 donc ↓ concentration</td>
<td>Cocaïne
• Prolonge le QT via Ikr
• Métabolisé par CYP3A4
• impact clinique : inconnu car cocaïne a beaucoup d'autres voies métaboliques non-CYP
Kétamine
• Substrat majeur CYP3A4
• Substrat mineur 2B6 et 2C9
Méthamphétamines et amphétamines
• Substrats CYP2D6
GHB
• Augmentation de l'effet de dépression du SNC
Interactions pharmacodynamiques
Dépresseur SNC : alcool, BZD, neuroleptiques
• Effet synergique, effet dès l'ajout
• Danger de dépression respiratoire
Naltrexone antagonise le mécanisme d'action
Effet additif sur le QTc
• Attention aux facteurs de risque
• Mécanisme: via canal potassique IKr
• Proportionnel à la dose</td>
<td>Sédatifs
La buprénorphine a des effets sédatifs additifs lorsqu'on 'administre en concomitance avec d'autres sédatifs (interaction pharmacodynamique)
Prendre différents sédatifs en concomitance peut entraîner une dépression respiratoire, une sédation excessive, le coma et la mort
Des décès à la suite d'un abus de buprénorphine avec l'alcool et/ou des benzodiazépines ont été signalés</td>
</tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Wright, 2016</th><th>HHS, 2015</th><th>PEER, 2019</th><th colspan="3">INSPQ, 2018</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td colspan="3"><table>
<tr><td>méthadone
VIH/VHC : voir références spécialisées
• https://www.hiv-druginteractions.org/checker
• https://www.hep-druginteractions.org/
• http://interactions.guidetherapeutiquevih.com/fr</td><td>• ECG à l’admission et si > 100 mg de méthadone
• ECG si syncope ou convulsion inexpliquée
• Si QTc > 500 ms
  • considérer arrêt méthadone ou diminution du dosage
– vérifier Rx complète du patient et effets sur QTc
– Éliminer les autres causes</td><td></td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Suivi

Surveillance de la thérapie médicamenteuse

Tableau F-10 Surveillance de la thérapie médicamenteuse

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020
Ø	Ø	Ø	2.5.1. Par le pharmacien Une des particularités du traitement du TUO est que le patient rencontre son pharmacien fréquemment. Le pharmacien a ainsi la possibilité d'observer l'état dans lequel se présente son patient. Au fil des nombreuses visites à la pharmacie, une relation de confiance s'établit et des liens thérapeutiques privilégiés se tissent. Le pharmacien joue ainsi un rôle clé autant auprès de son patient que des autres professionnels concernés. La mise en place d'outils, entre autres pour la collecte des renseignements généraux et spécifiques sur le patient vivant avec un TUO ainsi que pour le suivi quotidien et hebdomadaire, est recommandée. Une méthode standardisée de consignation au dossier, assurant une communication intra et interprofessionnelle efficace ainsi que la continuité des soins, est favorisée. Lorsque le patient se présente pour obtenir son médicament, le pharmacien évalue s'il est apte à prendre la dose et à disposer des doses prescrites en mode non supervisé. Le pharmacien recherche spécifiquement la présence de signes et de symptômes de sevrage ou d'intoxication aux opioïdes, d'indicateurs de la prise d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC), comme l'alcool ou les benzodiazépines, et d'indices de déstabilisation. En évaluant l'état physique et mental du patient au regard du TAO, le pharmacien décide s'il remet une dose au patient, s'il lui demande de revenir plus tard ou s'il l'adresse à un autre professionnel de la santé.

Wright, 2016	HHS, 2015	PEER, 2019	INSPQ 2018
Restrict take-home for formulations most subject to misuse and diversion High Intermediate 5 Provide extended take-home treatment only for patients accepting abuse-deterrent formulations	Ø	Nous recommandons d'utiliser des stratégies de renforcement positif dans la mesure du possible. Le fait de réduire la dose des médicaments ou de révoquer les privilèges d'apporter ses médicaments à domicile va à l'encontre du succès et doit être évité, à moins que la sécurité du patient ou de la communauté soit une préoccupation. Accès à des ressources supplémentaires • Consulter les pharmaciens communautaires pour recueillir de l'information sur les patients qui vous inquiètent. De quoi ont-ils l'air lorsqu'ils sont à la pharmacie? Sont-ils endormis ou intoxiqués? • Envisager les réseaux de mentorat, s'ils sont disponibles, pour aider à prendre en charge les comorbidités (p. ex. la douleur) ou pour discuter d'autres méthodes de prise en charge chez les patients dont la réponse est sous-optimale au traitement par agoniste des récepteurs opioïdes, etc.	Évaluation des signes et symptômes d'intoxication et supervision de la prise de méthadone ou de buprénorphine/naloxone • Signes d'intoxication aux opioïdes: somnolence («nodding»), ralentissement psychomoteur, confusion, difficulté d'élocution, myosis. • Autres signes d'intoxication à vérifier: odeur d'alcool, BZDs (somnolence, difficulté d'élocution, xérostomie, confusion).

Wright, 2016	HHS, 2015	PEER, 2019	INSPQ 2018
High High 6 Increase healthcare practitioner education to counsel those in treatment to reduce misuse and diversion High High			

Gestion des jours manqués pour la prise

CMQ-OIIQ-OPQ 2020

3.2.1 GESTION LORS D'UNE OMISSION DE DOSES

Il peut arriver, en cours de traitement, volontairement ou pas, qu'un patient manque un ou plusieurs jours de traitement. La tolérance aux opioïdes peut diminuer rapidement quand la médication est interrompue, surtout si le patient ne consomme pas d'autres opioïdes, ce qui le rend encore plus vulnérable aux intoxications. Il pourrait présenter des effets indésirables importants en reprenant la dose habituelle après plusieurs jours sans opioïdes, sans procéder de façon graduelle. Ce risque justifie la mise en place d'une démarche pour sécuriser la reprise de la médication, selon le nombre de doses omises, comme présenté aux annexes III et IV. Ces tableaux indiquent, entre autres, les actions que peut exécuter le pharmacien et quand consulter le prescripteur pour ce qui est de la buprénorphine/naloxone et de la méthadone.

Annexe III/du document CMQ-OIIQ-OPQ 2020

BUPRENORPHINE/NALOXONE			
MODE D'ADMINISTRATION	**JOURS MANQUÉS**	**MESURES À PRENDRE PAR LE PHARMACIEN**	**CHANGEMENTS À APPORTER PAR LE PRESCRIPTEUR**
Quotidien	< 3 jours	Délivrer la dose habituelle	Aucun

INSPQ 2018

MODE D'ADMINISTRATION	JOURS MANQUÉS	ACTION PAR LE PHARMACIEN	CHANGEMENTS À APPORTER PAR LE MÉDECIN
QUOTIDIEN	< 3 jours omis	Dose habituelle	Aucun
	≥ 3jours omis	Annuler l'ordonnance en cours Pharmacien réfère le patient au médecin	Selon l'évaluation médicale, redémarrer à la dose initiale et la phase d'induction

CMQ-OIIQ-OPQ 2020			
	≥ 3 jours	Annuler l'ordonnance en cours. Diriger le patient vers le prescripteur	Selon l'évaluation médicale, reprendre la dose initiale et la phase d'induction
Dosage alterné (administration 2 à 3 fois/semaine)	1 à 2 doses omises (pour l'équivalent d'un maximum de 4 jours consécutifs)	Délivrer la dose habituelle	Aucun
	3 doses ou plus (ou l'équivalent de plus de 4 jours consécutifs)	Annuler l'ordonnance en cours. Diriger le patient vers le prescripteur	Selon l'évaluation médicale, reprendre la dose initiale et la phase d'induction
Les consignes contenues dans cette annexe ont été formulées par un groupe d'experts québécois, médecins et pharmaciens, en matière de traitement du TUO			

À titre d'exemple, si un patient reçoit de la buprénorphine à raison de 16 mg les lundis et mercredis, et 24 mg les vendredis, et s'il omet ses prises du lundi et du mercredi (soit l'équivalent de quatre jours de doses quotidiennes), il peut recevoir ses doses usuelles. Par contre, s'il omet ses prises du mercredi et du vendredi (soit l'équivalent de cinq doses quotidiennes), on doit reprendre le processus d'induction.

INSPQ 2018			
DOSAGE ALTERNÉ (ADMINISTRATION 2-3 FOIS/SEMAINE)	1 à 2 doses omises (pour un maximum de l'équivalent de 4 jours consécutifs)	Dose habituelle	Aucun
	3 doses ou plus (ou l'équivalent de plus de 4 jours consécutifs)	Annuler l'ordonnance en cours Pharmacien réfère le patient au médecin	Selon l'évaluation médicale, redémarrer à la dose initiale et la phase d'induction

Source : CMQ et OPQ (2009)

Méthadone

Annexe IV / du document CMQ-OIIQ-OPQ 2020

PHASE DE TRAITEMENT	JOURS MANQUÉS	MESURES À PRENDRE PAR LE PHARMACIEN	CHANGEMENTS À APPORTER PAR LE PRESCRIPTEUR
Phase d'induction	1 ou 2 jours	Informer le médecin Poursuivre l'ordonnance en vigueur	Aucun

PHASE DE TRAITEMENT	JOURS MANQUÉS	ACTION PAR LE PHARMACIEN	CHANGEMENTS À APPORTER PAR LE MÉDECIN
Phase d'induction	1 ou 2 jours omis	Pharmacien informe le médecin Poursuit l'ordonnance en vigueur	Aucun

CMQ-OIIQ-OPQ 2020			
	3 jours consécutifs	Annuler l'ordonnance en cours. Diriger le patient vers le prescripteur	Selon l'évaluation médicale, reprendre la dose initiale et la phase d'induction
Phase de maintien	1 ou 2 jours	Délivrer la dose habituelle	Aucun changement
	3 ou 4 jours consécutifs	Annuler l'ordonnance en cours. Diriger le patient vers le prescripteur	Selon l'évaluation, recommencer à 50 % de la dose régulière
	5 jours ou plus	Annuler l'ordonnance en cours. Diriger le patient vers le prescripteur	Reprendre la dose initiale et la phase d'induction
Les consignes contenues dans cette annexe ont été formulées par un groupe d'experts québécois, médecins et pharmaciens, en matière de traitement du TUO			

INSPQ 2018			
	3 jours consécutifs	Annuler l'ordonnance en cours Pharmacien réfère le patient au médecin	Selon l'évaluation médicale, redémarrer à la dose initiale et la phase d'induction
Phase de maintien	1 ou 2 jours	Dose habituelle	Aucun changement
	3 et 4 jours consécutifs manqués	Annuler l'ordonnance en cours Pharmacien réfère le patient au médecin	Selon l'évaluation Recommencer à 50 % de la dose régulière ** Noter qu'un pharmacien n'est pas autorisé, selon la loi fédérale à modifier la dose d'un stupéfiant, même si la modification a été prescrite d'avance par le médecin
	5 jours ou plus manqués	Annuler la prescription en cours Pharmacien réfère le patient au médecin	Recommencer la dose initiale et la phase d'induction

Source : Collège des médecins et chirurgiens de Terre-Neuve et du Labrador (2016). Methadone Maintenance Treatment Standards and Guidelines (traduction libre)

Prévention : modalités pour sécuriser le traitement

Tableau F-11 Prévention : modalités pour sécuriser le traitement

Implication des proches du patient présentant un TUO et ressources complémentaires

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020
Sans recommandation 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 trousses de naloxone, les former sur la prévention des surdoses et les soins à prodiguer lorsqu'il y a surdose.	Part 5 : Resources Related to Medications for Opioid Use Disorder Patient- and family-oriented resources provide information about opioid addiction in general; the role of medication, behavioral and supportive services, and mutual-help groups in the treatment of OUD; how-tos for identifying recovery support services; and how-tos for locating medical and behavioral health service providers who specialize in treating OUD or other SUDs Strategies to engage patients in shared decision making include: Including family members in the treatment planning process, if possible (and only with patients' consent). Patient and Family Education on Medications To Treat OUD • SAMHSA Store : Provides patient and family educational resources about OUD and medication treatment for OUD; some resources are available in multiple languages, including Spanish. https://store.samhsa.gov Strategies to manage patients with concurrent alcohol or benzodiazepine use disorders include the following (see also Exhibit 3B.1): • Obtain permission to communicate with the benzodiazepine prescriber to confrm the reason for use, adherence to treatment, and prescriber awareness of the patient's OUD. It can also help to speak (with permission) with close family members or friends to assess the extent and impact of any alcohol or benzodiazepine misuse. Encourage patients to use techniques for preventing return to use, such as participating in recovery support groups and gaining support from counseling and family. Doing so can help patients succeed in tapering off their medication Part 4: Partnering Addiction Treatment Counselors With Clients and Healthcare Professionals This part recommends ways that addiction treatment counselors can collaborate with healthcare professionals to support client- centered, trauma-informed OUD treatment and recovery. It also serves as a quick guide to medications that can treat OUD and presents strategies for clear communication with prescribers, creation of supportive environments for clients who take OUD medication, and ways to address other common counseling concerns when working with this population. • Many patients taking OUD medication benefit from counseling as part of treatment. • Counselors play the same role for clients with OUD who take medication as for clients with any other SUD.	The Guideline Committee, based on consensus opinion, recommends that patients who are being treated for opioid use disorder and their family members/significant others be given prescriptions for naloxone. Patients and family members/significant others should be trained in the use of naloxone in overdose.	Le TUO est considéré comme une maladie chronique complexe dans laquelle interagissent divers facteurs biologiques, psychologiques et sociaux. Les risques liés au traitement du TUO militent en faveur de l'implication des proches et des personnes significatives dans cette démarche, et ce, autant pour assurer une surveillance des complications possibles que pour soutenir le patient. Ainsi, sous réserve du consentement du patient, les proches contribuent de façon essentielle à son rétablissement. Il importe aussi que les proches, les personnes significatives ainsi que l'entourage du patient soient formés à intervenir en cas d'intoxication, notamment pour avoir recours à la naloxone. Différentes ressources complémentaires offrent un éventail de services au patient et à sa famille, dont des organismes communautaires réseautés, des associations de patients, etc. Les professionnels qui œuvrent auprès de cette clientèle doivent connaître ces organismes pour pouvoir leur adresser leurs patients et leurs

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020
	• Counselors help clients recover by addressing the challenges and consequences of addiction. • OUD is often a chronic illness requiring ongoing communication among patients and providers to ensure that patients fully benefit from both pharmacotherapy and psychosocial treatment and support. • OUD medications are safe and effective when prescribed and taken appropriately. • Medication is integral to recovery for many people with OUD. Medication usually produces better treatment outcomes than outpatient treatment without medication. • Supportive counseling environments for clients who take OUD medication can promote treatment and help build recovery capital.		proches au besoin.

Wright, 2016	HHS, 2015	PEER, 2019	INSPQ, 2018
Ø	Ø	Ø	Prescrire la naloxone à toute personne à risque de surdose • Et à son entourage Détérioration de la condition ou du fonctionnement et/ou inquiétudes de l'entourage est l'un des comportement laissant suspecté un TUO

Supervision du traitement

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020	INSPQ 2018
Ø	Ø	Ø	3.2.2 LIMITATION DES DOSES FRACTIONNÉES DE MÉTHADONE Le fractionnement des doses de méthadone consiste à séparer la dose quotidienne de méthadone en deux ou trois prises, plutôt que d'effectuer une prise uniquotidienne. En raison d'un risque de détournement plus élevé, les doses fractionnées ne devraient être prescrites que pour des situations exceptionnelles. À titre d'exemples, mentionnons la grossesse, une douleur chronique, un métabolisme rapide, des nausées post prise de méthadone, etc. Le prescripteur doit toujours documenter la raison du fractionnement et communiquer avec le pharmacien. 3.2.3 DOSES SUPERVISÉES ET DOSES NON SUPERVISÉES Une dose non supervisée se définit comme l'autorisation d'emporter avec soi la dose d'une journée ou de plusieurs journées de traitement. Le prescripteur précise sur l'ordonnance le nombre et la fréquence des doses supervisées par le pharmacien. Cette dose doit être distinguée, dans le cas de la buprénorphine/naloxone, de la dose à jour alterné (dose régulière donnée deux ou trois jours par semaine et supervisée par le pharmacien).	**Doses non supervisées** • Doses non supervisées : anciennement appelées « privilèges » • Critères : stabilité de fonctionnement, atteinte des objectifs, résultats des dépistages urinaires (pas toujours requis), respect des lignes directrices • Le pharmacien peut refuser la remise de doses non supervisées. Il doit aviser le prescripteur • Les doses non supervisées doivent toujours être remises directement au patient et être servies en doses quotidiennes • Un patient changeant de TAO peut conserver le même nombre de doses non supervisées déjà

<table>
<tr><th>ICRAS 2018</th><th>SAMHSA 2020</th><th>ASAM 2015</th><th>CMQ-OIIQ-OPQ 2020</th><th>INSPQ 2018</th></tr>
<tr>
<td></td><td></td><td></td>
<td>L'octroi de doses non supervisées fait partie du plan de traitement après l'analyse par le prescripteur des bénéfices et des risques associés à l'apport de doses à la maison. Le jugement clinique du prescripteur demeure central pour la prise de décision concernant les modalités reliées aux doses non supervisées.
Le pharmacien peut aussi décider de ne pas remettre une ou des doses non supervisées, s'il estime qu'il y a danger pour son patient ou pour la communauté, et inviter le patient à revenir à la pharmacie pour les prendre. Il en informe le prescripteur dès que possible.
L'obtention de doses non supervisées repose sur la capacité du patient à gérer sa médication, c'est-à-dire la stabilité qu'il démontre dans son fonctionnement et dans l'atteinte de certains objectifs poursuivis. La décision de permettre des doses non supervisées peut être prise uniquement par le prescripteur et doit être justifiée au dossier.* (* NOTE IMPORTANTE : Depuis le 19 mars 2020, vu le contexte exceptionnel de pandémie de la COVID-19, des exemptions ont été accordées par Santé Canada. Jusqu'à nouvel ordre, le pharmacien est autorisé à modifier l'ordonnance pour permettre des doses non supervisées aux patients. Il est recommandé d'en informer le prescripteur dès que possible.)
Avant d'accorder une dose non supervisée, le prescripteur prend avant tout en considération la sécurité du patient et de la communauté. Il s'assure de la capacité du patient à gérer de façon sécuritaire la prise du TAO et le fait de l'avoir en sa possession. Le prescripteur tient compte de la consommation de façon concomitante de toute autre substance qui pourrait présenter des risques d'intoxication ou entraver gravement les buts poursuivis avec ce traitement.
En raison de son profil de sécurité favorable, la buprénorphine/naloxone peut être fournie au patient en doses non supervisées plus rapidement et pour une durée de traitement plus longue que pour les autres TAO. Pour certains patients, les doses non supervisées de buprénorphine/naloxone peuvent être prises dès la période d'induction et être servies pour une durée allant jusqu'à un mois, si la situation est jugée sécuritaire par le prescripteur.
En revanche, la prudence est de mise pour la méthadone, surtout en début de traitement. Le professionnel doit se référer aux guides cliniques publiés par les sociétés savantes.
Une réévaluation des doses non supervisées devrait avoir lieu en cas de :

Incapacité de confiner ses doses dans un endroit sécuritaire ;
Risque de détournement ;
Idées suicidaires, atteinte cognitive, psychose ou risque de mauvaise utilisation ;
Instabilité psychosociale importante.

Une rechute peut nécessiter un accompagnement plus poussé qui aidera le patient à ne pas abandonner son traitement.
</td>
<td>
accordées (à moins d'une déstabilisation)

Le nombre de prises supervisées prime sur le nombre de prises non supervisées autorisées si des doses sont omises

<table>
<tr><th>Nouveau patient</th><th>Doses non supervisées</th><th>Doses non supervisées</th></tr>
<tr><td></td><td>Méthadone</td><td>Buprénorphine **</td></tr>
<tr><td>De 0 à 2 mois</td><td>Aucune</td><td>Aucune</td></tr>
<tr><td>3e mois</td><td>Aucune</td><td>1re dose</td></tr>
<tr><td>4e mois</td><td>1re dose</td><td>2e dose</td></tr>
<tr><td>5e mois</td><td>2e doses</td><td>3e dose</td></tr>
<tr><td>6e et 7e mois</td><td>-</td><td>4e et 5e dose</td></tr>
<tr><td>6e à 8e mois</td><td>3e et 4e dose</td><td>-</td></tr>
<tr><td>8e mois</td><td>-</td><td>6e dose</td></tr>
<tr><td>8e au 12e mois</td><td>5e et 6e dose</td><td>-</td></tr>
</table>
Lorsqu'il bénéficie du plus grand nombre de doses non supervisées, le patient ne se présente qu'une fois par
</td>
</tr>
</table>

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020	INSPQ 2018
			Le pharmacien ou l'infirmière qui décide d'annuler ou de réduire le nombre de doses non supervisées doit en aviser le prescripteur. En cas de doses perdues, volées ou détruites, le patient devra contacter son équipe traitante. Le remplacement de ces doses reposera sur le jugement clinique du prescripteur. En raison d'un risque de détournement plus important, il est recommandé que toutes les doses de morphine orale à LLU soient supervisées. Des exceptions peuvent être prévues selon le jugement du prescripteur.	semaine à la pharmacie.** Changement à prévoir selon Lignes directrices québécoises, publication prévue en 2019 (CMQ-OPQ, 2019) **Évaluation des signes et symptômes d'intoxication et supervision de la prise de méthadone ou de buprénorphine/naloxone** • Signes d'intoxication aux opioïdes : somnolence (« nodding »), ralentissement psychomoteur, confusion, difficulté d'élocution, myosis. • Autres signes d'intoxication à vérifier : odeur d'alcool, BZDs (somnolence, difficulté d'élocution, xérostomie, confusion).
Ø	Ø	Ø	3.2.4 PRÉPARATION ET GESTION DES RISQUES EN PHARMACIE En plus d'assurer la surveillance de la thérapie, le pharmacien est aussi responsable de l'approvisionnement des médicaments, de leur entreposage ainsi que de leur distribution efficace et sécuritaire. Il doit particulièrement s'assurer que les lieux sont adaptés et que les politiques et procédures sont en place en vue de la préparation des médicaments et de l'observation de la prise des doses. LIEUX ADAPTÉS Le pharmacien adapte son milieu d'exercice pour accueillir les patients qui requièrent une évaluation et une supervision étroite lors de la prise de leur dose. Il doit faire en sorte de préserver la confidentialité de ces patients, y com- pris lors du service des médicaments. Un espace dédié et sécurisé pour la préparation de la méthadone doit être conforme à la Norme 2012.01 des préparations magistrales non stériles en pharmacie de l'Ordre des pharmaciens du Québec. POLITIQUES ET PROCÉDURES Dans le but de standardiser et de sécuriser le service au sein d'une pharmacie, le pharmacien devra appliquer des politiques et des procédures en concordance avec la gestion des médicaments à risque et précisant entre autres les aspects suivants : Préparation des doses de méthadone, étiquetage; • Évaluation du patient; • Observation de la prise de dose selon la médication; • Gestion de l'inventaire; • Entreposage; • Gestion des surdoses. PRÉPARATION DES DOSES DE MÉTHADONE La méthode de préparation doit être connue, standardisée et sécuritaire. Le lieu de préparation et l'entreposage de la méthadone doivent être définis et dis- tincts du circuit du médicament de la pharmacie, dans une optique de gestion des	**Choix de la formulation de méthadone** • Méthadone USP : Politique 051 qui préconise l'utilisation d'une formulation commercialisée http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/pol_0051-fra.php • Metadol[MD] 1 mg/ml : 100 ml et 250 ml • Metadol-D[MD] 10 mg/ml : 100 ml et 1000 ml • Méthadose[MD] 10 mg /ml : 1000 ml cerise et sans sucre ○ PPB : frais pour le patient • Metadol[MD] : comprimés 1-5-10-25 mg (ne pas utiliser, sauf exception : voyage) **Préparation des doses de méthadone** • Ajouter un adjuvant pour un volume total de 50-100 ml pour éviter les risques de détournement • Se fier aux monographies de produits pour les dates limites d'utilisation (DLU) et diluants à utiliser **Exemple pour Metadol-DTM** • Choix de diluant selon la monographie : ○ Kool-Aid (raisin)

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020	INSPQ 2018
			médicaments à risque. Le choix de la concentration de la solution mère repose entre autres sur les éléments suivants : › La Politique 0051 de Santé Canada interdit la préparation d'un médicament lorsqu'il existe un produit identique déjà homologué. Toutefois, un médicament peut être préparé quand il offre une solution thérapeutique personnalisée pour améliorer les soins du patient sans dupliquer un médicament approuvé; › L'usage d'une seule concentration de la solution mère, afin d'éviter des erreurs de sélection. Le pharmacien doit se doter de l'équipement adapté à la précision de mesures nécessaires, selon la concentration de la solution mère choisie. Il s'assurede respecter la Norme 2012.01 des préparations magistrales non stériles en pharmacie. Toutes les doses, y compris les doses de méthadone liquide non supervisées, sont toujours servies sous forme unidose, c'est-à-dire une dose par bouteille de 100 ml. La solution de méthadone doit être rediluée dans un liquide impropre à l'injection, afin d'en limiter le détournement. Le pharmacien veillera à choisir un diluant pour lequel on dispose de données de stabilité (par exemple, un jus comme le « Tang » est souvent utilisé). D'autres diluants peuvent être utilisés, notamment pour des patients diabétiques. Pour la majorité des patients, chaque dose préparée est complétée jusqu'à un volume total de 100 ml. Chez certains patients, entre autres pour des raisons médicales, le volume pourrait être moindre. L'étiquetage des doses individuelles doit être conforme à la réglementation en vigueur et indiquer clairement qu'il s'agit d'un médicament à risque. Comme pour toute préparation, le pharmacien doit déterminer la date limite d'utilisation (DLU) selon la formulation utilisée et le diluant.	○ Tang (orange) ○ Jus de pomme Allen's ○ Crystal light • « Les solutions de méthadone diluées doivent être réfrigérées (entre 2 et 8°C) et consommées dans un délai de 7 jours si le diluant est le jus de pomme Allen's, et de 14 jours dans le cas des autres diluants énumérés ci-dessus »
Ø	Ø	Ø	3.2.5 OBSERVATION DE LA PRISE DES DOSES Avant de remettre une dose à un patient, le pharmacien doit d'abord évaluer si ce dernier est apte à recevoir cette dose. Cette évaluation est effectuée en tout temps par un professionnel de la santé, en présence du patient. Elle ne peut être confiée à un non-professionnel, par exemple à un assistant technique en pharmacie ou à un livreur. À la pharmacie, sous la supervision constante du pharmacien, seule l'observation de la prise d'une dose de buprénorphine/naloxone peut être déléguée, selon une procédure, au personnel technique qualifié. En dehors de la super- vision du pharmacien, l'observation de la prise d'une dose doit être effectuée uniquement par un professionnel de la santé. **BUPRÉNORPHINE/NALOXONE** Le professionnel ou l'assistant technique qui procède à la supervision de la prise d'une dose de buprénorphine/naloxone s'assure des aspects suivants :	Surveiller* le patient, pendant la prise de sa dose, pour éviter le détournement • **Buprénorphine/naloxone :** ○ Vérifier que le patient place le ou les comprimés sous la langue ○ Aviser le patient de ne pas croquer les comprimés, de ne pas les avaler et d'éviter d'avaler sa salive pendant toute la durée de la dissolution – Vérifier que les comprimés sont complètement dissous • **Méthadone :** ○ La dose doit être diluée dans un diluant impropre à l'injection

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020	INSPQ 2018
			◦ La dose est administrée dans une aire adaptée et confidentielle; ◦ Le patient place le ou les comprimés sous la langue; ◦ Il a avisé le patient de ne pas croquer les comprimés, de ne pas les avaler et d'éviter d'avaler sa salive pendant toute la durée de la dissolution; ◦ Il surveille adéquatement le patient pendant la dissolution, selon son jugement et au besoin, s'il y a suspicion de détournement des comprimés. En cas **de vomissements** ayant lieu après la prise des doses, ces dernières ne sont pas remplacées, puisque l'absorption est sublinguale. **MÉTHADONE** **Le professionnel qui remet une dose de méthadone à un patient s'assure des aspects suivants :** • L'administration se fait dans une aire adaptée et confidentielle; • La dose est diluée dans un diluant impropre à l'injection (ex. : jus fruité); • Le patient boit la dose en entier devant lui; • Il est en mesure de parler par la suite; • Le contenant est vide. **En cas de vomissements, lorsque le professionnel de la santé en est témoin, la dose de remplacement, s'il y a lieu, doit faire l'objet d'une nouvelle ordonnance, ce qui implique une communication avec le prescripteur.**	○ S'assurer que le patient prenne sa dose en entier – Demander au patient de parler – Vérifier que le contenant est vide * Délégation possible aux ATPs
Ø	Ø	Ø	3.3 ARRÊT DU TRAITEMENT 3.3.1 ARRÊT VOLONTAIRE La littérature médicale indique clairement que les patients qui suivent un traitement à long terme en retirent des bénéfices. Il est également prouvé que la majorité des patients qui cessent prématurément le traitement sont à risque de rechute de consommation illicite au cours de l'année qui suit. Toutefois, il est possible, après une certaine période de traitement et de stabilité clinique, que le patient envisage un sevrage. Cela devra se faire uniquement lorsque le patient se sentira prêt, au rythme qu'il pourra tolérer. Cependant, dans la majorité des cas, le maintien du traitement à long terme est à favoriser. Le patient a le droit de choisir en tout temps de cesser volontairement son traitement. Il demeure toutefois plus à risque de décès, de surdose et de rechute, s'il procède au sevrage par lui-même. Le clinicien doit l'en informer. Si, malgré tout, il décide de le cesser, il est recommandé de l'encourager à maintenir un lien thérapeutique. Le sevrage a plus de chances de réussir s'il y a abstinence de substances illicites durant une période prolongée, un fonctionnement social approprié avec un réseau exempt de consommateurs d'opioïdes, absence de problèmes psychiatriques non traités et présence d'un bon soutien social. Le patient doit donc recevoir toute l'information requise pour prendre une décision éclairée concernant son sevrage.	Ø

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020	INSPQ 2018
			Le traitement devrait être repris le plus rapidement possible si le patient le désire. Le sevrage sera également cessé ou renversé à sa demande, s'il expérimente un « craving », de la dysphorie, des symptômes de retrait ou une rechute avec un opioïde. En général, un sevrage lent de la molécule du TAO étalé sur plusieurs mois est plus susceptible de réussir qu'un sevrage rapide. En raison d'une augmentation du risque de surdose, une prescription de naloxone est requise. 3.3.2 ARRÊT INVOLONTAIRE OU ARRÊT FORCÉ L'arrêt involontaire ou forcé du traitement est à éviter. Toutefois, certaines situations, telles que la violence, les menaces ou autres intimidations, peuvent nécessiter la cessation immédiate du traitement. Lors d'une utilisation inappropriée, le professionnel doit déployer les moyens requis pour assurer la sécurité du patient, ce qui peut impliquer une diminution de la dose ou le retrait des doses non supervisées. L'interruption du traitement doit être envisagée seulement en dernier recours. 3.3.3 OBLIGATIONS DES PROFESSIONNELS LORS DE L'ARRÊT DU TRAITEMENT Le code de déontologie respectif des professionnels de la santé souligne que ceux-ci ne peuvent mettre fin à une relation thérapeutique que lorsqu'ils ont un motif raisonnable de le faire. Par exemple, le professionnel peut mettre fin au traitement, entre autres si le patient l'incite à accomplir des actes illégaux, injustes ou frauduleux. En revanche, le professionnel qui ne peut plus assumer le suivi requis pour un patient doit, avant de cesser de le faire, s'assurer que celui-ci peut continuer à obtenir les services professionnels requis, et y contribuer dans la mesure du nécessaire. Dans le contexte particulier d'un TAO, il pourrait être difficile de diriger le patient vers une autre ressource. Le professionnel devrait alors justifier dans le dossier la raison de la cessation du traitement, en informer le patient, lui faire part des autres ressources possibles et lui accorder un délai raisonnable afin de lui permettre de faire les démarches nécessaires pour obtenir les services requis. Sauf en cas de force majeure, le professionnel assure le suivi du patient jusqu'à ce qu'un successeur le prenne en charge. En raison d'une augmentation du risque de surdose, une ordonnance de naloxone est requise. 3.4 PROGRAMME ALERTE Ce programme a été créé par l'Ordre des pharmaciens du Québec en 1985 et s'inscrit dans la mission même de protection du public. Ce programme a d'abord pour objectif de venir en aide aux patients qui présentent un problème d'abus de médicaments obtenus après consultation de plusieurs médecins, IPS et pharmaciens ou au moyen d'ordonnances fausses ou falsifiées. Il vise aussi à encourager l'usage approprié des médicaments et à contrer le détournement de drogues licites. Il repose sur la collaboration et la vigilance des professionnels de la santé.	

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020	INSPQ 2018
			Le programme Alerte permet de jumeler le patient à une pharmacie afin de faciliter la surveillance de sa thérapie médicamenteuse. Ainsi, une alerte est transmise à toutes les pharmacies d'une ou de plusieurs régions. Elle les informe qu'un patient a été jumelé à telle pharmacie en particulier ; c'est donc uniquement dans cette dernière qu'il obtiendra les médicaments concernés.*(* NOTE IMPORTANTE : Dans le cadre de la pandémie de COVID-19, les pharmaciens sont invités à faire preuve de souplesse dans l'application de cette mesure.) Selon la situation, il est aussi possible qu'un prescripteur soit désigné pour la prescription d'un médicament en particulier ou pour une classe de médicaments. Un patient peut être inscrit en tout temps, qu'il soit en traitement de TUO ou pas. L'inscription au programme Alerte pourrait être indiquée lors d'un mésusage de médicaments. Le refus du patient de s'inscrire au programme Alerte n'est pas un motif valable pour retarder l'instauration ou la poursuite du traitement.	

Wright, 2016	HHS, 2015	PEER, 2019
The analysis (Fig. 1 and Table 1) defines three groups of strategies: recommended higher impact, other important strategies and strategies not recommended relative to other options. Strategies with lower impact compared with other options, not recommended as initial options: • Incentivize service users to engage in monitoring to show that they are not engaging in misuse • Increase reimbursement to healthcare providers showing reductions in frequency of misuse and diversion • Increase criminal penalties for misuse and diversion • Limit access to treatment to those less likely to misuse or divert	Ø	Ø
The analysis (Fig. 1 and Table 1) defines three groups of strategies: recommended higher impact, other important strategies and strategies not recommended relative to other options. Recommended higher impact strategies: • Supervise consumption in those most likely to misuse or divert • Restrict take-home for formulations that could put children at risk through unintentional exposure		

Wright, 2016	HHS, 2015	PEER, 2019
• In products prone to injection misuse, such as opioids, require mechanical deterrence or the addition of an antagonist to limit the problem • Provide extended take-home treatment only for patients accepting abuse-deterrent formulations • Increase healthcare practitioner education to counsel those in treatment to reduce misuse and diversion • Change the formulation of products to make it harder to misuse, reducing value for diversion Other important strategies: • Restrict take-home for formulations most subject to misuse and diversion • Promote the development of product formulations that are more difficult to divert • Use only the least divertible formulations in controlled settings (e.g. prisons) • Restrict access market wide to specific products that are most commonly misused or diverted • Increase treatment levels and access to treatment for all		

Tableau F-12 Tests

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020
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	During ongoing pharmacotherapy with buprenorphine or methadone, drug testing can confirm medication adherence. Positive opioid tests can confirm recent use. Document recent use before starting patients on buprenorphine or methadone. Positive methadone or buprenorphine tests are expected for patients receiving these treatments. Positive opioid tests contraindicate starting naltrexone. Negative opioid test results require careful interpretation. A patient may test negative for opioids despite presenting with opioid withdrawal symptoms if he or she hasn't used opioids for several days. A negative opioid test in the absence of symptoms of opioid withdrawal likely indicates that the patient has little or no opioid tolerance, which is important information for assessment and treatment planning. Consider that the opioid the patient reports using may not be detected on the particular immunoassay. Screening tests are not definitive; false positive and false negative test results are possible. Confirmatory testing should follow all unexpected positive screens. Urine drug testing will detect metabolites from many prescription opioids but miss others, so it is easy to misinterpret results in patients taking these medications. False positives are also common in amphetamine testing. Point-of-service testing provides the opportunity to discuss results with patients immediately. However, cutoffs for positive screens are not standardized across point-of-service tests. Know the specifications of the screens used.	Clinicians should take steps to reduce the chance of buprenorphine diversion. Recommended strategies include frequent office visits (weekly in early treatment), urine drug testing, including testing for buprenorphine and metabolites, and recall visits for pill counts. Urine drug testing during the comprehensive assessment process, and frequently during treatment, is recommended. The frequency of drug testing is determined by a number of factors including the stability of the patient, the type of treatment, and the treatment setting. Patients should be tested frequently for buprenorphine, other substances, and prescription medications. Accessing Prescription Drug Monitoring Program (PDMP) data may be useful for monitoring other medications that the patient may be receiving	2.5.3. Tests urinaires Le test urinaire est un outil clinique qui peut avoir son utilité comme complément à l'anamnèse ou même pour aider le patient à dépister une consommation incertaine, lorsqu'il y a crainte de contamination. Il peut être utilisé si l'anamnèse ne correspond pas aux données cliniques ou s'il y a suspicion de mésusage. Son utilisation fréquente et régulière d'emblée n'est pas recommandée. De plus, il ne doit pas être utilisé de façon punitive, par exemple en l'associant directement au nombre de doses non supervisées. Pour favoriser la relation de confiance, le patient devrait également être informé que ce test a une valeur informative et non coercitive. La fréquence des tests urinaires, si effectués, ne doit pas nuire à la réadaptation du patient ou à son maintien dans le pro- gramme. La personne en traitement a le droit de refuser d'effectuer le test. Les tests urinaires directement supervisés vont à l'encontre du respect de l'intimité du patient. Ils ne devraient être effectués qu'exceptionnellement, par exemple lors d'une suspicion de falsification d'échantillon d'urine. Le patient a aussi le droit d'être informé à l'avance lorsqu'un test sera demandé. La majorité des personnes ne devraient pas avoir besoin de faire des tests fréquents et réguliers en cours de traitement. Les tests de dépistage urinaire peuvent être réalisés de manière rapide en cabinet ou une fois acheminés au laboratoire. Chaque test, tout comme chaque laboratoire, dépiste un certain nombre de substances (par exemple, plusieurs laboratoires ne détectent pas systématiquement le fentanyl ou la buprénorphine/naloxone) et a des sensibilités et des spécificités qui peuvent différer. Elles doivent donc être connues du prescripteur afin que le résultat soit interprété adéquatement. La présence de faux positifs ou négatifs est possible

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020
(TEO) » et « traitement de remplacement aux opioïdes (TRO) ». 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)			pour presque tous les tests courants. Il est par conséquent important de valider avec le laboratoire, plus particulièrement si le résultat ne concorde pas avec l'évaluation. Signalons que les tests urinaires réalisés pour le dépistage des drogues ne détectent pas la présence d'alcool dont la prise, en association avec la méthadone ou la buprénorphine/naloxone, met le patient à risque de surdose. La pharmacie communautaire n'est pas un lieu propice aux prélèvements ni à l'entreposage des échantillons d'urine. La prescription des tests urinaires n'est donc pas inscrite sur l'ordonnance dédiée à la pharmacie communautaire.

<table>
<tr><th>Wright, 2016</th><th>HHS, 2015</th><th>PEER, 2019</th></tr>
<tr><td>ø</td><td>
<table>
<tr><th>Domain</th><th>Median rating (range)</th></tr>
<tr><td>6. Monitor treatment adherence and effectiveness</td><td></td></tr>
<tr><td>6.1: During induction and stabilization phases, conduct weekly urine screens to detect alcohol and other drugs of abuse and the presence of the buprenorphine metabolite.</td><td>8.0 (1–9)</td></tr>
<tr><td>6.2: During the maintenance phase, conduct biweekly or monthly urine screens to detect alcohol and other drugs of abuse and the presence of the buprenorphine metabolite.</td><td>8.0 (1–9)</td></tr>
</table>
</td><td>Les cliniciens pourraient envisager les tests urinaires de dépistage de drogues dans le cadre de la prise en charge des patients aux prises avec un TCO (faible recommandation, pas de données probantes tirées d’études randomisées et contrôlées).

Nous recommandons d’éviter les mesures punitives faisant intervenir le traitement par agoniste des récepteurs opioïdes (c.-à-d. réduction de la dose et perte du privilège de l’emporter à domicile), à moins que la sécurité soit une préoccupation (forte recommandation, données probantes de qualité modérée)</td></tr>
</table>

Situations particulières

Tableau F-13 Situations particulières

ICRAS 2018	SAMHSA 2020	ASAM 2015	CMQ-OIIQ-OPQ 2020
Ø	Ø	Ø	4.5 HEURES D’OUVERTURE DE LA PHARMACIE CHOISIE 4.6 DÉTENTION PROVISOIRE 4.7 MILIEU CARCÉRAL 4.8 SÉJOUR HOSPITALIER 4.9 TROUBLES MENTAUX EN CONCOMITANCE 4.10 UTILISATION EXCEPTIONNELLE DE LA MÉTHADONE EN COMPRIMÉS 4.11 VOYAGE À L’ÉTRANGER

Wright, 2016	HHS, 2015	PEER, 2019
Ø	Ø	Ø

Gradations des recommandations utilisées dans les publications

Lignes directrices de l'ICRAS 2018

Box 1: GRADE approach and interpretation of grading

The GRADE approach[3] to rating quality of evidence starts with a simplified categorization of study types (i.e., meta-analyses and RCTs, quasiexperimental studies, observational studies and expert opinion), accompanied by initial estimated levels of confidence (i.e., high, moderate, low or very low) in the estimate of a treatment effect. The rating scheme allows for factors that would raise or lower a level of confidence. Factors that would lower confidence in evidence include risk of bias, inconsistency across the RCTs, indirectness and publication bias; factors that would increase confidence include large effect size and an observed dose–response effect. The final quality ratings are reflective of the confidence in the estimated effect in context of bias and limitations that have been identified, as described below:

- High: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
- Moderate: We are moderately confident in the effect estimate. The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
- Low: Our confidence in the effect estimate is limited. The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
- Very low: We have very little confidence in the effect estimate. The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect. The GRADE approach uses a binary system to classify strength of recommendations as strong or weak. It is important to note that although quality of evidence is an important factor when classifying strength of recommendations, "strong" or "weak" in this case does not refer exclusively to the quality of evidence underlying a given recommendation. Except for cost and resource allocation, the recommended GRADE factors to classify strength of recommendations were considered:
- Balance between desirable and undesirable effects: The larger the difference between the desirable and undesirable effects, the higher the likelihood that a strong recommendation is warranted. The narrower the gradient, the higher the likelihood that a weak recommendation is warranted.
- Quality of evidence: The higher the quality of evidence, the higher the likelihood that a strong recommendation is warranted.
- Values and preferences: The more values and preferences vary, or the greater the uncertainty in values and preferences, the higher the likelihood that a weak recommendation is warranted.

[3] 11. Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol* 2013;66:726-35.
12. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ* 2016;353:i2089.
13. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE: going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336:1049-51.
14. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336:995-8.

Interpretation of strength of recommendations

Examples of how a strong versus weak recommendation could be interpreted by selected audience or user groups are listed below.

A strong recommendation indicates the following:

- **For patients:** Most people in your situation would want the recommended course of action, and only a small proportion would not; you should request discussion with your care provider if the intervention is not offered.
- **For clinicians**: Most patients should receive the recommended course of action. As an example, in this scenario, an algorithm or decision-making tool would not be necessary — the benefits of the recommended course of action would clearly outweigh any advantages of alternative interventions.
- **For health care administrators:** The recommendation can be adopted as a policy in most situations.

A weak recommendation indicates the following:

- **For patients:** Most people in your situation would want the recommended course of action, but many would not.
- **For clinicians:** You should recognize that different choices will be appropriate for different patients and that you must help each patient to arrive at a management decision consistent with her or his values and preferences. In this scenario, an algorithm or decision-making tool would be advantageous to determine the best course of action.
- **For health care administrators:** Policy-making will require substantial debate and involvement of many stakeholders.

Note: GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; RCT = randomized controlled trial.

Le comité des lignes directrices s'est appuyé sur les résultats de toutes les revues systématiques pour rédiger les recommandations sur la pratique à l'aide de la méthode GRADE (Grading of

Lignes directrices de PEER 2019

Recommendations Assessment, Development and Evaluation) et a composé les lignes directrices 23. Ces documents ont été peaufinés, au besoin, en fonction du consensus au sein du comité, et ont été soumis à un processus important de revue par les pairs comptant 52 professionnels de la santé et 5 personnes ayant vécu l'expérience.

Comme le souligne GRADE, les fortes recommandations commençaient par les mots « **nous recommandons** », alors que les recommandations faibles commençaient par les mots « **pourrait envisager** ».

Lignes directrices de SAMHSA 2020

Aucune mention

Lignes directrices de ASAM 2015 et HHS 2015

This Practice Guideline was developed using the RAND/UCLA Appropriateness Method (RAM) – A process that combines scientific evidence and clinical knowledge to determine the appropriateness of a set of clinical procedures. The RAM is a deliberate approach.

Consensus neuf experts Wright 2016

To add evidence from real-world experience to that identified in the systematic literature review, the opinion of experts in the treatment of opioid dependence was assessed. Nine experts from the UK, Germany, Spain, Norway, Finland and Italy were invited to provide clinical experience from day-to-day practice managing the care of opioid addiction and express their opinion of strategies to address misuse and diversion. This was initially assessed via a pilot online survey focussed on evaluating possible strategies to address the problem, identified in the literature review, with the aim to generate an overall consensus on recommended strategies as discussed in a meeting. Nine experts rated various measures to address misuse and diversion for effectiveness and ease of implementation, on a scale of 1–5, where 1 was the least effective or feasible and 5 was very effective or feasible. Assessments of effectiveness and ease of implementation were combined as weighted averages in a composite score of impact.

Algorithmes

Protocole de soins primaires TCO PEER

Figure F-1 Protocole de soins primaires TCO PEER [Korownyk *et al.*, 2019]

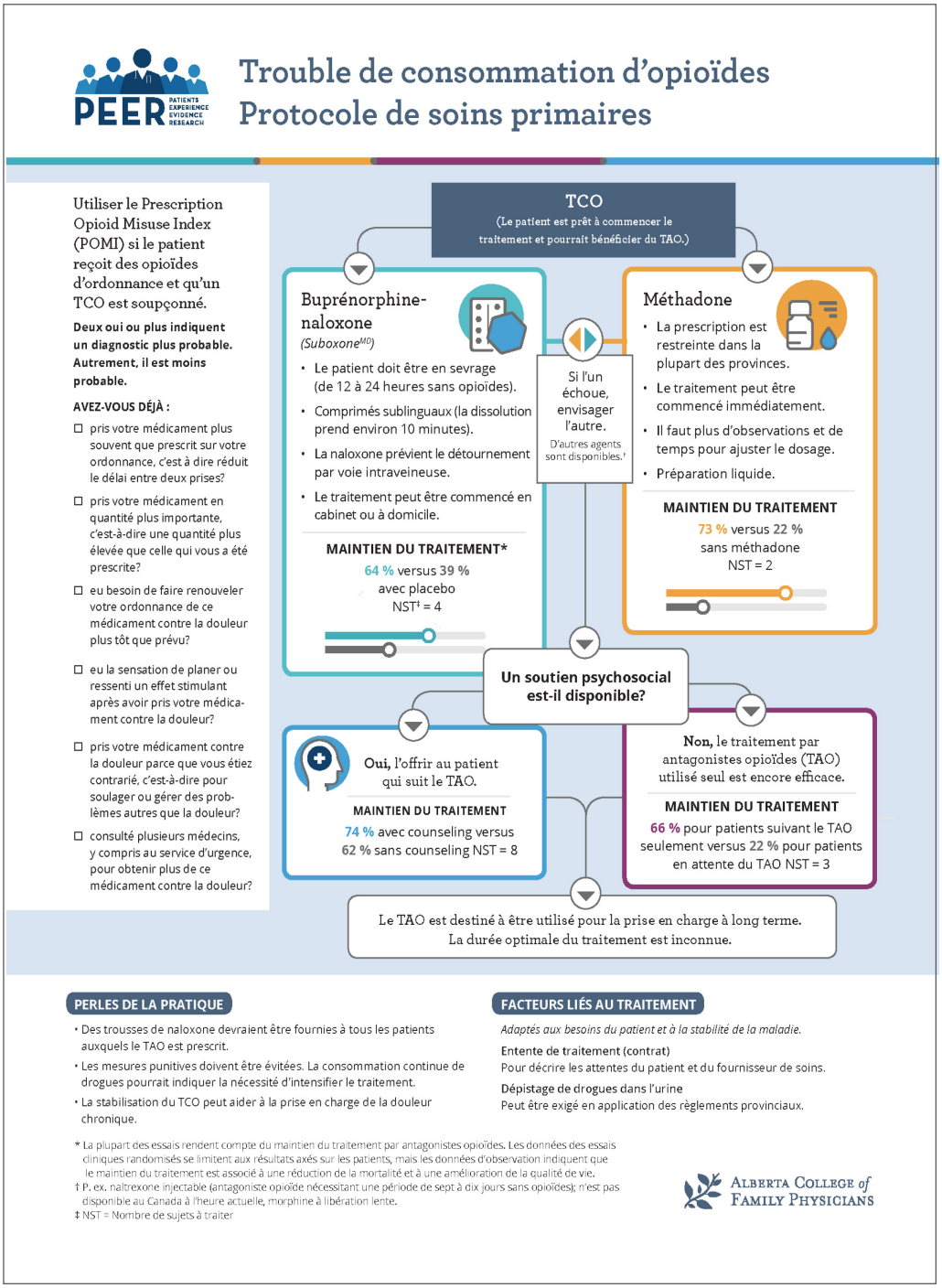


Figure F-2 Algorithme de traitement ICRAS [Bruneau *et al.*, 2018]

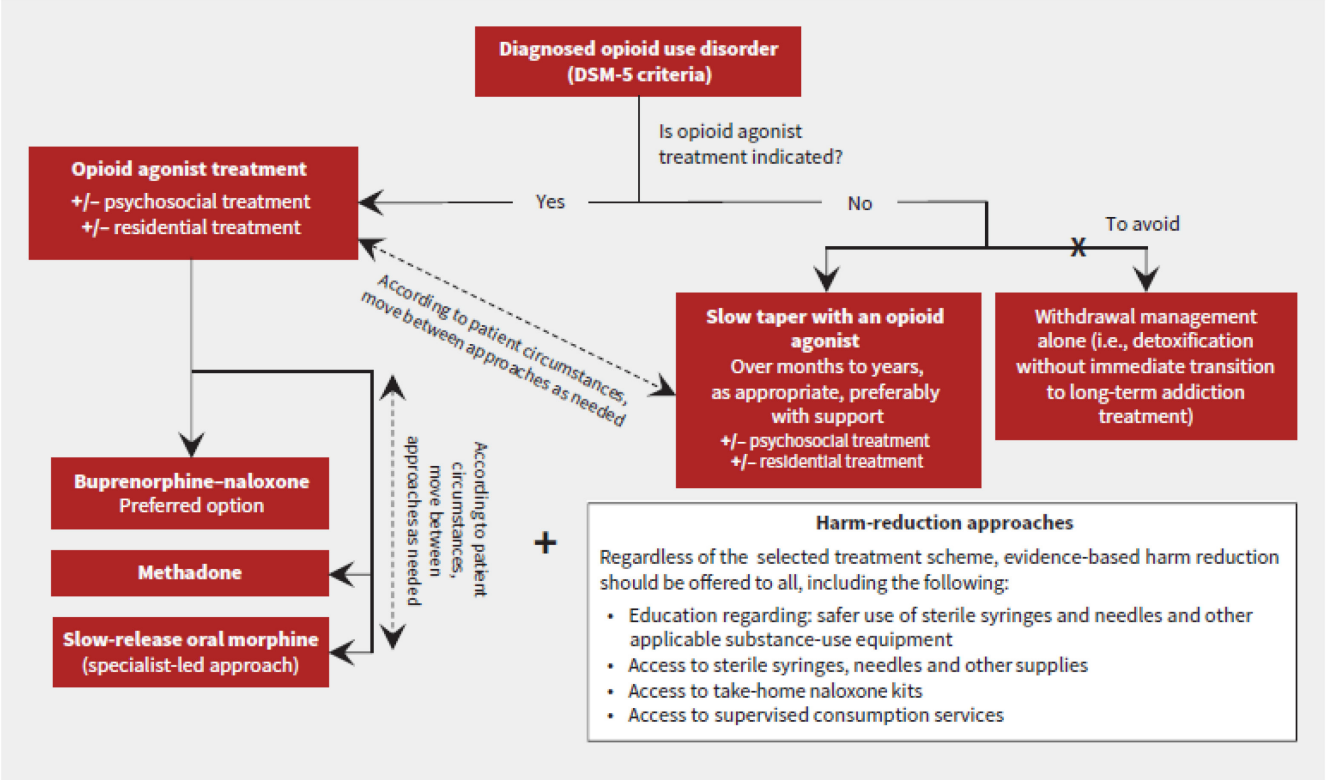


Figure 1: Treatment algorithm for opioid use disorder. Note: A particular medication may not be indicated for a variety of reasons, including ineffectiveness or medical contraindication, comorbidities, drug–drug interactions, patient preference and specific circumstances, and prescriber's experience. Any treatment for opioid use disorder, but particularly slow agonist tapers, should incorporate evidence-based psychosocial interventions with qualified professionals, motivational interviewing, long-term monitoring of substance use, provision of comprehensive primary care, and referrals to psychosocial treatment interventions and psychosocial supports as appropriate, with specialist care as required, to optimize physical and mental wellness as the patient progresses in recovery. Withdrawal management (formerly "detoxification") without linkage to long-term addiction treatment is to be avoided, and patients desiring such approach should be informed of risks and encouraged toward other treatment options that would suit their circumstances. DSM-5 = *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition*.[74]

Figure F-3 Tableau de sélection de traitement du SAMHSA [SAMHSA, 2020]

EXHIBIT 3A.1. OUD Medications: An Overview

CATEGORY	BUPRENORPHINE*	METHADONE	~~XR-NTX**~~
Appropriate patients	Typically for patients with OUD who are physiologically dependent on opioids.	Typically for patients with OUD who are physiologically dependent on opioids and who meet federal criteria for OTP admission.	~~Typically for patients with OUD who have abstained from short-acting opioids for at least 7–10 days and long-acting opioids for at least 10–14 days.~~
Pharmacology	**Opioid receptor partial agonist** Reduces opioid withdrawal and craving; blunts or blocks euphoric effects of self-administered illicit opioids through cross-tolerance and opioid receptor occupancy.	**Opioid receptor agonist** Reduces opioid withdrawal and craving; blunts or blocks euphoric effects of self-administered illicit opioids through cross-tolerance and opioid receptor occupancy.	~~**Opioid receptor antagonist**~~ ~~Blocks euphoric effects of self-administered illicit opioids through opioid receptor occupancy. Causes no opioid effects.~~
Patient education	• Tell patients: • That they will need to be in opioid withdrawal to receive their first dose to avoid buprenorphine-precipitated opioid withdrawal. • About the risk of overdose with concurrent benzodiazepine or alcohol use, with injecting buprenorphine, and after stopping the medication.	Tell patients: • That their dose will start low and build up slowly to avoid over sedation; it takes several days for a given dose to have its full effect. • About overdose risk in the first 2 weeks of treatment, especially with concurrent benzodiazepine or alcohol use, and after stopping the medication.	~~Tell patients:~~ ~~• That they will need to be opioid-free for at least 7–10 days for short-acting opioids and at least 10–14 days for long-acting opioids before their first dose to avoid XR-NTX-precipitated opioid withdrawal (which may require hospitalization).~~ ~~• About the risk of overdose after stopping the medication.~~
Administration	Daily (or off-label less-than-daily dosing regimens) administration of sublingual or buccal tablet or film. Subdermal implants every 6 months, for up to 1 year, for stable patients. ~~Monthly subcutaneous injection of extended-release formulation in abdominal region for patients treated with transmucosal buprenorphine for at least 1 week.~~	Daily oral administration as liquid concentrate, tablet, or oral solution from dispersible tablet or powder (unless patients can take some home).	~~Every 4 weeks or once-per-month intramuscular injection.~~

Prescribing	Physicians, nurse practitioners (NPs), and physician assistants (PAs) need a waiver to prescribe. Any pharmacy can fill a prescription for sublingual or buccal formulations. OTPs can administer/ dispense by OTP physician order without a waiver.	SAMHSA-certified OTPs can provide methadone for daily onsite administration or at-home self-administration for stable patients.	~~Physicians, NPs, or PAs prescribe or order administration by qualified healthcare professionals.~~

*Long-acting buprenorphine implants (every 6 months) for patients on a stable dose of buprenorphine are also available through implanters and prescribers with additional training and certification through the Probuphine Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) Program. Extended-release buprenorphine monthly subcutaneous injections are available only through prescribers and pharmacies registered with the Sublocade REMS Program.

**Naltrexone hydrochloride tablets (50 mg each) are also available for daily oral dosing but have not been shown to be more effective than treatment without medication or placebo because of poor patient adherence.

Figure F-4 Schéma d'induction – Buprénorphine-naloxone TCO PEER [Korownyk *et al.*, 2019]

Buprénorphine-naloxone (BUP-NLX) Schéma d'induction

Jour 1

Le patient devrait être en sevrage d'opioïdes.
Score supérieur à 12 sur la COWS
(de 12 à 24 heures environ après la dernière dose d'opioïdes)

Donner 4 mg/1 mg de BUP-NLX

ATTENDRE 60 MIN

Disparition des symptômes de sevrage?

Oui → Dose du jour 1 : _____

Non → Attendre de 1 à 3 h

Donner 2 mg/0,5 mg ou 4 mg/1 mg* de BUP-NLX

NE PAS DÉPASSER 12 mg/3 mg de BUP-NLX le premier jour

Aggravation considérable (après la première dose seulement)

Possibilité de sevrage précipité

1. Le patient peut arrêter et réessayer l'induction demain.
2. Le patient peut continuer l'induction.
3. Les cliniciens peuvent traiter les symptômes de sevrage avec des médicaments.

*Le patient peut être renvoyé chez lui avec 2 à 4 comprimés (2 mg/0,5 mg) pour terminer l'induction.

Jour 2 et au-delà

Symptômes de sevrage présents avant la dose?

Oui → La dose peut être augmentée d'un maximum de 4 mg/1 mg par jour (ne pas dépasser un total de 24 mg/6 mg par jour).

No → Prendre la même dose qu'hier

Score de la Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS) (0-48)†

Catégorie (points), rempli par le clinicien

AGGRAVATION →						
Fréquence du pouls au repos	0	1	2		4	
Sudation	0	1	2	3	4	
Agitation observée	0	1		3		5
Taille des pupilles	0	1	2			5
Douleurs – os et articulations	0	1	2		4	
Écoulement nasal ou larmoiement	0	1	2		4	
Inconfort gastro-intestinal	0	1	2	3		5
Tremblement observé des mains tendues	0	1	2		4	
Bâillements observés	0	1	2		4	
Anxiété ou irritabilité	0	1	2		4	
Chair de poule	0		2	3	4	
SCORE TOTAL						

Agents pour la prise en charge des symptômes de sevrage (y compris le sevrage précipité)

Symptôme ▶ Agent	DIRECTIVES
Anxiété ▶ Clonidine	0,1 mg P.O. q4h p.r.n.
Anxiété ▶ Quétiapine	25 mg P.O. qhs p.r.n.
Sommeil ▶ Trazodone	50 à 100 mg P.O. qhs p.r.n.
Douleur ▶ Ibuprofen	600 mg P.O. q6h p.r.n.
Nausée ▶ Dimenhydrinate	50 mg P.O. q6h p.r.n.
Nausée ▶ Ondanestron	4 mg P.O. q6h p.r.n.
Diarrhée ▶ Lopéramide	4 mg, suivi de 2 mg après chaque émission de selles molles (max. : 16 mg par jour)

† La notation complète de la COWS est disponible à l'adresse https://www.drugabuse.gov/sites/default/files/files/ClinicalOpiateWithdrawalScale.pdf. Pour l'induction à domicile, utiliser la Subjective Opiate Withdrawal Scale (SOWS), un questionnaire rempli par le patient. La notation est disponible à l'adresse http://www.bccsu.ca/wp-content/uploads/2017/08/SOWS.pdf.

Alberta College of Family Physicians

Figure F-5 Critères symptomatiques du DSM-5 pour le diagnostic clinique des troubles liés à l'usage d'opioïdes (TLUO) [Bruneau *et al.*, 2018]

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]

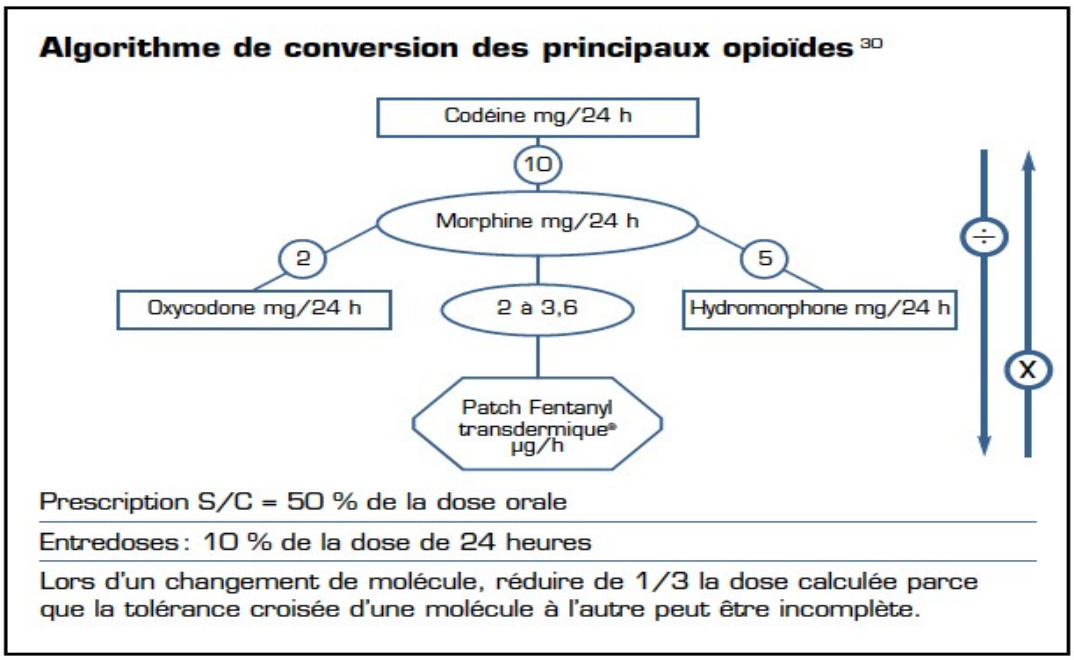
1	Les opiacés sont souvent pris en plus grandes quantités ou pendant une période plus prolongée que prévu.	**La gravité du TLUO** LÉGER : Présence de 2 à 3 symptômes. MOYEN : Présence de 4 à 5 symptômes. GRAVE : Présence de 6 symptômes ou plus.
2	Il y a un désir persistant, ou des efforts infructueux, 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 (*craving*) 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.	
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.	
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.	
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,* 5e édition, Arlington, Virginia, American Psychiatric Publishing, Inc.Appendix 9: Guideline methodology and development process

Algorithme de conversion des principaux opioïdes

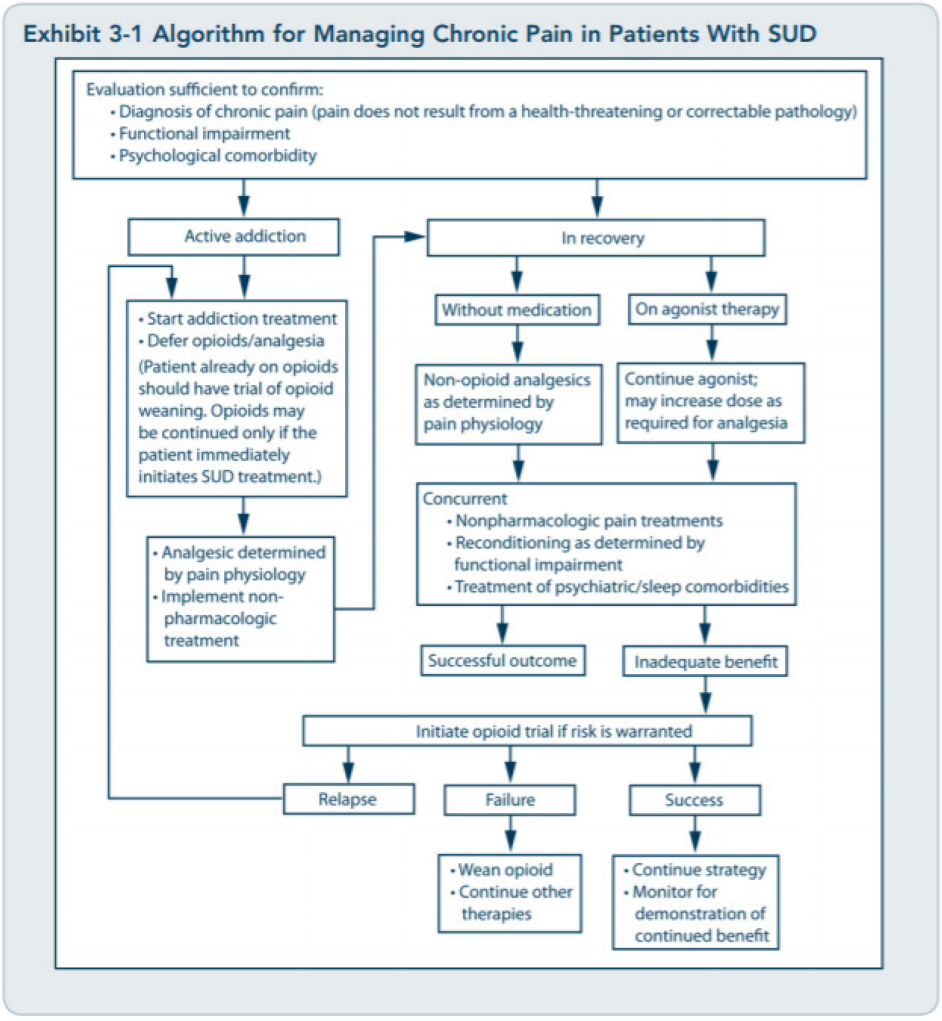
Figure F-6 Algorithme de conversion des principaux opioïdes [INSPQ, 2018]



Institut national de santé publique Québec

CMQ (2009). Douleur chronique et opioïdes : l'essentiel. Lignes directrices du Collège des médecins du Québec.

Figure F-7 Algorithme de prise en charge de la douleur TIP 54 [SAMHSA, 2011]



Comparaison des avantages et des désavantages entre la méthadone et la buprénorphine-naloxone par l'ICRAS

Tableau F-14 Comparaison des avantages et des désavantages entre la méthadone et la buprénorphine-naloxone ICRAS [Bruneau *et al.*, 2018]

	Méthadone	Buprénorphine-Naloxone
Avantages	• Meilleure fidélisation possible des patiences 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'abandon[1-3] • Peut être plus efficace pour contrôler les symptômes de sevrage en cas de troubles graves et chroniques liées 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	• 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 médicaments[12] • 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

	Méthadone	Buprénorphine-Naloxone
Désavantages	• Abolition d'obtenir l'exemption de Santé Canada pour prescrire la méthadone dans toutes les provinces et tous les territoires • Risque de surdose supérieur[4-6] • 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 intensité[1] • 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 suivis[11] • 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) • Rétention des patients en traitement possiblement inférieure, surtout dans le cas de troubles liés à une consommation d'opioïdes de haute intensité[1] • 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 suivis[11] • 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)

Interactions potentielles communes de la méthadone (SAMHSA)

Tableau F-15 Interactions potentielles communes de la méthadone [SAMHSA, 2020]

CLASS OR SPECIFIC DRUG	INTERACTION	PUTATIVE MECHANISM	NOTES
Antiretrovirals			
Efavirenz, lopinavir, nevirapine	Reduction in serum methadone levels	Induction of CYP450 enzymes	Clinically signifcant opioid withdrawal symptoms likely
Abacavir, etravirine, nelfnavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir	May reduce serum methadone levels	Induction of CYP450 enzymes	Clinically pertinent opioid withdrawal symptoms unlikely
Didanosine	Reduction in didanosine plasma concentrations	Decreased bioavailability	Possible decreased effcacy of didanosine
Zidovudine	Increase in zidovudine plasma concentration	Unknown	Risk of zidovudine toxicity
Antidepressants			
Tricyclic: Amitriptyline, clomipramine, desipra- mine, doxepin, imipra- mine, nortriptyline, pro- triptyline, trimipramine	Increased risk for constipation, sedation, QTc prolongation, and arrhythmia	Anticholinergic effects; blockade of human ether-a-go-go-related gene (hERG) channel	Clinical experience with combination indicates it is generally safe with careful clinical monitoring
Serotonin reuptake inhibitors: citalopram, es- citalopram, fuvoxamine, fuoxetine, paroxetine, sertraline	May increase serum methadone levels; increased risk for serotonin syndrome	Inhibition of CYP enzymes; blockade of serotonin transporter	Clinical experience with combination indicates it is generally safe with careful clinical monitoring
Monoamine oxidase inhibitors: Isocarboxazid, phenelzine, selegiline, tranylcypromine	Increased risk for serotonin syndrome	Inhibition of serotonin metabolism	Avoid or use with extreme caution and careful clinical monitoring
Serotonin/norepineph- rine reuptake inhibitors: Duloxetine, desvenlafax- ine, venlafaxine	Increased risk for serotonin syndrome; increased risk for QTc prolongation and arrhythmia (venlafaxine)	Blockade of serotonin transporter; blockade of hERG channel (venlafaxine)	Clinical experience with combination indicates it is generally safe with careful clinical monitoring
Antibiotics			
Ciprofoxacin, clarithro- mycin, erythromycin, azithromycin	May increase methadone serum levels; increased risk for QTc prolongation and arrhythmia	Inhibition of CYP enzymes; blockade of hERG channel	One case report of sedation (ciprofoxacin); clinical monitoring required

CLASS OR SPECIFIC DRUG	INTERACTION	PUTATIVE MECHANISM	NOTES
Rifampin	Reduction in serum methadone levels	Induction of CYP enzymes	Severe opioid withdrawal can occur; need increased methadone dose
Antifungals			
Ketoconazole, fuconazole	May increase methadone serum levels	Inhibition of CYP enzymes	Little evidence for important clinical effects
Anticonvulsants			
Carbamazepine, phenyto- in, phenobarbital	Reduction in serum methadone levels	Induction of CYP enzymes	Severe opioid withdrawal can occur; will need increased methadone dose
Antiarrhythmics			
Procainamide, quinidine	Increases risk for QTc prolongation and arrhythmia	Blockade of hERG channel	Careful clinical monitoring required
Amiodarone	May increase methadone serum levels; increased risk for QTc prolongation and arrhythmia	Inhibition of CYP enzymes; blockade of hERG channel	Careful clinical monitoring required
Other Drugs and Specifc Classes			
Benzodiazepines	Additive CNS and respiratory depressant effects	Increased GABA activity	Careful clinical monitoring required
Barbiturates	Additive CNS and respiratory depressant effects	Increased GABA activity	Careful clinical monitoring required
Cimetidine	May increase serum methadone levels	Inhibition of CYP enzymes	No evidence of major clinical effect
Naltrexone	Precipitated opioid withdrawal	Displaces methadone from mu-opioid receptors	Contraindicated

Critères de sevrage COWS

Tableau F-16 Critères de sevrage COWS

BRITISH COLUMBIA CENTRE ON SUBSTANCE USE

Networking researchers, educators & care providers

CLINICAL OPIATE WITHDRAWAL SCALE[1]

For each item, circle the number that best describes the patient's signs or symptom. Rate on just the apparent relationship to opiate withdrawal. For example, if heart rate is increased because the patient was jogging just prior to assessment, the increased pulse rate would not add to the score.

Patient's name: _____ Date and Time: _____/_____/____:____

Reason for assessment: _____

Resting Pulse Rate _____ beats/minute *Measured after patient is sitting or lying for one minute* 0 pulse rate 80 or below 1 pulse rate 81–100 2 pulse rate 101–120 4 pulse rate greater than 120	**GI Upset** *over last ½ hour* 0 no GI symptoms 1 stomach cramps 2 nausea or loose stool 3 vomiting or diarrhea 5 multiple episodes of diarrhea or vomiting
Sweating *over past ½ hour not accounted for by room temperature or patient activity* 0 no report of chills or flushing 1 subjective report of chills or flushing 2 flushed or observable moistness on face 3 beads of sweat on brow or face 4 sweat streaming off face	**Tremor** *observation of outstretched hands* 0 no tremor 1 tremor can be felt, but not observed 2 slight tremor observable 4 gross tremor or muscle twitching
Restlessness *observation during assessment* 0 able to sit still 1 reports difficulty sitting still, but is able to do so 3 frequent shifting or extraneous movements of legs/arms 5 unable to sit still for more than a few seconds	**Yawning** *observation during assessment* 0 no yawning 1 yawning once or twice during assessment 2 yawning three or more times during assessment 4 yawning several times/minute
Pupil Size 0 pupils pinned or normal size for room light 1 pupils possibly larger than normal for room light 2 pupils moderately dilated 5 pupils so dilated that only the rim of the iris is visible	**Anxiety or Irritability** 0 none 1 patient reports increasing irritability or anxiousness 2 patient obviously irritable anxious 4 patient so irritable or anxious that participation in the assessment is difficult
Bone or Joint Aches *If patient was having pain previously, only the additional component attributed to opiates withdrawal is scored* 0 not present 1 mild diffuse discomfort 2 patient reports severe diffuse aching of joints/muscles 4 patient is rubbing joints or muscles and is unable to sit still because of discomfort	**Gooseflesh Skin** 0 skin is smooth 3 piloerrection of skin can be felt or hairs standing up on arms 5 prominent piloerrection
Runny Nose or Tearing *Not accounted for by cold symptoms or allergies* 0 not present 1 nasal stuffiness or unusually moist eyes 2 nose running or tearing 4 nose constantly running or tears streaming down cheeks	**Total Score** _____ *The total score is the sum of all 11 items.* Initials of person completing assessment: _____

Score: 5–12 = mild; 13–24: moderate; 25–36 = moderately severe; more than 36 = severe withdrawal

Reference:

1. Wesson DR, Ling W. The Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS). J Psychoactive Drugs. 2003;35(2):253–259.

More information:
www.bccsu.ca

BRITISH COLUMBIA CENTRE for EXCELLENCE in HIV/AIDS · Providence HEALTH CARE · UBC · St. Paul's FOUNDATION

https://www.bccsu.ca/wp-content/uploads/2017/08/Clinical-Opiate-Withdrawal-Scale.pdf

Critères de sevrage SOWS

Tableau F-17 Critères de sevrage SOWS

BRITISH COLUMBIA CENTRE ON SUBSTANCE USE
Networking researchers, educators & care providers

SUBJECTIVE OPIATE WITHDRAWAL SCALE (SOWS)[1]

The SOWS is a self-administered scale for grading opioid withdrawal symptoms. It contains 16 symptoms whose intensity the patient rates on a scale of 0 (not at all) to 4 (extremely), and takes less than 10 minutes to complete.

Patient Instructions: please score each of the 16 items below according to how you feel right now. Circle one number only.

Item	Symptom	Not at all	A little	Moderately	Quite a bit	Extremely
1	I feel anxious	0	1	2	3	4
2	I feel like yawning	0	1	2	3	4
3	I am perspiring	0	1	2	3	4
4	My eyes are teary	0	1	2	3	4
5	My nose is running	0	1	2	3	4
6	I have goosebumps	0	1	2	3	4
7	I am shaking	0	1	2	3	4
8	I have hot flushes	0	1	2	3	4
9	I have cold flushes	0	1	2	3	4
10	My bones and muscles ache	0	1	2	3	4
11	I feel restless	0	1	2	3	4
12	I feel nauseous	0	1	2	3	4
13	I feel like vomiting	0	1	2	3	4
14	My muscles twitch	0	1	2	3	4
15	I have stomach cramps	0	1	2	3	4
16	I feel like using now	0	1	2	3	4

Total Score: _____

Reference:
1. Handelsman L, Cochrane KJ, Aronson MJ, Ness R, Rubinstein KJ, Kanof PD. Two New Rating Scales for Opiate Withdrawal. 1987. American Journal of Alcohol Abuse 13, 293-308.

More information:
www.bccsu.ca

BRITISH COLUMBIA CENTRE for EXCELLENCE in HIV/AIDS · Providence HEALTH CARE · UBC · St Paul's FOUNDATION

https://www.bccsu.ca/wp-content/uploads/2017/08/SOWS.pdf

ANNEXE G

Synthèse des données extraites des études primaires

Tableau G-1 Résultats des études primaires retenues dans la RS

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Ahmadi, 2003 Iran (2001)	ECRA à double insu (1 site)	**Âge moyen (± écart-type)** : Bup : 31,43 ± 9,37 ans Comparateur : Méth : 33,7 ± 12,9 ans **Sexe :** Bup : 0F/123H Comparateur : Méth : 0F/41H	Population totale n = 164 Bup: Dose 1 mg : n = 41 Dose 3 mg : n = 41 Dose 8 mg : n = 41 Comparateur : Meth : n = 41	**Intervention :** Bup 1mg/j subl. Bup 3 mg/j subl. Bup 8 mg/j subl. **Comparateur** : Méth 30 mg/j p.o. **Durée du suivi :** 18 semaines, accompagné d'une séance hebdomadaire de counseling (thérapie cognitivo-comportementale) d'une durée d'1 heure	**Taux de rétention à 18 semaines** n/tot (%) Bup 3 mg Bup 8 mg Bup 3 mg vs 8 mg Bup 8 mg vs 1 mg	 19/41 (46,3 %) 28/41 (68,3 %) Bup 3 mg 19/41 (46,3 %) Bup 8 mg 28/41 (68,3 %)	 25/41 (61,0 %) 25/41 (61,0 %) Bup 8 mg 28/41 (68,3 %) Bup 1 mg 12/41 (29,3 %)	 p = 0,268** p = 0,644† p = 0,073† p = 0,0008†
Ahmadi et Ahmadi, 2003 Iran (2002)	ECRA ouvert (1 site)	**Âge moyen (± écart-type)** : Bup : 30,97 ± 9,72 ans Comparateur : Méth : 31,19 ± 9,66 ans	Population totale n = 136 Bup : n = 68 Comparateur : Meth : n = 68	**Intervention** : Bup 5 mg/j subl. **Comparateur :** Méth 50 mg/j p.o.	**Taux de rétention à 12 semaines** n/tot (%)	44/68 (64,7 %)	61/68 (89,7 %)	p = 0,001†

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
		Sexe : Bup : 0F/68H Comparateur : Méth : 0F/68H	Le traitement par la naltrexone n'a pas été pris en compte	**Durée du suivi :** 12 semaines, accompagné d'une séance hebdomadaire de counseling (thérapie cognitivo-comportementale) d'une durée de 30 min				
Ahmadi *et al.*, 2003a Iran (2002)	ECRA ouvert (Répartition dans les groupes de traitement par ordre d'admission) (1 site)	**Âge moyen (± écart-type)** : Bup : 31,0 ± 9,7 ans Comparateur : Méth : 31,2 ± 9,7 ans **Sexe :** Bup : 0F/68H Comparateur : Méth : 0F/68H	Population totale n = 136 Bup : n = 68 Comparateur : Meth : n= 68 Le traitement par la naltrexone n'a pas été pris en compte	**Intervention** : Bup 5 mg/j subl. **Comparateur :** Méth 50 mg/j p.o. **Durée du suivi :** 24 semaines, accompagné d'une séance hebdomadaire de counseling (thérapie cognitivo-comportementale) d'une durée de 30 min	**Taux de rétention à 24 semaines** n/tot (%)	40/68 (58,8 %)	57/68 (83,8 %)	p = 0,002†
Ahmadi *et al.*, 2004, Iran (2001-2002)	ECRA ouvert (1 site)	**Âge moyen (± écart-type) :** Bup : 32,26 ± 8,95 ans Comparateur : Méth : 31,23 ± 9,68 ans **Sexe :** Bup : 0F/31H Comparateur : Méth : 0F/31H	Population totale n = 62 Bup : n = 31 Comparateur : Meth : n = 31 Le traitement par la naltrexone n'a pas été pris en compte dans l'extraction	**Intervention** : Bup : 6 mg/j subl. **Comparateur :** Méth : 60 mg/j p.o. **Durée du suivi** : 12 semaines	**Taux de rétention à 12 semaines** n/tot (%)	21/31 (67,7 %)	29/31 (93,5 %)	p = 0,022†

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Basktad *et al.*, 2009 Norvège (2005 à 2007)	Étude de cohorte prospective (1 site)	**<u>Âge moyen (± écart-type)</u>** Bup : 31,8 ± 5,5 ans Meth : 31,9 ± 4,4 ans **<u>Sexe :</u>** Bup : 12F/0H Comparateur : Méth : 26F/0H	Population totale n = 48 Bup : n = 12 Comparateur : Meth : n = 26 Nouveaux-nés : Bup : n = 12 Comparateur : Meth : n = 26	**Intervention** : Bup : Dose moyenne à l'accouchement 13,3 ± 6,3 mg/j subl. (3 à 24 mg/j) **Comparateur :** Meth : Dose moyenne à l'accouchement 90 ± 58,6 mg/j p.o. (7 à 260 mg/j) **Durée du suivi** : Durant le dernier trimestre de la grossesse jusqu'à l'accouchement	**Effets indésirables chez le nouveau-né** -Circonférence crâniale (cm) -Poids à la naissance (g) -Longueur du corps (cm) -Accouchement avant terme (%) -Âge gestationnel (semaines) -Score Apgar 1 min 5 min 10 min -Taux de nouveau-nés ayant été traités pour SAN n/tot (%)	 34,3 ± 1,7 3130 ± 416 48,5 ± 1,4 1/12 (8,3 %) 39,2 ± 2,1 8,4 ± 1,4 9,1 ± 0,9 9,4 ± 0,5 8/12 (66,7 %)	 33,9 ± 1,0 3150 ± 528 47,8 ± 2,6 1/26 (3,8 %) 39,3 ± 1,6 8,5 ±1,2 9,0 ± 0,8 9,4 ± 0,8 15/26 (57,7 %)	 p = 1,000‡ p = 0,909‡ p = 1,000‡ p = 0,538† p = 0,872‡ p = 0,822‡ p = 1,000‡ p = 1,000‡ p = 0,728†
Bell *et al.*, 2009a Australie (2002-2007)	Étude de cohorte rétrospective (1 site)	**<u>Âge moyen</u>** Bup : 28,6 ans Meth : 30,1 ans **<u>Âge (étendue) :</u>** Bup : <22 ans : 668 22–25 ans : 827	Population totale n = 5 992 Bup : n = 3 349 Comparateur : Meth : n = 2 643	**Intervention** : Bup (posologie non spécifiée) **Comparateur :** Méth (posologie non spécifiée)	**Taux de rétention à 2 semaines d'induction** n/tot (%) **Abandon dès la première semaine** n/tot (%)	64,0 % 818/3 349 (24,4 %)	88,0 % 192/2 643 (7,2 %)	$\chi 2 = 452,01$ p < 0,001 p < 0,0001*

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	**Comparateur**	**Effet (IC à 95 %) Valeur de p**
		26–30 ans : 738 31–38 ans : 655 >38 ans : 461 Comparateur : Méth : <22 ans : 424 22–25 ans : 592 26–30 ans : 574 31–38 ans : 634 >38 ans : 419 **<u>Sexe :</u>** Bup : 986F/2363H Comparateur : Méth : 928F/1715H		**Durée du suivi** : Variable mais au moins 12 mois durant et après le traitement de maintenance	**Durée (jours) d'observance thérapeutique au premier épisode du traitement** Moyenne (IC à 95 %) Médiane	 213 (201 à 225) 40	 439 (421 à 456) 271	 s.o. s.o.
					Taux de mortalité pour 1000 personnes-années, -Durant tout le suivi -Durant l'induction -Durant la maintenance -Durant l'induction et la maintenance	 6.7 n.d 2,9 3,0	 8.3 n.d. 3,5 4,5	 RR = 0,80 (0,56 à 1,16) p = 0,11 RR = 0,114 (0,002 à 0,938) p = 0,02 RR = 0,81 (0,31 à 1,96) p = 0,64 RR = 0,65 (0,27 à 1,45) p = 0,28
Brogly *et al.*, 2018 États-Unis (2015-2016)	Étude de cohorte prospective (1 site)	**<u>Âge moyen (± écart-type)</u>** 28.3 ± 4,4 ans **<u>Sexe :</u>**	Population totale n = 113 Bup : n = 59	**Intervention** Le traitement a été choisi par la participante enceinte à moins de contre-indications.	**Taux de rétention durant la grossesse** n/tot (%)	48/59 (81,4 %)	39/54 (72,2 %)	p = 0,271

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
		Bup : 59F/0H Comparateur : Méth : 54F/0H	Comparateur : Meth : n = 54	**<u>Posologie à la conception</u> : Bup :** 16,2 ± 4,4 mg/j **Comparateur :** **Méth :** 79,2 ± 34,9 mg/j **<u>Posologie durant la grossesse</u>** : **Bup** : 10,4 ± 4,3 mg/j **Comparateur :** **Méth** : 55,6 ± 22,0 mg/j **<u>Posologie à l'accouchement</u>** : **Bup** : 14,7 ± 5,4 mg/j **Comparateur :** **Méth** : 97,9 ± 39,1 mg/j **Durée du suivi :** Tout au long de la grossesse jusqu'à la naissance	**Taux de tests d'urines négatives pour les drogues :** n/tot (%) -Opioïdes -Cocaïne -Autres	 32/59 (54,2 %) 52/59 (88,1 %) 50/59 (84,7 %)	 34/54 (63,0 %) 41/54 (75,9 %) 43/54 (79,6 %)	 p = 0,564† p = 0,138† p = 0,623†
					Effets indésirables n/tot (%) Fausse couche (à moins de 23,5 semaines)	 4/59 (6,8 %)	 0/54 (0,0 %)	 Overall rate = 8,3 (2,3 à 20,0) p = 0,120†
Burns *et al.*, 2015 Australie (2001-2012)	Étude de cohorte rétrospective (Multisites)	**<u>Âge (étendue) :</u>** Femmes : 25,4 à 30,0 ans Hommes: 27,4 à 30,2 ans **<u>Sexe :</u>** <u>Bup</u> : 2213F/4970H Meth : 2457F/5960H	Population totale n = 15 600 Bup : n = 7 183 Comparateur : Meth : n = 8 417	**Intervention :** **Bup :** Dosage non spécifié **Comparateur :** Dosage non spécifié **Durée du suivi :** 52 semaines	**Taux moyen de rétention** n/tot (%) À 12 semaines À 52 semaines	 3 160/7 183 (44,0 %) 54,0 %	 5 892/8 417 (70,0 %) 67,0 %	 p < 0,0001* p < 0,0001*

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Cameron *et al.*, 2006 Royaume-Uni (période non-spécifiée)	ECRA ouvert (3 pharmacies communautaires)	**Âge moyen :** Non spécifié **Sexe :** nombre non spécifié mais inclus femmes et hommes	Population totale n = 21 Bup : n = 11 Comparateur : Meth : n = 10	**Intervention** **Bup :** Doses d'induction : 2 à 4 mg/j Doses de maintenance : Moyenne de 12 mg/j Auto-administration 6 fois par semaine devant le pharmacien pendant 6 semaines suivi de 3 fois par semaine sous supervision pendant 6 semaines **Comparateur :** **Méth** : Doses d'induction : 20 à 40 mg Doses de maintenance : Moyenne de 36 mg/j sous supervision par le pharmacien pendant 6 semaines suivi de self administration pour la durée de l'étude (3 mois au total) **Durée du suivi :** 12 semaines	**Taux de rétention à 12 semaines** n/tot (%)	5/11 (45,5 %)	6/10 (60,0 %)	p = 0,670†
					Qualité de vie n/tot (%) -Criminalité	0/11 (0,0 %)	3/10 (30 %)	p = 0,090†
					Taux d'abstinence à l'usages d'héroïne (auto-déclaration) n/tot (%)	3/5 (60,0 %)	1/5 (20,0 %)	p = 0,524†

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Cornish *et al.*, 2010 Royaume-Uni (1990-2005)	Étude de cohorte rétrospective (1 site)	**Âge (étendue):** < 20 ans = 260 20 à 29 ans = 2 950 30 à 39 ans = 1784 40 à 49 ans = 471 ≥ 50 = 112 ans **Sexe :** 1 710F/3 867H	Population totale n = 5 577 (267 003 ordonnances) Bup : n = 456 Comparateur : Meth: n = 3 159 Les autres traitements reçus n'ont pas été extraits (Meth + Bup, meth + dihydrocodeine, Bup + dihydrocodéine, Meth + Bup + dihydrocodéine)	**Intervention** **Bup :** 12 mg/j en maintenance et dernière dose du traitement réduite à 4 mg/j ou moins **Comparateur :** 60 mg/j en maintenance et dernière dose du traitement réduite à 10 mg/j **Durée du suivi :** 2 ans	**Taux de mortalité** n (mort)/100 personnes-années	0,95	0,58	Ratio du taux de mortalité = 1,49 (0,64 à 3,45) χ^2 = 7,5, df = 3 p = 0,06
Curcio *et al.*, 2011, Italie (2008-2009)	Étude de cohorte prospective (10 sites)	**Âge moyen (± écart-type) :** 39,3 ± 6,9 ans **Sexe :** 390F/3422H	Population totale n= 3 812 Bup/naloxone : n = 707 Comparateur : Meth : n = 3 105	**Intervention** **Bup/naloxone :** Dose moyenne (± écart-type) pour le traitement à long terme: 14,8 ± 7,3 mg/j **Comparateur :** Meth. : Dose moyenne : non spécifiée	**Taux de rétention à 52 semaines** n/tot (%)	632/707 (89,4 %)	2 883/3 105 (92,8 %)	p = 0,369
					Pourcentages de tests d'urine négatifs pour les opioïdes et cocaïne %	53,0 %	30,0 %	p < 0,001

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
				Durée du suivi : 52 semaines	**Qualité de vie** n/tot (%) -Statut social (marié/co-habitation) -Statut académique (diplôme secondaire minimum)	 398/632 (63,0 %) 43,0 %	 1 124/2 883 (39,0 %) 32,0 %	 p = 0,00000† p < 0,0001*
Dupouy *et al.*, 2013 France (2005-2010)	Étude de cohorte prospective (1 site)	**Âge médian (EIQ):** 33 (28-39) ans **Sexe :** 142F/358H	Population totale n = 500 Bup : n = 437 Comparateur : Meth : n = 63	**Intervention** **Bup :** dose médiane : 7.2 mg/j **Comparateur :** **Meth :** dose médiane : 40 mg/j **Durée du suivi :** 5 ans	**Taux de rétention** n/tot (%) À 1 an (premier cycle de traitement) À 5 ans	 163/432 (37,7 %) 44/432 (10,2 %)	 22/62 (35,5 %) 4/62 (6,5 %)	 p = 0,780† p = 0,492†
Ebner *et al.*, 2007 Autriche (période non spécifiée)	Étude de cohorte prospective (1 site)	**Âge moyen (± écart-type) :** Non spécifié **Sexe :** Bup : 14F/0H Meth : 22F/0H	Population totale n = 36 Bup : n = 14 Comparateur : Meth : n = 22 Nouveaux-nés : Bup : n = 14 Comparateur : Meth : n = 22	**Intervention** **Bup :** Dose non spécifiée **Comparateur :** **Meth :** dose non spécifiée **Durée du suivi :** Durant la grossesse jusqu'à 40 jours après la naissance	**Effets indésirables chez le nouveau-né** -Circonférence crânial (cm) -Poids à la naissance (g) -Longueur du corps (cm) -Taux de nouveau-nés ayant été traités pour SAN n/tot (%)	 n.d. n.d. n.d. 3/14 (21,4 %)	 n.d. n.d. n.d. 15/22 (68,2 %)	 p = 0,495 p = 0,952 p = 0,403 p = 0,015†

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
			Le groupe traité avec la morphine à relâche lente a été exclu de l'extraction					
Eder *et al.*, 1998 Autriche (période non spécifiée)	ECRA ouvert (site non spécifié)	**Âge moyen (± écart-type) :** Bup : 26,3 ± 6,8 ans Méth : 26,4 ± 6,1 ans **Sexe :** Non spécifié	Population totale n= 34 Bup : n = 16 Comparateur : Meth : n = 18	**Intervention** **Bup :** Dose moyenne (± écart-type) : 7,3 ± 1,8 mg/j **Comparateur :** **Meth :** Dose moyenne (± écart-type) sans limite supérieure : 65,6 ± 26,6 mg/j **Durée du suivi :** 24 semaines avec session de psychothérapie hebdomadaire	**Taux de rétention à 24 semaines** n/tot (%)	6/16 (37,5 %)	13/18 (72,5 %)	p = 0,082†
Esmaeili *et al.*, 2014 Iran (2012)	ECRNA (7 sites)	**Âge moyen :** Bup : <30 ans, n = 44 ≥ 30 ans, n = 60 Meth : <30 ans, n = 74 ≥ 30 ans, n = 133	Population totale n= 311 Bup : n = 104 Comparateur : Meth : n = 207	**Intervention** **Bup :** Dose initiale : 2 à 4 mg/j Dose subséquente : 10 mg de plus par jour jusqu'à 16 mg/jour selon la tolérance Dose moyenne :	**Taux de rétention** n/tot (%) À 8 semaines À 24 semaines	 61/104 (58,7 %) 36/104 (34,6 %)	 157/207 (75,8 %) 116/207 (56,0 %)	 p = 0,002† p = 0,0005†

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	**Comparateur**	**Effet (IC à 95 %) Valeur de p**
		Sexe : Bup : 17F/87H Meth : 23F/184H		5.8 ± 3.1 mg/j **Comparateur :** Meth. : Dose initiale : 30-40 mg/j administré le 1er jour Dose subséquente : 10 mg de plus par jour jusqu'à 120 mg/jour Dose moyenne : 70.8 ± 22.5 mg/j **Durée du suivi :** 24 semaines	**Qualité de vie (questionnaire WHOQOL-BREF) score globale** **Avant le traitement** **À 24 semaines** Avant vs à 24 semaines	3,0 ± 0,1 3,2 ± 0,1 Avant vs à 24 semaines p = 0,608	2,9 ± 0,04 3,2 ± 0,04 Avant vs à 24 semaines p < 0,001	p = 1,000‡ p = 1,000‡
					Taux de tests d'urines négatifs pour les opioïdes (héroïne, opium et morphine) à 24 semaines chez les participants restants n/tot (%)	36/36 (100,0 %)	116/116 (100,0 %)	s.o.
Fazeli *et al.*, 2019 Iran (2018)	Étude de cohorte prospective (1 site)	**Âge moyen (± écart-type) :** Bup : 38,78 ± 9,4 ans Meth. :37,03 ± 10,4 ans **Sexe :** Bup : 14F/14H Meth : 12F/16H	Population totale n= 56 Bup : n = 28 Comparateur : Meth : n = 28 Le traitement à la teinture d'opium tincture n'a pas été pris en compte	**Intervention** **Bup :** Dose non spécifiée **Comparateur** : Meth. : Dose non spécifiée **Durée du suivi :** 12 semaines	**Qualité de sommeil (PSQI) à 12 semaines** score ± écart-type	13,96 ± 1.5	10,89 ± 1.3	p = 0,158

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Fischer *et al.*, 1999 Autriche (période non spécifiée)	ECRA ouvert (1 site)	**Âge moyen (± écart-type) :** Bup : 25,9 ± 6,00 ans Meth : 24,97 ± 5,78 ans **Sexe :** Bup : 10F/19H Meth : 9F/22H	Population totale : n = 60 Bup : n = 29 Comparateur : Meth : n = 31	**Intervention :** **Bup :** Dose initiale : 2 mg/j subl. Dose subséquente : 4 mg/j jusqu'à 6 mg/j si nécessaire Dose moyenne : 7,2 mg/j **Comparateur :** **Meth :** Dose initiale : 20 mg/j Dose subséquente : augmentation de 20 mg/j jusqu'à 80 mg/j p.o. Dose moyenne : 63 mg/j **Durée du suivi :** 24 semaines avec séance 3 fois/semaine de counseling psychosociale et séance hebdomadaire de psychothérapie comportementale	**Taux de rétention** n/tot (%) À 12 semaines À 24 semaines	 16/29 (55,2 %) 11/29 (38,0 %)	 24/31 (77,4 %) 22/31 (71,0 %)	 p = 0,100† p < 0,05
					Durée (jour) d'observance thérapeutique Moyenne ± écart-type	99,7 ± 11,4	133,2 ± 10,6	p = 0,03
					Pourcentages de tests d'urines négatifs pour les drogues illicites %	35 %	24 %	p = 0,044
Fischer *et al.*, 2006 Autriche (2000-2002)	ECRA à double insu (1 site)	**Âge moyen (± écart-type) :** Bup : 26,2 ± 4,6 ans Meth : 25,6 ± 6,1 ans **Sexe :** 18F/0H	Population totale n = 18 Bup : n = 9 Comparateur : Meth : n = 9	**Intervention** **Bup :** Dose initiale : 8 mg/j subl. Dose subséquente : 16 mg/j, 20 mg/j et 24 mg/j Dose moyenne : 13.5 mg/j subl.	**Taux de rétention à la fin de la grossesse** n/tot (%)	8/9 (88,9 %)	6/9 (66,7 %)	p = 0,576†
					Nombre médian d'échantillons d'urine positifs -Opioïdes -Cocaïne	 35,26 0,00	 4,35 0,00	 p = 0,029 p = 0,950

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
					-Benzodiazépines	7,82	5,36	p = 0,950
				Comparateur : **Meth :** Dose initiale : 40 mg/j p.o. Dose subséquente : 70 mg/j, 85 mg/j et 100 mg/j Dose moyenne : 47,5 mg/j **Durée du suivi :** Semaines 24 à 29 de la grossesse jusqu'à la naissance				
Gawronski *et al.*, 2014 États-Unis (janvier 2010 à octobre 2011)	Étude de cohorte Rétrospective (1 site)	**Âge moyen :** Bup : 27 ± 5 ans Meth : 27 ± 4 ans **Sexe :** Bup : 58F/0H Meth : 92F/0H	Population totale n = 150 Bup : n = 58 Comparateur : Meth : n = 92 Nouveaux-nés : Bup : n = 58 Comparateur : Meth : n = 92	**Intervention** Avec dose flexible **Bup/naloxone :** Dose moyenne : 20 ± 7 mg/j **Comparateur :** **Meth :** Dose moyenne : 101 ± 41 mg/j **Durée du suivi :** Durant la grossesse jusqu'à l'accouchement	**Effets indésirables chez le nouveau-né** -Circonférence crâniale (cm) -Poids à la naissance (g) -Longueur du corps (cm) -Accouchement avant terme (%) -Score Apgar < 5 n/tot (%) 1 min 5 min -Taux de nouveau-nés ayant été traités pour SAN n/tot (%) -Durée d'hospitalisation (jours)	 33 ± 2 2905 ± 567 49 ± 4 17 % 2/58 (3,4 %) 0/58 (0 %) 37/58 (64 %) 9 ± 6	 33 ± 3 2904 ± 522 49 ± 4 24 % 2/92 (2,2 %) 1/92 (1,1 %) 74/92 (80 %) 10 ± 8	 p = 1,000‡ p = 1,000‡ p = 1,000‡ p = 0,309* p = 0,641† p = 1,000† p = 0,035† p = 0,415‡

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Gerra *et al.*, 2004 Italie (2002)	Étude de cohorte prospective (1 site)	**Âge moyen :** Bup : 32 ± 3,8 ans Meth 33 ± 5,3 ans **Sexe :** Bup : 13F/60H Meth : 21F/55H	Population totale n = 154 Bup : n = 76 Comparateur : Meth : n = 78	**Intervention** **Bup :** Dose moyenne : 9.2 ± 3.4 mg/j (39 % des participants ont pu apporter leur dose à domicile 3 fois/semaines) **Comparateur :** **Meth :** Dose moyenne : 81.5 ± 36.4 mg/j (36 % des participants ont pu apporter leur dose à domicile 3 fois/semaines) **Durée du suivi :** 12 semaines accompagné d'une séance hebdomadaire de counseling (thérapie cognitivo-comportementale) Dons en argent pour renforcer l'abstinence aux autres drogues	**Taux de rétention à 12 semaines** n/tot (%)	45/76 (59,2 %)	48/78 (61,5 %)	p = 0,869†
					Pourcentages de tests d'urines positifs pour les opioïdes à 12 semaines (%)	25 %	32,1 %	p < 0,05
Giacomuzzi *et al.*, 2006a Autriche (février à juillet 2004)	ECRA ouvert (1 site)	**Âge moyen (± écart-type) :** Bup : 26,3 ± 7,5 ans Meth : 27,3 ± 6,4 ans **Sexe :** Bup : 17F/23H Meth : 17F/23H	Population totale n = 80 Bup : n = 40 Comparateur : Meth : n = 40	**Intervention** **Bup :** Dose d'induction : 2 à 8 mg/j subl. Dose de maintenance moyenne : 9,34 ± 8,21 mg/j	**Qualité de vie (Lancashire Quality of Life Profile) à 24 semaines** Score ± écart-type -Satisfaction générale -Satisfaction au travail	 4,9 ± 1,4 3,8 ± 3,4	 5,3 ± 1,5 5,1 ± 2,1	 p = 0.221‡ p = 0.055‡

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
			Le groupe contrôle (n = 120) et le groupe morphine libération lente (n = 40) n'ont pas été pris en compte	(intervalle de 2 à 32 mg/j) **Comparateur :** **Meth :** Dose d'induction **:** 10 à 30 mg/j p.o. Dose de maintenance moyenne : 38,66 ± 20,73 mg/j (intervalle de 5 à 135 mg/j) **Durée du suivi :** 24 semaines accompagné de séances de counseling (support psychologique, dettes, ménage)	**Pourcentages d'effets indésirables à 24 semaines** % -Dépression -Fatigue -Constipation -Perturbation de libido -Perte d'appétit -Crampes d'estomac -Contraction musculaires -Yeux qui coulent -Incapacité de s'endormir -Insomnie -Vomissement -Nervosité -Agressivité -Anxiété -Perturbation de la puissance sexuelle -Démangeaisons -Sensation de froid -Palpitation cardiaque -Tension musculaire -Bâillement -Douleurs générale	 37 % 30 % 20 % 33 % 33 % 13 % 37 % 17 % 47 % 40 % 27 % 60 % 23 % 33 % 17 % 27 % 27 % 10 % 30 % 30 % 20 %	 47 % 50 % 37 % 40 % 43 % 17 % 30 % 23 % 36 % 40 % 17 % 37 % 20 % 40 % 17 % 23 % 23 % 17 % 23 % 50 % 13 %	 p = 0,368* p = 0,070* p = 0,094* p = 0,518* p = 0,360* p = 0,619* p = 0,510* p = 0,505* p = 0,321* p = 1,000* p = 0,283* p = 0,041* p = 0,745* p = 0,518* p = 1,000* p = 0,681* p = 0,681* p = 0,363* p = 0,481* p = 0,070* p = 0,402*
Giacomuzzi *et al.*, 2005 Autriche (2001 à 2004)	Étude de cohorte prospective (1 site)	**Âge moyen (± écart-type) :** Bup : 33.4 ± 7.6 ans Meth : 29.9 ± 5.5 ans **Sexe :** Bup : 16F/13H	Population totale n = 53 Bup : n = 29 Comparateur : Meth : n = 24	**Intervention** **Bup :** Dose moyenne : 8,4 mg/j (intervalle de 2 à 32 mg/j) **Comparateur :**	**Taux de rétention** à 3 ans n/tot (%) **Taux de mortalité** n/tot (%) (Par intoxication)	13/27 (44,8 %) 2/29 (6,9 %)	12/23 (50,0 %) 1/24 (4,2 %)	p = 1,000† p = 1,000† RR = 1,6552 (0,1596 à 17,1617) p = 0,6728

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
		Meth : 6F/18H		**Meth :** Dose moyenne : 55,4 mg/j (intervalle de 5 à 120 mg/j) **Durée du suivi :** 3 ans avec données à 24 semaines et accompagné de séance de support psychosociale pendant toute la durée du suivi	**Pourcentages de tests d'urines positives pour les drogues chez les participants ayant complétés le suivi** (%) À 24 semaines : -Opioïdes -Cocaïne -Benzodiazépines À 3 ans : -Opioïdes -Cocaïne -Benzodiazépines	 15,4 % 7,7 % 30,8 % 23,1 % 7,7 % 15,4 %	 58,3 % 25,0 % 41,7 % 50,0 % 33,3 % 66,7 %	 p = 0,041 p = 0,322 p = 0,688 p = 0,226 p = 0,160 p = 0,015
					Pourcentages de tests d'urines positives pour les drogues chez les participants ayant abandonné le suivi (%) À 24 semaines **:** -Opioïdes -Cocaïne -Benzodiazépines	 25,0 % 6,3 % 50,0 %	 66,7 % 16,7 % 33,3 %	 p = 0,053 p = 0,560 p = 0,459
					Qualité de vie (Lancashire Quality of Life Profile) Score ± écart-type <u>À 24 semaines</u> -Satisfaction générale -Satisfaction au travail	 5,4 ± 1,3 5,6 ± 1,8	 4,0 ± 1,5 4,5 ± 2,0	 p = 0,030 p = 0,186

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
					-Criminalité	6,0 ± 1,2	5,7 ± 0,7	p = 0,110
					À 3 ans			
					-Satisfaction générale	5,0 ± 1,8	3,8 ± 1,3	p = 0,030
					-Satisfaction au travail	5,0 ± 2,2	4,8 ±1,7	p = 0,728
					-Criminalité	6,3 ± 1,0	5,6 ± 1,2	p = 0,035
					Effets indésirables physiques, scores (Opiate Withdrawal Scale; OWS) Moyenne ± écart-type			
					À 24 semaines	1,6 ± 1,6	3,8 ± 2,1	p = 0,011
					À 3 ans	2,5 ± 2,5	3,7 ± 2,4	p = 0,270
					Pourcentages d'effets indésirables %			
					24 semaines :			
					-Dépression	7,7 %	16,7 %	p = 0,593
					-Fatigue	7,7 %	58,3 %	p = 0,011
					-Constipation	7,7 %	33,3 %	p = 0,160
					-Insatisfaction de libido	15,4 %	25,0 %	p = 0,645
					-Perte d'appétit	7,7 %	58,3 %	p = 0,011
					-Crampes d'estomac	15,4 %	58,3 %	p = 0,041
					-Contraction musculaires	23,1 %	33,3 %	p = 0,673
					-Yeux qui coulent	7,7 %	25 %	p = 0,322
					-Incapacité de s'endormir	30,8 %	66,7 %	p = 0,115
					-Insomnie	23,1 %	50 %	p = 0,226
					-Vomissement	15,4 %	33,3 %	p = 0,378
					-Nervosité	46,2 %	58,3 %	p = 0,695
					-Agressivité	7,7 %	50,0 %	p = 0,030
					-Anxiété	15,4 %	8,3 %	p = 1,000
					-Perturbation de la puissance	7,7 %	8,3 %	p = 1,000
					-Démangeaisons	23,1 %	8,3 %	p = 0,593

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
					-Sensation de froid	15,4 %	58,3 %	p = 0,041
					-Palpitation cardiaque	7,7 %	25 %	p = 0,322
					-Tension musculaire	15,4 %	41,7 %	p = 0,202
					-Bâillement	15,4 %	58,3 %	p = 0,041
					-Douleurs générales	15,4 %	33,3 %	p = 0,378
					3 ans :			
					-Dépression	15,4 %	50,0 %	p = 0,097
					-Fatigue	30,8 %	75,0 %	p = 0,047
					-Constipation	38,5 %	33,3 %	p = 1,000
					-Perturbation de libido	30,8 %	41,7 %	p = 0,688
					-Perte d'appétit	23,1 %	33,3 %	p = 0,673
					-Crampes d'estomac	7,7 %	50,0 %	p = 0,030
					-Contraction musculaires	38,5 %	33,3 %	p = 1,000
					-Yeux qui coulent	15,4 %	50 %	p = 0,097
					-Incapacité de s'endormir	23,1 %	41,7 %	p = 0,411
					-Insomnie	38,5 %	50,0 %	p = 0,695
					-Vomissement	15,4 %	41,7 %	p = 0,202
					-Nervosité	38,5 %	58,3 %	p = 0,434
					-Agressivité	15,4 %	33,3 %	p = 0,378
					-Anxiété	30,8 %	25 %	p = 1,000
					-Perturbation de la puissance sexuelle	7,7 %	16,7 %	p = 0,593
					-démangeaisons	30,8 %	16,7 %	p = 0,645
					-Sensation de froid	23,1 %	41,7 %	p = 0,411
					-Palpitation cardiaque	30,8 %	8,3 %	p = 0,322
					-Tension musculaire	15,4 %	25 %	p = 0,645
					-Bâillement	15,4 %	33,3 %	p = 0,378
					-Douleurs générales	7,7 %	25 %	p = 0,322
Giacomuzzi *et al.*, 2003	Étude prospective de cohorte	**Âge moyen (± écart-type) :** Bup : 30.2 ± 7.4 ans	Population totale n = 67	**Intervention** **Bup :**	**Taux de rétention à 24 semaines** n/tot (%)	30/36 (83,3 %)	23/28 (82,1 %)	p = 0,900*

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Autriche (février à octobre 2001)	(1 site)	Meth : 26.2 ± 5.2 ans **Sexe :** Bup : 13F/17H Meth : 5F/18H	Bup : n = 38 Comparateur : Meth : n = 29	Induction : 11,15 ± 6,85 mg/j (intervalle de 2 à 32 mg/j) Maintenance : 9,93 ± 7,24 mg/j (intervalle de 2 à 32 mg/j) **Comparateur :** **Meth :** Induction : 43,33 ± 21,57 mg/j (intervalle de 10 à 100 mg) Maintenance : 24,54 ± 19,78 mg/j (intervalle de 5 à 160 mg/j) **Durée du suivi :** 24 semaines	**Taux de mortalité** n/tot (%) (Par intoxication)	1/38 (2,6 %)	1/29 (3,4 %)	p = 1,000† RR = 0,7632§§ (0,0498 à 11,6944) p = 0,8461
					Taux de transfert (bup vers meth ou meth vers bup) n/tot (%)	2/38 (5,3 %)	2/29 (6,9 %)	p = 1,000†
					Qualité de vie (Lancashire Quality of Life Profile) Score ± écart-type			
					-Satisfaction générale	4,8 ± 1,3	4,2 ± 1,2	p = 0,146
					-Satisfaction au travail	4,8 ± 1,9	4,5 ± 1,8	p = 0,487
					-Criminalité	5,6 ± 1,4	5,7 ± 0,7	p = 0,667
					Pourcentages de tests d'urines négatifs pour les drogues illicites **%**			
					-Opioïdes	80,0 %	35,0 %	p = 0,001
					-Cocaïne	93,0 %	79,0 %	p = 0,018
					-Benzodiazépines	n.d.	n.d.	p = 0,432
					Pourcentages d'effets indésirables à 24 semaines %			
					-Dépression	36,7 %	34,8 %	p = 0,888
					-Fatigue	30,0 %	56,5 %	p = 0,054
					-Constipation	20,0 %	21,7 %	p = 0,878
					-Perturbation de libido	33,3 %	30,4 %	p = 0,824

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
					-Perte d'appétit	33,3 %	43,5 %	p = 0,454
					-Crampes d'estomac	13,3 %	39,1 %	p = 0,032
					-Contraction musculaires	36,7 %	34,8 %	p = 0,888
					-Yeux qui coulent	16,7 %	21,7 %	p = 0,643
					-Incapacité de s'endormir	47,6 %	60,9 %	p = 0,309
					-Insomnie	43,3 %	52,2 %	p = 0,527
					-Vomissement	26,7 %	26,1 %	p = 0,963
					-Nervosité	60,0 %	69,6 %	p = 0,476
					-Agressivité	23,3 %	43,5 %	p = 0,123
					-Anxiété	33,3 %	30,4 %	p = 0,824
					-Perturbation de la puissance sexuelle	16,7 %	17,4 %	p = 0,945
					-Démangeaisons	26,7 %	8,7 %	p = 0,101
					-Sensation de froid	26,7 %	52,2 %	p = 0,060
					-Palpitation cardiaque	10,0 %	30,4 %	p = 0,060
					-Tension musculaire	30,0 %	30,4 %	p = 0,973
					-Bâillement	30,0 %	39,1 %	p = 0,491
					-Douleurs générales	20,0 %	30,4 %	p = 0,386
Hickman *et al.*, 2018 Royaume-Uni (1998-2014)	Étude de cohorte rétrospective (1 site)	**<u>Âge (étendue) :</u>** < 30 ans : 3468 30–39 ans : 4425 40–49 ans : 2020 50+ ans : 1120 **<u>Sexe :</u>** 3570F/7463H	Population totale n = 11 033 patients (26 546 épisodes, 30410 person-years) Bup : n = 2 619 (9 173 épisodes) Comparateur : Meth : n = 7 633 (17 373 épisodes) Le groupe traité à par la bup et à la méth (n = 781) au cours de différents épisodes est	**Intervention** **Bup :** Dose moyenne (± écart-type) : 7,5 ± 9,2 mg/j **Comparateur :** Dose moyenne (± écart-type) : 65,3 ± 66,1 mg j **Durée du suivi :** 4 semaines minimum sans interruption de traitement de plus de 28 jours et allant jusqu'à plusieurs mois	**Taux de mortalité** /100 personnes-années <u>Toutes causes confondues de mortalité</u> Semaines 1 à 4 Semaines 4 et +	0,40 0,61	4,44 1,07	Ratio du taux d'incidence ajusté = 0,04 (0,01 à 0,15) p < 0,0001 Ratio du taux d'incidence ajusté = 0,48 (0.35 à 0,64) p < 0,0001

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	**Comparateur**	**Effet (IC à 95 %) Valeur de p**
			inclus dans la population totale. Le groupe traité avec les 2 agonistes lors d'un même épisode a été exclu de la population totale		Empoisonnement relié à la drogue opioïde : Semaines 1 à 4 Semaines 4 et +	 0,30 0,18	 1,24 0,33	 Ratio du taux d'incidence ajusté = 0,08 (0,01 à 0,48) p = 0,0057 Ratio du taux d'incidence ajusté = 0,37 (0,17 à 0,79) p = 0,0105
					Durée d'observance thérapeutique Nombre de jour moyen **Nombre de jours médian**	 173 40	 363 111	 s.o. s.o.
Hser *et al.*, 2016 États-Unis (2011 à 2014)	Extension d'un ECRA ouvert (Hser, 2014) (7 sites)	**Âge moyen (± écart-type) :** Étude sur la mortalité Bup : 37,7 ± 11,3 ans Meth : 37,5 ± 11,1 ans Étude sur l'abstinence et la rétention Bup : 37,4 ± 11,1 ans Meth : 37,4 ± 11,3 ans **Sexe :** Étude sur la mortalité Bup : 203F/427H Meth : 149F/301H	Population totale étude sur la mortalité n =1 080 Bup : n = 630 Comparateur : Meth : n = 450 Étude sur l'abstinence et la rétention n = 795 Bup : n = 464	**Intervention** **Bup** : dosage de l'extension non spécifié **Comparateur :** **Meth :** dosage de l'extension non spécifié **Durée du suivi :** 5 ans	**Taux de mortalité à 5 ans** n/tot (%)	23/630 (3,6 %)	26/450 (5,8 %)	$X^2 = 2,74$ p = 0,10
					Durée (jours) d'observance thérapeutique Moyenne ± écart-type	111 ± 65,0	149,4 ± 42,0	n.d.
					Pourcentages de tests d'urines négatifs pour les opioïdes à 5 ans % Urine négative Auto-évaluation et urine négative	 57,2 % 49,1 %	 68,3 % 58,9 %	 p < 0,01 p < 0,01

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	**Comparateur**	**Effet (IC à 95 %) Valeur de p**
		Étude sur la rétention et l'abstinence Bup 152 F/312H Meth : 119F/212H Étude sur la l'usage d'autres drogues et rétention Bup :312 F/152H Meth : 212F/119H	Comparateur : Meth : n = 331					
Hser *et al.*, 2014 États-Unis (2006 à 2009)	ECRA ouvert (9 sites)	**<u>Âge moyen (± écart-type) :</u>** Bup : 37,5 ± 11,2 ans Meth : 37,3 ± 10,9 ans **<u>Sexe :</u>** Bup : 236F/502H Meth : 170F/359H	Population totale n = 1267 Bup : n = 738 Comparateur : Meth : n = 529 Le groupe traité à la bup et à la méth (n = 781) au cours de différents épisodes est inclus dans la population totale. Le groupe traité avec les 2 agonistes lors d'un même épisode a été exclu de la population totale	**Intervention** **Bup :** Dose moyenne : 22,1 mg/j (intervalle de 2 à 32mg) **Comparateur :** **Meth**: Dose moyenne : 93.1mg/j (intervalle de 5à 397mg/j) **Durée du suivi :** 24 semaines	**Taux de rétention** n/tot (%) 4 semaines 24 semaines	 555/738 (75.2 %) 340/738 (46,1 %)	 485/529 (91,7 %) 392/529 (74,1 %)	 p < 0,0001* p < 0,01
					Taux de rétention lié à la dose %	60 % (30 à 32 mg/j)	80 % (≥ 60 mg/j) 91 % (≥ 120 mg/j)	n.d.
					Taux de rétention (courbe de survie)	s.o.	s.o.	p < 0,001
					Durée (jours) d'observance thérapeutique Moyenne ± écart-type	103,8 ± 66,9	141,3 ± 50,8	p < 0,01
					Pourcentages de tests d'urines positifs aux opioïdes à 9 semaines	n.d.	n.d.	OR = 0,63 (0,52 à 0,76) p < 0,01 (en faveur de buprénorphine)

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	**Comparateur**	**Effet (IC à 95 %) Valeur de p**
					Abstinence à l'usage d'opioïdes lorsqu'une forte dose de traitement est administrée	n.d.	n.d.	OR = 0,98 0,97 à 0,99 p < 0,001 (en faveur de buprénorphine)
Johnson *et al.*, 2000 États-Unis (1996 à 1997)	ECRA à double insu (1 site)	**Âge moyen (± écart-type) :** Bup : 36 ± 1 ans Meth dose faible : 36 ± 1 ans Meth dose forte : 36 ± 1 ans **Sexe :** Bup : 19F/36H Meth dose faible : 15F/40H Meth dose forte : 20F/35H Meth dose faible : 72,7 % Meth dose forte : 63,6 %	Population totale n = 165 Bup : n = 55 Comparateur : Meth: Dose faible : n = 55 Dose forte : n = 55 Le groupe traité à la Levomethadyl acetate (n = 55) n'a pas été considéré dans l'extraction.	**Intervention** **Bup :** Induction : Dose de 4 à 8 mg/j subl Maintenance : Dose de 16 mg/j à 32 mg/j subl (3 fois/semaine) **Comparateur :** **Meth :** Induction : Dose faible : 20 mg/j p.o. Dose forte : 20 mg/j avec augmentation de 10 mg/j pour atteindre 60 mg/j p.o. Maintenance : Dose faible : 20 mg/j p.o. Dose forte : 60 mg/j à 100 mg/j p.o. **Durée du suivi :** 17 semaines	**Taux de rétention à 17 semaines** n/tot (%)	Dose unique 32/55 (58 %) Dose unique 32/55 (58 %)	Dose faible 11/55 (20 %) Dose forte 40/55 (73 %)	p = 0,00004† p = 0,160†
					Durée (jours) d'observance thérapeutique Moyenne ± écart-type	Dose unique 96 ± 4 Dose unique 96 ± 4	Dose faible 70 ± 4 Dose forte 105 ± 4	p < 0,001 n.s.
					Pourcentages de patients avec au moins 12 tests urinaires négatifs pour : % -Opioïdes -Cocaïne	Dose unique 26,0 % Dose unique 26,0 % Dose unique 30,0 % Dose unique 30,0 %	Dose faible 8,0 % Dose forte 28,0 % Dose faible 14,0 % Dose forte 38,0 %	p = 0,012* p = 0,841* p = 0,044* p = 0,378*
					Pourcentages de sujets avec au moins 1 effet indésirable %	Dose unique 49 % Dose unique 49 %	Dose faible 40 % Dose forte 45 %	p = 0,345* p = 0,676*

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Johnson *et al.*, 1992 États-Unis (1988 à 1989)	ECRA à double insu (1 site)	**<u>Âge moyen (± écart-type) :</u>** Bup : 33,4 ± 5,3 ans Meth dose faible : 32,7 ± 4,8 ans Meth dose forte : 33,1 ± 5,8 ans **<u>Sexe :</u>** Bup : 15F/38H Meth dose faible : 17F/38H Meth dose forte : 17F/37H	Population totale n = 162 Bup : n = 53 Comparateur : Meth: Dose faible : n = 55 Dose forte : n = 54	**Intervention** **Bup :** Induction : Dose de 2 à 8 mg/j subl Maintenance : 8 mg/j subl **Comparateur :** **Meth** Induction : Dose faible : 20 mg/j p.o. Dose forte : 20 mg/j avec augmentation de 10 mg/j pour atteindre 60 mg/j p.o. **Durée du suivi :** 17 semaines en accompagné d'une séance hebdomadaire facultative de counseling (prévention de rechute) d'une durée de 30 à 60 minutes. (La période de 8 semaines de détoxification n'a pas été pris en compte dans ce tableau)	**Pourcentages de rétention à 17 semaines** (%)	Dose unique 42 % Dose unique 42 %	Dose faible 20 % Dose forte 32 %	p = 0,014* p = 0,286*
					Pourcentages de tests d'urines négatifs pour les opioïdes chez tous les participants (%)	Dose unique 53 % Dose unique 53 %	Dose faible 29 % Dose forte 44 %	p < 0,001 n.s.
					Pourcentages de tests d'urines négatifs pour les opioïdes chez les participants ayant complétés seulement Moyenne (%)	Dose unique 59 % Dose unique 59 %	Dose faible 39 % Dose forte 43 %	p < 0,02 p < 0,02
Jones *et al.*, 2005 États-Unis (2000 à 2003)	ECRA à double insu (1 sites)	**<u>Âge moyen :</u>** Participantes ayant complétées l'étude Bup : 30,0 ± 1,2 ans Meth : 30,3 ± 1,1 ans	Population totale n = 30 Bup : n = 15 Comparateur : Meth : n = 15	**Intervention** Avec dose flexible **Bup :** Induction : Dose de 8 à 12 mg/j subl	**Taux de rétention (%)**	9/15 (60,0 %)	11/15 (73,3 %)	p = 0,700†
					Effets indésirables chez le nouveau-né -Circonférence crâniale	34,9 ± 6,4	33,2 ± 0,5	p = 0,106

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	**Comparateur**	**Effet (IC à 95 %) Valeur de p**
		Sexe : 30F/0H	Nouveaux-nés : Bup : n = 9 Comparateur : Meth : n = 11	Maintenance : 4 à 24 mg/j subl **Comparateur :** **Meth** Induction : Dose faible : 20 à 60 mg/j p.o. Maintenance : 20 à 100 mg/j p.o. **Durée du suivi :** Durant la grossesse jusqu'à l'accouchement	(cm) -Poids à la naissance (g) -Longueur du corps (cm) -Accouchement avant terme (%) -Âge gestationnel (semaines) -Score Apgar 1 min 5 min -Taux de nouveau-nés ayant été traités pour SAN n/tot (%) -Durée d'hospitalisation (jours)	 3530,4 ± 162,7 52,8 ± 1,1 0,0 % 38,8 ± 0,8 8,1 ± 0,2 8,7 ± 0,2 2/10 (20,0 %) 6,8 ± 0,9	 3001,8 ± 120,7 49,6 ± 0,8 9,1 % 38,8 ± 0,6 8,3 ± 0,2 8,9 ± 0,1 5/11 (45,5 %) 8,1 ± 0,8	 p = 0,091 p = 0,096 s.o. p = 0,911 p = 0,707 p = 0,265 p = 0,361† p = 0,021
Jones *et al.*, 2010 États-Unis (2005 à 2008) (détails obtenus de clinicaltrial.gov)	ECRA à double insu (8 sites)	**Âge moyen :** Participantes ayant complétées l'étude Bup : 25,3 ± 0,7 ans Meth : 27,7 ± 0,7 ans Participantes ayant pas complétées l'étude Bup : 29,1 ± 1,7 ans Meth : 29,7 ± 1,6 ans **Sexe :** 175F/0H	Population totale n = 175 Bup : n = 86 Comparateur : Meth : n = 89 Nouveaux-nés : Bup : n = 58 Comparateur : Meth : n = 73	**Intervention** Avec dose flexible **Bup :** 2 à 32 mg/j subl **Comparateur :** Meth : 20 à 140 mg/j p.o. **Durée du suivi :** De 6 à 30 semaines de grossesse jusqu'à l'accouchement	**Taux de rétention** n/tot (%)	58/86 (67,4 %)	73/89 (82,0 %)	p = 0,036†
					Durée (jours) d'observance thérapeutique chez les participantes ayant arrêtées le traitement avant l'accouchement Moyenne ± écart-type (étendue)	8,6 ± 17,2 (0 à 80)	35,1 ± 35,2 (4 à 155)	n.d.
					Pourcentages d'effets indésirables durant la grossesse % <u>Effets indésirables mineurs</u> -Total -Symptômes cardiovasculaires non	 77,0 % 16,0 %	 93,0 % 33,0 %	 p = 0,003* p = 0,009*

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
					sérieux			
					-Appétit anormal	0 %	2,0 %	p = 0,189*
					-Santé fœtale anormale	5,0 %	7,0 %	p = 0,579*
					-Anormalité biochimique	9,0 %	11,0 %	p = 0,660*
					-Maladie transmise par le sang	1,0 %	6,0 %	p = 0,075*
					-Symptômes :			
					Cardiovasculaires	16,0 %	33,0 %	p = 0,009*
					Endocrinologiques	4,0 %	6,0 %	p = 0,546*
					Gastroinstestinaux	55,0 %	67,0 %	p = 0,105*
					Génito-urinaires	19,0 %	26,0 %	p = 0,269*
					Hematopoeitiques	17,0 %	16,0 %	p = 0,859*
					Usage de drogues	9,0 %	11,0 %	p = 0,660*
					Musculo-squelettiques	33,0 %	43,0 %	p = 0,175*
					Neuromusculaires	34,0 %	37,0 %	p = 0,679*
					Respiratoires	36,0 %	33,0 %	p = 0,677*
					Somatiques	11,0 %	21,0 %	p = 0,072*
					-Problèmes :			
					Yeux/oreilles/nez/gorge	17,0 %	14,0 %	p = 0,584*
					Dentaires	17,0 %	25,0 %	p = 0,196*
					Obstétriques	27,0 %	33,0 %	p = 0,388*
					Post-chirurgicaux	9,0 %	18,0 %	p = 0,083*
					Psychologicaux	24,0 %	27,0 %	p = 0,650*
					Psychosociaux	6,0 %	5,0 %	p = 0,772*
					Fièvre	2,0 %	3,0 %	p = 0,673*
					Effets indésirables majeurs :			
					-Total	9,0 %	16,0 %	p = 0,164*
					-Santé fœtale anormale	0,0 %	3,0 %	p = 0,107*
					-Anormalité biochimique	0,0 %	0,0 %	s.o.
					-Symptômes :			
					1. Gastro-intestinaux	1,0 %	1,0 %	p = 1,000*
					2. Génito-urinaires	1,0 %	0,0 %	p = 0,346*
					3. Musculo-squelettiques	0,0 %	0,0 %	s.o.

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	**Comparateur**	**Effet (IC à 95 %) Valeur de p**
					4. Neurologiques	0,0 %	0,0 %	s.o.
					5. Obstétriques	2,0 %	7,0 %	p = 0,113*
					6. Respiratoires	1,0 %	0,0 %	p = 0,354*
					Problèmes :			
					1. Post-chirurgicaux	0,0 %	0,0 %	s.o.
					2. Psychologiques	0,0 %	1,0 %	p = 0,354*
					3. Psychosociales	0,0 %	1,0 %	p = 0,354*
					-Usage de drogues	1,0 %	1,0 %	p = 1,000*
					-Maladies transmises sexuellement	0,0 %	1,0 %	p = 0,354*
					-Conditions de la peau	1,0 %	0,0 %	p = 0,346*
					-Problèmes de sommeil	1,0 %	0,0 %	p = 0,346*
					Effets sur le nouveau-né			
					-Circonférence crâniale (cm)	33,8 ± 0,3	33,0 ± 0,3	p = 0,03
					-poids (g)	3093,7 ± 72,6	2878,5 ± 66,3	p = 0,03
					-Longueur (cm)	49,8 ± 0,5	47,8 ± 0,5	p = 0,005
					-Âge gestationnel (semaine)	39,1 ± 0,3	37,9 ± 0,3	p = 0,007
					-Accouchement prématuré (< 37 semaines)	4	14	p = 0,07
					-Score Apgar			
					1 min	8,1 ± 0,2	8,0 ± 0,2	p = 0,87
					5 min	9,0 ± 0,1	9,0 ± 0,1	p = 0,69
					-Taux de nouveau-nés ayant été traités pour SAN n/tot (%)	27/58 (46,6 %)	41/73 (56,2 %)	p = 0,295†
					-Durée d'hospitalisation (jours)	10,0 ± 1,2	17,5 ± 1,5	p < 0,0091
Kakko *et al.*, 2007 Suède	ECRA à double insu durant l'induction et simple insu durant la	**Âge moyen (± écart-type) :** Bup : 34,8 ± 8,9 ans Meth : 36,5 ± 8,9 ans	Population totale n = 96 Bup : n = 48	**Intervention** **Bup/naloxone :** Moyenne ± écart-type : 29,6 ± 4,7 mg/j subl	**Taux de rétention à 24 semaines** n/tot (%) Chez tous les participants	37/48	38/48	aOR = 1,02

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
(2004 à 2006)	maintenance (1 site)	**Sexe :** Bup : 5F/43H Meth : 15F/33H	Comparateur : Meth : n = 48	(intervalle 16 à 32 mg/j subl) **Comparateur :** **Meth :** Moyenne ± écart-type : 111,0 mg/j p.o.(intervalle de 70 à 120 mg/j) **Durée du suivi :** 24 semaines accompagné d'une séance de counseling (prévention de rechute) pendant 12 semaines.		(77,1 %)	(79,2 %)	(0,65 à 1,50) p = 0,805§
					Chez les participants qui n'ont pas changé de traitement	17/48 (35,4 %)	38/48 (79,2 %)	p = 0,00003†
					Taux d'abandon causé par : n/tot (%)			
					-Effets indésirables	1/48 (2,1 %)	2/48 (4,2 %)	p = 1,000†
					-Intoxication avec drogues illicites	2/48 (4,2 %)	2/48 (4,2 %)	p = 1,000†
					Pourcentages de tests d'urines négatifs pour les opioïdes	n.d.	n.d.	p = 0,87
Kamien *et al.*, 2008 États-Unis (1997 à 1999)	ECRA double insu (1 site)	**Âge moyen (± écart-type) :** Bup Dose faible: 37,2 ± 1,2 ans Dose forte : 38,9 ± 1,4 ans Meth : Dose faible : 40,3 ± 1,5 ans Dose forte : 38,2 ± 1,2 ans **Sexe :**	Population totale n = 268 Bup Dose faible: n = 82 Dose forte: n = 58 Comparateur : Meth Dose faible : n = 52 Dose forte : n = 76	**Intervention** **Bup/naloxone :** Induction : Dose de 4 à 8 mg/j subl Maintenance : Dose faible : Bup/naloxone 8 mg/2 mg/j subl Dose forte: Bup/naloxone 16 mg/4 mg/j subl	**Taux de rétention à 17 semaines** n/tot (%)			
					Dose faible	16/82 (19,5 %)	18/52 (34,6 %)	p = 0,067†
					Dose forte	14/58 (24,1 %)	22/76 (28,9 %)	p = 0,561†
					Taux de rétention durant les 17 semaines (courbe de survie)			
					Dose faible	s.o.	s.o.	p = 0,09
					Dose forte	s.o.	s.o.	p = 0,28

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
		Bup : Dose faible : 24F/58H Dose forte : 17F/41H Meth : Dose faible : 10F/42H Dose forte : 26F/50H		**Comparateur :** **Meth** Induction : Dose faible : 15 mg/j p.o, augmentation de 15 mg additionnel par jour pour atteindre 45 m/j ou 90 mg/j Maintenance : <u>Dose faible :</u> 45 mg/j p.o. <u>Dose forte :</u> 90 mg/j p.o **Durée du suivi :** 17 semaines avec séance obligatoire de counselling (changement de style de vie; famille, relation sociale, emploi, usage de drogue)	**Durée (semaines) de rétention** Moyenne ± écart-type (IC 95 %) Dose faible Dose forte	12,125 ± 0.178 (11,776 à 12,1473) 12,504 ± 0,196 (12,120 à 12,888)	13,214 ± 0,199 (12,824 à 13,604) 12,277 ± 0,182 (11,919 à 12,634)	p < 0,0001‡ p = 1,0000‡
					Pourcentages de tests d'urines négatifs pour les opioïdes (% pour 12 urines négatives consécutives) Dose faible Dose forte	10,0 % 17,0 %	12,0 % 16,0 %	p = 0,18 p = 0,22
					Usage d'héroïne (en jour) –Moyenne ± écart-type Dose faible Dose forte	5,8 ± 2,4 3,1 ± 1,7	9,0 ± 2,5 4,3 ± 1,6	p = 0,05 (doses combinées de bup vs doses combinées de meth)

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
					Usage de drogues (Addiction Severity Index) à 16 semaines Score ± écart-type -Opioïdes Dose faible Dose forte -Drogues illicites Dose faible Dose forte	 0,28 ± 0,06 0,23 ± 0,06 0,09 ± 0,02 0,14 ± 0,03	 0,34 ± 0,06 0,34 ± 0,04 0,11 ± 0,02 0,12 ± 0,02	 p < 0,0001‡ p < 0,0001‡ p < 0,0001‡ p = 1,0000‡
Kelty et Hulse, 2017 Australie (2001 à 2010)	Étude de cohorte rétrospective (1 site)	**<u>Âge moyen (± écart-type) :</u>** Bup : 31.5 ± 8.3 ans Meth : 31.9 ± 8.4 ans **<u>Sexe :</u>** Bup : 1121F/2129H Meth : 1170F/2345H	Population totale : n = 6765 Bup : n = 3250 Comparateur : Meth : n = 3515 Le groupe traité au naltrexone (n = 1461) n'a pas été considéré dans l'extraction.	**Intervention** **Bup :** Dosage moyen : ≥ 2 mg **Comparateur :** **Meth :** Dosage moyen : ≥ 20 mg **Durée du suivi :** Du début du traitement jusqu'au décès	**Taux de mortalité relié aux intoxications** (par 1000 patient-année) -Total -Avec co-diagnostique de non-opioïdes n/tot (%) <u>Durant l'induction (jour 0 – jour 28) :</u> -Total -Avec co-diagnostique de non-opioïdes (%) <u>Durant la maintenance (jour 28 et +)</u> -Total -Avec co-diagnostique de non-opioïdes	 2,9 1934/3250 59,5 % 0,0 0/3250 (0,0 %) 0,7 1625/3250 (50,0 %)	 2,5 2798/3515 79,6 % 16,2 1757/3515 (50,0 %) 1,5 2703/3515 (76,9 %)	 n.d. p = 0,045 RR = 0,748§§ (0,723 à 0,773) p < 0,0001 n.d. RR = 0,0003§§ (0,0000 à 0,0049) p < 0,0001 p = 0,026 RR = 0,650§§ (0,625 à 0,676)

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
					n/tot (%)			p < 0,0001
Kelty *et al.*, 2019 Australie (2001 à 2012)	Étude de cohorte rétrospective (1 site)	**Âge moyen (± écart-type) :** Bup : 31.5 ± 8.3 ans Meth : 31.9 ± 8.4 ans **Sexe :** Bup : 1121F/2129H Meth : 1170F/2345H	Population totale : n = 5646 Bup : n = 3250 Comparateur : Meth : n = 3515 Le groupe traité au naltrexone (n = 1461) n'a pas été considéré dans l'extraction.	**Intervention** **Bup :** Dosage moyen : ≤ 2 mg **Comparateur :** **Meth :** Dosage moyen : > 20 mg **Durée du suivi** : Du début du traitement jusqu'à la mort ou le 31 décembre 2012	**Taux de mortalité** Par 1000 patient-années (IC 95 %) Durant toute la période de traitement Durant l'induction Durant la maintenance	 7,2 (5,9 à 8,7) 4,1 (0,5 à 14,9) 4,6 (3,0 à 6,7)	 8,1 (6,9 à 9,5) 32,3 (18,5 à 52,5) 5,1 (3,7 à 6,9)	 n.d. n.d. n.d.
Kheradmand *et al.*, 2019 Iran (2017 à 2018)	ECRA ouvert (1 site)	**Âge moyen (± écart-type) :** Bup : 38,78 ± 9,40 ans Meth : 37,03 ± 10,40 ans **Sexe :** 0F/56H	Population totale : n = 56 Bup : n = 28 Comparateur : Meth : n = 28 Le groupe traité au tincture d'opium (n = 28) n'a pas été considéré dans l'extraction.	**Intervention** **Bup :** Dosage non spécifié **Comparateur :** **Meth :** Dosage non spécifié **Durée du suivi** : 12 semaines	**Qualité de vie Satisfaction sexuelle (Arizona sexuel experience scale, ASEX) à 12 semaines** Score moyen ± écart-type À 12 semaines -Générale -Désire -Éveil sexuel -Érection -Aptitude à l'orgasme -Satisfaction de l'orgasme	 18,6 ± 4,1 3,6 ± 0,7 4,2 ± 1,1 3,5 ± 1,2 4,2 ± 1,1 3,3 ± 0,9	 19,0 ± 5,1 3,3 ± 1,1 4,3 ± 1,1 3,3 ± 1,3 4,0 ± 1,1 3,9 ± 1,5	 p = 0,7476‡ p = 1,000‡ p = 0,7352‡ p = 1,000‡ p = 1,000‡ p = 0,0751‡
Kimber *et al.*, 2015 Australie	Étude de cohorte rétrospective	**Nombre de personne-année par tranche d'âge (± écart-type) :**	Population totale : n = 32 033 (190232,6 personne-année)	**Intervention** **Bup :** Dosage non spécifié	**Taux de mortalité** mort/1000 personne-années (IC à 95 %)			

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
(2001 à 2010)	(1 site)	< 30 ans : 52 417,3 30 à 39 ans : 72 966,0 ≥ 40 ans : 64 849,2 **Nombre de personnes-année par sexe :** Femme : 62 525,8 Homme : 127 706,8	Bup 4 premières semaines : n = 2 094,3 personne-années Après les 4 premières semaines : n = 19 841,9 personne-années Comparateur : Meth : 4 premières semaines : n = 3 343,9 personne-années Après les 4 premières semaines : n = 88 448,5 personne-années	**Comparateur :** **Meth :** Dosage non spécifié **Durée du suivi** : Du début du traitement jusqu'à la mort durant le traitement ou 4 semaines après le traitement	Toutes causes confondues Semaines 1 à 4 Semaines 4 et + Associé à l'usage des opioïdes Semaines 1 à 4 Semaines 4 et + Associé à l'usage d'autres drogues Semaines 1 à 4 Semaines 4 et +	4,3 (2,0 à 8,2) 3,9 (3,1 à 4,9) 0,5 (0,01 à 2,7) 1,2 (0,8 à 1,8) 0,5 (0,01 à 2,7) 0,3 (0,1 à 0,6)	9,6 (6,5 à 13,5) 6,8 (6,3 à 7,4) 4,2 (2,3 à 7,0) 1,4 (1,2 à 1,7) 1,2 (0,3 à 3,1) 0,3 (0,2 à 0,4)	RTMa = 2,17 (1,29 à 3,67) RTMa = 1,66 (1,40 à 1,96) RTMa = 7,61 (1,81 à 31,94) RTMa = 1,17 (0,86 à 1,60) RTMa = 2,12 (0,45 à 9,96) RTMa = 1,19 (0,61 à 2,35)
Lacroix *et al.*, 2011 France (1998 à 2006)	Étude de cohorte prospective (Multisites)	**Âge moyen (± écart-type) :** Bup : 30 ± 4,5 ans Meth : 31,9 ± 4,8 ans **Sexe :** 135F/0H	Population totale : n = 135 Bup : n = 90 Comparateur : Meth : n = 45	**Intervention** **Bup :** Dosage moyen au début de la grossesse: 6,3 ± 5,3 mg/j Dosage moyen à la fin de la grossesse: 5,1 ± 5,2 mg/j **Comparateur :** **Meth :** Dosage moyen au début	**Taux de rétention à** n/tot (%)	87/90 (96,7 %)	44/45 (97,8 %)	p = 1,000†
					Taux de tests d'urines négatifs à l'usage de : n/tot (%)			
					-Héroïne	75/90 (83,3 %)	25/45 (55,6 %)	p = 0,0008†
					-Cocaïne	87/90 (96,7 %)	40/45 (88,9 %)	p = 0,116†
					-Benzodiazépines	45/90 (50,0 %)	20/45 (44,4 %)	p = 0,587†

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
				de la grossesse: 42 ± 32 mg/j Dosage moyen à la fin de la grossesse: 38 ± 31 mg/j **Durée du suivi** : Durant la grossesse jusqu'à l'accouchement	**Taux d'effets indésirables durant la grossesse** n/tot (%) -Toutes causes confondues -Accouchements prématurés -Contractions utérines -Hémorragies utérines -Fausse-couches -Retard de croissance intra-utérine -Malformations	 45/90 (50,0 %) 13/90 (14,4 %) 4/90 (4,4 %) 3/90 (3,3 %) 2/90 (2,2 %) 3/90 (3,3 %) 4/90 (4,4 %)	 13/45 (28,9 %) 3/45 (6,7 %) 4/45 (8,9 %) 2/45 (4,4 %) 1/45 (2,2 %) 3/45 (6,7 %) 1/45 (2,2 %)	 p = 0,026† p = 0,262† p = 0,440† p = 1,000† p = 1,000† p = 0,400† p = 0,665†
					Effets indésirables chez le nouveau-né -Poids du nouveau-né (g) -Longueur du nouveau-né (cm)	 2 892 ± 506 47,6 ± 2,5	 2 731 ± 634 47,1 ± 3,0	 n.s. n.s.
Law *et al.*, 2017 Royaume-Uni (1998 à 2000)	ECRA à double insu (randomisé par groupe de 6 participants) (Multisites)	**<u>Âge moyen (± écart-type) :</u>** Bup : 23,2 ± 5,1 ans Meth : 23,0 ± 5,9 ans	Population totale : n = 80 Bup/naloxone : n = 40 Comparateur : Meth : n = 40	**Intervention** **Bup/naloxone :** Dose de 4mg/1mg/j subl **Comparateur :** **Meth :** 30 mg/j p.o.	**Taux de rétention** n/tot (%) -Induction -Stabilisation	 35/40 (87,5 %) 21/40 (52,5 %)	 37/40 (92,5 %) 25/40 (62,5 %)	 p = 0,459* p = 0,369*

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
		Sexe : Bup : 9F/31H Meth : 14F/26H		**Durée du suivi :** 6 semaines Incluant 2 semaines d'induction, 4 semaines de stabilisation	**Proportion de 3 tests consécutifs d'urines négatives aux opioïdes durant les 6 premières semaines** Moyenne ± écart-type	0,2 ± 0,4	0,3 ± 0,0	Diff. = 0,1 ± 0,0 (-0,3 à 0,2) n.s.
				La période de 6 semaines de détoxification n'a pas été pris en compte	**Taux d'effets indésirables** Moyenne ± écart-type			
					-Pouls	76,6 ± 1,4	75,3 ± 1,4	Diff. = -0,8 ± 2,0 (-4,8 à 3,2) n.s.
					-Pression sanguine diastolique	66,5 ± 1,2	65,5 ± 1,2	Diff. = -1,1 ± 1,7 (-4,6 à 2,3) n.s.
					-Pression sanguine systolique	117,2 ± 1,9	113,8 ± 1,9	Diff. = -3,4 ± 2,10 (-8,7 à 2,0) n.s.
					- Envie d'opioïdes (OCS)	7,1 ± 0,6	5,1 ± 0,6	Diff = -3,5 ± 0,7 (-3,5 à -0,38) p < 0,05
					-Sentiment perçu par les participants face au traitement durant les dernières 24 heures après la dose:			
					• Bons effets de drogues	45,9 ± 3,4	49,5 ± 3,4	Diff. = 3,5 ± 4,8 (-6,1 à 13,1) n.s.
					• Mauvais effets de drogue	25,2 ±2,8	17,8 ± 2,7	Diff. = -7,5 ± 3,9 (-15,2 à 0,2) n.s.

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
					• Se sentir malade	19,4 ± 3,0	17,4 ± 3,0	Diff. = -2,0 ± 4,2 (-10,4 à 6,3) n.s.
					• Se sentir normal	51,1 ± 2,6	61,2 ± 2,6	Diff. = 10,1 ± 3,7 (2,67 à 17,6) p < 0,01
Lemon *et al.*, 2018b États-Unis (2013 à 2015)	Étude de cohorte rétrospective (1 site)	**Âge moyen (± écart-type) :** Bup : 28,5 ± 4,9 ans Meth : 29,1 ± 4,7 ans **Sexe :** Bup : 309F/0H Meth : Dose faible: 407F/0H	Population totale : n = 716 Bup : n = 309 Comparateur : Meth : n = 407	**Intervention** **Bup :** Non spécifié **Comparateur :** **Meth :** Non spécifié **Durée du suivi :** Durant la grossesse jusqu'à l'accouchement	**Effets indésirables chez le nouveau-né** -Accouchement prématuré (< 37 semaines) -Taux de nouveau-nés ayant été traités pour SAN n/tot (%)	43/309 (13,9 %) 152/309 (49,2 %)	103/407 (25,3 %) 263/407 (64,6 %)	p = 0,000172† p = 0,000037† RR = 1,26 (1,10 à 1,45)
Ling *et al.*, 1996 États-Unis (1990 à 1992)	ECRA à double insu (randomisé par groupe de 15 participants) (1 site)	**Âge moyen (± écart-type) :** Bup : 41,5 ± 9,9 ans Meth : Dose faible : 40,8 ± 9.4 ans Dose forte : 40,1 ± 9.2 ans **Sexe :** Bup : 21F/54H Meth : Dose faible: 12F/63H Dose forte: 13F/62H	Population totale : n = 225 Bup : n = 75 Comparateur : Meth (dose faible): n = 75 Meth (dose forte): n = 75	**Intervention** **Bup :** Induction : Dose de 2 à 8 mg/j subl durant 3 jours Maintenance : Dose de 8 mg/j subl. **Comparateur :** **Meth :** Induction : 30 mg/j avec 5 mg/j additionnels jusqu'à obtention de 80 mg/j	**Taux de rétention** % <u>À 26 semaines :</u> <u>À 52 semaines :</u> **Taux de rétention (courbe de survie)** <u>À 26 semaines :</u>	Dose unique 35 % Dose unique 35 % Dose unique 20 % Dose unique 20 % Dose unique	Dose faible 40 % Dose forte 52 % Dose faible 19 % Dose forte 31 % Dose faible	χ^2 = 4,846, df= 2 p =0,09 (tout groupe confondu) χ^2 = 3,652, df = 2 p = 0,16 (tout groupe confondu)

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	**Comparateur**	**Effet (IC à 95 %) Valeur de p**
				Maintenance Dose faible : 30 mg/j p.o. Dose forte : 80 mg/j p.o. **Durée du suivi :** 26 semaines et 52 semaines avec sessions obligatoires de counseling psychosociale et d'autres sessions de counseling fortement recommandées (abus de drogues et d'alcool counseling)		n.d. Dose unique n.d.	n.d. Dose forte n.d.	p = 0,33 p = 0,009 (En faveur de la méthadone)
					<u>À 52 semaines :</u>	Dose unique n.d. Dose unique n.d.	Dose faible n.d. Dose forte n.d.	p = 0,44 p = 0,009 (En faveur de la méthadone)
					Pourcentages de tests d'urines négatifs pour les opioïdes Moyenne (± écart-type)			
					<u>À 26 semaines :</u>	Dose unique 44,6 ± 33,5 Dose unique 44,6 ± 33,5	Dose faible 44,5 ± 36,0 Dose forte 61,9 ± 31,6	p = 1,000‡ p = 0,001‡
					<u>À 52 semaines :</u>	Dose unique 44,6 ± 33,5 Dose unique 44,6 ± 33,5	Dose faible 44,5 ± 36,0 Dose forte 61,9 ± 31,6	p = 1,000‡ p = 0,001‡
					Taux d'efficacité (TES) du traitement dans l'abstinence à l'usage des opioïdes Moyenne (± écart-type)			
					<u>À 26 semaines :</u>	Dose unique 26,5 ± 26,3 Dose unique 26,5 ± 26,3	Dose faible 26,5 ± 26,7 Dose forte 41,3 ± 27,3	p = 1,000‡ p = 0,001‡

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	**Comparateur**	**Effet (IC à 95 %) Valeur de p**
					<u>À 52 semaines :</u>	Dose unique 41,9 ± 49,8 Dose unique 41,9 ± 49,8	Dose faible 40,1 ± 46,6 Dose forte 64,9 ± 52,5	p = 1,000‡ p = 0,007‡
					Taux d'effets indésirables (nausées) durant les 52 semaines de traitement n/tot (%)	Dose unique 14/74 (18,9 %) Dose unique 14/74 (18,9 %)	Dose faible 29/75 (38,7 %) Dose forte 17/75 (22,7 %)	p = 0,011† p = 0,687†
Lofwall *et al.*, 2005 États-Unis (période non spécifiée)	ECRA à double insu (1 site)	**<u>Âge moyen (± écart-type) :</u>** Bup : 32,3 ± 5,5 ans Meth : 32,7 ± 6,0 ans **<u>Sexe :</u>** Bup : 27F/57H Meth : 21F/59H	Population totale : n = 164 Bup : n = 84 Comparateur : Meth : n = 80	**Intervention** **Bup :** Dosage moyen : 8,9 mg/j subl (Intervalle de 8 à 16 mg/j) **Comparateur :** **Meth :** Dosage moyen : 54 mg/j p.o. (Intervalle de 50 à 90 mg/j) **Durée du suivi** : 12 semaines accompagnées de séances hebdomadaires de counseling individuel et de thérapie de groupe pour la prévention de rechute (les données recueillies à 16 semaines étant	**Taux d'effets indésirables durant les 12 premières semaines** <u>Biochimiques (%):</u> -Fonction hépatique anormale • SGOT • SGPT • Alkaline phosphatase -Pression sanguine diastolique anormale -Pression sanguine systolique anormale -Rythme cardiaque anormal -Rythme respiratoire anormal -Température anormales	<u>n = 44</u> 31,2 % 38,6 % 13,6 % <u>n = 48</u> 2,1 % 0,0 % 4,2 % 6,3 % 0,0 %	<u>n = 43</u> 20,9 % 25,6 % 9,3 % <u>n = 48</u> 4,2 % 2,1 % 0,0 % 4,2 % 0,0 %	 p = 0,277* p = 0,197* p = 0,532* p = 0,558* p = 0,315* p = 0,153* p = 0,646* s.o.

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	**Comparateur**	**Effet (IC à 95 %) Valeur de p**
				incomplètes, elles ont été retirées de l'étude par les auteurs)				
Lugoboni *et al.*, 2016 Italie (juillet à août 2014)	Étude de cohorte prospective (14 sites)	**<u>Âge moyen (± écart-type) :</u>** 38,4 ± 10,1 ans **<u>Sexe :</u>** 260F/797H	Population totale : n = 1057 Bup : n = 268 Comparateur : Meth : n = 789	**Intervention** **Bup :** Médiane : 9,05 ± 7,3 mg (Intervalle de 1 à 70 mg) **Comparateur :** **Meth :** Médiane : 60,6 ± 67 mg (Intervalle de 10 à 900 mg) **Durée du suivi** : Non spécifiée	**Effets indésirables** (***Wexner Constipation Severity ou General Health Questionnaire***) Score ± écart-type -Constipation -Stress psychologique -Utilisation de drogues psychoactives	 5,96 ± 4,47 12,8 ± 6,35 12,8 ± 6,15	 6,89 ± 4,90 14,2 ± 6,55 15,5 ± 6,7	 p = 0,004 p = 0,003 p < 0,0001
Maremmani *et al.*, 2011 Italie (période non spécifiée)	Étude de cohorte rétrospective (Multisites)	**<u>Âge moyen (± écart-type) :</u>** 31 ± 6 ans **<u>Sexe :</u>** 37F/176H	Population totale : n = 213 Bup : n = 106 Comparateur : Meth : n = 107	**Intervention** **Bup :** Dosage moyen : Non spécifié **Comparateur :** **Meth :** Dosage moyen : Non spécifié **Durée du suivi :** 12 mois	**Taux de rétention à 52 semaines** n/tot (%)	88/108 (81,5 %)	84/104 (80,8 %)	p = 0,94
					Taux de rétention en fonction de l'état psychologique dominant (SCL-90 factor) à 52 semaines n/tot (%) 1-Groupe ''dévalorisation'' 2-Groupe ''somatisation'' 3-Groupe ''sensibilité psychoticisme''	 14/18 (77,8 %) 20/24 83,3 %) 8/15 53,3 %)	 9/15 (60 %) 17/19 (89,5 %) 14/16 (87,5 %)	 p = 0,39 p = 0,58 p = 0,03

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	**Comparateur**	**Effet (IC à 95 %) Valeur de p**
					4-Groupe ''panique et/ou anxiété''	25/29 (86,2 %)	32/37 (86,5 %)	p = 0,98
					5-Groupe ''suicide et/ou violence''	19/19 (100 %)	14/20 (70, %)	p = 0,01
Mattick *et al.*, 2003a Australie (1996 à 1998)	ECRA à double insu (stratifié par genre dans un groupe de 10 participants, 5 pour buprénorphine et 5 pour méthadone) (3 sites)	**<u>Âge moyen (± écart-type) pour participants recrutés (bup = 200, Meth = 205) :</u>** Bup : 30 ± 8 ans Meth : 30 ± 8 ans **<u>Sexe pour participants recrutés (bup = 200, Meth = 205):</u>** Bup : 61F/139H Meth : 63F/142H	Population totale ayant reçue une dose: n = 394 Bup : n = 192 Comparateur : Meth : n = 202	**Intervention** possibilité pour le groupe ''doses alternées'' de retourner sur un dosage journalier avec la survenue de symptômes de sevrage **Bup :** <u>Induction</u> : Dosage moyen : Semaine 1 : 5,2 mg/j subl (intervalle 1 à 16 mg/j) Semaine 2 : 8 m/j subl (intervalle 2 à 24 mg/j) Semaines 3 à 6 : 9,1 à 10,9 mg/j subl (intervalle de 2 à 32 mg/j) <u>Maintenance dose journalière</u> (semaines 7 à 13) : 10,8 à 11,2 mg/j subl (intervalle de 2 à 32 mg/j) <u>Maintenance dose alternée</u> (semaine 7 à 13) : 4 à 32 mg/j subl **Comparateur :**	**Taux de rétention à 13 semaines** n/tot (%)	96/192 (50,0 %)	120/202 (59,4 %)	χ^2 = 3.516, df = 1 p = 0,061
					Taux de rétention durant les 13 semaines (courbe de survie)	n.d.	n.d.	χ^2 = 4.371, df = 1 p = 0,037 (En faveur de la méthadone)
					Durée (jours) d'observance thérapeutique Moyenne ± écart-type	59,2 ± 35,9	66,8 ± 33,1	n.d.
					Proportion d'usage aux drogues illicites Moyenne ± écart-type			
					<u>Urines négatives</u> Héroïne	n.d.	n.d.	F = 0,19, df = 6, 344 p = 0,666
					<u>Auto-déclaration d'usage de :</u> -Héroïne -Opioïdes -Cocaïne	 0,3 ± 0,6 0,2 ± 0,7 0,02 ± 0,1	 0,4 ± 0,7 0,1 ± 0,4 0,04 ± 0,2	 n.s. n.s. n.s.
					Taux d'effets indésirables % -Dépression -Somnolence	 6 % 5 %	 5 % 9 %	 p = 0,664* p = 0,122*

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
				Meth : <u>Induction</u> : Dosage moyen : Semaine 1 : 34,4 mg/j p.o. (intervalle 20 à 70 mg/j) Semaine 2 : 43,1 mg/j p.o. (intervalle 20 à 80 mg/j) Semaines 3 à 6 : 47,5 à 52,6 mg/j p.o. (intervalle de 20 à 150 mg/j p.o.) <u>Maintenance</u> : 53,6 à 57,3 mg/j p.o. (intervalle de 10 à 150 mg/j) **Durée du suivi** : 13 semaines	-Constipation -Crampes d'estomac -Contraction musculaires -Yeux qui coulent -Insomnie -Vomissement -Nausées -Migraine -Anxiété -Palpitation cardiaque -Frisson -Bâillement -Douleurs générales -Transpiration -Rhinite -Douleurs au dos -Blessures accidentelles -Syndrome de sevrage -Syndrome de grippe	10 % 7 % 8 % 3 % 13 % 8 % 17 % 13 % 5 % 6 % 7 % 5 % 14 % 15 % 5 % 6 % 3 % 11 % 7 %	14 % 11 % 6 % 5 % 10 % 8 % 16 % 11 % 7 % 5 % 7 % 5 % 15 % 14 % 6 % 5 % 6 % 6 % 10 %	p = 0,223* p = 0,167* p = 0,437* p = 0,313* p = 0,351* p = 1,000* p = 0,789* p = 0,542* p = 0,405* p = 0,664* p = 1,000* p = 1,000* p = 0,779* p = 0,779* p = 0,664* p = 0,664* p = 0,153* p = 0,075* p = 0,287*
					Qualité de vie (Opiate Withdrawal Scale) Scores -Perception de normalité, d'apprécier le traitement, la réalisation de la sévérité de l'addiction -le sentiment de ''buzz' -le sentiment de ''liked'' (semaine 1 à 6 seulement)	 n.d. n.d. n.d.	 n.d. n.d. n.d.	 n.s. F = 10,60, df = 6,352 p = 0,001 (En faveur de la méthadone) F = 7,24, df = 6, 351

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
					-expérience générale du sevrage	n.d.	n.d.	P = 0,075 (en faveur de la méthadone) F = 6,81, df = 6,346 p = 0,009 (En faveur de la buprénorphine)
Metz *et al.*, 2015 Autriche (1994 à 2009)	Étude de cohorte prospective (1 site)	**Âge moyen (± écart-type) :** Bup : 25,1 ± 5,6 ans Meth : 25,6 ± 5,2 ans **Sexe :** 261F/0H	Population totale : n = 261 Bup : n = 77 Comparateur : Meth : n = 184 Le groupe traité avec la morphine à relâche lente n'a pas été pris en compte	**Intervention** Avec dose flexible **Bup :** Dosage moyen à l'accouchement: 10,24 ± 5,74 mg/j **Comparateur :** **Meth :** Dosage moyen à l'accouchement : 64,0 ± 35,6 mg/j **Durée du suivi** : De la grossesse jusqu'à l'accouchement avec séance de counseling	**Effets indésirables chez le nouveau-né** -Circonférence crâniale (cm) -Poids à la naissance (g) -Longueur du corps (cm) -Âge gestationnel (semaines) -Taux de nouveau-nés ayant été traités pour SAN n/tot (%) -Durée du traitement pour SAN (jours) -Durée d'hospitalisation (jours)	33,4 ± 2,2 3006,7 ± 568,9 49,34 ± 3,46 39,36 ± 2,38 43/77 (55,8 %) 5,3 ± 6,6 13,5 ± 8,0	32,9 ± 1,8 2774,0 ± 503,7 48,33 ± 3,00 38,44 ± 2,26 130/184 (70,7 %) 14,3 ± 16,2 26,0 ± 15,0	p = 0,120 p = 0,007 p = 0,065 p = 0,008 p = 0,031* p < 0,001 p < 0,001
Meyer *et al.*, 2015 États-Unis (2000 à 2012)	Étude de cohorte rétrospective (1 site)	**Âge moyen (± écart-type) :** Bup : 26,0 ± 4,0 ans Meth : 26,3 ± 4,5 ans	Population totale : n = 609 Bup : n = 361 Comparateur : Meth : n = 248	**Intervention** **Bup :** Dosage moyen à l'accouchement: 15,4 ± 6,4 mg/j	**Taux d'effets indésirables** n/tot (%) -Accouchement prématuré (< 37 semaines) -Circonférence crâniale (cm)	36/361 (10,0 %) 33,6 ± 2,1	43/248 (17,3 %) 33,0 ± 2,0	p < 0,001 p < 0,001

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
		Sexe : 609F/0H		**Comparateur :** **Meth :** Dosage moyen à l'accouchement : 87,4 ± 49,9 mg/j **Durée du suivi** : De la grossesse jusqu'à l'accouchement avec séance de counseling	-Poids à la naissance (g) -Âge gestationnel (semaines)	3143,3 ± 578,9 39,2 ± 2,2	2899,7 ± 583,1 38,2 ± 2,5	p < 0,001 p < 0,001
Mücke *et al.*, 2017 Allemagne (2000 à 2011)	Étude de cohorte prospective (1 site)	**Âge moyen (± écart-type) :** 28,3 ± 5,9 ans **Sexe :** 340F/0H	Population: n = 340 Bup : n = 62 Comparateur : Meth racémique : n = 146 Levomethadone : n = 132 Le groupe contrôle n'a pas été pris en compte. Les données du groupe avec méthadone ont été extraites sans distinction des 2 groupes (racémique et levomethadone)	**Intervention** Avec dose flexible **Bup :** Dosage moyen: 4,0 à 5,5 mg/j **Comparateur :** **Meth :** Dosage moyen de la méthadone racémique: 13,75 mg/j (2000 à 2004) 25 mg/j (2008 à 2011) Dosage moyen de la levométhadone 22,5 mg/j (2000 à 2004) 30 mg/j (2008 à 2011) **Durée du suivi** : De la grossesse jusqu'à l'accouchement	**Effets indésirables chez le nouveau-né** -Poids à la naissance (g) -Accouchement avant terme (%) -Âge gestationnel (semaines) -Taux de nouveau-nés ayant été traités pour SAN n/tot (%) **-**Durée d'hospitalisation (jours)	 2943 (860 à 4140) 12/62 (19,4 %) 38,6 28/62 (45,2 %) 7 (2 à 57)	 2845 (630 à 4400) 56/278 (20,1 %) 39,0 195/278 (70,1 %) 16 (2 à 100)	 p = 0,028 p = 1,0000† p = 0,886 p = 0,000329† p <0,001

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Nechanska *et al.*, 2018 République Tchèque et Norvège (République Tchèque de 2000 à 2014 et Norvège de 2004 à 2013)	Étude de cohorte rétrospective (multisites)	**<u>Âge (étendue) :</u>** <u>République Tchèque</u> Bup : ≤ 24 ans : 42 25 à 29 ans : 68 30 à 34 ans : 35 ≥ 35 ans : 9 Bup/naloxone : ≤ 24 ans : 7 25 à 29 ans : 4 30 à 34 ans : 10 ≥ 35 ans : 0 Meth : ≤ 24 ans : 49 25 à 29 ans : 67 30 à 34 ans : 32 ≥ 35 ans : 10 <u>Norvège</u> Bup : ≤ 24 ans : 9 25 à 29 ans : 28 30 à 34 ans : 42 ≥ 35 ans : 20 Bup/naloxone : ≤ 24 ans : 4 25 à 29 ans : 16 30 à 34 ans : 10 ≥ 35 ans : 5 Meth : ≤ 24 ans : 5 25 à 29 ans : 26 30 à 34 ans : 37 ≥ 35 ans : 33	Population totale (République Tchèque): n = 333 Bup : n = 154 Bup/naloxone : n = 21 Comparateur : Meth : n = 158 Population totale (Norvège): n = 235 Bup : n = 99 Bup/naloxone : n = 35 Comparateur : Meth : n = 101	**Intervention** Avec dose flexible **Bup :** Non spécifié **Bup/naloxone :** Non spécifié **Comparateur :** **Meth :** Non spécifié **Durée du suivi :** Durant la grossesse	**Taux d'effets indésirables chez le nouveau-né** n/tot (%) <u>République Tchèque</u> -accouchement prématuré (< 37 semaines) -circonférence crâniale (cm) -Poids à la naissance (g) -Âge gestationnel (semaines) -Longueur du corps (cm) -Score Apgar < 7 n/tot (%) 1 min 5 min <u>Norvège</u> -Accouchement prématuré (< 37 semaines) -Circonférence crâniale (cm) -Poids à la naissance (g)	 Bup : 25/152 Bup/Nal : 4/20 Bup : 34,0 ± 1,6 Bup/Nal : 33,7 ± 1,7 Bup : 3115 ± 453 Bup/Nal : 2897 ± 450 Bup : 38,5 ± 2,7 Bup/Nal : 38,5 ± 1,9 Bup : 48,6 ± 2,3 Bup/Nal : 47,8 ± 2,3 Bup : 13/152 (8,8 %) Bup/Nal : 2/20 (10,0 %) Bup : 2/152 (1,3 %) Bup/Nal : 0/20 (0 %) 5/97 < 4/33 Bup : 34,7 ± 1,6 Bup/Nal : 34,7 ± 1,2 Bup : 3333 ± 437 Bup/Nal : 3325 ± 393 Bup : 39,2 ± 2,4 Bup/Nal : 39,5 ± 1,7 Bup : 49,3 ± 2,0	 25/152 25/152 33,8 ± 1,8 33,8 ± 1,8 3017 ± 476 3017 ± 476 38,3 ± 2,6 38,3 ± 2,6 48,1 ± 2,4 48,1 ± 2,4 13/152 (8,6 %) 13/152 (8,6 %) 5/152 (3,4 %) 5/152 (3,4 %) 9/99 9/99 34,4 ± 1,5 34,4 ± 1,5 3268 ± 603 3268 ± 603 38,9 ± 1,9 38,9 ± 1,9 48,7 ± 3,0	 p = 1,000† p = 0.751† p = 1,000‡ p = 0,815‡ p = 1,000‡ p = 0,288‡ p = 1,000‡ p = 1,000‡ p = 1,000‡ p = 0,598‡ p = 1,000† p = 0,688† p = 0,214† p = 1,000† p = 0,407† s.o. p = 1,000‡ p = 1,000‡ p = 1,000‡ p = 1,000‡ p = 1,000‡ p = 1,000‡ p = 1,000‡

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	**Comparateur**	**Effet (IC à 95 %) Valeur de p**
		Sexe : République Tchèque : 333F/0H Norvège : 235F/0H			-Âge gestationnel (semaines) -Longueur du corps (cm) -Score Apgar < 7, n/tot (%) 1 min 5 min -Taux de nouveau-nés avec SAN (%)	Bup : 49,0 ± 1,8 Bup : 5/97 (5,3 %) Bup/Nal : < 4/33 (n.d. %) Bup : < 4/97 (n.d. %) Bup/Nal : < 4/33 (n.d. %) Bup : 51/97 (52,6 %) Bup/Nal : 17/33 (51,5 %)	48,7 ± 3,0 7/99 (7,4 %) 7/99 (7,1 %) < 4/99 (n.d. %) < 4/99 (n.d. %) 52/99 (52,5 %) 52/99 (52,5 %)	p = 1,000‡ p = 0,767† s.o. s.o s.o. p = 1,000† p = 1,000†
Neumann *et al.*, 2013 États-Unis (période non spécifiée)	ECRA ouvert (randomisé par groupe de 6 participants, 3 dans buprénorphine et 3 dans méthadone) (1 site)	**Âge moyen (± écart-type) :** Bup : 39,0 ± 10,9 ans Meth : 37,7 ± 8,6 ans **Sexe :** Bup : 9F/17H Meth : 16F/12H	Population totale : n = 54 Bup : n = 26 Comparateur : Meth : n = 28	**Intervention** possibilité de changer de groupe de traitement **Bup/naloxone :** Dosage moyen (bup/nal) : 14,93 mg/3,73 mg/j subl. (intervalle de 4 à 16 mg/j subl), **Comparateur :** **Meth :** Dosage moyen : 29.09 mg/j p.o. (intervalle de 10 à 60 mg/j p.o), **Durée du suivi** : 24 semaines avec séances	**Taux de rétention à 24 semaines** n/tot (%) **Taux d'usage aux drogues illicites chez tous les participants** Moyenne ± écart-type n/tot (%) -Auto-déclaration **Qualité de vie** **Pourcentages de changement entre basal versus traitement** % ± écart-type -Douleurs -Habileté à fonctionner	13/26 (50,0 %) 7/26 (26,9 %) 87,4 ± 33,4 121,9 ± 63,9	13/28 (46,4 %) 11/28 (39,3 %) 88,6 ± 24,5 113,8 ± 62,5	OR = 0,933 (0,324 à 2,691) p = 1,000 p = 0,562 p = 0,918 p = 0,787

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
				encouragées dans un programme d'auto-thérapie à ''Narcotique Anonymes''				
Norgaard *et al.*, 2015 Danemark (1997 à 2011)	Étude de cohorte rétrospective (2 sites)	**<u>Âge (étendue) :</u>** Bup : ≤ 25 ans : 31 26 à 30 ans : 52 31 à 34 ans : 47 > 34 ans : 37 Meth : ≤ 25 ans : 32 26 à 30 ans : 61 31 à 34 ans : 51 > 34 ans : 53	Population totale : n = 364 Bup : n = 167 Comparateur : Meth : n = 197	**Intervention** **Bup :** Non spécifié **Bup/naloxone :** Non spécifié **Comparateur :** **Meth :** Non spécifié **Durée du suivi :** Durant la grossesse	**Effets indésirables chez le nouveau-né** n/tot (%) -Accouchement prématuré (< 37 semaines) -Poids à la naissance (médiane en g) -Âge gestationnel (médiane en semaines) -Taux de nouveau-né avec SAN n/tot (%)	 25/167 3295 (2750 à 3708) 39 (38 à 40) 11/167 (6,6 %)	 41/193 2985 (2500 à 3340) 38 (37 à 40) 106/193 (54.9 %)	 p = 0,135† n.d. n.d. p = 0,00000†
Pani *et al.*, 2000 Italie (période non spécifiée)	ECRA à double insu (randomisé par groupe de 6 participants, 3 dans buprénorphine et 3 dans méthadone) (9 sites)	**<u>Âge moyen (± écart-type) :</u>** Bup : 28 ± 4 ans Meth : 28 ± 5 ans **<u>Sexe :</u>** Bup : 3F/35H Meth : 7F/27H	Population totale : n = 72 Bup : n = 38 Comparateur : Meth : n = 34	**Intervention** **Bup/naloxone :** <u>Induction</u> : 2 mg/j p.o. suivi d'une augmentation de 2 mg/ aux 2 jours <u>Maintenance</u> : 8 mg/j subl. **Comparateur :** **Meth :** Dosage moyen : <u>Induction</u> : 20 mg/j p.o. suivi d'une augmentation de 10 mg/j <u>Maintenance</u> : 60 mg/j p.o.	**Taux de rétention à 24 semaines** n/tot (%)	18/38 (47,4 %)	22/34 (64,7 %)	p = 0,161†
					Taux de rétention durant les 24 semaines (courbe de survie)	n.d.	n.d.	Lee-Desu = 2,757 p = 0,09
					Taux d'abandon durant l'induction n/tot (%)	6/38 (15,8 %)	2/34 (5,9 %)	p = 0,267†
					Pourcentages de tests urinaires négatifs pour la morphine <u>chez tous les participants</u> PCC (%)	 60,4 ± 39,5	 65,5 ± 36,7	 p = 0,60

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	**Comparateur**	**Effet (IC à 95 %) Valeur de p**
				Durée du suivi : 24 semaines avec séances individuelles hebdomadaires de 20 minutes (problèmes d'addiction, santé, psychologique, relationnel, et légal)	TEC (%)	36,5 ± 30,5	39,7 ± 27,5	p = 0,67
					Effet en fonction du temps pour un même traitement	s.o.	s.o.	F = 7.23 p = 0,001
					Effets indésirables (DSM-IV-GAF et SCL-90) Scores (moyenne ± écart-type)			
					-Envies :			
					• Héroïne	21,5 ± 30,2	17,4 ± 24,9	p = 0,864
					• Cocaïne	7,1 ± 13,7	5,2 ± 13,8	p = 0,903
					• Alcool	2,7 ± 7,6	1,3 ± 4,5	p = 0,087
					-Fonctionnement en société (DSM-IV-GAF)	74,0 ± 13,2	76,1 ± 10,3	p = 0,536
					-Psychopathologie (SCL-90)	26,8 ± 38,0	36,6 ± 45,0	p = 0,088
					-Somatisation	0,3 ± 0,4	0,5 ± 0,5	p = 0,817
					-Compulsion obsessive	0,4 ± 0,5	0,4 ± 0,5	p = 0,046
					-Interprétation sensible	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,5	p = 0,298
					-Dépression	0,4 ± 0,4	0,5 ± 0,6	p = 0,039
					-Anxiété	0,2 ± 0,4	0,4 ± 0,5	p = 0,198
					-Colère et hostilité	0,2 ± 0,5	0,4 ± 0,6	p = 0,225
					-Anxiété phobique	0,2 ± 0,4	0,2 ± 0,3	p = 0,269
					-Paranoïa	0,4 ± 0,6	0,4 ± 0,5	p = 0,011
					-Psychoticisme	0,2 ± 0,5	0,3 ± 0,4	p = 0,239
Perez *et al.*, 2019 Espagne (période non spécifiée)	Études de cohorte prospective (1 site)	**<u>Âge moyen (± écart-type) :</u>** 38 ± 8,09 ans **<u>Sexe :</u>** 18F/54H	Population totale : n = 72 Bup : n = 32 Comparateur : Meth : n = 40	**Intervention** choix du traitement par le participant **Bup/naloxone :** Dosage moyen (bup/nal) : 2 à 16 mg/j subl.	**Taux de rétention à 12 semaines** n/tot (%)	11/32 (34,4 %)	11/40 (27,5 %)	X^2 = 1,38 p = 0,52
					Durée (semaines) d'observance thérapeutique Moyenne ± écart-type	7,9 ± 5,5	9,6 ± 4,9	p = 0,056

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	**Comparateur**	**Effet (IC à 95 %) Valeur de p**
				Comparateur : **Meth :** Dosage moyen : 30 à 100 mg/j p.o. **Durée du suivi** : 12 semaines	**Taux d'abstinence à l'usage d'héroïne** n/tot (%)	16/32 (50 %)	15/40 (37,5 %)	aOR = 1,084 (0,373 à 3,154) p = 0,882
					Qualité de vie à 12 semaines Score (moyenne ± écart-type)			
					-Fonctionnement physique	-12,86 ± 34,05	-4,81 ± 22,36	p = 0,736
					-Rôle physique	-20,66 ± 45,48	-13,34 ± 44,62	p = 0,502
					-Douleurs	-9,02 ± 30,26	-14,48 ± 46,22	p = 0,675
					-Santé générale	-9,82 ± 28,31	-5,76 ± 24,99	p = 0,977
					-vitalité	-11,55 ± 33,30	-15,61 ± 45,96	p = 0,946
					-Relations sociales	-36,72 ± 79,04	-15,00 ± 45,89	p = 0,196
					-Rôle émotionnel	-28,20 ± 56,61	-14,87 ± 50,44	p = 0,211
					-Santé mentale	-36,33 ± 94,38	-48,98 ± 136,25	p = 0,634
					-Score de santé physique générale	-4,78 ± 21,40	-4,53 ± 18,05	p = 0,546
					- Score de santé mentale générale	-36,56 ± 70,50	-35,96 ± 124,54	p = 0,335
Petitjean *et al.*, 2001 Suisse (période non spécifiée)	ECRA à double insu (3 sites)	**<u>Âge moyen (± écart-type) :</u>** Bup : 28,1 ± 6,5 ans Meth : 26,7 ± 5,5 ans **<u>Sexe :</u>** Bup : 5F/22H Meth : 5F/26H	Population totale : n = 58 Bup : n = 27 Comparateur : Meth : n = 31	**Intervention** Avec dose flexible **Bup/naloxone :** Dosage moyen (bup/nal) : 10,5 ± 3,4 mg/j subl. (intervalle de 4 à 16 mg/j subl) **Comparateur :** **Meth :**	**Taux de rétention à 6 semaines** n/tot (%)	15/27 (55,6 %)	28/31 (90,3 %)	p = 0,001
					Taux de rétention durant 6 semaines (courbe de survie)	s.o.	s.o.	p = 0,002 En faveur de la méthadone
					Durée (jours) d'observance thérapeutique Moyenne ± écart-type	29 ± 16	40 ± 7	p < 0,001

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	**Comparateur**	**Effet (IC à 95 %) Valeur de p**
				Dosage moyen : 69,8 ± 29,8 mg/j p.o. (intervalle de 30 à 120 mg/j p.o).	**Taux d'adhérence au traitement durant les 6 semaines** %	94,2 %	98,2 %	Z = −1,333 p = 0,183
				Durée du suivi : 6 semaines avec séance de counselling	**Pourcentages d'usage aux drogues illicites**			
					Auto-déclaration :			
					-Héroïne	n.d.	n.d.	p = 0,2
					-Cocaine	n.d.	n.d.	p = 0,858
					-Benzodiazépine	n.d.	n.d.	p = 0,773
					Urines positives :			
					-Opioïdes	62 %	59,5 %	p = 0,759
					-Cocaïne	38,0 %	43,0 %	p = 0,5
					Scores et pourcentages d'effets indésirables moyenne ± écart-type ou %			
					- Envie de consommation d'héroïne	26,6 ± 6,9	20,3 ± 4,4	*F*(1,41) = 0,116 p = 0,735
					-Migraines	33 %	23 %	n.s.
					-Effet sédatif	26 %	58 %	p = 0,014
					-Insomnie, transpiration, somnolence, dépression, anorexie, douleur au dos, constipation, nervosité, vomissement, asthénie, rhinite, étourdissement, douleur générale,	n.d.	n.d.	n.s.

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
					tremblements			
Pinto *et al.*, 2010 Royaume-Uni (2005 à 2007)	Étude de cohorte prospective (non randomisé) (3 sites)	**<u>Âge moyen (± écart-type) :</u>** Bup : 32,4 ± 7,7 ans Meth : 33,1 ± 7,9 ans **<u>Sexe :</u>** Bup : 26F/108H Meth : 64F/163H	Population totale : n = 361 Bup : n = 134 Comparateur : Meth : n = 227	**Intervention** choix du traitement par le participant et dosage flexible si nécessaire **Bup (subutex):** Dosage moyen : 11,7 mg/j subl. (intervalle de 4 à 20 mg/j subl) **Comparateur :** **Meth :** Dosage moyen : 73,3 mg/j p.o. (intervalle de 10 à 170 mg/j p.o). **Durée du suivi** : 24 semaines avec séance de support individuel (une assistance personnelle donnant des avis sur l'éducation, les finances, l'emploi, l'hébergement)	**Taux de rétention** n/tot (%) <u>À 12 semaines</u> <u>À 24 semaines</u>	82/134 (61,2 %) 57/134 (42,5 %)	191/227 (84,1 %) 158/227 (69,6 %)	p < 0,001 OR = 0,20 à 0,67 p < 0,001 aOR = 0,34 (0,20 à 0,59) p < 0,001
					Taux de rétention durant 24 semaines (courbe de survie)	s.o.	s.o.	RRI = 2,27 (1,56 à 3,30) p < 0,001 En faveur de la méthadone
					Qualité de vie, Scores à 24 semaines : Moyenne ± écart-type			
					-Christo (fonctionnement sociale, addiction, adhérence au traitement et comportement à risque)	5,5 ± 3,5	6,5 ± 3,8	p = 0,121
					-AUDIT (usage d'alcool, autodéclaration)	3,0 ± 3,3	3,9 ± 3,03	p = 0,193
					-GSIT (usage d'autres drogues illicites, autodéclaration)	50,2 ± 13,4	51,7 ± 14,1	p = 0,779
					-PSDIT (santé psychologique,auto-déclaration)	45,2 ± 11,6	49,0 ± 13,6	p = 0,197
					-PSST (total des scores positifs)	52,5 ± 13,4	53,5 ± 13,9	p = 0,808

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	**Comparateur**	**Effet (IC à 95 %) Valeur de p**
					Pourcentages de tests d'urines négatifs pour les drogues illicites chez tous les participants			
					-opioïdes	n.d.	n.d.	RT = 2,14 (1,51 à 3,03) p = 0,000 En faveur pour la buprénorphine
					-cocaïne	n.d.	n.d.	RT = 1,51 (0,989 à 2,32) p = 0,056
					-Benzodiazépines	n.d.	n.d.	RT = 1,26 (0,745 à 2,14) p = 0,388
					Taux de mortalité durant les 24 semaines n/tot (%)	0/134 (0 %)	2/227 (0,88 %)	p = 0,532† RR = 0,341 (0,016 à 7,045) p = 0,486
					Pourcentages d'effets indésirables %			
					-Générales	44 %	55 %	p = 0,04*
					-Effet sédatif	9 %	12 %	p = 0,377*
					-Constipation	8 %	10 %	p = 0,527*
Ponizovsky et Grinshpoon, 2007 Israël (2002 à 2004)	ECRA ouvert (15 sites)	**<u>Âge moyen (± écart-type) :</u>** 39,3 ± 8,3 ans **<u>Sexe :</u>** 33F/271H	Population totale : n = 304 Bup : n = 259 Comparateur : Meth : n = 45	**Intervention** **Bup (subutex) :** <u>Induction</u> : 4 mg/j subl <u>Maintenance</u> : Dosage moyen :	**Qualité de vie à 4 semaines, Scores (Q-LES-Q)** Moyenne ± écart-type -Santé physique -Sentiments subjectifs	 2,56 ± 0,87 2,75 ± 0,88	 3,17 ± 0,87 3,45 ± 0,85	 s.o. s.o.

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	**Comparateur**	**Effet (IC à 95 %) Valeur de p**
				8 mg/j subl. (intervalle de 2 à 16 mg/j subl) **Comparateur :** **Meth :** <u>Induction</u> : 10 à 40 mg/j avec augmentation de 10 mg/j jusqu'à la dose de maintenance <u>Maintenance</u> : Dosage moyen : 60 à 120 mg/j p.o. **Durée du suivi** : 16 semaines et 32 semaines avec séance de counseling (thérapie cognitivo-comportementale, thérapie de groupe et intervention éducative familiale) au besoin	-Loisirs -Relation sociale -Activités en générales -Index Q-LES-Q	2,40 ± 1,05 2,54 ± 0,99 2,58 ± 0,86 2,56 ± 0,79 n.s. (comparaison pour tous les Q-LES-Q à l'initiation)	3,47 ± 0,87 3,31 ± 0,66 3,25 ± 0,87 3,36 ± 0,65 p < 0,05 (comparaison pour tous les Q-LES-Q à l'initiation)	s.o. s.o. s.o. s.o.
					Différence de la qualité de vie entre les semaines 4 et 16, Score (Q-LES-Q) moyenne ± écart-type -Santé physique -Sentiments subjectifs -Loisirs -Relation sociale -Activités en générales -Index Q-LES-Q	 -0,69 ± 1,09 -0,53 ± 1,02 -0,66 ± 1,35 -0,62 ± 1,12 -0,54 ± 1,01 -0,63 ± 0,95 p < 0,001 pour tous les Q-LES-Q (comparaison avec 4 semaines)	 0,01 ± 0,74 -0,14 ± 0,73 -0,09 ± 0,64 0,20 ± 0,65 -0,22 ± 0,49 -0,04 ± 0,49 p < 0,05 pour activités générales seulement (comparaison avec 4 semaines)	 s.o. s.o. s.o. s.o. s.o. s.o
					Différence de la qualité de vie entre les semaines 4 et 32, Scores (Q-LES-Q) moyenne ± écart-type -Santé physique -Sentiments subjectifs -Loisirs -Relation sociale -Activités en générales -Index Q-LES-Q	 -0,61 ± 1,16 -0,51 ± 1,16 -0,95 ± 1,23 -0,69 ± 1,21 -0,65 ± 1,01 -0,69 ± 1,03	 0,03 ± 0,92 -0,21 ± 0,88 0,14 ± 1,09 0,17 ± 0,65 -0,13 ± 0,77 -0,04 ± 0,54	 s.o. s.o. s.o. s.o. s.o. s.o

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	**Comparateur**	**Effet (IC à 95 %) Valeur de p**
						p < 0,001 pour tous les Q-LES-Q (comparaison avec 4 semaines)	n.s. pour tous les Q-LES-Q (comparaison avec 4 semaines)	
Pritham *et al.*, 2012 États-Unis (2005 à 2007)	Étude de cohorte rétrospective (1 site)	**<u>Âge moyen (± écart-type) :</u>** Bup : 24,4 ± 3,5 ans Meth : 25,4 ± 4,0 ans **<u>Sexe :</u>** Bup : 16F/0H Meth : 136F/0H	Population totale : n = 152 Bup : n = 16 Comparateur : Meth : n = 136	**Intervention** **Bup:** Dosage moyen : 18,6 ± 14,3 mg/j subl. **Comparateur :** **Meth :** Dosage moyen : 131,3 ± 69,9 mg/j p.o. **Durée du suivi** : Durant la grossesse jusqu'à l'accouchement	**Effets indésirables chez le nouveau-né** -Circonférence crâniale (cm) -Poids à la naissance (g) -Âge gestationnel (semaines) -Taux de nouveau-nés ayant été traités pour SAN n/tot (%) -Durée d'hospitalisation (jours)	 33,8 ± 1,2 3196,5 ± 508,6 38,3 ± 1,8 11/16 (68,8 %) 13,7 ± 11.9	 32,9 ± 2,6 3132,7 ± 2695,1 37,7 ± 2,1 115/136 (84,6 %) 21,3 ± 12,6	 p = 0,03 p = 0,55 p = 0,36 p = 0,151† p = 0,05

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Proctor *et al.*, 2014 États-Unis (2012 à 2013)	Étude de cohorte rétrospective (34 sites)	**<u>Âge moyen (± écart-type) :</u>** **Bup/naloxone (Suboxone) :** 31,8 ± 8,5 ans **Bup (Subutex) :** 31,6 ± 9,3 ans **Meth** : 33,1 ± 9,5 ans **<u>Sexe :</u>** **Bup/naloxone (Suboxone) :** 51F/51H **Bup (Subutex) :** 166F/227H **Meth :** 1208F/1530H	Population totale : n = 3233 Buprenorphine (Suboxone) n = 102 Buprenorphine (Subutex) n = 393 Comparateur : Meth : n = 2738	**Intervention** **Bup/naloxone (Suboxone) :** Dosage moyen : 9,75 ± 4,04 mg/j subl. **Bup (Subutex) :** Dosage moyen : 12,21 ± 5,31 mg/j subl. **Comparateur :** **Meth :** Dosage moyen : 64,64 ± 25,58 mg/j p.o. **Durée du suivi** : 24 semaines	**Taux de rétention à 24 semaines** % Suboxone Subutex	 30,4 % 20,2 %	 48,3 % 48,3 %	 RT = 2,48 (1,57 à 3,92) p = 0,001 RT = 3,73 (2,82 à 4,92) p = 0,001
					Durée (jours) d'observance thérapeutique Moyenne ± écart-type Suboxone Subutex	 119,35 ± 20,82 69,34 ± 23,43	 169,86 ± 5,02 169,86 ± 5,02	 Suboxone ou Subutex comparé à la méthadone p < 0,001

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
					Pourcentages de tests d'urines négatifs pour les drogues illicites % Opioïdes (héroïne ou oxycodone) -Suboxone -Subutex Non opioïdes (alcool, amphétamines, barbituriques, benzodiazépines, cannabis, cocaïne) -Suboxone -Subutex	 88,9 % 78,6 % 77,8 % 55,4 %	 82,6 % 82,6 % 65,2 % 65,2 %	 n.s. n.s n.s n.s
Schottenfeld *et al.*, 1997 États-Unis (1991 à 1993)	ECRA à double insu et randomisé par la production informatisée d'une liste de chiffre au hasard (1 site)	**<u>Âge moyen (± écart-type) :</u>** Bup. dose faible : 33,7 ± 6,6 ans Bup. dose forte: 32,6 ± 4,8 ans Meth. dose faible: 31,6 ± 5,6 ans	Population totale : n = 116 Bup : Dose faible : n = 29 Dose forte : n = 29 Comparateur : Meth : Dose faible : n = 30	**Intervention** **Bup/naloxone :** <u>Induction</u> : 1mg/j subl à la semaine 1 et 2 mg/j subl à la semaine 2 pour la dose faible ou 4 mg/j subl à la semaine 1 et 8 mg/j subl à la semaine 2 pour la dose forte	**Taux de rétention à 24 semaines** n/tot (%) Dose faible Dose forte	 10/29 34,5 % 16/29 (55,2 %) Dose faible vs dose forte p = 0,116†	 14/30 (46,7 %) 18/28 (64,3 %) Dose faible vs dose forte p = 0,180†	 p = 0,430† p = 0,592†

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	**Comparateur**	**Effet (IC à 95 %) Valeur de p**
		Meth. dose forte: 32,6 ± 5,3 ans **Sexe :** Bup. Dose faible: 6F/23H Bup. Dose forte: 9F/20H Meth. Dose faible: 9F/21H Meth. Dose forte: 12F/16H	Dose forte : n = 28	Maintenance : Dose faible : 4 mg/j subl. Dose forte 12 mg/j subl. **Comparateur :** **Meth :** Induction : 20mg/j pour la dose faible ou 35 mg/j à la semaine 1 50 mg/j p.o. à la semaine 2 pour la dose forte Maintenance : Dose faible : 20 mg/j p.o. Dose forte 65 mg/j p.o. **Durée du suivi** : 24 semaines avec séance hebdomadaire en groupe de counseling de motivation et de cognitivo-comportementale pour réduire le risque de rechute, d'une durée d'1 heure	**Taux de rétention à 24 semaines** (Courbe de survie)	s.o.	s.o.	$\chi^2 = 6,5$ df = 3 p = 0,09 les 4 traitements comparés ensemble
					Durée (semaines) d'observance thérapeutique Moyenne ± écart-type Dose faible Dose forte	 14,3 ± 6,6 18,1 ± 8,5	 16,4 ± 9,3 19,6 ± 8,1	 s.o. s.o.
					Pourcentages de tests d'urines négatifs pour les drogues illicites (3 semaines consécutives) % -Opioïdes Dose faible Dose forte -Cocaïne Dose faible Dose forte	 13,8 % 41,4 % n.d. n.d.	 23,3 % 60,7 % n.d. n.d.	 Wald $\chi^2 = 2,11$, df=3 pour tous les traitement de maintenance p = 0,55
Soyka *et al.*, 2008b Allemagne (période non	ECRA ouvert (6 sites)	**Âge moyen (± écart-type) :** Bup : 31,2 ± 8,6 ans Meth : 27,9 ± 9,6 ans	Population totale : n = 140 Bup : n = 64 Comparateur :	**Intervention** Dosage flexible et transfert entre traitements permis **Bup :** Dosage moyen :	**Taux de rétention à 26 semaines** n/tot (%)	31/64 (48,4 %)	42/76 (55,3 %)	p = 0,497†
					Taux de rétention à 26 semaines (Courbe de survie)	s.o.	s.o.	p = 0,42

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
spécifiée)		**Sexe :** Bup : 22F/42H Meth : : 26F/50H	Meth : n = 76	9 à 12 mg/j subl. **Comparateur :** **Meth :** Dosage moyen : 44 à 50 mg /j p.o **Durée du suivi** : 26 semaines avec séance psychosociale en groupe ou individuel	**Durée (semaines) d'observance thérapeutique** Moyenne ± écart-type	18,6 ± 1,2	19,3 ± 1,1	s.o.
					Pourcentages d'usage de drogues illicites (urines négatives) %			
					-Opioïdes	n.d.	n.d.	n.s.
					-Benzodiazépines	n.d.	n.d.	n.s.
					-Cocaïne	n.d.	n.d.	n.s.
					Pourcentages d'effets indésirables Moyenne ± écart-type			
					<u>À 4 semaines:</u>			
					-Transpiration	n.d.	n.d.	n.s
					-Froideur	n.d.	n.d.	n.s.
					-Akathisie	n.d.	n.d.	n.s.
					-Migraine	n.d.	n.d.	n.s.
					-Somnolence	n.d.	n.d.	n.s.
					-Dysphorie	n.d.	n.d.	n.s.
					-Fatigue	n.d.	n.d.	n.s.
					-Vertiges	n.d.	n.d.	n.s.
					-Obstipation	n.d.	n.d.	n.s.
					-Nausées	n.d.	n.d.	n.s.
					-Angoisse	n.d.	n.d.	n.s.
					-Diarrhée	n.d.	n.d.	n.s.
					-Euphorie	n.d.	n.d.	n.s.
					-Dilatation des pupilles	n.d.	n.d.	n.s.
					-Vomissement	n.d.	n.d.	n.s.
					<u>À 12 semaines :</u>			
					-Transpiration	n.d.	n.d.	n.s
					-Froideur	n.d.	n.d.	n.s.

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	**Comparateur**	**Effet (IC à 95 %) Valeur de p**
					-Akathisie -Migraine -Somnolence -Dysphorie -Fatigue -Vertiges -Obstipation -Nausées -Angoisse -Diarrhée -Euphorie -Dilatation des pupilles -Vomissement	n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d.	n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d.	n.s. p = 0,02 (en faveur pour Meth) n.s. n.s. n.s. n.s. n.s. n.s. n.s. n.s. n.s. n.s.
Strain *et al.*, 1994a États-Unis (période non spécifiée)	ECRA à double insu et stratifié par genre et ethnie (1 site) Étude produite à la suite de Strain *et al.*, 1994b pour tester une approche plus agressive et inclusive d'augmentation des doses en fonction de l'usage d'opioïdes et de	**<u>Âge moyen (± écart-type) :</u>** Bup : 33,9 ± 6,0 ans Meth 32,6 ± 5,9 ans **<u>Sexe :</u>** Bup : 5F/19H Meht : 10F/17H	Population totale : n = 51 Bup : n = 24 Comparateur : Meth : n = 27	**Intervention** Doses flexibles **Bup/naloxone :** <u>Induction</u> : 2,4, 6 ou 8 mg/j en 4 jours <u>Maintenance</u> : Dosage moyen : 11,2 mg/j (8 mg à 16 mg/j subl. lors de la période de doses flexibles) **Comparateur :** **Meth :** <u>Induction</u> : 20,30, 40 ou 50 mg/j en 4 jours <u>Maintenance</u> : Dosage moyen : 66,6 mg/j p.o. (50 mg/j à 90 mg/j p.o.	**Taux de rétention à 16 semaines** n/tot (%)	13/24 (51,2 %)	15/27 (55,5 %)	p = 1,000†
					Taux de rétention durant 16 semaines (Courbe de survie)	s.o.	s.o.	Lee-Desu = 0,008 *df* = 1 p = 0,93
					Durée (jours) d'observance thérapeutique Moyenne ± écart-type	73 ± 47	72 ± 46	n.s.
					Pourcentages de tests d'urines positifs pour les drogues illicites % -Cocaïne -Opioïdes -Benzodiazépine -Autres	 69,0 % 54,5 % 10,0 % 0,8 %	 63,2 % 59,6 % 11,8 % 1,4 %	 n.s. n.s. n.s. n.s.

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
	cocaïne.			lors de la période de doses flexibles) **Durée du suivi** : 16 semaines de maintenance avec des séances hebdomadaires de thérapie de groupe adressant les problèmes liés à l'usage de drogue et afin d'empêcher la rechute				
Strain *et al.*, 1994b États-Unis (période non spécifiée)	ECRA à double insu et stratifié par genre et ethnie (1 site)	**Âge moyen (± écart-type) :** Bup : 32,2 ± 5,5 ans Meth 32,8 ± 6,1 ans **Sexe :** Bup : 27F/57H Meth : 21F/59H	Population totale : n = 164 Bup : n = 84 Comparateur : Meth : n = 80	**Intervention** Doses flexibles **Bup/naloxone :** Induction : 2, 4, 6 ou 8 mg/j en 4 jours Maintenance : Dose moyenne : 8,9 mg /j subl. avec un dosage allant jusqu'à 16 mg/j subl lors de la période de doses flexibles **Comparateur :** **Meth :** Induction : 20, 30, 40 ou 50 mg/j en 4 jours Maintenance : Dose moyenne : 54 mg/j p.o. avec un dosage allant jusqu'à 90 mg/j p.o. lors de la période de doses flexibles	**Taux de rétention à 16 semaines** %	56 %	56 %	n.s
					Taux de rétention durant 16 semaines (Courbe de survie)	s.o.	s.o.	Lee-Desu = 0,035 *df* = 1 p = 0,85
					Durée (jours) d'observance thérapeutique Moyenne ± écart-type	79 ± 42	78 ± 42	n.s.
					Pourcentages de tests d'urines positives pour les drogues illicites % -Cocaïne -Opioïdes -Benzodiazépine -Autres	 69,7 % 54,6 % 6,2 % 2,1 %	 57,5 % 47,3 % 6,9 % 3,4 %	 p = 0,13 p = 0,27 p > 0,30 p > 0,30

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
				Durée du suivi : 16 semaines de maintenance avec des séances hebdomadaires individuelles (plan personnalisé et objectifs de traitement concernant nutrition/physique, émotionnel/comportemental, social/famille, activité/loisirs, criminalité, et éducation/profession) ainsi qu'une thérapie de groupe adressant les problèmes liés à l'usage de drogue afin d'empêcher la rechute.				
Strain *et al.*, 1996 États-Unis (période non spécifiée)	Extension d'un ECRA à double insu (Strain *et al.*, 1994b) (1 site)	**<u>Âge moyen (± écart-type) :</u>** 33,8 ans **<u>Sexe :</u>** Non spécifié	Population totale : n = 86 Bup : n = 43 Comparateur : Meth : n = 43	**Intervention** **Bup/naloxone :** <u>Induction</u> : 2, 4, 6 ou 8 mg/j en 4 jours <u>Maintenance</u> : Dose moyenne : 9,0 mg /j subl. avec un dosage allant jusqu'à 16 mg/j subl lors de la période de doses flexibles **Comparateur :** **Meth :** <u>Induction</u> : 20, 30, 40 ou 50 mg/j en 4 jours	**Qualité de vie, scores global (**ASI) **à 16 semaines** Moyenne des scores -Statut familial et social -Statut médical -Statut psychiatrique -Statut d'emploi -Usage de drogues -Usage d'alcool -Criminalité	 0,05 0,10 0,07 0,72 0,15 0,08 0,06	 0,02 0,04 0,05 0,78 0,17 0,05 0,06	 n.s. n.s. n.s. n.s. n.s. n.s. n.s.

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	**Comparateur**	**Effet (IC à 95 %) Valeur de p**
				Maintenance : Dose moyenne : 54 mg/j p.o. avec un dosage allant jusqu'à 90 mg/j p.o. lors de la période de doses flexibles **Durée du suivi** : 16 semaines de maintenance avec doses flexibles et des séances hebdomadaires individuelles de counseling ainsi qu'une thérapie de groupe afin d'empêcher la rechute.				
Uehlinger *et al.*, 1998 Suisse (période non spécifiée)	ECRA à double insu (Multisites)	**Âge moyen (± écart-type) :** Bup : 28,6 ± 5,4 ans Meth : 27,5 ± 5,5 ans **Sexe :** Bup: 6F/21H Meth : 5F/26H	Population totale : n = 58 Bup : n = 27 Comparateur : Meth : n = 31	**Intervention** **Bup/naloxone :** Induction : 4 mg/j (jour 1 à 3) 4 à 8 mg/j (jour 4 à 7) 4 à 12 mg/j (jour 8 à 14) Maintenance : Dose moyenne : 4, 8, 12 ou 16 mg/j subl. **Comparateur :** **Meth :** Induction : 30 mg/j (jour 1 à 3) 30 à 60 mg/j (jour 4 à 7) 30 à 90 mg/j (jour 8 à 14)	**Taux de rétention à 6 semaines** %	55 %	90 %	p = 0,003*

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	**Comparateur**	**Effet (IC à 95 %) Valeur de p**
				Maintenance : Dose moyenne : 30, 60, 90 ou 120 mg/j p.o. **Durée du suivi :** 6 semaines				
Welle-Strand *et al.*, 2013 Norvège (1996 à 2003, 2005 à 2007 et 2004 à 200 9)	Étude de cohorte prospective (multisites)	**Âge moyen (± écart-type) :** Bup : 31,1 ± 4,8 ans Meth : 32,1 ± 4,7 ans **Sexe :** Bup: 49F/0H Meth : 90F/0H	Population totale : n = 139 Bup : n = 49 Comparateur : Meth : n = 90	**Intervention** Doses flexibles **Bup :** Dose moyenne à l'accouchement : 13,3 ± 7,1 mg/j subl. **Comparateur :** **Meth :** Dose moyenne à l'accouchement 89,9 ± 48,5 mg/j p.o. **Durée du suivi :** Durant la grossesse jusqu'à l'accouchement	**Effets indésirables chez le nouveau-né** -Circonférence crâniale (cm) -Poids à la naissance (g) -Longueur du corps (cm) -Accouchement avant terme n/tot (%) -Âge gestationnel (jours) -Score Apgar (médiane) 1 min 5 min -taux de nouveau-nés ayant été traités pour SAN n/tot (%)	 34.7 ± 2.1 3254 ± 569 48.8 ± 3.7 11/49 (22,4 %) 275 ± 18 9 9 29/49 (59,2 %)	 33.7 ± 2.2 2944 ± 649 47.4 ± 3.3 16/90 (17,8 %) 270 ± 20 9 9 52/90 (57,8 %)	 p = 1,000‡ p = 1,000‡ p = 1,000‡ p = 0,509† p = 1,000‡ n.s. n.s. p = 1,000†
Wiegand *et al.*, 2015 États-Unis (2011 à 2013)	Étude de cohorte rétrospective (1 site)	**Âge moyen (± écart-type) :** Bup : 26,9 ± 4,0 ans Meth : 28,7 ± 6,1 ans **Sexe :** Bup: 31F/0H Meth : 31F/0H	Population totale : n = 62 Bup : n = 31 Comparateur : Meth : n = 31	**Intervention** Doses flexibles **Bup/naloxone :** 14,1 ± 6,5 mg/j subl. (intervalle de 2,0 à 24,0 mg/j) **Comparateur :** **Meth :** 77,1 ± 37,0 mg/j p.o. (intervalle de 5,0 à 180,0	**Pourcentages de tests d'urines négatifs pour les drogues illicites** -Benzodiazépines -Autres	 87,1 % 80,0 %	 80,6 % 71,0 %	 p = 0,73 p = 0,55
					Effets indésirables chez le nouveau-né			

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion (âge, sexe [F/H])	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Buprénorphine (Bup)	Comparateur	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
				mg) **Durée du suivi :** Durant la grossesse jusqu'à l'accouchement et avec l'implication d'une équipe de travailleur sociaux, conseillés, médecins et infirmière	-Circonférence crâniale (cm) -Poids à la naissance (g) -Longueur du corps (cm) -Accouchement avant terme (%) -Score Apgar 1 min (IC à 95 %) 5 min -Taux de nouveau-nés ayant été traités pour SAN n/tot (%) -Durée d'hospitalisation (jours)	34,4 ± 1,4 3 174 ± 532,8 50,1 ± 2,5 3,2 % 8 (2 à 9) 9 (7 à 9) 8/31 (25,8 %) 5,6 ± 5,0	32,9 ± 2,5 2 885,9 ± 691,2 47,9 ± 4,0 16,1 % 8 (3 à 9) 9 (7 à 10) 16/31 (51,6 %) 9,8 ± 7,4	p = 0,21 p = 0,92 p = 0,57 p = 0,2 p = 0,50 p = 0,71 p = 0,067† p = 0,02

Bup : Buprénorphine; Meth : Méthadone; ECRA : Essai comparatif à répartition aléatoire; ECRNA : Essai contrôlé à répartition non aléatoire; OR : Odd ratio; RR : Rapport de risque; RRI : Rapport de risque instantané (hazard ratio); RTI : Rapport du taux d'incidence : RTM : Rapport de taux de mortalité (mortality rate ratio); SAN : Syndrome d'abstinence du nouveau-né.

* Test chi carré, calculé par l'INESSS avec Medcal® software (https://www.medcalc.org/calc/comparison_of_proportions.php).

† Test exact de Fisher, calculé par l'INESSS avec Medcal® software (https://www.scistat.com/statisticaltests/fisher.php).

‡ T-test, calculé par l'INESSS avec Medcal® software (https://www.medcalc.org/calc/comparison_of_means.php).

§ Odd ratio, calculé par l'INESSS avec Medcal® software (https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php).

§§ Risk ratio, calculé par l'INESSS avec Medcal® software (https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php).

ANNEXE H

Appréciation de la preuve scientifique pour la RS

Tableau H-1 Critères d'appréciation de la qualité de la preuve scientifique

Critères d'appréciation	Échelles d'appréciation
Limites méthodologiques des études • La quantité d'études incluses dans la synthèse de données. • Le plan d'étude optimal pour répondre à la question d'évaluation. • Le risque de biais/respect des critères méthodologiques. • La précision (taille de l'échantillon optimale et puissance statistique)	**Limites très faibles** ✓ *Au moins une étude ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de bais.* *OU* ✓ *Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont suffisamment appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de bais.* **Limites faibles** ✓ *Une ou deux études dont les plans sont suffisamment appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais.* ✓ *Une synthèse d'études dont les plans sont peu appropriés pour la question d'évaluation ou clinique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais.* **Limites modérées** ✓ *Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de moyenne qualité méthodologique avec un risque modéré de biais.* ✓ *Une ou deux études dont les plans sont peu appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un risque modéré de biais.* **Limites élevées** ✓ *Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais.* ✓ *Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont suffisamment appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais.* ✓ *Au moins une étude ou synthèse d'études dont les plans sont peu appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais.*

Critères d'appréciation	Échelles d'appréciation
Cohérence / Fiabilité (dependability) • La cohérence dans l'effet de l'intervention, en considérant la comparabilité des populations, des méthodes et des outils de mesure. • La complémentarité et la diversité des méthodes et des mesures.	**Cohérence très élevée** ✓ **Toutes les études sont cohérentes.** **Cohérence élevée** ✓ La plupart des études sont cohérentes et l'incohérence peut être expliquée. **Cohérence modérée** ✓ L'incohérence reflète une véritable incertitude autour de la question clinique. **Cohérence faible** ✓ Les études sont incohérentes. **Non applicable** (1 seule étude)
Impact clinique ou organisationnel • L'importance clinique/organisationnelle/sociale de l'effet. • L'atteinte des objectifs d'intervention.	**Impact très élevé** ✓ L'impact clinique des résultats est très grand. **Impact élevé** ✓ L'impact clinique des résultats est substantiel ou important. **Impact modéré** ✓ L'impact clinique des résultats est modéré. **Impact faible** ✓ L'impact clinique des résultats est limité ou insuffisant.
La généralisabilité / Transférabilité. • La similarité entre les populations et les contextes à l'étude et ceux ciblés. • La possibilité d'adaptation de l'intervention.	**Généralisabilité/transférabilité très élevée** ✓ *La population étudiée est la même que la population ciblée. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature sont généralisables à la population cible.* **Généralisabilité/transférabilité élevée** ✓ *La population étudiée est similaire à la population ciblée. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature sont généralisables à la population cible avec quelques mises en garde.* **Généralisabilité/transférabilité modérée** ✓ *La population étudiée diffère de la population ciblée. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature ne sont pas directement généralisables à la population cible, mais pourraient être appliqués de façon judicieuse à la population ciblée.* **Généralisabilité/transférabilité faible** ✓ *La population étudiée diffère de la population ciblée. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature ne sont pas directement généralisables à la population cible et il est difficile de juger s'il est judicieux de les appliquer à la population ciblée.*

Tableau H-2 Appréciation de la preuve pour l'efficacité de la buprénorphine en comparaison avec la méthadone

Question de recherche : Quelle est l'efficacité de la buprénorphine comparativement à la méthadone pour le traitement des personnes atteintes d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes (y compris en présence de douleur chronique non-cancéreuse concomitante) sur les paramètres suivants : 1) amélioration des signes cliniques et paracliniques; 2) amélioration de la qualité de vie; réduction des méfaits?

Population : Personnes avec un diagnostic de TLUO selon les critères du DSM-V
Intervention : Buprénorphine
Comparaison : Méthadone ou buprénorphine à une posologie différente

Efficacité

Paramètres de résultat	Efficacité de Buprénorphine VS Méthadone	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Rétention						
Taux de rétention	Posologie de buprénorphine ≤ 8 mg/jour Aucune différence SS (8 ECRA, 2 études de cohorte prospectives) Différence SS en faveur de la méthadone (4 ECRA)	N = 1 515 (12 ECRA) N = 635 (2 études de cohorte)	Qualité méthodologique	Modérée	***Quantité d'études :*** 14 études ***Plan d'étude :*** ECRA et études de cohorte prospectives ***Risque de biais :*** modéré, type de devis (ECRA ouvert n = 5 et études de cohorte, n = 2). Taille d'échantillon similaire entre les groupes. Sept ECRA à double insu de qualité moyenne à forte. ***Précision :*** Puissance statistique semble adéquate dans 9 des 14 études, potentiellement adéquate dans 5 autres (n = 34, 62, 60, 72 et 80 avec différence significative).	Modéré
			Cohérence	Modérée	La direction de l'effet et l'amplitude sont variables. L'effet ne peut être comparé puisqu'il varie selon les niveaux de doses et leur administration de manière fixes. Doses fixes ou flexibles de buprénorphine égales ou inférieures à 8 mg versus doses fixes de méthadone égales ou inférieures à 60 mg donne une direction similaire. Doses fixes ou flexibles de buprénorphine égales ou inférieures à 8 mg versus doses flexibles de méthadone supérieures à 60 mg donne une direction différente	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	L'impact clinique est nul pour les doses fixes ou flexibles de buprénorphine égales ou inférieures à 8 mg versus doses fixes de méthadone égales ou inférieures à 60 mg (aucune différence). L'impact est négatif pour les doses fixes ou flexibles de buprénorphine égales ou inférieures à 8 mg versus doses flexibles de méthadone supérieures à 60 mg (buprénorphine n'atteint pas les taux rétention de la méthadone).	
			Généralisabilité	Modérée	Études réalisées sur des populations mélangées d'hommes et de femmes, de population d'hommes uniquement ou de femmes enceintes en Europe, aux États-Unis et en Iran dans plus de 26 établissements. L'applicabilité dans le contexte québécois est possible. Durée du suivi variable (court, moyen et long terme) et	

Question de recherche : Quelle est l'efficacité de la buprénorphine comparativement à la méthadone pour le traitement des personnes atteintes d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes (y compris en présence de douleur chronique non-cancéreuse concomitante) sur les paramètres suivants : 1) amélioration des signes cliniques et paracliniques; 2) amélioration de la qualité de vie; réduction des méfaits?

Population : Personnes avec un diagnostic de TLUO selon les critères du DSM-V

Intervention : Buprénorphine

Comparaison : Méthadone ou buprénorphine à une posologie différente

Efficacité

Paramètres de résultat	Efficacité de Buprénorphine VS Méthadone	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
					posologie des médications différentes (fixes ou flexibles).	
	<u>Posologie de buprénorphine</u> <u>8 mg/jour < x ≤ 16 mg/jour</u> Aucune différence SS (7 ECRA et 4 études de cohorte prospectives) Différence SS en faveur de la méthadone (2 ECRA, 1 ECRNA, 1 étude de cohorte prospective et 1 étude de cohorte rétrospective)	N = 930 (10 ECRA) N = 311 (ECRNA) N = 7 899 (6 études de cohorte prospectives et 1 étude de cohorte rétrospective)	Qualité méthodologique	Modérée	***Quantité d'études :*** 16 études ***Plan d'étude :*** ECRA, ECRNA, études de cohorte prospectives et étude de cohorte rétrospective ***Risque de biais :*** modéré, type de devis (ECRA ouvert n = 3, ECRNA = 1 et études de cohorte, n = 9). Taille d'échantillon différente entre les groupes dans 4 études. Huit ECRA à double insu de qualité moyenne à forte. ***Précision :*** Puissance statistique semble adéquate dans 10 des 16 études et potentiellement adéquate dans 6 autres (n = 72, 58, 58, 54, 51 et 21 avec différence significative).	Élevé
			Cohérence	Élevée	Direction de l'effet similaire et une amplitude différente selon les études. Lorsqu'il y a différence (n = 2), elle peut être expliquée.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique sur la rétention est nul. La posologie comprise entre 8 et 16 mg/j de buprénorphine donne une rétention similaire entre les 2 traitements.	
			Généralisabilité	Modérée	Études réalisées sur des populations mélangées d'hommes et de femmes (n = 14) ou de femmes enceintes (n = 1) en Europe et aux États-Unis dans au moins 67 établissements. L'applicabilité dans le contexte québécois est possible. Durée du suivi variable (court, moyen et long terme) et posologie des médications différentes (fixes ou flexibles).	
	<u>Posologie de buprénorphine</u> <u>> 16 mg/jour</u> Différence SS en faveur de la méthadone chez les participants ayant conservés leur traitement initial (2 ECRA) Aucune différence SS (6 ECRA et 2 études de cohorte	N = 2 227 (8 ECRA) N = 120 (2 études de cohorte)	Qualité méthodologique	Modérée	***Quantité d'études :*** 10 études ***Plan d'étude :*** ECRA et études de cohorte prospectives ***Risque de biais :*** modéré, type de devis (ECRA ouvert n = 3 et études de cohorte, n = 2). Taille d'échantillon similaire entre les groupes. Cinq ECRA à double insu. ***Précision :*** Puissance statistique semble adéquate dans 6 des 10 études et potentiellement adéquate dans 4 autres (n = 67, 53, 30 et 18 avec différence significative).	Élevé
			Cohérence	Élevée	Direction de l'effet similaire et une amplitude différente selon les	

Question de recherche : Quelle est l'efficacité de la buprénorphine comparativement à la méthadone pour le traitement des personnes atteintes d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes (y compris en présence de douleur chronique non-cancéreuse concomitante) sur les paramètres suivants : 1) amélioration des signes cliniques et paracliniques; 2) amélioration de la qualité de vie; réduction des méfaits?

Population : Personnes avec un diagnostic de TLUO selon les critères du DSM-V

Intervention : Buprénorphine

Comparaison : Méthadone ou buprénorphine à une posologie différente

Efficacité

Paramètres de résultat	Efficacité de Buprénorphine VS Méthadone	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
	prospectives)				études. Lorsqu'il y a différence (n = 2), elle peut être expliquée.	
			Impact clinique de l'intervention	Très élevé	L'impact clinique sur la rétention est nul. La posologie supérieure à 16 mg/j de la buprénorphine donne une de rétention similaire entre les 2 traitements.	
			Généralisabilité	Modérée	Études réalisées sur des populations mélangées d'hommes et de femmes (n = 7) ou de femmes enceintes (n = 2) en Europe, aux États-Unis et en Australie dans au moins 25 établissements. L'applicabilité dans le contexte québécois est possible. Durée du suivi variable (court, moyen et long terme) et posologie des médications différentes (flexibles).	
	<u>Rétention selon la période</u> Différence SS en faveur de la méthadone (3 ECRA, 1 étude de cohorte prospective et 2 études de cohorte rétrospectives) Aucune différence SS (5 ECRA)	N = 1 220 (8 ECRA) N = 21 953 (3 études de cohorte)	Qualité méthodologique	Modérée	***Quantité d'études :*** 11 études ***Plan d'étude :*** ECRA et études de cohorte prospectives ***Risque de biais :*** faible à modéré, type de devis (1 ECRA ouvert et 1 étude de cohorte). Taille d'échantillon similaire entre les groupes sauf la cohorte prospective. Sept ECRA à double insu de qualité moyenne à forte. ***Précision :*** Puissance statistique semble adéquate dans 8 des 11 études, potentiellement adéquate dans 3 autres (n = 51, 58 et 72 avec différence significative).	Élevé
			Cohérence	Élevée	Direction de l'effet négative et une amplitude différente selon les études (buprénorphine a une faible rétention). 3 études sans différence qui peut être expliquée.	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	L'impact clinique sur la rétention est négatif voir nul. La rétention est plus faible avec la buprénorphine durant le début du traitement.	
			Généralisabilité	Modérée	Études réalisées sur des populations mélangées d'hommes et de femmes, en Europe, aux États-Unis et en Australie dans plus de 28 établissements. L'applicabilité dans le contexte québécois est possible. Durée du suivi variable (court, moyen et long terme) et posologie des médications différentes (fixes ou flexibles).	

Question de recherche : Quelle est l'efficacité de la buprénorphine comparativement à la méthadone pour le traitement des personnes atteintes d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes (y compris en présence de douleur chronique non-cancéreuse concomitante) sur les paramètres suivants : 1) amélioration des signes cliniques et paracliniques; 2) amélioration de la qualité de vie; réduction des méfaits?

Population : Personnes avec un diagnostic de TLUO selon les critères du DSM-V

Intervention : Buprénorphine

Comparaison : Méthadone ou buprénorphine à une posologie différente

Efficacité

Paramètres de résultat	Efficacité de Buprénorphine VS Méthadone	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Durée d'observance thérapeutique	<u>Posologie de buprénorphine ≤ 8 mg/jour</u> Différence SS en faveur de la méthadone (durée de la rétention plus longue)	N = 1 757 (6 ECRA) N = 17,025 (2 études de cohorte)	Qualité méthodologique	Modérée	***Quantité d'études :*** 8 études ***Plan d'étude :*** ECRA et études de cohorte rétrospectives ***Risque de biais :*** faible à modéré pour 4 ECRA effectués en double insu; élevé pour les 2 autres ECRA et les études de cohortes, notamment pour la sélection et la répartition aléatoire des patients. ***Précision :*** Puissance statistique semble potentiellement adéquate dans 3 des 8 études (n = 268, 60 et 58 avec différence significative). Les 5 autres études ne présentent pas de valeur p ce qui ne permet que l'appréciation qualitative de l'effet.	Élevé
			Cohérence	Très élevée	Direction de l'effet similaire entre les études même lorsque la valeur statistique n'est pas disponible et une amplitude non comparable puisqu'elle varie selon la durée du traitement.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	La posologie de la buprénorphine égale ou plus petite que 8 mg/j donne une durée de rétention au traitement plus courte qu'avec le traitement à la méthadone.	
			Généralisabilité	Modérée	Études réalisées sur des populations mélangées d'hommes et de femmes (n = 7) ou de femmes enceintes (n = 1) en Europe, aux États-Unis et en Australie dans 23 établissements. L'applicabilité dans le contexte québécois est possible.	
	<u>Posologie de buprénorphine > 8 mg/jour</u> Aucune différence statistiquement significative (8 ECRA) Différence SS en faveur de la méthadone (1 ECRA et 1 étude de cohorte	N = 2 565 (8 ECRA) N = 3305 (2 études de cohortes)	Qualité méthodologique	Modérée	***Quantité d'études :*** 10 études ***Plan d'étude :*** ECRA, étude de cohorte rétrospective et étude de cohorte prospective ***Risque de biais :*** Faible à modéré, 6 ECRA à double insu et 2 études de cohorte dont le biais est possible notamment pour la sélection et la répartition aléatoire inexistante des patients. ***Précision :*** Puissance statistique semble adéquate dans 7 des 8 ECRA (n = élevé) et dans l'étude rétrospective (n = très élevé) et semble potentiellement adéquate dans 1 ECRA et 1 étude de cohorte prospective (n = 72 et 51). Six études ne présentent pas de valeur p ce qui ne permet que l'appréciation qualitative de	Élevé

Question de recherche : Quelle est l'efficacité de la buprénorphine comparativement à la méthadone pour le traitement des personnes atteintes d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes (y compris en présence de douleur chronique non-cancéreuse concomitante) sur les paramètres suivants : 1) amélioration des signes cliniques et paracliniques; 2) amélioration de la qualité de vie; réduction des méfaits?

Population : Personnes avec un diagnostic de TLUO selon les critères du DSM-V

Intervention : Buprénorphine

Comparaison : Méthadone ou buprénorphine à une posologie différente

Efficacité

Paramètres de résultat	Efficacité de Buprénorphine VS Méthadone	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
	rétrospective)				l'effet cependant 3 de ces études mentionnent qu'il n'y a aucun effet statistiquement significatif.	
			Cohérence	Élevée	Direction de l'effet similaire parmi 8 des 10 études même lorsque la valeur statistique n'est pas disponible et une amplitude similaire même lorsque la durée du suivi est différente. 2 études sans différence qui peut être expliquée.	
			Impact clinique de l'intervention	Très élevé	L'impact clinique sur la durée de la rétention est positif lorsque la posologie de la buprénorphine est supérieure à 8 mg/j ne montrant aucune différence entre le traitement avec la buprénorphine et celui avec la méthadone.	
			Généralisabilité	Modérée	Études réalisées sur des populations mélangées d'hommes et de femmes en Europe, aux États-Unis et en Australie dans 58 établissements. L'applicabilité dans le contexte québécois est possible.	
Qualité de vie						
Qualité de vie (Générale, statut sociale et familiale, fonctionnement, criminalité)	Aucune différence SS (7 ECRA, 1 ECRNA, 3 études de cohorte prospectives et 1 étude cohorte rétrospective) Différence SS en faveur de la buprénorphine (1 ECRA spécifique à la tolérance à la douleur, 2 études de cohorte prospectives)	N = 1 077 (8 ECRA) N = 311 (1 ECRNA) N = 4 365 (5 études de cohorte)	Qualité méthodologique	Faible	***Quantité d'études :*** 14 études ***Plan d'étude :*** ECRA, ECRNA et études de cohorte prospective et études de cohorte rétrospective ***Risque de biais :*** Élevé, ECRA ouvert (n = 6) ayant pu influencer la perception du niveau de qualité de vie, le type de devis (études de cohorte, n = 5 et ECRNA, n = 1) par manque de randomisation et critères de sélection. Différence de taille d'échantillon entre les groupes (n = 8). ***Précision :*** faible à modérée, la puissance statistique semble peu adéquate pour 9 des 14 études (n = petit)	Élevé
			Cohérence	Élevée	Douze études sont cohérentes avec la direction et l'amplitude d'un effet similaire entre les 2 traitements. Un ECRA ouvert montre une différence de tolérance à la douleur en faveur de la méthadone durant la maintenance. Deux études de cohorte (une	

Question de recherche : Quelle est l'efficacité de la buprénorphine comparativement à la méthadone pour le traitement des personnes atteintes d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes (y compris en présence de douleur chronique non-cancéreuse concomitante) sur les paramètres suivants : 1) amélioration des signes cliniques et paracliniques; 2) amélioration de la qualité de vie; réduction des méfaits?

Population : Personnes avec un diagnostic de TLUO selon les critères du DSM-V

Intervention : Buprénorphine

Comparaison : Méthadone ou buprénorphine à une posologie différente

Efficacité

Paramètres de résultat	Efficacité de Buprénorphine VS Méthadone	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
					avec un risque de biais élevé et l'autre spécifique à la vie sociale et le niveau académique) sont cohérentes avec la direction et l'amplitude favorisant la buprénorphine.	
			Impact clinique de l'intervention	Très élevé	L'amélioration de la qualité de vie observée avec la buprénorphine est similaire avec quelques exceptions à celle observée avec la méthadone, ou meilleure que la méthadone.	
			Généralisabilité	Très élevée	Études réalisées sur des populations mélangées d'hommes et de femmes et de population d'hommes uniquement en Europe, aux États-Unis, en Iran et en Australie dans plus d'une cinquantaine établissements. L'applicabilité dans le contexte québécois est possible. Durée du suivi variable (court, moyen et long terme) et posologie des médications différentes (fixes ou flexibles), outils de mesure différents.	
Consommation de drogues illicites						
Prévention de la consommation d'opioïdes, cocaïne, héroïne, benzodiazépine et autres (Tests urinaires biochimiques et auto-déclaration)	<u>Posologie de buprénorphine ≤ 8 mg/jour</u> Aucune différence SS pour la consommation d'opioïdes, cocaïne, benzodiazépines et morphine (6 ECRA et 1 étude de cohorte prospective) Différence SS en faveur de la buprénorphine pour la consommation de toutes drogues illicites générale ou opioïdes avec méthadone à 20 mg (3 ECRA) Différence SS en faveur de la méthadone à 80 mg pour la consommation d'opioïdes	N = 983 (7 ECRA) N = 135 (1 études de cohorte)	Qualité méthodologique	Modérée	***Quantité d'études : 8*** études ***Plan d'étude :*** ECRA et étude de cohorte prospective ***Risque de biais :*** faible à modéré, 3 études de faible échantillon (n = 60 à 80), 1 ECRA ouvert ayant pu influencer la perception du besoin de consommation et 2 études de cohorte prospective ayant un manque de randomisation et critères de sélection. Six ECRA à double insu de bonne qualité. ***Précision :*** modérée, la puissance statistique semble adéquate pour 4 des 8 études (n = petit mais avec différences significatives).	Modéré
			Cohérence	Élevée	La direction est similaire et l'amplitude est variable selon les études pour la consommation générale de drogue, d'opioïdes lorsque la méthadone atteint 65 mg et de cocaïne, benzodiazépines et morphine.	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	L'impact est positif voir nul de la buprénorphine à 8 mg sur la consommation des drogues	

Question de recherche : Quelle est l'efficacité de la buprénorphine comparativement à la méthadone pour le traitement des personnes atteintes d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes (y compris en présence de douleur chronique non-cancéreuse concomitante) sur les paramètres suivants : 1) amélioration des signes cliniques et paracliniques; 2) amélioration de la qualité de vie; réduction des méfaits?

Population : Personnes avec un diagnostic de TLUO selon les critères du DSM-V

Intervention : Buprénorphine

Comparaison : Méthadone ou buprénorphine à une posologie différente

Efficacité

Paramètres de résultat	Efficacité de Buprénorphine VS Méthadone	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
	(1 ECRA)		Généralisabilité	Élevée	Études réalisées sur des populations mélangées d'hommes et de femmes ou de femmes enceintes en Europe et aux États-Unis dans plus de 14 établissements. L'applicabilité dans le contexte québécois est possible. Durée du suivi variable (court, moyen et long terme) et posologie des médications différentes (fixes ou flexibles), outils de mesure différents.	
	<u>Posologie de buprénorphine > 8 mg/jour</u> Aucune différence SS de toutes drogues illicites générale, opioïdes, héroïne, cocaïne et benzodiazépines (15 ECRA, 1 ECRNA et 4 études de cohorte prospectives et 2 études de cohorte rétrospectives) Différence SS en faveur de la buprénorphine pour consommation d'opioïdes, d'héroïne, de cocaïne et de benzodiazépines (4 études de cohorte prospectives) Différence SS en faveur de la méthadone pour consommation d'opioïdes et d'héroïne (3 ECRA)	N = 3 892 (14 ECRA) N = 311 (1 ECRNA) N = 7 917 (9 études de cohorte)	Qualité méthodologique	Modérée	***Quantité d'études :*** 24 études ***Plan d'étude :*** ECRA, ECRNA, études de cohorte rétrospectives et études de cohorte prospectives ***Risque de biais :*** faible à modéré, 9 études de faible échantillon (n = 18 à 72), 5 ECRA ouvert ayant pu influencer la perception du besoin de consommation, 1 ECRNA et 9 études de cohorte prospective ayant un manque de randomisation et critères de sélection. Neuf ECRA à double insu de bonne qualité (moyenne à forte). ***Précision :*** modérée, la puissance statistique semble adéquate pour 15 études (n = élevé) et potentiellement adéquate pour des 8 études (n = petit mais avec différences significatives) inadéquate pour 1 étude (n = 21 et aucune différence significative).	Élevé
			Cohérence	Élevée	La direction est similaire dans la majorité des études et peut être expliquée lorsqu'elle est différente et l'amplitude est variable selon les études pour la consommation générale de drogues, d'opioïdes, d'héroïne, de cocaïne et de benzodiazépines.	
			Impact clinique de l'intervention	Très élevé	L'impact est positif voir nul de la buprénorphine à une dose supérieure à 8 mg sur la consommation des drogues.	
			Généralisabilité	Modérée	Études réalisées sur des populations mélangées d'hommes et de femmes ou de femmes enceintes en Europe, aux États-Unis et en Iran dans 99 établissements. L'applicabilité dans le contexte québécois est possible. Durée du suivi variable (court, moyen et	

Question de recherche : Quelle est l'efficacité de la buprénorphine comparativement à la méthadone pour le traitement des personnes atteintes d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes (y compris en présence de douleur chronique non-cancéreuse concomitante) sur les paramètres suivants : 1) amélioration des signes cliniques et paracliniques; 2) amélioration de la qualité de vie; réduction des méfaits?

Population : Personnes avec un diagnostic de TLUO selon les critères du DSM-V

Intervention : Buprénorphine

Comparaison : Méthadone ou buprénorphine à une posologie différente

Efficacité

Paramètres de résultat	Efficacité de Buprénorphine VS Méthadone	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
					long terme) et posologie des médications différentes (fixes ou flexibles), outils de mesure différents.	
Mortalité						
Taux de mortalité selon la cause	<u>Générale</u> Différence SS en faveur de la buprénorphine (1 étude de cohorte rétrospective) Aucune différence SS (1 ECRA et 1 étude de cohorte prospective et 2 études de cohorte rétrospectives) Aucune différence observée de façon qualitative (1 étude de cohorte rétrospective)	N = 1 080 (1 ECRA) N = 28 609 (5 études de cohorte)	Qualité méthodologique	Modérée	***Quantité d'études : 6*** études ***Plan d'étude :*** ECRA, études de cohorte rétrospectives et études de cohorte prospectives ***Risque de biais :*** Élevé, manque de randomisation et de critères de sélection dans les devis utilisés (études de cohorte, n = 5) et grandeur d'échantillon variable entre les traitements (n = 3). ***Précision :*** Puissance statistique semble adéquate dans les 6 études (n = très élevé).	Modéré
			Cohérence	Élevée	Cinq études sont cohérentes avec la direction et l'amplitude d'un effet similaire entre les 2 traitements. Une autre étude montre un effet bénéfique avec la buprénorphine lorsque la mortalité lorsque la dose moyenne de méthadone est élevée et que la dose moyenne de buprénorphine est moins que 8 mg/jour (Hickman ***et al.***, 2018).	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	Le taux de mortalité observé avec la buprénorphine est similaire à celui observé avec la méthadone, ou plus faible que celui-ci.	
			Généralisabilité	Élevée	Études réalisées sur des populations mélangées d'hommes et de femmes en Europe, aux États-Unis et en Australie dans 14 établissements. L'applicabilité dans le contexte québécois est possible. Durée du suivi et posologie des médications différentes.	
	<u>Intoxication</u> Différence SS en faveur de la buprénorphine (2 études de cohorte rétrospectives)	N = 16 799 (4 études de cohortes)	Qualité méthodologique	Modérée	***Quantité d'études :*** 4 études ***Plan d'étude :*** Études de cohorte rétrospectives et études de cohorte prospectives ***Risque de biais :*** Élevé, le manque de randomisation dans les devis utilisés (n = 3) et le faible nombre de participants dans 2 études. Cependant, les 2 autres études comportent un très grand échantillon dans chaque groupe de traitement.	Modéré

Question de recherche : Quelle est l'efficacité de la buprénorphine comparativement à la méthadone pour le traitement des personnes atteintes d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes (y compris en présence de douleur chronique non-cancéreuse concomitante) sur les paramètres suivants : 1) amélioration des signes cliniques et paracliniques; 2) amélioration de la qualité de vie; réduction des méfaits?

Population : Personnes avec un diagnostic de TLUO selon les critères du DSM-V

Intervention : Buprénorphine

Comparaison : Méthadone ou buprénorphine à une posologie différente

Efficacité

Paramètres de résultat	Efficacité de Buprénorphine VS Méthadone	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
	Aucune différence SS (2 études de cohorte prospectives)				***Précision :*** La détection de faibles différences pourrait être limitée par une taille d'échantillon très petite de 2 études. La puissance statistique semble adéquate dans les études (avec différences significatives).	
			Cohérence	Modérée	Deux des 4 études montrent la direction et l'amplitude de l'effet sur le taux de mortalité en faveur de la buprénorphine alors que les 2 autres études (jugées de moindre importance) supportent un effet similaire des 2 traitements.	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	L'impact clinique est positif voir nul. Le taux de mortalité lié aux intoxications observé avec la buprénorphine est plus faible ou au moins similaire à celui observé avec la méthadone.	
			Généralisabilité	Modérée	Études réalisées sur des populations mélangées d'hommes et de femmes en Europe et en Australie dans 4 établissements. Aucune étude nord-Américaine donc l'applicabilité dans le contexte québécois peut être limitée. L'étude rétrospective montrant un effet bénéfique de la buprénorphine a exclu les participants traités pour la douleur et ceux recevant une posologie faible de buprénorphine ou de méthadone. La durée du suivi est variable.	
Taux de mortalité selon la période	<u>Induction</u> Différence SS (RTI, RT et RR) en faveur de la buprénorphine (4 études de cohorte rétrospectives) Différence qualitative en faveur de la buprénorphine (1 étude de cohorte rétrospective)	N = 60 350 (5 études de cohorte)	Qualité méthodologique	Modéré	***Quantité d'études :*** 5 études ***Plan d'étude :*** Études de cohorte rétrospectives ***Risque de biais :*** Élevé, le manque de randomisation dans les devis utilisés et absence de critères de sélection des participants (n = 5). ***Précision :*** La puissance statistique semble adéquate (n = très élevé). Le rapport de taux de mortalité ou d'incidence ont été calculés dans 4 des 5 études.	Élevé
			Cohérence	Élevée	Direction similaire et amplitude variable selon les études. Cinq études montrent une plus faible mortalité avec la buprénorphine durant la période d'induction.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact est positif sur le taux de mortalité observé durant l'induction avec la buprénorphine qui est plus faible ou similaire à	

Question de recherche : Quelle est l'efficacité de la buprénorphine comparativement à la méthadone pour le traitement des personnes atteintes d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes (y compris en présence de douleur chronique non-cancéreuse concomitante) sur les paramètres suivants : 1) amélioration des signes cliniques et paracliniques; 2) amélioration de la qualité de vie; réduction des méfaits?

Population : Personnes avec un diagnostic de TLUO selon les critères du DSM-V

Intervention : Buprénorphine

Comparaison : Méthadone ou buprénorphine à une posologie différente

Efficacité

Paramètres de résultat	Efficacité de Buprénorphine VS Méthadone	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
					celui observé avec la méthadone.	
			Généralisabilité	Modérée	Études réalisées sur des populations mélangées d'hommes et de femmes en Australie et en Europe dans 5 établissements. Aucune étude nord-Américaine donc l'applicabilité dans le contexte québécois peut être limitée. Une étude rétrospective montrant un effet bénéfique de la buprénorphine a exclu les participants traités pour la douleur et ceux recevant une posologie faible de buprénorphine ou de méthadone. La durée du suivi et posologie sont variables.	
	<u>Maintenance</u> Aucune différence observée (3 études de cohorte rétrospectives) Différence SS (RTI, RT et RR) en faveur de la buprénorphine (2 cohorte rétrospectives)	N = 60 350 (5 études de cohorte)	Qualité méthodologique	Modérée	***Quantité d'études :*** 5 études ***Plan d'étude :*** Études de cohorte rétrospectives ***Risque de biais :*** Élevé, le manque de randomisation dans les devis utilisés et absence de critères de sélection des participants (n = 5). ***Précision :*** La puissance statistique semble adéquate (n = très élevé). Le rapport de taux de mortalité ou d'incidence a été calculé dans 4 des 5 études sans montrer de valeur p.	Modéré
			Cohérence	Modérée	Trois études sont cohérentes avec une similarité dans la direction et l'amplitude entre les 2 traitements. Deux autres études montrent un effet bénéfique avec la buprénorphine lorsque la mortalité résulte d'une intoxication co-diagnostiquée avec les drogues non opioïdes (Kelty et Hulse, 2017) ou lorsque la dose moyenne de méthadone est élevée et que la dose moyenne de buprénorphine est moins que 8 mg/jour (Hickman *et al.*, 2018).	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact est positif voir nul. Le taux de mortalité observé durant la maintenance avec la buprénorphine est similaire ou au moins plus faible à celui observé avec la méthadone.	
			Généralisabilité	Modérée	Études réalisées sur des populations mélangées d'hommes et de femmes en Australie et en Europe dans 5 établissements. Aucune étude nord-Américaine donc l'applicabilité dans le contexte québécois peut être limitée. L'étude rétrospective	

Question de recherche : Quelle est l'efficacité de la buprénorphine comparativement à la méthadone pour le traitement des personnes atteintes d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes (y compris en présence de douleur chronique non-cancéreuse concomitante) sur les paramètres suivants : 1) amélioration des signes cliniques et paracliniques; 2) amélioration de la qualité de vie; réduction des méfaits?

Population : Personnes avec un diagnostic de TLUO selon les critères du DSM-V

Intervention : Buprénorphine

Comparaison : Méthadone ou buprénorphine à une posologie différente

Efficacité

Paramètres de résultat	Efficacité de Buprénorphine VS Méthadone	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
					montrant un effet bénéfique de la buprénorphine a exclu les participants traités pour la douleur et ceux recevant une posologie faible de buprénorphine ou de méthadone. La durée du suivi et posologie sont variables.	

Tableau H-3 Appréciation de la preuve pour l'innocuité de la buprénorphine en comparaison avec la méthadone

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

Population : Personnes avec un diagnostic de TLUO selon les critères du DSM-V
Intervention : Buprénorphine
Comparaison : Méthadone

Innocuité

Paramètres de résultat	Efficacité de Buprénorphine VS Méthadone	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Effets indésirables						
Apparition d'effets indésirables (EI)	<u>Générale, grossesse et nouveau-né</u> Aucune différence SS à l'exception de certains symptômes (fatigue, crampes d'estomac, migraine, constipation, effet sédatif et envie de drogues) (9 ECRA et 4 études de cohorte prospectives) Différence SS de symptômes générales en faveur de la buprénorphine (1 étude de cohorte prospective) Différence SS de fréquence de constipation en faveur de la buprénorphine (1 étude de cohorte prospective) Aucune différence SS chez la femme enceinte (accouchement prématuré) et son nouveau-né (poids, grandeur, circonférence crâniale, score APGAR) (2 ECRA, 4 études de cohorte prospectives et 7 études de cohorte rétrospectives) Aucune différence SS entre buprénorphine-naloxone et méthadone	N = 1 583 (11 ECRA) N = 5 287 (19 études de cohorte incluant aussi la buprénorphine/naloxone) N = 212 (2 études de cohorte spécifique à la buprénorphine-naloxone chez femmes enceintes)	Qualité méthodologique	Modérée	***Quantité d'études :*** 30 études ***Plan d'étude :*** ECRA, études de cohorte prospectives et études de cohorte rétrospectives ***Risque de biais :*** modéré à élevé, le manque de randomisation, d'insu et de critères de sélection dans les devis utilisés (n = 21) et le faible nombre de participants dans 9 études augmentent le risque de biais. Les autres études ont un devis adéquat avec double insu (n = 9). ***Précision :*** Puissance statistique adéquate dans 21 des 30 études (n = élevé) et potentiellement adéquate dans 9 des 30 études (n = petit mais avec différence significative observées).	Élevé Faible pour la buprénorphine-naloxone chez la femme enceinte
			Cohérence	Élevé	Direction de l'effet similaire dans la majorité des études avec quelques exceptions. Trois études rapportent des différences de la taille du nouveau-né, 1 étude rapporte des différences dans la constipation et 1 étude rapporte des différences dans la condition générale, pour toutes ces études sans exclure les paramètres confondants. Direction de l'effet similaire dans les études avec buprénorphine/naloxone chez la femme enceinte.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact est positif voir nul. La buprénorphine a un effet similaire ou meilleur sur les effets indésirables observés chez les personnes traitées.	
			Généralisabilité	Élevé	Études réalisées sur des populations mélangées d'hommes et de femmes et de femmes enceintes en Australie, en Europe, aux USA, et en Iran dans au moins 65 établissements. L'applicabilité possible dans le contexte québécois. La durée du suivi et posologie sont variables.	

	chez la femme enceinte (accouchement prématuré) et son nouveau-né (poids, grandeur, circonférence crâniale, score APGAR) (2 études de cohorte rétrospectives) Différence SS en faveur de la buprénorphine chez la femme enceinte (accouchement prématuré) et son nouveau-né (poids, grandeur, circonférence crâniale, score APGAR) (1 ECRA, 1 étude de cohorte prospective et 2 études de cohorte rétrospectives)					
	<u>Taux du syndrome d'abstinence du nouveau-né</u> Différence SS du taux de SAN en faveur de la buprénorphine (1 étude de cohorte rétrospective) Aucune différence SS Du taux de SAN (1 étude de cohorte rétrospective) Aucune différence SS du besoin de traitement du SAN (2 ECRA, 2 études de cohorte prospectives et 1 étude de cohorte rétrospective) Différence SS du besoin de traitement du SAN en faveur de la buprénorphine chez le nouveau-né (2 études de cohorte prospectives et 2 études de cohorte rétrospectives) Différence SS du besoin de traitement du SAN en faveur de la buprénorphine-naloxone chez le nouveau-né (2 études de cohorte rétrospectives)	N = 205 (2 ECRA) N = 3 481 (9 études de cohorte) N = 212 (2 études de cohorte spécifique à la buprénorphine-naloxone chez femmes enceintes)	Qualité méthodologique	Modérée	***Quantité d'études :*** 13 études (Seulement 2 études concernant la buprénorphine /naloxone chez les femmes enceintes) ***Plan d'étude :*** ECRA, études de cohorte prospectives et études de cohorte rétrospectives. ***Risque de biais :*** modéré à élevé, le manque de randomisation et de critères de sélection dans les devis utilisés (n = 11) et le faible nombre de participants dans 4 études augmentent le risque de biais. Les autres études ont un devis adéquat avec double insu (n = 2). ***Précision :*** Puissance statistique adéquate dans 9 des 13 études (n = élevé) et potentiellement adéquate dans 4 des 13 études (n = petit mais avec différence significative observées).	Modéré Faible pour la buprénorphine-naloxone
			Cohérence	Faible Élevé (buprénorphine-naloxone	Direction de l'effet différent et amplitude différente dans les études. Sept études montrent des différences chez le nouveau-né et 6 études ne montrent aucune différence de SAN. Direction de l'effet similaire dans les études avec buprénorphine-naloxone chez la femme enceinte.	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré Élevé (buprénorphine-naloxone	L'impact est positif voir nul. La buprénorphine a un effet similaire ou meilleur sur la nécessité de traitement pour SAN chez les nouveau-nés. L'impact est positif. La buprénorphine diminue la nécessité de traitement pour SAN chez les nouveau-nés	

			Généralisabilité	Élevé	Études réalisées sur des populations de femmes enceintes et leur nouveau-né en Europe et aux USA dans au moins 18 établissements. L'applicabilité possible dans le contexte québécois. La posologie est variable.	
	<u>Durée d'hospitalisation du nouveau-né</u> Différence SS de la durée d'hospitalisation lié au SAN en faveur de la buprénorphine (2 ECRA, 1 étude de cohorte prospective et 1 études de cohorte rétrospectives) Différence SS de la durée d'hospitalisation lié au SAN en faveur de la buprénorphine (1 étude de cohorte rétrospective) Aucune différence SS de la durée d'hospitalisation lié au SAN (1 étude de cohorte rétrospective spécifique à la buprénorphine-naloxone)	N = 205 (2 ECRA) N = 413 (2 études de cohorte) N = 212 (2 études de cohorte spécifique à la buprénorphine-naloxone chez femmes enceintes)	Qualité méthodologique	Modérée	***Quantité d'études :*** 6 études (Seulement 2 études concernant la buprénorphine /naloxone chez les femmes enceintes) ***Plan d'étude :*** ECRA, études de cohorte prospectives et études de cohorte rétrospectives ***Risque de biais :*** modéré à élevé, le manque de randomisation, d'insu et de critères de sélection dans les devis utilisés (n = 21) et le faible nombre de participants dans 2 études augmentent le risque de biais. Deux études ont un devis adéquat avec double insu. ***Précision :*** Puissance statistique adéquate dans 4 des 6 études (n = élevé) et potentiellement adéquate dans 2 des 6 études (n = petit mais avec différence significative observées).	Élevé pour la buprénorphine Faible pour la buprénorphine-naloxone
			Cohérence	Élevé Faible (buprénorphine-naloxone)	Direction de l'effet similaire dans la majorité des études avec quelques. Direction de l'effet non cohérente entre les 2 études avec buprénorphine-naloxone. Effet similaire ou plus petit.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact est positif. La buprénorphine réduit la durée d'hospitalisation des nouveau-nés de mères traitées avec ce TAO.	
			Généralisabilité	Élevé	Études réalisées sur des populations de nouveau-né en Europe et aux USA dans au moins 18 établissements. L'applicabilité possible dans le contexte québécois. La posologie est variable.	

ANNEXE I

Évaluation des lecteurs externes

Tableau I-1 Commentaires des lecteurs externes et réponse de l'équipe projet

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Lecteur 1	
Qualité scientifique du rapport : 10/10	
1. Contenu général :	
1.1. Les rapports sont-ils faciles à lire? Les informations sont-elles bien présentées? **Oui** 1.2. Les résumés sont-ils accessibles pour un lecteur non spécialiste? Les résumés **oui. Tout le processus pour y arriver est plus difficile d'accès et sa validité plus difficile à apprécier pour un non spécialiste.** 1.3. La méthodologie est-elle robuste? **Oui** 1.4. Les éléments de réflexion sont-ils tous présents? **Les opinions de quelques usagers ont été recueillies, mais on ne peut considérer cela comme une consultation. Des représentants de groupes d'usagers comme Méthadâme ou AQPSUD n'ont pas été invités à faire partie du comité consultatif, ni du comité de suivi, ni des lecteurs externes. Ils n'ont pas pu contribuer pleinement aux travaux et faire valoir leurs revendications. Je me souviens d'une de leurs revendications qui se lisait comme suis : « Rien pour nous sans nous ».** **Il en est de même pour les autochtones, premières nations et inuits, qui n'ont pas pu faire valoir leurs opinions et revendications. Lors de la commission Laurent sur la protection de la jeunesse, leur principale revendication était justement de prendre en main de façon autonome, et selon leurs valeurs, les problèmes de leurs communautés. Leurs représentants n'ont pas été consultés pour l'élaboration du guide. Le guide clinique ne représente qu'une partie de la solution à la crise des opioïdes. Le reste doit venir des communautés concernées et de leurs leaders qui doivent disposer des moyens pour développer une plus grande autonomie au niveau des services de santé et une capacité d'agir sur le problème des opioïdes, au-delà des services cliniques, par des actions communautaires (éducation, chômage, protection de la jeunesse, pauvreté, préservation de la langue et de la culture, etc). Pour les autochtones vivant en milieu urbain, les services actuellement disponibles ne sont pas toujours vus comme culturellement sécuritaires et adaptés à leurs besoins. Il y a une quasi-**	**Les commentaires seront tenus en compte lors de prochains travaux. Aucune modification n'est nécessaire à la suite des commentaires de cette section.** Concernant l'offre ou l'organisation des services, de même que l'accompagnement psychosocial et la prévention, ces éléments relèvent davantage du MSSS, et de l'INSPQ pour les éléments de santé publique, et étaient exclus de ces travaux. Étant donné le mandat plus circonscrit, les usagers n'ont pas été inclus sur les différents comités constitués. Cependant, quelques usagers ont été consultés pour connaitre leurs préférences de traitement entre méthadone et buprénorphine (incluant 1 personne autochtone).

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
absence de professionnels et d'intervenants autochtones dans les programmes. Plusieurs nations avec chacune leur langue et leur bagage culturel cohabitent sur le territoire de Montréal ce qui constitue un défi additionnel pour l'organisation des services. **Les milieux de détention provinciaux du Québec auraient également dû faire l'objet d'une attention particulière étant donné notre retard historique à offrir des services adaptés à cette population, et de la même qualité et diversité que ceux offerts au reste de la population.** 1.5. L'analyse des données est-elle concise et pertinente? **Oui** 1.6. Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés? **Oui** 1.7. Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède? **Oui** 1.8. S'il y a lieu, les recommandations sont-elles applicables dans le contexte actuel québécois? **Le Québec est un mauvais élève en matière d'accessibilité au TAO et ne supporte pas la comparaison avec le reste du Canada, et la majorité des pays européens. Le taux d'accessibilité au TAO n'est que 31,8 % au Québec, ce qui est loin en deçà des attentes pour une société riche et développée, et disposant d'un régime public de santé. Le taux devrait plutôt se situer entre 60 et 80 %.** **J'ai l'impression que les services actuels de TAO du Québec sont déjà, en général, de bonne qualité. Le guide contribuera certainement à améliorer encore la qualité mais risque d'avoir peu d'impact sur le principal problème qui demeure l'accessibilité. En Montérégie, par exemple, il y a plusieurs mois d'attente pour accéder au TAO au point ou plusieurs patients.es se présentent dans les urgences du CHUM ou de HND. Il y aurait beaucoup à dire sur les retards du Québec qui ont persisté en dépit des crises qui se sont succédées ces trente dernières années : VIH, VHC, hausse des décès par intoxication. Mais le temps n'est pas à trouver des coupables mais plutôt à prendre des actions décisives pour rattraper rapidement ce retard.** **<u>L'accessibilité devrait à juste titre faire l'objet d'un comité de travail axé sur la recherche de mesures pouvant être mise en action maintenant avec les ressources disponibles.</u>** **L'usage d'opioïdes devrait avant tout être défini en terme de santé publique, de santé des populations, secondairement en terme clinique et encore plus secondairement en terme de réadaptation, et encore moins comme un problème de justice criminelle (qui accapare encore une bonne partie des ressources consacrées au problème).** **L'ensemble des éléments ayant un rôle dans l'accessibilité devraient être considérés : formation initiale et continue des professionnels de la santé; revoir les rôles respectifs des médecins, IPS, infirmières cliniciennes; mise au niveau des services des CRDs; contribution des GMF; contribution des hôpitaux**	

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
communautaires et de leurs services d'urgence; services aux autochtones; services aux personnes en situation de vulnérabilité sociale; diversification des approches, des molécules disponibles, des voies d'administration; développement du safe supply; soutien à l'innovation pour rejoindre et retenir les populations nécessitant des approches particulières; mise à niveau des services dans les prisons provinciales; décriminalisation de la possession. **L'accessibilité au TAO devrait se faire selon le principe qu'il n'y a pas de mauvaises portes : centre spécialisé, CRD, urgence hospitalière, médecin de famille, etc. La pire chose qui pourrait arriver serait que l'accessibilité se fasse par un guichet d'accès.** 1.9. Les références sont-elles complètes et d'actualité? **Oui**	
2. Contenu spécifique : *Vous êtes invité(e) à commenter plus en détail les sections du GUO pour lesquelles vous avez une expertise particulière.*	
Commentaire concernant l'amorce du traitement En ce qui concerne les critères pour débuter un TAO, je crois qu'il faut laisser tomber le critère de durée de 12 mois. L'incapacité de cesser, le passage à des voies d'administration plus risquées, la présence de comportement à risque, des antécédents de surdose, la présence de comorbidité, la dégradation de la situation sociale, la perte d'emploi, la perte de relation, l'atteinte des capacités parentales, l'épuisement des ressources financières devraient jouer un rôle important dans notre décision de prescrire un TAO. En fait considérer d'abord le bien-être et la sécurité du patient et de ses proches. Une demande pour réduire ou mieux gérer l'usage d'opioïdes, peu importe la durée de l'usage, devrait aussi être considérée comme recevable.	**Aucun changement effectué** Il est déjà précisé que le critère des 12 mois est laissé au jugement du médecin. Concernant les autres éléments, ils sont principalement présents dans les critères du DSM-5 (qui sont maintenant disponibles en annexe) et dans les éléments d'évaluation initiale.
Commentaire concernant les effets indésirables (EI) Au chapitre des effets indésirables, pour la méthadone, je parlerais d'hypogonadisme masculin et j'ajouterais le gain de poids à anomalie de l'appétit.	**Changements apportés dans le GUO** La baisse de libido a été ajouté à l'hypogonadisme et le gain de poids à l'anomalie de l'appétit dans les effets indésirables. L'aide-mémoire a aussi été ajusté.
Commentaire concernant les EI Conséquemment pour le suivi, j'ajouterais de peser régulièrement les patients sous méthadone, surtout en début de traitement afin de pouvoir agir précocement, et de questionner les hommes sur leur libido, fonction érectile, vigueur physique et endurance à l'exercice. Un dosage de testostérone devrait être proposé précocement en présence de ces symptômes. Plusieurs hommes n'en parleront pas spontanément et l'information doit être obtenue activement.	**Changements apportés dans le GUO dans les suivis** si la personne demeure incapable d'atteindre ses objectifs ou continue d'être inconfortable malgré le traitement ajusté de façon optimale, ou si les effets indésirables sont trop importants, il pourrait être pertinent de consulter un collègue expérimenté pour discuter des options à considérer;

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Commentaire concernant le cadre de traitement Il est peu fait mention du cadre de traitement et de la gestion de la médication et le lecteur est référé au document du Collège. Il faudrait peut-être ajouter que la rétention en traitement est un de nos objectifs principaux, de même que la réduction des méfaits. Le cadre est là pour assurer la sécurité du patient et de ses proches. Un cadre indûment rigide ou perçu comme punitif est plus nuisible qu'aidant.	**Changement apporté dans les généralités du GUO** Offrir un traitement selon une approche de réduction des méfaits consiste à atténuer les conséquences négatives liées à l'usage d'opioïdes plutôt qu'à éliminer le comportement à tout prix, afin de maximiser la rétention en traitement
Commentaire concernant la surmortalité Certains patients arrivent au TAO à un âge plus avancé, avec un TUO développé dans un contexte de traitement de la douleur. Ils ont plus souvent des comorbidités médicales chroniques. Or une surmortalité a été signalée, vers 2010, concernant les patients traités avec méthadone pour la douleur (deux articles joints). Un avertissement devrait être intégré au guide à cet effet. **Vital Signs: Risk for Overdose from Methadone Used for Pain Relief** : La méthadone reste un médicament qui contribue de manière disproportionnée au nombre excessif de surdoses d'analgésiques opioïdes et aux coûts médicaux et sociétaux associés. **Implications pour la pratique de la santé publique :** Les fournisseurs de soins de santé qui choisissent de prescrire de la méthadone devraient avoir une expérience substantielle de son utilisation et suivre des lignes directrices consensuelles pour la prescription appropriée d'opioïdes. Les prestataires ne devraient utiliser la méthadone comme analgésique que pour les conditions où les bienfaits l'emportent sur les risques pour les patients et la société. La méthadone et les autres opioïdes à libération prolongée ne doivent pas être utilisés pour les douleurs légères, les douleurs aiguës, les douleurs paroxystiques ou au besoin de base. Pour la douleur chronique non cancéreuse, la méthadone ne doit pas être considérée comme un médicament de premier choix par les prescripteurs ou les assureurs. **Methadone Deaths: Risk Factors in Pain and Addicted Populations** : que l'utilisation sûre de la méthadone nécessite une appréciation de sa pharmacologie ainsi que des facteurs médicaux, psychiatriques et comportementaux individuels qui peuvent influer sur l'utilisation ou la réponse à la méthadone. L'identification précoce des facteurs de risque, la titration prudente de la dose et la vigilance face aux interactions médicamenteuses indésirables peuvent réduire la mortalité associée à la méthadone dans les populations de TEM et de douleur.	**Aucun changement effectué** Le traitement de la douleur n'est pas le sujet du GUO et fait partie des cas particuliers pour lesquels le clinicien non expérimenté est invité à consulter un collègue expérimenté. De plus, concernant les interactions médicamenteuses, le GUO mentionne les nombreuses interactions médicamenteuses et le risque de prolongation de l'intervalle QT avec la méthadone. Le risque plus élevé de mortalité est aussi précisé dans l'aide-mémoire.
Commentaire concernant le rôle du pharmacien Le rôle du pharmacien n'est pas abordé dans le guide, et pourtant c'est le professionnel qui a le plus de contact avec le patient.	**Aucun changement effectué** Les activités professionnelles relatives à la surveillance et au suivi du TAO (y compris le rôle du pharmacien) est abordé en détail dans les lignes directrices du CMQ-OIIQ-OPQ. Il a donc été décidé d'y référer pour limiter la redondance et le risque d'incohérence.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Commentaire concernant le rôle du pharmacien La définition de l'échec du traitement n'est pas très claire et c'est justement ce qui devrait nous guider dans le changement de molécule et d'approche. Certains des éléments suivants pourraient nous guider : inobservance, effets indésirables, incapacité d'atteindre un niveau de confort, craving persistant, incapacité de réduire ou cesser la consommation selon les objectifs que le patient s'est fixés, persistance de comportements à risque, troubles de comportement, menaces, violence, etc. En cas d'échec, un collègue plus expérimenté peut être consulté et plusieurs voies devraient s'offrir dont le TAO par voie IV. En Suisse, 8 % des patients en TAO sont traité avec médication IV. Normalement, on devrait en avoir quelques centaines au Québec.	**Changement apporté dans les suivis du GUO** On doit évaluer à chaque visite la condition de la personne dans son ensemble et vérifier comment elle se sent : • ……; • si la personne demeure incapable d'atteindre ses objectifs ou continue d'être inconfortable malgré le traitement ajusté de façon optimale, ou si les effets indésirables sont trop importants, il pourrait être pertinent de consulter un collègue expérimenté **pour discuter des options à considérer** Il faut noter que le GUO adresse le TAO oral seulement et vise la première ligne
Commentaire concernant la discussion initiale avec le patient Si la méthadone est choisie, la question du safe supply pourrait surgir que ce soit pour la période du dosage, ou comme mesure de gestion de la consommation. Une certaine guidance devrait figurer dans le guide à cet effet.	**Aucun changement effectué** Cet élément d'aspect légal relève des lignes directrices CMQ-OIIQ-OPQ Le GUO avait pour objectif l'usage optimal du TAO oral seulement et vise la première ligne qui traite les cas les plus généraux. Le « safe supply » relève de cas particuliers qui ne peuvent être adressés clairement dans un GUO.
Commentaire concernant la discussion initiale avec le patient Une autre question en début de traitement concerne le support des proches. Il arrive que les proches considèrent que la médication devrait être cessée pour que le patient soit considéré « guéri », et qu'ils fassent des pressions pour un sevrage prématuré de la médication, ce qui est souvent désastreux.	**Changement apporté dans l'Aide-mémoire** Les études scientifiques démontrent que les personnes qui utilisent des traitements par agonistes opioïdes avec la buprénorphine-naloxone ou la méthadone pour traiter un TUO augmentent leurs chances de réussite et diminuent leurs risques de morbidité et de mortalité. Ces traitements agissent de manière à empêcher le syndrome de sevrage, à diminuer la forte envie de consommer et à réduire les effets des opioïdes. **Cette information devrait être transmise tant à l'usager qu'à ses proches, qui peuvent croire que seul le sevrage complet des opioïdes est un gage de réussite.**
Commentaire concernant la stigmatisation Il ne faut pas se cacher que la méthadone est aussi stigmatisée que l'héroïne par certaines personnes. La confidentialité est un point très sensible pour les patients.	**Changement apporté dans l'Aide-mémoire** **Comme il est recommandé que le TAO soit à long terme, il est important de rassurer la personne afin qu'elle sache qu'elle sera accompagnée par l'équipe soignante tout au long de son parcours.** Établir une relation de confiance est essentiel pour le succès de cette démarche.
Commentaire concernant la responsabilité légale Nous restons avec la responsabilité légale de déclarer l'abus ou la négligence d'enfants.	**Aucun changement effectué** Cet élément relève des ordres professionnels dans les aspects légaux et déontologiques.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Commentaire concernant la conduite de véhicule Il n'y a pas de guidance sur la conduite de véhicule et sur les emplois et activités à risque.	**Aucun changement effectué** Dans les lignes directrices CMQ-OIIQ-OPQ l'anamnèse comprend de questionner la consommation lors de situations à risque (ex. : conduite d'un véhicule automobile). Les membres du comité consultatif considèrent qu'il relève des cliniciens de connaitre ces lignes directrices.
Je voudrais souligner la grande qualité scientifique des documents qui m'ont été transmis.	
3. Transfert des connaissances : *Vos réponses serviront à développer notre stratégie de transfert des connaissances suite à la publication du rapport.*	
3.1 Quels groupes spécifiques, parmi les cliniciens, professionnels de la santé, décideurs, ou la population en général, pourraient bénéficier des informations contenues dans ce rapport? **Les cliniciens et professionnels de la santé offrant des services en clinique spécialisée en toxicomanie, mais aussi en première ligne dans les GMF, en salle d'urgence.** **Les services de psychiatrie communautaire gagneraient à mieux détecter les troubles d'usage de substances, à implanter le protocole pour faire une première évaluation et à utiliser les corridors de services vers les CRD et les cliniques spécialisées.** **Plusieurs GMF (ex HMR, CLSC Hochelaga-Maisonneuve, Hôpital de Verdun) comptent dans leurs personnels des cliniciens et médecins experts en toxicomanie et constituent des modèles d'organisation qui devraient inspirer les communautés qui en sont dépourvues.** **Si les décideurs ne sont pas convaincus de la pertinence d'implanter le protocole dans leur milieu, ce pourrait constituer un obstacle insurmontable. Certains décideurs convaincus pourraient exercer un leadership auprès de leurs pairs. Il y a évidemment des décideurs de différents niveaux allant du terrain au ministère. Elles/ils tiennent les cordons de la bourse et déterminent les priorités de leurs équipes.** **Rien ne s'oppose à ce que le protocole et les documents ne soient rendus disponibles non seulement pour les professionnels mais aussi pour la population en général. Les médias et le public doivent être en mesure de jeter un regard critique sur la performance du réseau de la santé et avoir accès aux documents pour le faire. Les soins aux personnes avec troubles d'usage de substances restent un parent pauvre dans le réseau et il y a encore beaucoup de travail à faire pour tout mettre au niveau et aussi pour soutenir l'innovation.**	**Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.**
3.2 Quels congrès, conférences, symposiums ou autres lieux d'échange spécifiques vous semblent appropriés pour partager les résultats du rapport que vous avez révisé? **La communauté de pratique en médecine des toxicomanies. La journée**	**Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.**

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
annuelle de formation de la communauté. Les canaux habituels de l'INESSS. Un numéro spécial du Médecin du Québec.	
Lecteur 2	
Qualité scientifique du rapport : 10/10	
1. Contenu général :	
1.1. Le rapport est-il facile à lire? Les informations sont-elles bien présentées? **Oui** 1.2. Le résumé est-il accessible pour un lecteur non spécialiste? **Oui** 1.3. La méthodologie est-elle robuste? **Oui** 1.4. Les éléments de réflexion sont-ils tous présents? **Presque. Pour le clinicien qui commence à utiliser des TAO, des questions demeurent non répondues. J'y reviendrai plus loin.** 1.5. L'analyse des données est-elle concise et pertinente? **Oui. Très concis. J'ai pris plus de plaisir à lire les « Rapport en soutien » et « État des connaissances » qu'à lire le guide proprement dit, ou son « aide-mémoire ». Le GUO a quelque chose de concis qui est bien, mais qui lui retire son essence. Un modèle tel les guides de pratique du CANMAT (maladie affective du CPA) ou celui de l'équipe de Martin Katzman (2014 en troubles anxieux et apparentés) où tout est intégré en un seul document, avec des tableaux résumés clairs qui demeurent utilisés en références par la suite eut été plus convivial que… trois, ou quatre documents distincts. En fait, après lecture, il n'est toujours pas clair pour moi quel est le « Guide » ou GUO.** 1.6. Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés? **Oui C'est clair. Les tableaux sont précieux. Le recours à 5 documents (avec les annexes) est toutefois peu pratique.** 1.7. Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède? **Oui** 1.8. S'il y a lieu, les recommandations sont-elles applicables dans le contexte actuel québécois? **Oui clairement. Elles normalisent la pratique actuelle de la majorité des cliniciens pratiquant en TUO.** 1.9. Les références sont-elles complètes et d'actualité? **Oui**	**Aucune modification n'est nécessaire à la suite des commentaires de cette section.**
2. Contenu spécifique : *Vous êtes invité(e) à commenter plus en détail les sections du GUO pour lesquelles vous avez une expertise particulière.*	

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Le document le plus pertinent pour le clinicien est selon moi le « Rapport en soutien au guide d'usage optimal » et c'est ce document qui devrait constituer le « Guide ». Mes commentaires pourraient être à votre demande situés dans le (les) texte(s), mais pour cela, j'aurais besoin d'une extension de mon délai de livraison. Pour la forme, le recours à 5 documents est étourdissant. Le GUO devrait avoir pour titre GUO. Ici, le GUO (ou ce que j'ai pris pour le GUO) n'a pas ce nom, ressemble à un simple résumé des recommandations, alors que les autres documents qui ont en leurs titres les « Guides et normes » sont proposés comme « rapport en soutien », « revue systématique » ou « annexes ». Comme clinicien, je me questionnerais : je commence par lire quoi? Les annexes de 200 pages sont clairement rébarbatives, alors que le GUO de 6 pages apparaît un peu simplet. L'essence pour le clinicien se trouve dans le « rapport en soutien » et le clinicien habitué aux TAO prendra plaisir à lire la revue systématique.	**La présentation des GUO est standardisée à l'INESSS et se doit de présenter, dans un maximum de 6 pages, l'information jugée la plus pertinente pour favoriser un usage optimal des médicaments. Le terme « guide » est mentionné en début de document dans l'encadré gris, alors que la mention « Rapport en soutien au guide d'usage optimal » est ajoutée au titre du rapport complet qui contient toutes les explications sur le choix du contenu du GUO. Le document d'annexes est fourni à titre informatif et dans un souci de transparence du processus de sélection et d'analyse suivi dans le cadre du projet. Le commentaire sera transmis à l'équipe d'édition pour réflexion pour le prochain gabarit**.
Commentaire concernant le nombre de patient et la durée des études dans la RS De façon générale, il s'agit d'un très beau travail. La méthodologie est exposée clairement, avec méthode d'évaluation du niveau de preuve. La revue systématique est très rigoureuse, bien qu'elle aurait gagné un peu plus de pertinence clinique (et m'aurait convaincu davantage en ses conclusions de niveaux de preuve) si on avait rapporté, en plus du nombre d'études affirmant ceci ou cela, le nombre de patient que ces études représentent sur l'ensemble (qui, lui, est rapporté, avec précision des études RCT vs cohortes). Ça n'impliquerait qu'un simple petit ajout en parenthèse dans l'analyse de données de la revue systématique pour sustenter mes besoins obsessionnels et me permettre de mesurer le poids des résultats. Même chose pour la durée des études qui est tellement variable mais dont on a pas idée si elle influence les résultats contradictoires. Toutefois, l'explication des résultats divergents en lien avec les doses comparées (buprenorphine vs méthadone) vient confirmer notre expérience clinique et les résultats de la revue sont confortant.	**Changement apporté à la RS** Le nombre de patients pour chaque preuve scientifique a été ajouté dans toute la section de résultats.
Commentaire concernant les surdoses dans la RS Dans le résumé de la revue systématique, dans l'introduction, en dernière ligne du premier paragraphe, il me semble que la phrase passe à côté du principal en ne mentionnant pas le risque de surdose. (La buprénorphine est quant à elle un agoniste partiel des opioïdes qui produit un effet plateau qui diminuerait les risques (ici, j'ajouterais de surdose) d'effets indésirables (p.ex. arythmie cardiaque) et les symptômes de sevrage lors de l'arrêt du traitement).	**Changement apporté à la RS** Le terme « de surdose » a été ajouté dans les énoncés.
Commentaire concernant les écarts de doses dans la RS Dans la revue systématique, des écarts de doses différents sont utilisés dans l'analyse de chacun des paramètres de résultats analysés (soit 2 vs 3 paliers de buprénorphine), sans que la raison de cette différence ne soit expliquée. On n'en comprend qu'il y avait davantage de données pour autoriser 3 paliers en certains paramètres de résultats, mais je ne devrais pas le déduire. J'aurais aimé qu'on l'indique.	**Changement apporté à la RS** La clarification ci-dessous a été ajoutée dans le paragraphe de la description des études qui précède les paramètres de résultats. « Les protocoles expérimentaux des études retenues étaient hétérogènes ce qui a mené à l'analyse des paramètres de résultats selon deux ou trois paliers de doses de buprénorphine lorsque les résultats avaient la même

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
	direction et pouvaient être regroupés ».
Commentaire concernant les écarts de doses dans la RS Toujours dans la revue systématique, vous offrez à quelques reprises une nuance entre « aucune différence statistiquement significative » et « des résultats similaires entre les deux groupes » dans la même phrase. Encore une fois, je dois déduire (et je n'aime pas ça car ça enlève de la rigueur au document que je lis) qu'on a mis en commun les résultats RCT (comparables statistiquement) et les études de cohorte (pas toujours compatible à une analyse statistique), mais n'est-ce pas là comparer des pommes avec des bananes? Une clarification serait ici appréciée.	**Changement apporté à la RS** Afin d'améliorer la compréhension du texte lorsque les valeurs statistiques ne pouvaient être calculées, la clarification ci-dessous a été ajoutée systématiquement à la suite des termes suivants « des résultats similaires entre les deux groupes » Ajout suivant : « qui ne présentait pas de comparaison statistique » ou « qui ne présentaient pas de comparaison statistique »
Commentaire concernant la section grossesse dans la RS Toujours dans la revue systématique, en la section grossesse, le mode d'administration de la buprénorphine n'est pratiquement jamais précisé. Cela aura un impact sur le GUO par la suite, qui ne le précise pas davantage, de même que sur le rapport en soutien. Tous les cliniciens vont s'entendre sur le fait qu'il faut éviter un sevrage opioïde chez la femme enceinte et qu'un TAO se doit d'être accessible et maintenu. Tous croient sécuritaire la buprénorphine et la méthadone en TAO pendant la grossesse. Mais qu'en est-il de la naloxone contenue dans la Suboxone? Il n'y a pas si longtemps, devant une patiente avec désir de grossesse sous TAO Suboxone, on me conseillait au CRAN de demander à Santé Canada une demande d'accès spécial à la buprénorphine sans naloxone pour poursuivre le TAO pendant sa grossesse, en raison de la pauvreté des données concernant la naloxone pendant la grossesse. Alors que la réalité clinique nous dirige rapidement de la Suboxone à la Probuphine et au Sublocade, qu'en est-il de ces modes d'administration de la buprénorphine pendant la grossesse? Vous n'en faîtes pas mention. Pourtant, alors que la monographie est plutôt rassurante pour les implants de Probuphine, alors que le fardeau de la balance décisionnelle repose sur le clinicien avec la Suboxone et la Sublocade, une préoccupation demeure pour cette dernière, partagée par la communauté de pratique en dépendance, quant aux effets tératogènes du NMP (N-méthyl-pyrrolidone) contenu comme solvant dans le gel de la buprénorphine injectable sous-cutané.	**Changements apportés à la RS** 1-La comparaison des modes d'administration de la buprénorphine n'était pas un critère d'inclusion pour l'analyse des résultats dans cet état des connaissances. Aucune action requise pour ce premier commentaire. Cependant, le mode d'administration sublinguale de la buprénorphine avait quand même été spécifié dans le paragraphe décrivant les études. 2-Le résumé, les résultats, la discussion et la conclusion ont été clarifiés pour faire ressortir les preuves scientifiques provenant des 2 études effectuées chez la femme enceinte traitée par la buprénorphine-naloxone (suboxone) de celles de la buprénorphine seule. 3-Des constats sur l'effet de la buprénorphine-naloxone (suboxone) chez la femme enceinte et chez les nouveau-nés exposés in-utero comparativement à l'effet de la méthadone ont été également ajoutés dans la section d'innocuité. **Changement apporté au GUO** Dans les principes de traitement, l'énoncé est modifié et une note de bas de page ajoutée : Durant la grossesse, il vaut mieux éviter les changements de TAO pour préserver la stabilité clinique en raison du risque d'épisodes de sevrage associé[2]. 2-Le passage à une monothérapie de buprénorphine n'est pas nécessaire pendant la grossesse pour les femmes qui reçoivent la buprénorphine-naloxone. Certaines femmes enceintes pourraient toutefois souhaiter recevoir la monothérapie après avoir été informées des risques et bénéfices de chacune des options.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Commentaire concernant la condition chronique du TUO dans l'introduction du rapport en soutien De la même façon, dans le rapport en soutien, en introduction, dans la mise en contexte, il m'a été agaçant d'y lire la dernière phrase du dernier paragraphe (Par ailleurs, plusieurs considèrent le TUO au même titre qu'une condition chronique). C'est surprenant comme affirmation. Je croyais que, depuis la définition de l'assuétude (addiction) de l'ASAM en 2011, il était accepté par la communauté médicale que le trouble lié à l'usage est une maladie chronique (ou « a treatable, chronic medical disease involving complex interactions among brain circuits, genetics, the evironment, and an individual's life experiences »). Je crois qu'on peut affirmer en 2020 que le TUO EST une maladie chronique. Le TUO n'est pas considéré par certains telle une condition chronique.	**Changement apporté dans le rapport en soutien :** La phrase de l'introduction a été modifiée : Par ailleurs, le TUO est maintenant reconnu en tant que maladie chronique.
Commentaire concernant le refus de subir des tests ou une évaluation des comorbidités qui ne doit pas être perçu définitif dans le GUO J'apprécie la précision que le refus des tests de dépistages, ITSS, Bhcg, tests urinaires, et même refus de l'exploration des comorbidités somatiques et mentales, en plus du refus de toute intervention psychosociale, soit clairement situé comme ne devant pas limiter l'accès à un TAO. Le GUO semble toutefois suggérer un modèle médical linéaire (anamnèse, investigation, diagnostic, traitement) et une trame chronologique en découlant, mais il me semble nécessaire de rappeler que la motivation au changement est dynamique et fluctue dans le temps, en fonction de la qualité de l'interaction de l'individu utilisateur avec sa substance, son mode d'utilisation, environnement, son (ses) thérapeutes, ses proches, son corps, etc. En conséquence, <u>le GUO devrait souligner que, bien que le refus d'une investigation ou d'une intervention psycho-sociale ne doit pas limiter l'accès ou la perpétuation d'un TAO, ce refus au moment de l'introduction du TAO ne doit pas être perçu définitif ou catégorique.</u> Les différents tests de dépistages des comorbidités, de grossesse, et les différentes interventions psychosociales se doivent d'être offerts à répétition pour toute la durée de l'intervention thérapeutique, tant que des conduites à risque de contracter ces complications/comorbidités/grossesse sont présentes et tant que des cibles d'intervention psychosociales sont identifiées par le clinicien (ou groupe de cliniciens) impliqués.	**Changement apporté au GUO** Précision dans les analyses : Le test urinaire est un outil clinique qui peut être utile comme complément à l'anamnèse, lors de l'évaluation initiale **et en cours de suivi** pour objectiver la consommation d'opioïdes, et qui facilite la discussion. Il peut aussi être envisagé pour compléter le tableau clinique dans le cadre du suivi. Se référer aux Lignes directrices du CMQ-OIIQ-OPQ pour plus de détails. **Dans les suivis apparait déjà** • un suivi psychosocial devrait être offert, lorsque cela est applicable; • les mesures suivantes devraient être offertes, lorsqu'elles sont applicables, sans rendre le tout obligatoire pour la continuité du TAO : prise en charge des comorbidités…
Commentaire concernant le microdosage dans le rapport en soutien En ce qui a trait au microdosage, celui-ci est mentionné de façon fort pertinente malgré la pauvreté des données cliniques en soutien. Je vous en félicite. J'aurais toutefois eu tendance à souligner sa pertinence particulière lors de la transition de la méthadone à la buprénorphine, dans la section adressant cette transition. J'en aurais fait mention au point 2.4.6 du rapport en soutien.	Changement apporté dans le rapport en soutien Une phrase a été ajoutée en début de page 54 : ….. recommande que la transition de la méthadone vers la buprénorphine-naloxone soit gérée uniquement par des médecins expérimentés [Farmer *et*

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
	al., 2015]. **La méthode de microdosage mentionné à la section 2.4.4.4 pourrait aussi être utilisée pour faciliter cette transition.**
Commentaire concernant les doses non-supervisées dans le rapport en soutien En ce qui concerne les doses non supervisées, je note également quelques imprécisions, qui m'apparaissent directement reprises du guide d'utilisation de nos organisations régulatrices (CMQ-OPQ-OIIQ). En page 36 du rapport en soutien, au dernier paragraphe, vous indiquez « De plus, un autre élément pouvant influencer le choix de la molécule, est le fait que la buprénorphine-naloxone peut être fournie à la personne en doses non supervisées plus rapidement et pour une durée de traitement plus longue que pour la méthadone en raison de son profil de sécurité et de son faible potentiel de détournement dû à la présence de la naloxone dans sa formulation. Pour certaines personnes, les doses non supervisées de buprénorphine-naloxone peuvent être prises dès la période d'induction et être servies pour une durée allant jusqu'à un mois, si la situation est jugée sécuritaire par le prescripteur ». J'avais le même malaise en lisant le document du CMQ-OPQ-OIIQ en avril dernier. Écrire que la buprénorphine-naloxone **PEUT** être fournie à la personne en doses non supervisées plus rapidement n'est pas juste. Je pourrais écrire le contraire (la méthadone peut être fournie à la personne en doses non supervisées plus rapidement et pour une durée de traitement plus longue que pour la buprénorphine, lorsque les circonstances cliniques ou liées à l'accès au traitement l'exigent) et être tout aussi véridique. Il est mentionné dans le guide CMQ-OPQ-OIIQ qu'on doit adapter l'accès aux prises non supervisées en fonction des éléments cliniques individuels du patient. En fait, la seule régulation qui limite l'accès est la loi fédérale limitant un service de drogue contrôlée à 30 jours au maximum. Il y a un historique d'accès progressif différents aux prises supervisées selon le TAO prescrit (méthadone ou buprénorphine), mais il n'y a plus aucune régulation actuelle nuançant l'accès aux prises non supervisées selon le TAO utilisé. On se rabat donc uniquement sur les enjeux cliniques, de sécurité, de fiabilité et liés à l'accès à la pharmacie communautaire. La formulation de la phrase dans le texte laisse planer autre chose que ces éléments cliniques, alors qu'une historique restrictive était présente pour la méthadone. Un peu plus de clarté (tant au sein du document des CMQ-OPQ-OIIQ que du GUO de l'INESSS) aurait été apprécié. Vous répétez d'ailleurs cette plus ou moins juste affirmation en page 71 du rapport en soutient.	Changement apporté dans le rapport en soutien **Une phrase a été ajoutée** en début de page 37 et 72 : Un autre élément pouvant influencer le choix de la molécule est le fait que la buprénorphine-naloxone **pourrait** être fournie à la personne en doses non supervisées plus rapidement et pour une durée de traitement plus longue que pour la méthadone en raison de son profil de sécurité et de son faible potentiel de détournement dû à la présence de la naloxone dans sa formulation. Pour certaines personnes, les doses non supervisées de buprénorphine-naloxone peuvent être prises dès la période d'induction et être servies pour une durée allant jusqu'à un mois, si la situation est jugée sécuritaire par le prescripteur. **Par ailleurs, tant pour la buprénorphine-naloxone que pour la méthadone**, **l'obtention de doses non supervisées repose sur la capacité du patient à gérer sa médication, c'est-à-dire la stabilité qu'il démontre dans son fonctionnement et dans l'atteinte de certains objectifs poursuivis** [CMQ-OIIQ-OPQ, 2020].
Commentaire concernant l'amorce de la buprénorphine-naloxone dans le rapport en soutien L'utilisation du COWS est justement mise de l'avant. En page 48 du rapport en soutien, il pourrait être fait allusion un peu plus clairement aux patients porteurs d'un TUO qui ont déjà traversé un sevrage (par exemple, amené pour évaluation médicale après ou pendant un séjour carcéral, une hospitalisation aux soins intensifs, ou par simple sevrage cold turkey engendré par des événements ou choix de vie). Ces patients n'auront jamais un COWS supérieur à 5 mais conservent une indication à un TAO. Nous débuterons alors avec une	**Précision apportée au rapport en soutien** … Il a aussi été mentionné dans le cadre des travaux que c'est le cas notamment des personnes atteintes d'un TUO qui ont déjà traversé un sevrage (par exemple, amené pour une évaluation médicale après ou pendant un séjour carcéral, une hospitalisation aux soins intensifs, ou par simple sevrage sans TAO engendré par certains événements ou choix de vie). Ces personnes qui n'atteignent jamais un COWS supérieur à 5, mais qui conservent une indication à un TAO, pourront être amorcées avec une

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
dose de 2 mg et considérerons l'appétence (vous dites envie impérieuse de consommer, ou craving) vers la substance tel notre principale cible d'intervention. Une autre procédure d'induction que vous ne mentionnez pas, toujours en page 48 du rapport en soutien, est l'induction à domicile, après une première évaluation médicale, assistée par l'infirmière du CRD à l'aide du COWS. Nous avons recours à cette approche hybride au Bas-St-Laurent où notre territoire est vaste et le nombre de prescripteur petit.	dose de 2 mg de buprénorphine-naloxone, en considérant par la suite l'envie impérieuse de consommer, ou « craving », comme principale cible d'intervention. Une autre procédure utilisée dans certains milieux québécois consiste en une induction à domicile assistée par l'infirmière d'un CRD à l'aide du COWS et effectuée à la suite d'une première évaluation médicale.
Commentaire concernant le terme « sniffer » dans le GUO et le rapport en soutien À quelques reprises dans le GUO, de même que dans le rapport en soutien, vous utilisez le verbe « sniffer », avec ou sans guillemets. Ce verbe est un anglicisme tiré de l'argot lié à la consommation. Il n'a assurément pas sa place en un GUO, avec ou sans guillemets. Je suis convaincu que vous saurez trouver une alternative française. Je crois que « priser » serait juste, tout comme « absorber par voie intra nasale ».	**Changement apporté au GUO et dans le rapport en soutient** Le terme « sniffer » a été remplacé par « prendre par voie intra nasale ».
Commentaire concernant l'usage de drogue intraveineuses dans le GUO et le rapport en soutien Certains questionnements cliniques demeurent non adressés par le GUO. Qu'est-ce que je fais, comme clinicien, avec l'utilisation illicite d'opioïdes par voie intraveineuse de mon patient, alors que j'initie un TAO? Tous les cliniciens se posent cette question, pour y répondre de façon différente, sans guidance pour le moment autre que celle de son entourage. Les plus vieux cliniciens auront connu une époque où toute utilisation d'opioïdes autre que le TAO était proscrit. Les plus jeunes parleront spontanément d'approvisionnement davantage sécuritaire (saffer supply). Malgré la pauvreté des données probantes, la crise des opioïdes amorcée en 2014, présente au Québec davantage depuis 2018, vient accroitre la pertinence de ce questionnement. Elle augmente également le malaise que porte le clinicien prescripteur de TAO devant une position catégorique de refus de prescrire tout autre opioïde à son patient qu'il sait utilisateur de drogues injectables. Vous abordez de façon ouverte l'idée d'autoriser un TAO à la méthadone pour un patient qui souhaite poursuivre une utilisation de drogue injectable, mais est-il éthique de lui donner accès à cette drogue qu'il s'injectera? Ou dit autrement, est-il encore éthique de ne PAS prescrire d'hydromorphone à un patient qui souhaite un TAO de méthadone et qui poursuit une utilisation d'opioïdes injectables, sachant les risques liés à la contamination des substances non pharmaceutiques obtenues sur le marché noir? Notre guide de pratique CMQ-OPQ-OIIQ n'aborde pas la question. Il y a une occasion, en un GUO, de l'aborder de manière à souligner les principes généraux de pratique (réduction des méfaits, approvisionnement davantage sécuritaire, balance décisionnelle des risques vs bénéfices, partenariat avec le patient, évolution de la relation en un processus motivationnel, etc.) tout en respectant (en le soulignant) l'absence de données probantes.	**Aucun changement effectué** Le rapport souligne que : *Enfin, d'autres options de traitement, notamment l'hydromorphone en combinaison avec la méthadone, sont également abordées dans un guide publié par l'Institut universitaire en dépendance (IUD) [IUD, 2020b] qui vise à mettre en place des mesures exceptionnelles répondant au contexte actuel de la pandémie de COVID-19 pour s'assurer que les personnes utilisatrices de substances psychoactives continuent d'avoir accès à un traitement en observant, dans la mesure du possible, la distanciation physique et l'auto-isolement dans le but de prévenir la propagation du virus [IUD, 2020b]. Étant donné le contexte exceptionnel de la pandémie, l'absence d'homologation de l'hydromorphone par Santé Canada pour le traitement du TUO et l'absence de recommandation sur l'usage de l'hydromorphone dans les autres GPC retenus, l'hydromorphone n'a pas été incluse dans le GUO.* **De plus, étant donné le contexte particulier de ces recommandations en temps de COVID, l'absence de recommandation sur le sujet dans d'autres documents utilisés et la complexité de ces situations qui devraient être adressées à un collègue expérimenté, aucune modification n'a été effectuée.**

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Commentaire concernant les autres voies d'administration de la buprénorphine durant la grossesse. La mention de la morphine à longue action (Kadian[MD]), utilisée en réalité clinique, mais non indiquée en cette utilisation par Santé Canada était nécessaire. Ne pas la nommer serait une omission malheureuse. De la même façon, il me semble quelque peu regrettable le peu de mention des différentes voies d'administration de la buprénorphine (tel que je le mentionnais plus tôt dans les commentaires, particulièrement en lien avec la grossesse et la pseudo sécurité de la buprénorphine) soit Suboxone/Sublocade/Probuphine.	**Changement apporté au GUO** Dans les principes de traitement, l'énoncé est modifié et une note de bas de page ajoutée : Durant la grossesse, il vaut mieux éviter les changements de TAO pour préserver la stabilité clinique en raison du risque d'épisodes de sevrage associé[2]. 2-Le passage à une monothérapie de buprénorphine n'est pas nécessaire pendant la grossesse pour les femmes qui reçoivent la buprénorphine-naloxone. Certaines femmes enceintes pourraient toutefois souhaiter recevoir la monothérapie après avoir été informées des risques et bénéfices de chacune des options.
Commentaire concernant l'approvisionnement en hydromorphe J'apprécierais énormément qu'une mention soit apportée dans le GUO pour valider un tant soit peu la pratique hybride d'approvisionnement davantage sécuritaire en hydromorphone, quitte à faire référence au Guide clinique « La pharmacothérapie de remplacement des substances psychoactives en contexte de la COVID-19 au Québec ». Il y eut une brève mention à cet égard, mais un peu plus serait apprécié.	**Aucun changement effectué** Le rapport souligne que : *Enfin, d'autres options de traitement, notamment l'hydromorphone en combinaison avec la méthadone, sont également abordées dans un guide publié par l'Institut universitaire en dépendance (IUD) [IUD, 2020b] qui vise à mettre en place des mesures exceptionnelles répondant au contexte actuel de la pandémie de COVID-19 pour s'assurer que les personnes utilisatrices de substances psychoactives continuent d'avoir accès à un traitement en observant, dans la mesure du possible, la distanciation physique et l'auto-isolement dans le but de prévenir la propagation du virus [IUD, 2020b]. Étant donné le contexte exceptionnel de la pandémie, l'absence d'homologation de l'hydromorphone par Santé Canada pour le traitement du TUO et l'absence de recommandation sur l'usage de l'hydromorphone dans les autres GPC retenus, l'hydromorphone n'a pas été incluse dans le GUO.* **Étant donné le contexte particulier de ces recommandations en temps de COVID, l'absence de recommandation sur le sujet dans d'autres documents utilisés et la complexité de ces situations qui devraient être adressées à un collègue expérimenté, aucune modification n'a été effectuée.**
Commentaire général En conclusion, le rapport est une beauté. Je félicite particulièrement monsieur Alain Prémont, l'auteur principal, et l'équipe de collaborateurs interne à l'INESSS. Vous nous offrez un GUO qui normalise ma pratique de clinicien en son volet TAO, qui facilite assurément l'introduction à la pratique des TUO, qui porte en lui-même toute la philosophie de soin requise auprès de cette clientèle dans le besoin. D'autres guides de pratique, dans le passé, étaient porteurs de préjugés, de stigmas contre les utilisateurs, alors que l'approche basée sur les forces, adaptée aux besoins et aux objectifs du patient, transparait	**Aucune modification requise**

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
en votre GUO.	
3. Transfert des connaissances : *Vos réponses serviront à développer notre stratégie de transfert des connaissances suite à la publication du rapport.*	
3.1 Quels groupes spécifiques, parmi les cliniciens, professionnels de la santé, décideurs, ou la population en général, pourraient bénéficier des informations contenues dans ce rapport? **Médecins de première ligne, médecins psychiatres, résidents en psychiatrie. Il me semble qu'il est temps que la psychiatrie au Québec se réapproprie ses responsabilités quant au traitement des troubles liés à l'usage en général et les TUO en particulier.**	**Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.**
3.2 Quels congrès, conférences, symposiums ou autres lieux d'échange spécifiques vous semblent appropriés pour partager les résultats du rapport que vous avez révisé? **Je suis médecin psychiatre. Alors je dirais l'assemblée annuelle de l'AMPQ. Mais également les cours au cursus de nos universités en les programmes de psychiatrie. La communauté de pratique en dépendance est déjà sensibilisée mais appréciera le soutien de ce guide. Un besoin est de recruter de nouveaux prescripteurs, alors les CISSS, les médecins de famille, les départements de psychiatrie pourraient être ciblés, surtout s'il y a quelques membres réceptifs identifiés. Par exemple, au Bas-St-Laurent, à partir d'un seul prescripteur (moi), nous sommes parvenus à sensibiliser l'ensemble des psychiatres (24 membres) en une formation de INSPQ en 2019, puis on voit dans la dernière année davantage d'intérêt de mes collègues à introduire des TAO.**	**Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.**
Lecteur 3	
Qualité scientifique du rapport : 9/10	
1. Contenu général :	
1.1. Les rapports sont-ils faciles à lire? Les informations sont-elles bien présentées? **Oui. Les tableaux les plus exhaustifs me semblent requis (de façon générale). On ne peut pas vraiment prendre pour acquis (à l'heure actuelle) d'une « culture générale » de la communauté scientifique sur le sujet. (Notamment en ce qui a trait aux interactions médicamenteuses, à l'innocuité des produits utilisés et à l'aspect « réduction des méfaits »** 1.2. Les résumés sont-ils accessibles pour un lecteur non spécialiste? **Oui le toute me semble suffisamment vulgarisé.** 1.3. La méthodologie est-elle robuste? **La recherche documentaire me semble adéquate.**	**Aucune modification n'est nécessaire à la suite des commentaires de cette section.** Le Kadian[MD] est nommé dans ces documents comme la morphine à libération lente uniquotidienne.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
1.4. Les éléments de réflexion sont-ils tous présents? **Tel qu'inscrit dans le document du rapport. Je suis un peu étonnée de ne voir aucune section exhaustive sur l'utilisation de la morphine à longue action (24 heures), connue commercialement sous le nom de Kadian[MD]. La buprénorphine en implant est évoqué dans le document mais le Kadian[MD] à proprement parlé comme alternative de traitement n'est pas exploré. Il me semble qu'il devrait y avoir une petite section là-dessus même si cela n'est pas actuellement une indication officielle de santé canada puisqu'il s'agit tout de même d'une alternative de traitement dans la prise en charge lorsque les autres options échouent ou ne sont pas approprié. Aussi les cliniciens ayant des patients TUO sur Kadian[MD] doivent comprendre que le type de surveillance (dose supervisée) etc., s'applique aussi à cette molécule.**	Le GUO mentionne que : *La morphine à libération lente uniquotidienne n'est pas homologuée par Santé Canada pour le traitement du TUO. Selon l'expertise clinique des membres du comité consultatif, celle-ci pourrait être envisagée comme option de traitement à la suite d'un échec, d'une intolérance ou d'une contre-indication à la buprénorphine-naloxone et à la méthadone*. De plus, son usage relève de cas particuliers s'adressant à une deuxième ligne de traitement plutôt que la première ligne visée par le GUO.
1.5. L'analyse des données est-elle concise et pertinente? **Le tableau des recommandations est le plus pertinent en ce sens. Il serait sans doute moins lourd si les références du tableau étaient chiffrées plutôt qu'inclues dans le texte (cela alourdit passablement la présentation des données scientifiques).**	
1.6. Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés? **Pour L'aide-mémoire (discussion avec l'usager), je me demande s'il est nécessaire d'inscrire le tableau « Facteurs et comportements évoquant le mésusage des opioïdes » dans le contexte ou les critères ensuite explicites du DSM-5 sont précisés.**	
1.7. Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède? **En fait les conclusions sont plutôt brèves. Comme les deux options de traitements s'équivalent assez bien, le fait qu'il soit mise en évidence les avantages et inconvénients de Suboxone[MD] versus méthadone rend la prise de décision plus facile pour le clinicien avec les outils mis à la disposition.**	Ces éléments font partie du GUO et ont été jugés pertinents par le comité consultatif afin de permettre notamment aux cliniciens de premières lignes d'avoir des éléments pour repérer le mésusage précocement.
1.8. S'il y a lieu, les recommandations sont-elles applicables dans le contexte actuel québécois? **Je ne pense pas que les recommandations du présent document ont été faites avec d'autre vue que celle du contexte québécois.**	
1.9. Les références sont-elles complètes et d'actualité? **oui**	
2. Contenu spécifique : *Vous êtes invité(e) à commenter plus en détail les sections du GUO pour lesquelles vous avez une expertise particulière.*	
Commentaire concernant le terme envie impérieuse Peut-être indiquer le terme (craving) entre parenthèse puisque plus largement utilisé dans le langage courant bien que terme anglais	**Aucun changement effectué** Le terme « craving » apparait déjà à côté d'envie impérieuse à l'exception du tableau : FACTEURS ET COMPORTEMENTS ÉVOQUANT UN MÉSUSAGE DES OPIOÏDES dans lequel les membres du comité consultatif considéraient que l'envie de consommer pouvait à ce moment ne pas être nécessairement un « craving »

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Commentaire concernant les SYMPTOMES ET SIGNES DE SEVRAGE du GUO Ajouter articulaire aux exemples de douleurs	**Changement apporté au GUO** Le terme articulaire a été ajouté aux exemples des douleurs dans le tableau des SYMPTOMES ET SIGNES DE SEVRAGE
Commentaire concernant la prise non quotidienne de la buprénorphine/naloxone dans le GUO Je pense que je préciserais ici (sans dépasser le maximum par jour)	**Aucun changement effectué** La dose maximale selon le jour est inscrite clairement juste au-dessus
Commentaire concernant le tableau de traitement à la méthadone dans le GUO Je trouve un peu étrange qu'on n'indique pas en solution buvable dans le titre et que ça vienne seulement en note de bas de page. C'est une exigence de prescription pour TUO.	**Changement apporté au tableau méthadone du GUO** Solution buvable est ajoutée en entête
Commentaire concernant le tableau de traitement à la méthadone dans le GUO De manière générale je trouve ce tableau vraiment pas clair de par la façon dont les posologies sont exprimées (enlever toute notion de comprimés serait déjà moins agaçant à lire et plus compréhensible et précis) INSCRIRE antiémétique : Dimenhydrinate 25 à 50 mg aux 6 à 8 heures (10 doses) Antidiarrhéique : lopéramide 4 mg stat puis 2 mg après chaque selle (maximum 16 mg /24 heures) (8 doses) Anxiété…: Clonidine 0.1 mg deux à trois doses au besoin dans les premieres 12 heures (2 à 4 heures d'intervalle) (3 doses) Insomnie : Je ne pense pas que le bénadryl doit un bon choix (c'est comme si on encourageait un mésusage d'un anti-histaminique) J'irais davantage avec Trazodone 50 mg po HS ou Seroquel 25 à 50 mg po HS (5 doses) Douleur : on peut inscrire Ibuprophène ou acétaminophène (Ibuprofen 200 mg aux 6 èa 8 heure et acetaminophene 500 mg à 1 g po aux 4 à 6 heuresmax 4g/24 heures) 8 doses	**Changements apportés** La présentation du tableau a été discutée et les membres du CC voulaient voir apparaitre la quantité de comprimés équivalent à une journée pour faciliter la prescription. Le nombre de comprimé a été mis dans une dernière colone pour clarifier et des « ou » insérés lorsque justifiés. Concernant la diphenhydramine, il existe des marques de commerces comme Nytol [MD]
Commentaire concernant le SUIVI dans le GUO Gestion de la polyconsommation (ça me semble un peu obscur comme terme), peut-être que @dépistage d'autres substances faisant l'objet d'un trouble de l'usage.	**Aucun changement effectué** Terme utilisé par le CRAN et qui désigne plus d'une substance psychoactive et validé par la révision linguistique.
Commentaire concernant les cas particulier pour lesquels le professionnel peut se référer aux Lignes directrices sur le traitement du TUO réalisées conjointement par le	**Aucun changement effectué** Ce cas particulier n'apparait pas dans les lignes directrices. Les termes

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
CMQ, l'OIIQ et l'OPQ dans le GUO Ajouter Gestion Péri-Opératoire	« séjour à l'hôpital » y sont toutefois et sont listés dans le GUO.
Commentaire concernant le mode d'administration dans l'Aide-mémoire La méthadone est utilisée en solution orale plutôt qu'en suspension et la buprénorphine est aussi disponible en timbre.	**Changement apporté dans l'aide-mémoire** Le terme solution orale plutôt qu'en suspension a été modifiée pour la méthadone mais le timbre de buprénorphine a seulement l'indication contre la douleur et n'a donc pas été ajouté.
Commentaire concernant les inconvénients à la méthadone dans l'Aide-mémoire Je suggère d'être plus précis et d'inscrire la chose suivante : contre-indication chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère	**Changement apporté dans l'aide-mémoire** Dans les inconvénients de la méthadone : contre-indication chez les patients atteints d'insuffisance hépatique **sévère**
Commentaire concernant dans l'Aide-mémoire J'ajouterais une mention sur les risques du passage du film au comprimé et inversement (afin de s'assurer que cet avis de santé canada (datant du 7 janvier 2021) soit pris en compte en raison de la plus grande biodisponibilité du film comparativement au comprimé à certaines doses, une surveillance des symptômes liés au surdosage est recommandée chez les patients passant du comprimé au film.	**Changement apporté au GUO** Une note de bas de tableau a été ajoutée concernant le risque de sous-dosage ou de surdosage lors de transfert entre les formulations en comprimé et en film. [1]Il existe un risque de sous-dosage ou de surdosage lors de transfert entre les formulations en comprimé et en film. Ajustez la dose en fonction des symptômes de sous-dosage ou surdosage. La formulation en film n'est pas remboursée dans le cadre du RPAM.
Commentaire concernant le cadre l'égal des pharmaciens dans le rapport en soutien Concernant l'énoncé dans le cadre l'égal : *Bien que le pharmacien puisse amorcer, ajuster ou prolonger une ordonnance selon les conditions prévues par la loi, il ne peut pas, au moment d'écrire ces lignes, prescrire ni modifier une ordonnance de stupéfiant, puisqu'il n'est pas désigné comme étant un praticien au sens de la loi fédérale.* A noter il y a actuellement une exemption spéciale accordée par le fédéral pour l'ajustement et la prolongation des ordonnances de stupéfiant par le pharmacien (sans changer son statut de praticien). Exemption initiée dans le contexte COVID et qui s'est vue renouvelée AD septembre 2021.	**Changement apporté au rapport en soutien** Une note de bas de page tel que dans les lignes directrices CMQ-OIIQ-OPQ a été ajoutée : NOTE IMPORTANTE : Depuis le 19 mars 2020, vu le contexte exceptionnel de pandémie de la COVID-19, des exemptions ont été accordées par Santé Canada. Jusqu'à nouvel ordre, le pharmacien peut, entre autres, prolonger et ajuster une ordonnance de stupéfiant.
Commentaire concernant les comportements inappropriés évoquant un mésusage des opioïdes S'injecter, écraser ou croquer des médicaments destinés à être avalés **Timbres de fentanyl peuvent être détournés aussi**	**Précisions apportées au GUO et dans le rapport en soutien** Utiliser les médicaments par une autre voie que celle à laquelle elle est destinée (p. ex. s'injecter ou prendre par voie intra nasale, des médicaments destinés à la voie orale)

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Prendre les médicaments d'amis ou de parents Acheter le produit d'un revendeur de rue **Internet pourrait être évoqué** Avoir de multiples prescripteurs ou pharmacies (envisager le programme Alerte) Accroître les doses à de multiples reprises sans autorisation Prendre plusieurs comprimés d'un coup plutôt qu'à l'heure prévue Perdre ses ordonnances et ses médicaments à répétition Insister avec agressivité sur le besoin d'augmenter la dose Harceler le personnel de la clinique pour obtenir une ordonnance par télécopieur ou un rendez-vous de dernière minute Affirmer que rien d'autre ne le soulage	Acheter le produit d'un revendeur de rue ou sur internet
Commentaire concernant le tableau 4 Symptômes et signes de sevrage aux opioïdes Le COWS inclut les douleurs articulaires	**Changements apportés au GUO et dans le rapport en soutien** Ajout des douleurs articulaires
Commentaire concernant le Kadian[MD] Je trouve particulier que l'option de traitement que consiste le Kadian[MD] soit complètement occulté de l'actuel document. Je comprends que l'indication n'est pas reconnue au Canada comme traitement du TUO mais, du point de vue du clinicien, si on a un guide qui n'en fait mention nulle part. Alors que c'est plutôt largement utilisé avec la crise actuelle. ON passe un peu à côté de quelque chose je crois.	**Aucun changement requis** Il y a une note dans les principes de traitement du GUO : 1. La morphine à libération lente uniquotidienne n'est pas homologuée par Santé Canada pour le traitement du TUO. Selon l'expertise clinique des membres du comité consultatif, celle-ci pourrait être envisagée comme option de traitement à la suite d'un échec, d'une intolérance ou d'une contre-indication à la buprénorphine-naloxone et à la méthadone.
Commentaire concernant la section 2.4.4.4 sur le microdosage dans le rapport en soutien Dans l'énoncé suivant le terme **« complets** » devrait être modifié pour purs. *Cette méthode est définie dans un feuillet d'information à l'intention des pharmaciens publié en novembre 2019 par le Centre de réadaptation en dépendance de Québec (CRD) comme une façon très progressive d'introduire la buprénorphine-naloxone chez un patient qui prend déjà des opioïdes, incluant la méthadone. La pleine dose de méthadone (ou autre opioïde) est poursuivie tout le long du processus d'induction. Il se produit ainsi un déplacement lent des opioïdes **complets** par la buprénorphine (opioïde partiel) au niveau des récepteurs mu (μ), et le patient ne ressent pas plus que de légers inconforts de sevrage. Les récepteurs mu (μ), sont progressivement occupés par la buprénorphine, jusqu'à ce que l'opioïde complet puisse être cessé d'un coup sans provoquer de sevrage [CRDQ, 2019].*	**Changements apportés dans le rapport en soutien** Le terme pur a été ajouté entre guillemets dans la citation.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Commentaire concernant la méthadone dans le rapport en soutien Dans cette section il manque l'information à savoir, que faire en cas d'inobservance. Le guide je crois devrais mentionner qu'un nombre de doses manquées à hauteur de 3 jours de suite devrait nécessiter une réinduction (afin d'éviter surdose).	**Aucun changement requis** Cette notion apparait dans les suivis
Commentaire concernant les EI Techniquement l'hypogonadisme diminuerait l'agressivité donc je ne suis pas certaine de saisir ce qu'on n'entend pas cette affirmation (on veut dire à l'arrêt du traitement surveiller l'agressivité?), Pour ma part je suis d'avis qu'un tableau plus exhaustif des effets indésirables est requis comme le guide peut s'adresser à des gens ayant peu d'expérience avec ces molécules (n'ayant pas déjà eu l'exemption par santé canada dans le passé)	**Aucun changement requis** Ce tableau est tiré de l'INSPQ et cet élément n'a pas été retenu dans le GUO. Les membres du comité consultatif sont en accord avec l'information présentée ci-dessus, mais proposent de n'inclure dans le GUO que les effets indésirables les plus significatifs ou requérant une vigilance particulière pour rendre la présentation plus claire.
Commentaire concernant les interactions Différents commentaires concernant le tableau de l'INSPQ	**Aucun changement requis** Ce tableau a été présenté avec référence. Comme les interactions sont très nombreuses et qu'il est difficile d'en établir une liste exhaustive, les membres du comité consultatif sont d'avis d'ajouter au GUO une mise-en-garde générale à l'effet qu'il est important de consulter un pharmacien ou un logiciel d'interaction pour s'assurer qu'il n'y a pas d'interaction pharmacologique importante avec les autres médications de la personne, en particulier avec la méthadone en raison des interactions avec le CYP450 et du risque d'allonger l'intervalle QTc.
3. Transfert des connaissances : *Vos réponses serviront à développer notre stratégie de transfert des connaissances suite à la publication du rapport.*	
3.1 Quels groupes spécifiques, parmi les cliniciens, professionnels de la santé, décideurs, ou la population en général, pourraient bénéficier des informations contenues dans ce rapport? **Les pharmaciens communautaires œuvrant dans les secteurs ou on trouve une forte proportion de population aux prises avec un TUO. Les médecins de l'urgences devraient être mis au courant comme beaucoup des patients ayant des enjeux de dépendances consomme les soins de santé via cette porte d'entrée. Les soignants des communautés autochtones comme cette clientèle est fortement représentés parmi les usagers ayan un TUO.**	**Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.**
3.2 Quels congrès, conférences, symposiums ou autres lieux d'échange spécifiques vous semblent appropriés pour partager les résultats du rapport que vous avez révisé?	**Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.**

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Communauté de pratique en dépendance, Symposium PNMVH (puisque hépatite C dans les comorbidités très fréquentes), Congrès scientifique de médicine d'urgence, Symposium sur la prise en charge médicale de la dépendance au Québec par la Communauté de pratique médicale en dépendance. Côté pharmaciens, les congrès de l'association professionnelle des pharmaciens salariés du Québec ou le grand forum de l'APES sont les réunions ou un grand nombre de pharmaciens du Québec reçoivent de la documentation pratique et scientifique.	

ANNEXE J

Consultation des futurs utilisateurs

Tableau J-1 Commentaires des futurs utilisateurs et réponse de l'équipe projet

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Commentaires généraux	
Je ferais certaines précisions pour considérer que c'est vraiment complet. En particulier, concernant la grossesse, le sevrage provoqué, les effets indésirables, l'impact du TAO sur morbidité/mortalité (pas juste sur la réussite liée à la consommation), puis la comparaison méthadone/Suboxone.	**L'aide-mémoire a été retravaillé** Dans le GUO l'hypogonadisme et la prise de poids ont été ajoutés, et les énoncés concernant la grossesse validés. À la section sevrage sont indiqués les taux de rechute.
Je me questionne à savoir si on devrait rappeler aux cliniciens les stades de préparation au changement pour que ce soit bien documenté et que les cliniciens puissent efficacement faire cheminer les patients vers les TAO.	**Aucun changement requis** Le GUO vise à adresser principalement l'usage optimal des médicaments d'abord, en soulignant au passage certains rappels jugés pertinents. Ce dernier sera utilisé en complément aux formations de l'INSPQ.
Le GUO peut aider, oui, suffire, pas du tout.	**Aucun changement requis** La formation de l'INSPQ est fortement recommandée dans le GUO.
Je pense que plusieurs cliniciens ne se sentirait pas à l'aise dans la prescription d'agonistes opioïdes malgré ce guide (qui m'apparait bien fait) s'ils n'en ont jamais fait ou vu faire. Notamment au point de vue opérationnel (Comment les suivis s'organisent réellement).	**Aucun changement apporté** La formation bien que non obligatoire est recommandée fortement en première page du GUO car celui-ci n'a pas la prétention d'être auto-suffisant.
Le GUO devrait pouvoir expliquer au médecin dans son bureau une façon de fonctionner clair. Que faire si patient manque doses? que faire si patient veut changer de pharmacie? comment faire une induction de façon pratico-pratique. Il faut pouvoir mettre en contexte la théorie.	**Aucun changement apporté** Ces points sont traités de façon plus élaborée dans les lignes directrices du CMQ-OIIQ-OPQ ainsi que dans la formation de l'INSPQ.
C'est un beau défi de mobiliser le corps médical au tao. Le tao peut apparaître complexe a tort et demandant en termes de temps. A terme, une valorisation du tarif de l'acte médicale pour l'induction et suivi tao devrait être déployé pour convaincre une majorité à faire l'exercice.	**Aucune changement requis**

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Généralités	
Le guide est très complet et offre des ressources fiables pour l'information complémentaire. À ce titre, je suis allée voir le lien « Lignes directrices sur le traitement du TUO » J'ai constaté que le tableau « Facteurs et comportements évoquant un mésusage des opioïdes » est presqu'un copié-collé de l'annexe II « Comportements inappropriés évoquant un mésusage des opioïdes » qui lui-même a été reproduit avec permission de l'article du médecin du Québec Guillotte et Thommeret-Carrière du médecin du Québec 2016. Puisque la ressemblance est frappante, je pense qu'il sera justifié de citer l'article dans le guide et pas seulement dans les références (je n'ai pas accès aux références dans le rapport en soutien au GUO pour le moment). Par contre, le tableau a été modifié dans le GUO contrairement à l'annexe II, demander l'accord des auteurs? Je ferais d'ailleurs attention au terme « mésusage » dans le guide. Certains patients ayant un TUO (donc dépendants) n'ont pas fait de mésusage. Ils ont eu une ou plusieurs prescriptions de leur médecin (bien intentionné) et ont malgré tout développé un TUO. Ceux qui font un mésusage ont des symptômes probablement plus sévères de TUO. Les cliniciens doivent être alertes au TUO sans mésusage aussi. Le tout premier énoncé dans Généralités l'indique bien mais son importance relative par rapport au tableau pourrait enlever l'attention nécessaire aux TUO sans mésusage.	**Aucun changement apporté** La provenance du tableau de mésusage est adéquatement référencée dans le rapport en soutien et il n'est pas d'usage de le faire également dans les GUO pour éviter d'alourdir le document. En ce qui à trait au mésusage, le tableau a été inséré afin de pouvoir agir précocement sur les cas présentant des signes de mésusage. Néanmoins, il y a des cas de TUO qui ne passe pas par ce stade du mésusage.
Bien que ce soit inscrit par souci d'être complet, l'évocation du suivi psychosocial/santé nécessaire peut être redondante : page 3 ligne 11 « d'une proposition d'interventions psychosociales et d'accompagnement… » page 3 ligne 15 « les comorbidités diagnostiquées devraient être prises en charge… » (on évoque les comorbidités en santé mentale probablement) page 3 ligne 19 « autres services et soins de santé disponibles… » évoque le même groupe de ressources page 6 ligne 3 « un suivi psychosocial devrait être offert… » page 6 ligne 7 « gestion de la polyconsommation, évaluation et prise en charge de la santé mentale ».	**Aucun changement apporté** Le suivi psychosocial fait partie de différentes étapes et un rappel à cet égard a été jugé nécessaire par plusieurs des experts consultés et les comorbidités font aussi référence à celles physiques.
Je crois toutefois qu'il doit suivre la formation et s'entourer de professionnels experts qui peuvent le soutenir. À eux seuls le GUO et l'aide-mémoire ne peuvent servir de formation ou d'outils pour débuter le TUO selon moi, mais entourer avec des professionnels. oui.	**Aucun changement requis** La formation est effectivement fortement recommandée et un encadré fait mention de consulter un collègue expérimenté dans toutes situations pour lesquelles le professionnel se sent moins à l'aise.
Il devrait être clairement indiquer qu'une formation avec l'INSPQ est recommandée mais non essentielle pour la prescription.	**Aucun changement requis** Le terme fortement recommandé avait été discuté en CC afin d'éviter que des cliniciens minimisent l'importance de cette formation tout en étant clair que ce n'est pas obligatoire.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Présentation clinique et analyse de Labo	
Page 2 Je rapprocherais le tableau des Critères symptomatiques du TUO du premier groupe d'énoncés (le diagnostic d'un TUO s'établit par :) puisqu'ils sont évoqués à la 2e puce. À la lecture, on dirait qu'on est en suspend en attendant que le tableau arrive alors le 2e groupe d'énoncés (L'évaluation clinique de la personne présentant un TUO…) apparaît comme un distracteur. Ce groupe de puces est important mais pour plus de clarté je l'aurais glissé avant Analyses de laboratoire.	**Changements apportés** Le DSM-5 a été placé en annexe.
Page 2 Peut-être nommer une fois dans le guide que dans le DSM V, TUO regroupe ce qui était « Abus » et « Dépendance ». Je n'étais pas au courant de cette nouveauté comme peut-être plusieurs médecins ayant appris avec le DSM IV.	**Changement apporté dans le rapport en soutien** Une phrase a été ajoutée à la section Diagnostic dans le rapport en soutien : Tous les GPC retenus mentionnent que le diagnostic du TUO repose sur les critères détaillés dans la cinquième version du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'Association américaine de psychiatrie (DSM-5). **Comparativement à la version 4 du DSM, le DSM-5 combine, en une seule catégorie appelée « trouble lié à l'usage d'une substance », les catégories abus de substance et dépendance à une substance.** Selon ce manuel, le TUO est caractérisé par un mode d'usage problématique qui conduit à une altération du fonctionnement ou à une souffrance significative et la présence d'au moins 2 des 11 manifestations énumérées au tableau 2 au cours d'une période de 12 mois [AAP, 2015].
Plutôt clair mais à la page 1 (Facteurs et comportements évoquants un…) et à la page 2 ou il est défini les critères du DSM je trouve que ça se répète beaucoup. Il y a peut-être un moyen de rendre cela plus léger.	**Aucun changement effectué** À tenir compte lors de la mise à jour pour rendre plus léger, ici les membres du CC tenaient à rendre disponible ces critères qui sont deux éléments différents. Toutefois, le tableau du DSM-5 a été déplacé en annexe.
Page 2 Analyses de laboratoire « il peut aussi être envisagé pour compléter le tableau clinique dans le cadre du suivi ». Je suis allée voir les Lignes directrices page 27 et je ne trouve pas clair à quoi sert le test urinaire. Détecter les autres substances consommées? (C'est l'usage que j'en fais en une fois l'urgence. On ne l'utilise pas pour un suivi).	**Changement apporté** Le test urinaire est un outil clinique qui peut être utile comme complément à l'anamnèse, lors de l'évaluation initiale, **et en cours de suivi** pour objectiver la consommation d'opioïdes, et qui facilite la discussion. Se référer aux Lignes directrices du CMQ-OIIQ-OPQ pour plus de détails.
Dans la section analyse de labos j'énumérerais l'ensemble des labos nécessaires à l'induction.	**Aucun changement effectué**

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
On nous réfère aux lignes directrices, mais je crois que comme guide utilisation rapide, il serait pertinent de les avoir.	Cette section est adressée en détail dans les lignes directrices du CMQ-OIIQ-OPQ et n'a pas été reprise dans le GUO pour éviter d'y perdre les nuances et mise en gardes qui y sont associée et qui auraient difficilement pu être adressées adéquatement dans le format du GUO.
Inscrire également dans cette section ECG pour induction de méthadone. Il est inscrit plus tard, mais dans les suivis. Souvent nous le faisons à 'induction ou au 2e RDV pour notre part. Si le patient est enclin et disponible bien sûr.	**Aucun changement effectué** Il est inscrit : Des examens paracliniques pourraient être proposés en fonction des facteurs de risque et de l'état de santé. Toutefois, un refus de s'y soumettre ne devrait pas empêcher le début du traitement.
Par rapport à l'option de la méthadone ECG est mentionné dans suivi mais il devrait y en avoir un fait avant de débuter?	
Je crois qu'il faut être explicite que l'on veut dépister hépatite C et VIH spécifiquement (au-delà de la nomenclature ITSS) et expliquer le pourquoi.	**Aucun changement effectué** Il a été décidé de référer à l'outil officiel toujours à jour: (consultez l'outil ITSS à rechercher selon les facteurs de risques décelés).
Principes de traitement	
Page 3 L'abréviation CRD n'a pas été définie auparavant dans le guide je crois.	**Changement apporté** L'abréviation CRD a été définie.
Une explication, quoi que sommaire, du Kadian serait intéressante. En indiquant de référer ces patients à des médecins spécialisés dans le TAO.	**Aucun changement requis** Note de bas de page : La morphine à libération lente uniquotidienne n'est pas homologuée par Santé Canada pour le traitement du TUO. Selon l'expertise clinique des membres du comité consultatif, celle-ci pourrait être envisagée comme option de traitement à la suite d'un échec, d'une intolérance ou d'une contre-indication à la buprénorphine-naloxone et à la méthadone.
Je ne savais pas que la suboxone était sécuritaire en grossesse. On devrait clairement indiquer sa sécurité car dans la monographie il semble que nous devons prescrire buprénorphine seule. Il pourrait être mentionné que les risques associés à la prise d'opioïdes Dépassent ceux de la prise de suboxone par exemple.	**Changements apportés** L'énoncé est précisé : Durant la grossesse, il vaut mieux éviter les changements de TAO pour préserver la stabilité clinique en raison du risque d'épisodes de sevrage associé[2]. 2- Le passage à une monothérapie de buprénorphine n'est pas nécessaire pendant la grossesse pour les femmes qui reçoivent la buprénorphine-naloxone. Certaines femmes enceintes pourraient toutefois souhaiter recevoir la monothérapie après avoir été informées des risques et bénéfices de chacune des options.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Information concernant la durée de traitement visée pourrait être pertinente pour les professionnels qui sont peu familiers. Donner de l'informations sur le risque de rechute pourrait être pertinent et sensibiliser les patients.	**L'Aide-mémoire a été précisé** Étant donné que le TAO est un traitement à long-terme, il est important de rassurer la personne qu'elle sera accompagnée par l'équipe soignante tout au long de son parcours. Établir une relation de confiance est essentielle pour le succès de cette démarche. Aucun changement effectué dans le GUO À la section sevrage, il est mentionné que : Le sevrage sans TAO devrait être évité comme proposition de prise en charge du TUO, car cette méthode est associée à un taux élevé de rechute (allant jusqu'à 89 %), à un risque accru de surdose et à un taux de transmission des ITSS plus élevé.
Traitement	
Il manque de clarification sur le sujet du sevrage provoqué: pourquoi cela se produit, et comment l'éviter. De plus, pour le commun des mortels, la gestion du sevrage provoqué ne devrait pas être recommandé. Il devrait être référé à quelqu'un d'expérience. Un sevrage provoqué évité est la meilleure façon de procéder.	**Changements apportés dans le GUO et l'aide-mémoire** GUO : Lors de l'induction, la buprénorphine-naloxone peut engendrer un sevrage dans les 30 à 90 minutes suivant la première dose, en raison de sa plus haute affinité pour les récepteurs opioïdes et de sa plus faible activité intrinsèque que les opioïdes purs présents chez l'usager. L'utilisation de méthodes de microdosage[3] pourrait toutefois permettre de limiter l'apparition de signes et symptômes de sevrage.
Une marche à suivre pour le microdosage. Il y a un lien pour y accéder, mais il serait peut-être pertinent de mettre un plan de traitement.	**Aucun changement requis** Aucune marche à suivre claire et consensuelle n'a pas être dégagée de la littérature et de la consultation des experts québécois. Cette information est dans la section des liens utiles du GUO.
Dans quel contexte se fait le jour de départ des TAO puisque ça implique une réévaluation aux 2-4h : en clinique? à l'urgence? à domicile avec suivi téléphonique? retour au comptoir de pharmacie pour recevoir chaque dose? Page 4 Lorsqu'il est écrit dans l'encadré « Option 1 : continuer l'induction (préférable) » Poursuivre l'induction le jour 2, on veut bien dire reprendre le lendemain à 16mg (on suppose qu'il y a eu un sevrage provoqué qui n'a pu être vaincu malgré la dose maximale de buprénorphine-naloxone le 1er jour)? En fait, y a-t-il une différence entre symptômes de sevrage et symptômes de sevrage provoqué? Dans l'encadré « option 2 : suspendre l'induction » Prévoir un rendez-vous pour la prochaine induction, on veut dire tout simplement prévoir tout de suite la prochaine induction avec le patient ou une tentative après une induction suspendue a quelque chose de différent?	**Changement apporté au tableau Buprénorphine-naloxone** Une précision a été apporté dans l'option 1 concernant le sevrage précipité. Lorsqu'il est mentionné de Poursuivre l'induction le jour 2, une parenthèse précise de le faire selon le tableau ci-dessus. On mentionne de se référer à un collègue expérimenté pour l'induction et l'organisation des services ne faisait pas partie de ce mandat. De plus, ces éléments sont traités dans la formation fortement recommandée de l'INSPQ. Enfin, concernant l'option 2 de suspendre l'induction, il a été décidé d'être cohérent avec la formation de l'INSPQ.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Pour moi, oui, car je peux faire faire les inductions en externe. Mais pour le commun des médecins, le GUO suggère de réévaluer le patient souvent dans la journée, ce qui n'est souvent pas réaliste ni pour le patient, ni pour le médecin. Il faut s'allier les infirmières, pharmaciens, et même, enseigner aux patients de faire leur propre induction.	**Aucun changement requis** L'organisation des services ne fait pas partie de ce mandat, et il serait difficile d'indiquer des situations qui nécessite un milieu spécialisé. Cependant, le travail interprofessionnel est mis de l'avant et les inductions devraient être effectuées après consultation d'un collègue expérimenté.
J'aurais aimé savoir si l'induction doit se faire dans un cadre hospitalier ou si cela peut se faire en externe et quels critères devraient être utilisés pour savoir qui doit être induit en centre hospitalier et qui peut l'être en externe.	
Par rapport à l'option de la méthadone, j'ai quelques questions : On la débute à quel moment? (aussi au score de sevrage 8-12?).	**Changement effectué dans l'entête du tableau méthadone du GUO :** (Individualisée selon la consommation d'opioïdes) Au rapport est ajouté : Les principaux documents retenus proposent une dose initiale (première dose) allant de 10 à 30 mg [APhC, 2019b; Santé Canada, 2002], de 20 à 30 mg [APhC, 2019c; Bruneau *et al.*, 2018a] et de 1 mg à 40 mg [INSPQ, 2018a]. Une seconde dose au jour 1 est aussi suggérée au besoin par la monographie et l'ASAM, soit 10 mg pour un maximum de 30 mg [ASAM, 2015] à 40 mg [APhC, 2019b]. **Par exemple, si la personne a été un gros consommateur d'héroïne jusqu'au jour de son admission, il peut recevoir 20 mg 4 à 8 heures plus tard ou 40 mg en une seule prise orale. Toutefois, si la personne entre en traitement avec peu ou pas de tolérance aux opioïdes (par exemple, s'il a récemment été libéré de prison ou d'un autre confinement), la dose initiale peut être la moitié de ces quantités [APhC, 2019b]**. Ainsi, bien…..
Pour la Méthadone, c'est très clair. Pour la Suboxone, j'aurais aimé voir un exemple précis de microdosage et connaitre les situations exactes où on devrait favoriser cette méthode vs l'induction habituelle. Aussi, connaitre si un délai devrait être respecté entre l'induction de Suboxone et la dernière prise d'opiacée consommée ou si on se fit plutôt sur le début de symptômes de sevrage. En fait, je ne trouve pas très claires les informations relatives à la façon d'amorcer la Suboxone et faire le titrage.	**Aucun changement requis** Pour le microdosage, le lien permet d'avoir la prescription type et pour le délai d'induction, le GUO mentionne en entête buprénorphine-naloxone de débuter avec un score de 8-12.
Un hyperlien pourrait être associé avec un modèle de prescription de suboxone par microdosing / avec champs libre pour prescription d'opioide Cela permettrait au néophyte d'avoir un modèle sur lequel se fier pour débuter sa prescription.	
Il est essentiel que le clinicien fasse la formation de l'INSPQ minimalement. Sinon grossièrement, c'est facile à suivre comme guide pratique. Il y a la section également de la SBX à la page 4 : pour être stabilisé la prise du médicament peut être quotidienne, etc. quand vous inscrivez entre parenthèse (double dose), je trouve que cela n'est pas clair nécessairement. C'est comme si le patient devrait prendre la dose en double cette journée-là. Peut-être le mentionner autrement?	**Aucun changement effectué** Dans le rapport a été ajouté : Pour les personnes bien stabilisées, la buprénorphine-naloxne peut être prise, sans dépasser la dose maximale, par jour, quotidiennement, tous les 2 jours (double dose) ou trois fois par semaine (par exemple : double dose les lundis et mercredis et triple dose les vendredis) [APhC, 2019a].

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Comment se débute la buprénorphine par rapport aux symptômes de sevrage?	**Aucun changement requis** Du GUO **Dose initiale typique : 2 à 4 mg** Débuter en présence d'un score de COWS entre 8 et 12 1 h après l'administration de la 1re dose, vérifier la présence d'un sevrage provoqué Réévaluer toutes les 2 à 4 heures et, si nécessaire, a*ugmenter la dose de 2 à 4 mg* (viser un score de COWS < 5) Dose maximale : 16 mg
Discussion sur les doses non supervisées? Souvent les patients ont cette question dès le début.	**Aucun changement requis** Information référée aux lignes directrice CMQ-OIIQ-OPQ en dernière page du GUO.
Je trouve le tableau avec les doses du Suboxone un peu lourd et peut diminuer la bonne compréhension à mon avis.	**Changement infographique** Beaucoup d'informations rendent effectivement le tableau lourd mais un travail infographique sera fait.
Effets indésirables	
Je pense les effets secondaires sont suffisamment fréquents et incommodants pour peut-être que le guide mentionne les traitements pour certains de ces effets secondaires fréquents et spécifiques aux opioïdes (Ex : Hypogonadisme qui se diagnostic avec des dosages de testostérone et se traite).	**Aucun changement effectué** Les membres ont demandé de retirer le traitement des EI pour alléger puisqu'il ne fait pas parti du mandat.
Traitement des symptômes de sevrage	
Je suis d'accord avec les options de traitement de type TAO. Par contre, je me questionne sur les trousses de sevrage. La prescription proposée est très claire et facile à suivre. Or, dans le cas d'un professionnel peu habitué avec le TAO et voulant suivre le COWS, la trousse viendra masquer les Sx de sevrage et rendra possiblement l'induction à la suboxone difficile voire impossible. Donc, possiblement nuancer l'utilisation de la trousse? Je crois que la prescription généralisée de la trousse n'est pas à préconiser.	**Aucun changement requis** Les membres du comité consultatifs sont d'avis que la trousse doit être fournie à tous pour éviter les rechutes et une faible quantité remise après l'induction journalière de devrait pas interférer.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Page 5 « symptômes s'atténuent après la 2e ou 3e dose : atteinte de l'état d'équilibre » donc dès le jour 1? ou après 2-3 doses un fois la dose stabilisée donc après 2-3 jours?	**Aucun changement requis** Cet élément fait parti du sevrage
Par rapport à l'option de la méthadone les indications de trousse de sevrage sont les mêmes? ou il n'y en a habituellement pas?	**Aucun changement requis** Il est indiqué : Une trousse de sevrage pourrait être considérée et adaptée pour toutes les personnes amorçant un TAO.
Page 5 Je suggère de mettre les posologies de chaque médicament après les avoir nommés, comme dans insomnie. Donc on lirait : AINS (ex : 6cos ibuprofen 200mg, soit 1-2cos aux 6-8h) ou acétaminophène (8cos 500mg, soit 1-2 cos aux 4-6h).	**Changement effectué** La présentation visuelle du tableau a été entièrement remaniée.
Page 5 Dans le risque de sevrage provoqué « considérablement variable quant à la gravité (le risque est plus grand lors du passage d'un opioïde longue action) » se lirait peut-être mieux « considérablement variable quant à la gravité (le risque est plus grand chez les consommateurs d'opioïdes longue action) ».	**Changement effectué** L'énoncé a été précisé : considérablement variable quant à la gravité (**le risque est plus grand chez les consommateurs d'opioïdes à longue action**)
Page 5 Trousse de sevrage, préciser dans insomnie Diphenhydramine ou Trazodone ou Quetiapine (on ne recommande pas les 3 ensemble j'imagine)	**Changement effectué** Le visuel du tableau a été retravaillé et les ou insérés
Suivi	
Je crois que je mettrais un exemple général à quel intervalle de temps faire le suivi, après l'induction. Il est énuméré quoi faire au suivi, mais pas nécessairement à quel intervalle de temps réévaluer le patient. Je comprends toutefois que c'est clinicien dépendant, cela pourrait toutefois être spécifié que c'est à titre indicatif.	
Page 6 Dans Continuité dans le traitement, « sera en mesure de se procurer ses médicaments », je ne suis pas sûre de savoir ce qu'implique « validation de l'ordonnance » et « formulaire de transfert » pour le praticien de première ligne? Ces commentaires sont pointus et peuvent mener à des ajustements ou non. Il est possible que les discussions ayant eu lieu favorisent de garder des éléments tel quels. C'est plus difficile d'émettre des commentaires sans pouvoir en vérifier la validité avec les pairs.	**Changements apportés** Les exemples sont précisés : validation de l'ordonnance possible **auprès du prescripteur si besoin** Le formulaire de transfert a été remplacé par **communication entre les équipes traitantes possible**.
Je trouve que la gestion des cas particulier est bien détaillée si on se réfère aux Lignes directrices sur le traitement du TUO. Toutefois, j'aurais aimé avoir des informations directement dans le GUO plutôt que d'avoir à se référer aux Lignes directrices, car dans ma pratique c'est l'information qui est la plus utile pour moi donc qu'elle soit plus facile d'accès aurait été bénéfique.	**Aucun changement requis** L'objectif est de ne pas dupliquer l'information mais surtout ne pas perdre les nuances des Ligne directrices CMQ-OIIQ-OPQ.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Aide-Mémoire (page 1)	
Au 1er paragraphe je remplacerais "arrêter sa consommation'' par "modifier sa consommation" Comme l'abstinence n'est pas tjrs le but et l'approche est celle de réduction des méfaits être inclusif des différents objectifs: si la personne se sent prête à effectuer un changement.	**Changement apporté** L'énoncé suivant est précisé : Arrêter ou diminuer la consommation des opioïdes est un parcours difficile pour la plupart des personnes. Dès que vous identifiez une personne présentant un TUO, vous pouvez amorcer avec elle une discussion pour évaluer si elle se sent prête **à effectuer un changement dans sa consommation d'opioïdes.**
Rassurer sur la prescription.	**Changement apporté** L'énoncé suivant est précisé : **Comme il est recommandé que le TAO soit à long terme, il est important de rassurer la personne afin qu'elle sache qu'elle sera accompagnée par l'équipe soignante tout au long de son parcours.** Établir une relation de confiance est essentielle pour le succès de cette démarche.
Dans les LE TRAITEMENT PAR AGONISTES OPIOÏDES il faudrait mentionner que le tao diminue morbidité et mortalité.	**Changement apporté** L'énoncé suivant est précisé : Les études scientifiques démontrent que les personnes qui utilisent des traitements par agonistes opioïdes avec la buprénorphine-naloxone ou la méthadone pour traiter un TUO augmentent leurs chances de réussite **et diminuent leurs risques de morbidité et de mortalité.** Ces traitements agissent de manière à empêcher le syndrome de sevrage, à diminuer la forte envie de consommer et à réduire les effets des opioïdes.
Dans les CHOIX DE TRAITEMENT il y a des cas que buprénorphine fonctionne très bien pour ceux qui prennent des doses d'opioïdes très élevées, présentent de l'anxiété ou de la douleur neuropathique sévère concomitante.	**L'énoncé a été retiré.**
Tableau page 2	
Insuffisantes explications pour les risques-bénéfices pour le patient. Risque hypogonadisme avec prise de méthadone. Bénéfices d'améliorer le suivi de santé. Risque : prise de RX die a la pharmacie en début de traitement etc.	Le tableau a été remanié et présente plus clairement les avantages et inconvénients des options.
Des infos se contredisent, le tableau méthadone vs Suboxone est très mal fait, et en gros je crains que ça mêle les gens moins habitués plutôt que de les éclairer.	

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
La méthadone Favorise l'autonomisation, pas un atout à la méthadone rejoint mieux les personnes les plus vulnérable.	**Changement effectué** Peut permettre de rejoindre certaines personnes les plus vulnérables.
Au niveau des avantages principaux de la buprénorphine...la combinaison avec la naloxone rend le produit impossible à administrer IV mais il y a quand même de la revente de ce produit.	**Changement effectué** L'énoncé est modifié : Combinaison avec la naloxone rend le produit plus sécuritaire.
Parler de profil d'effet secondaire plus intéressant de la buprénorphine.	**Changement effectué** L'énoncé est modifié : Effets secondaires plus légers (p. ex., mal de tête temporaire)
Énoncé tiré de la RS trop compliqué.	**Changement effectué** Les énoncés ont été libellés de façon simplifiée et pour clarifier le comparateur.
Il aurait été intéressant de connaître dans cet aide-mémoire comment les comprimés de Suboxone se présentent (existent-il d'autre formule que des comprimés de 2 et 4 mg?) et comment prescrire la méthadone (en nombre de mg? De ml?) J'aurais aussi aimé savoir comment on le prescrit (nombre de mg Die? Ou nombre total de mg pour une durée de plusieurs mois, divisé en service quotidien?).	**Changement effectué** La posologie est indiquée dans le GUO et une note de bas de tableau a été ajoutée pour préciser qu'il existe une formulation en film : Il existe un risque de sous-dosage ou de surdosage lors d'un transfert entre les formulations en comprimé et en film. Le cas échéant, ajuster la dose en fonction des symptômes de sous-dosage ou surdosage.
Peut-être rajouter dans l'aide-mémoire une note concernant la recommandation de fournir un kit de Naloxone à tout patient pour minimiser le risque de surdose associé. Peut-être rajouter que la méthadone doit être conservée au frigo pour assurer la stabilité. Dans le cas de certains patients itinérants ou vivants en centre particulier comme les maisons de transition, comme ils n'ont pas la possibilité de conserver ADEQUATEMENT leur méthadone, ils ne peuvent pas bénéficier de leur privilège et doivent donc passer tous les jours en pharmacie. C'est une situation qui arrive souvent dans ma pratique.	**Aucun changement effectué** Cette information apparait dans le GUO.

RÉFÉRENCES

Ahmadi J. Methadone versus buprenorphine maintenance for the treatment of heroin-dependent outpatients. J Subst Abuse Treat 2003;24(3):217-20.

Ahmadi J et Ahmadi K. Controlled trial of maintenance treatment of intravenous buprenorphine dependence. Ir J Med Sci 2003;172(4):171-3.

Ahmadi J, Farrashbandi H, Moosavinasab M, Babaee M, Firoozabadi A, Mohagheghzadeh M, et al. Treatment of heroin dependence. Ger J Psychiatry 2004;7(2):1-5.

Ahmadi J, Ahmadi K, Ohaeri J. Controlled, randomized trial in maintenance treatment of intravenous buprenorphine dependence with naltrexone, methadone or buprenorphine: A novel study. Eur J Clin Invest 2003a;33(9):824-9.

Ahmadi J, Maany I, Ahmadi M. Treatment of intravenous buprenorphine dependence. A randomized open clinical trial. Ger J Psychiatry 2003b;6(1):23-9.

Al-Gommer O, George S, Haque S, Moselhy H, Saravanappa T. Sexual dysfunctions in male opiate users: A comparative study of heroin, methadone, and buprenorphine. Addict Disord Their Treat 2007;6(3):137-43.

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. J Subst Abuse Treat 2005;28(4):321-9.

Amato L, Davoli M, Ferri M, Gowing L, Perucci CA. Effectiveness of interventions on opiate withdrawal treatment: An overview of systematic reviews. Drug Alcohol Depend 2004;73(3):219-26.

Amato P. Clinical experience with fortnightly buprenorphine/naloxone versus buprenorphine in Italy: Preliminary observational data in an office-based setting. Clin Drug Investig 2010;30(Suppl 1):33-9.

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

Atkinson TJ, Pisansky AJ, Miller KL, Yong RJ. Common elements in opioid use disorder guidelines for buprenorphine prescribing. Am J Manag Care 2019;25(3):e88-e97.

Auriacombe M, Afflelou S, Lavignasse P, Lafitte C, Roux D, Daulouède JP, Tignol J. Grossesse, avortement et accouchement dans une cohorte de sujets héroïnomanes en traitement de substitution (méthadone et buprénorphine) en Aquitaine. Presse Med 1999;28(4):177.

Bakstad B, Sarfi M, Welle-Strand GK, Ravndal E. Opioid maintenance treatment during pregnancy: Occurrence and severity of neonatal abstinence syndrome. Eur Addict Res 2009;15(3):128-34.

Bandstra ES. Maternal Opioid Treatment: Human Experimental Research (MOTHER) study: Maternal, fetal and neonatal outcomes from secondary analyses. Addiction 2012;107(Suppl 1):1-4.

Barnett PG, Rodgers JH, Bloch DA. A meta-analysis comparing buprenorphine to methadone for treatment of opiate dependence. Addiction 2001;96(5):683-90.

Bell J, Byron G, Gibson A, Morris A. A pilot study of buprenorphine-naloxone combination tablet (Suboxone) in treatment of opioid dependence. Drug Alcohol Rev 2004;23(3):311-7.

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 2009a;104(7):1193-200.

Bell JR, Butler B, Lawrance A, Batey R, Salmelainen P. Comparing overdose mortality associated with methadone and buprenorphine treatment. Drug Alcohol Depend 2009b;104(1-2):73-7.

Bell JR, Ryan A, Mutch C, Batey R, Rea F. Optimising the benefits of unobserved dose administration for stable opioid maintenance patients: Follow-up of a randomised trial. Drug Alcohol Depend 2008;96(1-2):183-6.

Bentzley BS, Barth KS, Back SE, Book SW. Discontinuation of buprenorphine maintenance therapy: Perspectives and outcomes. J Subst Abuse Treat 2015;52:48-57.

Bickel WK, Stitzer ML, Bigelow GE, Liebson IA, Jasinski DR, Johnson RE. A clinical trial of buprenorphine: Comparison with methadone in the detoxification of heroin addicts. Clin Pharmacol Ther 1988;43(1):72-8.

Bickel WK, Johnson RE, Stitzer ML, Bigelow GE, Liebson IA, Jasinski DR. A clinical trial of buprenorphine: I. Comparison with methadone in the detoxification of heroin addicts. II. Examination of its opioid blocking properties. NIDA Res Monogr 1987;76:182-8.

Binder T et Vavrinkova B. Prospective randomised comparative study of the effect of buprenorphine, methadone and heroin on the course of pregnancy, birthweight of newborns, early postpartum adaptation and course of the neonatal abstinence syndrome (NAS) in women followed up in the outpatient department. Neuro Endocrinol Lett 2008;29(1):80-6.

Brabäck M, Ekström L, Troberg K, Nilsson S, Isendahl P, Bradvik L, Hakansson A. Malmö Treatment Referral and Intervention Study—High 12-month retention rates in patients referred from syringe exchange to methadone or buprenorphine/naloxone treatment. Front Psychiatry 2017;8:161.

Brandt L, Fischberger S, Unger A, Jagsch R, Moser L, Fischer G. Neonatal abstinence syndrome after intrauterine opioid exposure: Standards, cost-effectiveness of treatment and maternal rights. Heroin Addict Relat Clin Probl 2015;17(2-3):35-44.

Breen CL, Harris SJ, Lintzeris N, Mattick RP, Hawken L, Bell J, et al. Cessation of methadone maintenance treatment using buprenorphine: Transfer from methadone to buprenorphine and subsequent buprenorphine reductions. Drug Alcohol Depend 2003;71(1):49-55.

Brinksman S. Opioids and chronic pain in primary care. Br J Gen Pract 2018;68(675):454-5.

British Columbia Centre on Substance Use (BCCSU) et BC Ministry of Health. A guideline for the clinical management of opioid use disorder. Vancouver, BC : BCCSU, BC Ministry of Health; 2017. Disponible à : https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/bc-guidelines/bc_oud_guidelines.pdf.

Brogly SB, Saia KE, Werler MM, Regan E, Hernandez-Diaz S. Prenatal treatment and outcomes of women with opioid use disorder. Obstet Gynecol 2018;132(4):916-22.

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

Burns L, Gisev N, Larney S, Dobbins T, Gibson A, Kimber J, et al. A longitudinal comparison of retention in buprenorphine and methadone treatment for opioid dependence in New South Wales, Australia. Addiction 2015;110(4):646-55.

Cameron IM, Matheson CI, Bond CM, McNamee P, Lawrie T, Robinson A, et al. Pilot randomised controlled trial of community pharmacy administration of buprenorphine versus methadone. Int J Pharm Pract 2006;14(4):243-8.

Carney BL, Hadland SE, Bagley SM. Medication treatment of adolescent opioid use disorder in primary care. Pediatr Rev 2018;39(1):43-5.

Clausen T, Anchersen K, Waal H. Mortality prior to, during and after opioid maintenance treatment (OMT): A national prospective cross-registry study. Drug Alcohol Depend 2008;94(1-3):151-7.

Coffa D et Snyder H. Opioid use disorder: Medical treatment options. Am Fam Physician 2019;100(7):416-25.

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

Committee on Substance Use and Prevention (CSUP). Medication-assisted treatment of adolescents with opioid use disorders. Pediatrics 2016;138(3):e20161893.

Compton P, Canamar CP, Hillhouse M, Ling W. Hyperalgesia in heroin dependent patients and the effects of opioid substitution therapy. J Pain 2012;13(4):401-9.

Compton P, Charuvastra VC, Ling W. Pain intolerance in opioid-maintained former opiate addicts: Effect of long-acting maintenance agent. Drug Alcohol Depend 2001;63(2):139-46.

Connock M, Juarez-Garcia A, Jowett S, Frew E, Liu Z, Taylor RJ, et al. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence: A systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2007;11(9):1-171, iii-iv.

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. BMJ 2010;341:c5475.

Coyle MG, Salisbury AL, Lester BM, Jones HE, Lin H, Graf-Rohrmeister K, Fischer G. Neonatal neurobehavior effects following buprenorphine versus methadone exposure. Addiction 2012;107(Suppl 1):63-73.

Cozzolino E, Guglielmino L, Vigezzi P, Marzorati P, Silenzio R, De Chiara M, et al. Buprenorphine treatment: A three-year prospective study in opioid-addicted patients of a public out-patient addiction center in Milan. Am J Addict 2006;15(3):246-51.

Crowley D et Van Hout MC. Effectiveness of pharmacotherapies in increasing treatment retention and reducing opioid overdose death in individuals recently released from prison: A systematic review. Heroin Addict Relat Clin Probl 2017;19(2):25-42.

Curcio F, Franco T, Topa M, Baldassarre C. Buprenorphine/naloxone versus methadone in opioid dependence: A longitudinal survey. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2011;15(8):871-4.

Daitch D, Daitch J, Novinson D, Frey M, Mitnick C, Pergolizzi J. Conversion from high-dose full-opioid agonists to sublingual buprenorphine reduces pain scores and improves quality of life for chronic pain patients. Pain Med 2014;15(12):2087-94.

Dalsbo TK, Steiro AK, Hammerstrom KT, Smedslund G. Key Messages (in English) (p. 52) - Executive Summary (p. 53-5). Dans : Heroin maintenance for persons with chronic heroin dependence. Oslo, Norvège : Norwegian Knowledge Centre for the Health Services; 2010. Disponible à : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK464853/pdf/Bookshelf_NBK464853.pdf.

Dalton K et Butt N. Does the addition of naloxone in buprenorphine/naloxone affect retention in treatment in opioid replacement therapy? A systematic review and meta-analysis. J Addict Nurs 2019;30(4):254-60.

Dematteis M, Auriacombe M, D'Agnone O, Somaini L, Szerman N, Littlewood R, et al. Recommendations for buprenorphine and methadone therapy in opioid use disorder: A European consensus. Expert Opin Pharmacother 2017;18(18):1987-99.

Dennis BB, Bawor M, Paul J, Varenbut M, Daiter J, Plater C, et al. The impact of chronic pain on opioid addiction treatment: A systematic review protocol. Syst Rev 2015;4:49.

Digiusto E, Lintzeris N, Breen C, Kimber J, Mattick RP, Bell J, et al. Short-term outcomes of five heroin detoxification methods in the Australian NEPOD Project. Addict Behav 2005;30(3):443-56.

Dunlap B et Cifu AS. Clinical management of opioid use disorder. JAMA 2016;316(3):338-9.

Dupouy J, Bez J, Barsony J, Oustric S, Lapeyre-Mestre M. Cycles de traitement par médicament de substitution aux opiacés dans une cohorte de patients suivis 5 ans en médecine ambulatoire. Therapie 2013;68(3):155-61.

Dydyk AM, Jain NK, Gupta M. Opioid use disorder. Dans : StatPearls. Treasure Island, FL : StatPearls Publishing; 2020. Disponible à : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553166/.

Ebner N, Rohrmeister K, Winklbaur B, Baewert A, Jagsch R, Peternell A, et al. Management of neonatal abstinence syndrome in neonates born to opioid maintained women. Drug Alcohol Depend 2007;87(2-3):131-8.

Eder H, Fischer G, Gombas W, Jagsch R, Stuhlinger G, Kasper S. Comparison of buprenorphine and methadone maintenance in opiate addicts. Eur Addict Res 1998;4(Suppl 1):3-7.

Eilender P, Ketchen B, Maremmani I, Saenger M, Fareed A. Treatment approaches for patients with opioid use disorder and chronic noncancer pain: A literature review. Addict Disord Their Treat 2016;15(2):85-98.

Esmaeili HR, Ziaddinni H, Nikravesh MR, Baneshi MR, Nakhaee N. Outcome evaluation of the opioid agonist maintenance treatment in Iran. Drug Alcohol Rev 2014;33(2):186-93.

Evans EA, Zhu Y, Yoo C, Huang D, Hser YI. Criminal justice outcomes over 5 years after randomization to buprenorphine-naloxone or methadone treatment for opioid use disorder. Addiction 2019;114(8):1396-404.

Fanucchi L, Springer SA, Korthuis PT. Medications for treatment of opioid use disorder among persons living with HIV. Curr HIV/AIDS Rep 2019;16(1):1-6.

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

Farre M, Mas A, Torrens M, Moreno V, Cami J. Retention rate and illicit opioid use during methadone maintenance interventions: A meta-analysis. Drug Alcohol Depend 2002;65(3):283-90.

Fazeli A et Pourmahmodian M. A comparative study of maintenance therapy effects of methadone, buprenorphine and opium tincture on sleep status of outpatients referring to addiction treatment centers in Tehran: A prospective study. Pakistan Journal of Medical and Health Sciences 2019;13(3):876-80.

Fischer G, Ortner R, Rohrmeister K, Jagsch R, Baewert A, Langer M, Aschauer H. Methadone versus buprenorphine in pregnant addicts: A double-blind, double-dummy comparison study. Addiction 2006;101(2):275-81.

Fischer G, Gombas W, Eder H, Jagsch R, Peternell A, Stuhlinger G, et al. Buprenorphine versus methadone maintenance for the treatment of opioid dependence. Addiction 1999;94(9):1337-47.

Frank JW, Lovejoy TI, Becker WC, Morasco BJ, Koenig CJ, Hoffecker L, et al. Patient outcomes in dose reduction or discontinuation of long-term opioid therapy: A systematic review. Ann Intern Med 2017;167(3):181-91.

Fudala PJ, Johnson RE, Jaffe JH. Outpatient comparison of buprenorphine and methadone maintenance. II. Effects on cocaine usage, retention time in study and missed clinic visits. NIDA Res Monogr 1990;105:587-8.

Gaalema DE, Heil SH, Badger GJ, Metayer JS, Johnston AM. Time to initiation of treatment for neonatal abstinence syndrome in neonates exposed in utero to buprenorphine or methadone. Drug Alcohol Depend 2013;133(1):266-9.

Gahr M, Eller J, Cabanis M, Hiemke C, Freudenmann RW, Connemann BJ, et al. Drug safety and adverse drug reaction reporting behavior related to outpatient opioid replacement therapy: Results from a survey among physicians. J Subst Abuse Treat 2017;74:7-15.

Gawronski KM, Prasad MR, Backes CR, Lehman KJ, Gardner DK, Cordero L. Neonatal outcomes following in utero exposure to buprenorphine/naloxone or methadone. SAGE Open Med 2014;2:2050312114530282.

Gerra G, Borella F, Zaimovic A, Moi G, Bussandri M, Bubici C, Bertacca S. Buprenorphine versus methadone for opioid dependence: Predictor variables for treatment outcome. Drug Alcohol Depend 2004;75(1):37-45.

Giacomuzzi S, Kemmler G, Ertl M, Riemer Y. Opioid addicts at admission vs. slow-release oral morphine, methadone, and sublingual buprenorphine maintenance treatment participants. Subst Use Misuse 2006a;41(2):223-44.

Giacomuzzi SM, Ertl M, Pavlic M, Libiseller K, Riemer Y, Kemmler G, et al. Maintenance treatment of opioid dependence and patterns of non-prescribed drug use: Results of a 4-year trial. Lett Drug Des Discov 2006b;3(10):731-40.

Giacomuzzi SM, Khreis A, Riemer Y, Garber K, Ertl M. Buprenorphine and methadone maintenance treatment – Sexual behaviour and dysfunction prevalence. Lett Drug Des Discov 2009;6(1):13.

Giacomuzzi SM, Ertl M, Kemmler G, Riemer Y, Vigl A. Sublingual buprenorphine and methadone maintenance treatment: A three-year follow-up of quality of life assessment. ScientificWorldJournal 2005;5:452-68.

Giacomuzzi SM, Riemer Y, Ertl M, Kemmler G, Rossler H, Hinterhuber H, Kurz M. Buprenorphine versus methadone maintenance treatment in an ambulant setting: A health-related quality of life assessment. Addiction 2003;98(5):693-702.

Gowing L, Ali R, Dunlop A, Farrell M, Lintzeris N. National guidelines for medication-assisted treatment of opioid dependence. Canberra, Australie : Commonwealth of Australia; 2014. Disponible à : https://www.health.gov.au/sites/default/files/national-guidelines-for-medication-assisted-treatment-of-opioid-dependence.pdf.

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

Gryczynski J, Mitchell SG, Jaffe JH, Kelly SM, Myers CP, O'Grady KE, et al. Retention in methadone and buprenorphine treatment among African Americans. J Subst Abuse Treat 2013;45(3):287-92.

Hall ES, Isemann BT, Wexelblatt SL, Meinzen-Derr J, Wiles JR, Harvey S, Akinbi HT. A cohort comparison of buprenorphine versus methadone treatment for neonatal abstinence syndrome. J Pediatr 2016;170:39-44.e1.

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

Herdener M, Dürsteler KM, Seifritz E, Nordt C. Changes in substance use in patients receiving opioid substitution therapy and resulting clinical challenges: A 17-year treatment case register analysis. Lancet Psychiatry 2017;4(4):302-9.

Herring AA, Perrone J, Nelson LS. Managing opioid withdrawal in the emergency department with buprenorphine. Ann Emerg Med 2019;73(5):481-7.

Hickman M, Steer C, Tilling K, Lim AG, Marsden J, Millar T, et al. The impact of buprenorphine and methadone on mortality: A primary care cohort study in the United Kingdom. Addiction 2018;113(8):1461-76.

Hill D, Garner D, Baldacchino A. Comparing neurocognitive function in individuals receiving chronic methadone or buprenorphine for the treatment of opioid dependence: A systematic review. Heroin Addict Relat Clin Probl 2018;20(5):35-49.

Hser YI, Huang D, Saxon AJ, Woody G, Moskowitz AL, Matthews AG, Ling W. Distinctive trajectories of opioid use over an extended follow-up of patients in a multisite trial on buprenorphine + naloxone and methadone. J Addict Med 2017;11(1):63-9.

Hser YI, Evans E, Huang D, Weiss R, Saxon A, Carroll KM, et al. Long-term outcomes after randomization to buprenorphine/naloxone versus methadone in a multi-site trial. Addiction 2016;111(4):695-705.

Hser YI, Saxon AJ, Huang D, Hasson A, Thomas C, Hillhouse M, et al. Treatment retention among patients randomized to buprenorphine/naloxone compared to methadone in a multi-site trial. Addiction 2014;109(1):79-87.

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

Johnson RE, Chutuape MA, Strain EC, Walsh SL, Stitzer ML, Bigelow GE. A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence. N Engl J Med 2000;343(18):1290-7.

Johnson RE, Eissenberg T, Stitzer ML, Strain EC, Liebson IA, Bigelow GE. Buprenorphine treatment of opioid dependence: Clinical trial of daily versus alternate-day dosing. Drug Alcohol Depend 1995;40(1):27-35.

Johnson RE, Jaffe JH, Fudala PJ. A controlled trial of buprenorphine treatment for opioid dependence. Jama 1992;267(20):2750-5.

Johnson RE, Fudala PJ, Jaffe JH. Outpatient comparison of buprenorphine and methadone maintenance. I. Effects on opiate use and self-reported adverse effects and withdrawal symptomatology. NIDA Res Monogr 1990;105:585-6.

Johnson RE, Fudala PJ, Collins CC, Jaffe JH. Outpatient maintenance/detoxification comparison of methadone and buprenorphine. NIDA Res Monogr 1989;95:384.

Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH, Stine SM, Coyle MG, Arria AM, et al. Nonserious adverse events in randomized trials with opioid-dependent pregnant women: Direct versus indirect measurement. Am J Addict 2012;21(Suppl 1):S1-4.

Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH, Stine S, Coyle MG, Arria A, et al. Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure. N Engl J Med 2010;363(24):2320-31.

Jones HE, Johnson RE, Jasinski DR, O'Grady KE, Chisholm CA, Choo RE, et al. Buprenorphine versus methadone in the treatment of pregnant opioid-dependent patients: Effects on the neonatal abstinence syndrome. Drug Alcohol Depend 2005;79(1):1-10.

Kahan M, Wilson L, Mailis-Gagnon A, Srivastava A. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain: Clinical summary for family physicians. Part 2: Special populations. Can Fam Physician 2011;57(11):1269-76, e419-28.

Kakko J, Heilig M, Sarman I. Buprenorphine and methadone treatment of opiate dependence during pregnancy: Comparison of fetal growth and neonatal outcomes in two consecutive case series. Drug Alcohol Depend 2008;96(1-2):69-78.

Kakko J, Gronbladh L, Svanborg KD, von Wachenfeldt J, Ruck C, Rawlings B, et al. A stepped care strategy using buprenorphine and methadone versus conventional methadone maintenance in heroin dependence: A randomized controlled trial. Am J Psychiatry 2007;164(5):797-803.

Kamien JB, Branstetter SA, Amass L. Buprenorphine-naloxone versus methadone maintenance therapy: A randomised double-blind trial with opioid-dependent patients. Heroin Addict Relat Clin Probl 2008;10(4):5-18.

Kelty E et Hulse G. Fatal and non-fatal opioid overdose in opioid dependent patients treated with methadone, buprenorphine or implant naltrexone. Int J Drug Policy 2017;46:54-60.

Kelty E, Joyce D, Hulse G. A retrospective cohort study of mortality rates in patients with an opioid use disorder treated with implant naltrexone, oral methadone or sublingual buprenorphine. Am J Drug Alcohol Abuse 2019;45(3):285-91.

Kheradmand A, Fazeli A, Mazaheri Meybodi A. Comparing the effects of methadone, buprenorphine, and opium tincture maintenance therapy on sexual function. Addict Health 2019;11(2):120-8.

Kimber J, Larney S, Hickman M, Randall D, Degenhardt L. Mortality risk of opioid substitution therapy with methadone versus buprenorphine: A retrospective cohort study. Lancet Psychiatry 2015;2(10):901-8.

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

Lacroix I, Berrebi A, Garipuy D, Schmitt L, Hammou Y, Chaumerliac C, et al. Buprenorphine versus methadone in pregnant opioid-dependent women: A prospective multicenter study. Eur J Clin Pharmacol 2011;67(10):1053-9.

Lacroix I, Berrebi A, Chaumerliac C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Damase-Michel C. Buprenorphine in pregnant opioid-dependent women: First results of a prospective study. Addiction 2004;99(2):209-14.

Lagisetty P, Klasa K, Bush C, Heisler M, Chopra V, Bohnert A. Primary care models for treating opioid use disorders: What actually works? A systematic review. PLoS One 2017;12(10):e0186315.

Law FD, Diaper AM, Melichar JK, Coulton S, Nutt DJ, Myles JS. Buprenorphine/naloxone versus methadone and lofexidine in community stabilisation and detoxification: A randomised controlled trial of low dose short-term opiate-dependent individuals. J Psychopharmacol 2017;31(8):1046-55.

Lemon LS, Caritis SN, Venkataramanan R, Platt RW, Bodnar LM. Methadone versus buprenorphine for opioid use dependence and risk of neonatal abstinence syndrome. Epidemiology 2018a;29(2):261-8.

Lemon LS, Naimi A, Caritis SN, Platt RW, Venkataramanan R, Bodnar LM. The role of preterm birth in the association between opioid maintenance therapy and neonatal abstinence syndrome. Paediatr Perinat Epidemiol 2018b;32(2):213-22.

Ling W, Wesson DR, Charuvastra C, Klett CJ. A controlled trial comparing buprenorphine and methadone maintenance in opioid dependence. Arch Gen Psychiatry 1996;53(5):401-7.

Lofwall MR, Stitzer ML, Bigelow GE, Strain EC. Comparative safety and side effect profiles of buprenorphine and methadone in the outpatient treatment of opioid dependence. Addict Disord Their Treat 2005;4(2):49-64.

Lugoboni F, Mirijello A, Zamboni L, Faccini M, Casari R, Cossari A, et al. High prevalence of constipation and reduced quality of life in opioid-dependent patients treated with opioid substitution treatments. Expert Opin Pharmacother 2016;17(16):2135-41.

Ma J, Bao YP, Wang RJ, Su MF, Liu MX, Li JQ, et al. Effects of medication-assisted treatment on mortality among opioids users: A systematic review and meta-analysis. Mol Psychiatry 2019;24(12):1868-83.

Maglione MA, Raaen L, Chen C, Azhar G, Shahidinia N, Shen M, et al. Effects of medication assisted treatment (MAT) for opioid use disorder on functional outcomes: A systematic review. J Subst Abuse Treat 2018;89:28-51.

Main F et Kelly L. Systematic literature review on buprenorphine/naloxone use in outpatient opioid dependence treatment. Can J Addict 2016;7(1):12-8.

Maremmani I, Rolland B, Somaini L, Roncero C, Reimer J, Wright N, et al. Buprenorphine dosing choices in specific populations: Review of expert opinion. Expert Opin Pharmacother 2016;17(13):1727-31.

Maremmani AG, Rovai L, Pani PP, Pacini M, Lamanna F, Rugani F, et al. Do methadone and buprenorphine have the same impact on psychopathological symptoms of heroin addicts? Ann Gen Psychiatry 2011;10:17.

Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. Cochrane Database Syst Rev 2008;(2):CD002207.

Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. Cochrane Database Syst Rev 2004;(3):CD002207.

Mattick RP, Ali R, White JM, O'Brien S, Wolk S, Danz C. Buprenorphine versus methadone maintenance therapy: A randomized double-blind trial with 405 opioid-dependent patients. Addiction 2003a;98(4):441-52.

Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. Cochrane Database Syst Rev 2003b;(2):CD002207.

Mauger S, Fraser R, Gill K. Utilizing buprenorphine-naloxone to treat illicit and prescription-opioid dependence. Neuropsychiatr Dis Treat 2014;10:587-98.

Meader N. A comparison of methadone, buprenorphine and alpha$_2$ adrenergic agonists for opioid detoxification: a mixed treatment comparison meta-analysis. Drug Alcohol Depend 2010;108(1-2):110-4.

Metz VE, Comer SD, Pribasnig A, Wuerzl J, Fischer G. Observational study in an outpatient clinic specializing in treating opioid dependent pregnant women: Neonatal abstinence syndrome in infants exposed to methadone-, buprenorphine- and slow-release oral morphine. Heroin Addict Relat Clin Probl 2015;17(1):5-16.

Meyer MC, Johnston AM, Crocker AM, Heil SH. Methadone and buprenorphine for opioid dependence during pregnancy: A retrospective cohort study. J Addict Med 2015;9(2):81-6.

Minozzi S, Amato L, Bellisario C, Davoli M. Detoxification treatments for opiate dependent adolescents. Cochrane Database Syst Rev 2014a;(4):CD006749.

Minozzi S, Amato L, Bellisario C, Davoli M. Maintenance treatments for opiate-dependent adolescents. Cochrane Database Syst Rev 2014b;(6):CD007210.

Minozzi S, Amato L, Bellisario C, Ferri M, Davoli M. Maintenance agonist treatments for opiate-dependent pregnant women. Cochrane Database Syst Rev 2013;(12):CD006318.

Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M. Maintenance agonist treatments for opiate dependent pregnant women. Cochrane Database Syst Rev 2008;(2):CD006318.

Mosdol A, Ding KY, Hov L. Alternative opioid agonists in the treatment of opioid dependence: A systematic review. Oslo, Norvège : Norwegian Institute of Public Health (NIPH); 2017. Disponible à : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482086/pdf/Bookshelf_NBK482086.pdf.

Mücke S, Nagel M, Siedentopf J, Bührer C, Hüseman D. Neonatal abstinence syndrome: Twelve years of experience at a regional referral center. Klin Padiatr 2017;229(1):32-9.

Murnion BP, Rivas C, Demirkol A, Hayes V, Lintzeris N, Nielsen S. Acute experimental pain responses in methadone- and buprenorphine/naloxone-maintained patients administered additional opioid or gabapentin: A double-blind crossover pilot study. Pain Med 2020;21(6):1188-98.

Nechanska B, Mravcik V, Skurtveit S, Lund IO, Gabrhelik R, Engeland A, Handal M. Neonatal outcomes after fetal exposure to methadone and buprenorphine: National registry studies from the Czech Republic and Norway. Addiction 2018;113(7):1286-94.

Neumann AM, Blondell RD, Jaanimagi U, Giambrone AK, Homish GG, Lozano JR, et al. A preliminary study comparing methadone and buprenorphine in patients with chronic pain and coexistent opioid addiction. J Addict Dis 2013;32(1):68-78.

Nissly T et Levy R. Buprenorphine to treat opioid use disorder: A practical guide. J Fam Pract 2018;67(9):544-8.

Noormohammadi A, Forinash A, Yancey A, Crannage E, Campbell K, Shyken J. Buprenorphine versus methadone for opioid dependence in pregnancy. Ann Pharmacother 2016;50(8):666-72.

Norgaard M, Nielsson MS, Heide-Jorgensen U. Birth and neonatal outcomes following opioid use in pregnancy: A Danish population-based study. Subst Abuse 2015;9(Suppl 2):5-11.

Nosyk B, Bray JW, Wittenberg E, Aden B, Eggman AA, Weiss RD, et al. Short term health-related quality of life improvement during opioid agonist treatment. Drug Alcohol Depend 2015;157:121-8.

NSW Ministry of Health. NSW Clinical Guidelines: Treatment of opioid dependence – 2018. Sydney, Australie : NSW Ministry of Health; 2018. Disponible à : https://www.health.nsw.gov.au/aod/Publications/nsw-clinical-guidelines-opioid.pdf.

O'Connor PG, Oliveto AH, Shi JM, Triffleman EG, Carroll KM, Kosten TR, et al. A randomized trial of buprenorphine maintenance for heroin dependence in a primary care clinic for substance users versus a methadone clinic. Am J Med 1998;105(2):100-5.

Pani PP, Maremmani I, Pirastu R, Tagliamonte A, Gessa GL. Buprenorphine: A controlled clinical trial in the treatment of opioid dependence. Drug Alcohol Depend 2000;60(1):39-50.

Perez V, Hidalgo MJ, Martinez M, Orozco D, Giron M. Adherence, abstinence and quality of life in patients with heroin dependence receiving methadone or buprenorphine-naloxone replacement therapy. Heroin Addict Relat Clin Probl 2019;21(6):21-9.

Perry AE, Neilson M, Martyn-St James M, Glanville JM, Woodhouse R, Godfrey C, Hewitt C. Pharmacological interventions for drug-using offenders. Cochrane Database Syst Rev 2015a;(6):CD010862.

Perry AE, Neilson M, Martyn-St James M, Glanville JM, Woodhouse R, Hewitt C. Interventions for female drug-using offenders. Cochrane Database Syst Rev 2015b;(6):CD010910.

Perry AE, Neilson M, Martyn-St James M, Glanville JM, McCool R, Duffy S, et al. Interventions for female drug-using offenders. Cochrane Database Syst Rev 2014;(1):CD010910.

Perry D, Orrantia E, Garrison S. Treating opioid use disorder in primary care. Can Fam Physician 2019;65(2):117.

Peters L et Soyka M. Interrelationship of opioid dependence, impaired impulse control, and depressive symptoms: An open-label cross-sectional study of patients in maintenance therapy. Neuropsychobiology 2019;77(2):73-82.

Petitjean S, Stohler R, Deglon JJ, Livoti S, Waldvogel D, Uehlinger C, Ladewig D. Double-blind randomized trial of buprenorphine and methadone in opiate dependence. Drug Alcohol Depend 2001;62(1):97-104.

Pinto H, Maskrey V, Swift L, Rumball D, Wagle A, Holland R. The SUMMIT trial: A field comparison of buprenorphine versus methadone maintenance treatment. J Subst Abuse Treat 2010;39(4):340-52.

Pinto H, Rumball D, Maskrey V, Holland R. A pilot study for a randomized controlled and patient preference trial of buprenorphine versus methadone maintenance treatment in the management of opiate dependent patients. J Subst Use 2008;13(2):73-82.

Pjrek E, Frey R, Naderi-Heiden A, Strnad A, Kowarik A, Kasper S, Winkler D. Actigraphic measurements in opioid detoxification with methadone or buprenorphine. J Clin Psychopharmacol 2012;32(1):75-82.

Ponizovsky AM et Grinshpoon A. Quality of life among heroin users on buprenorphine versus methadone maintenance. Am J Drug Alcohol Abuse 2007;33(5):631-42.

Potter JS, Marino EN, Hillhouse MP, Nielsen S, Wiest K, Canamar CP, et al. Buprenorphine/naloxone and methadone maintenance treatment outcomes for opioid analgesic, heroin, and combined users: Findings from starting treatment with agonist replacement therapies (START). J Stud Alcohol Drugs 2013;74(4):605-13.

Pritham UA, Paul JA, Hayes MJ. Opioid dependency in pregnancy and length of stay for neonatal abstinence syndrome. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2012;41(2):180-90.

Proctor SL, Birch A, Herschman PL. Medication treatment with methadone or buprenorphine: Differential reasons for premature discharge. J Addict Med 2019;13(2):113-8.

Proctor SL, Copeland AL, Kopak AM, Herschman PL, Polukhina N. A naturalistic comparison of the effectiveness of methadone and two sublingual formulations of buprenorphine on maintenance treatment outcomes: Findings from a retrospective multisite study. Exp Clin Psychopharmacol 2014;22(5):424-33.

Rapeli P, Fabritius C, Alho H, Salaspuro M, Wahlbeck K, Kalska H. Methadone vs. buprenorphine/naloxone during early opioid substitution treatment: A naturalistic comparison of cognitive performance relative to healthy controls. BMC Clin Pharmacol 2007;7:5.

Rausgaard NL, Ibsen IO, Jorgensen JS, Lamont RF, Ravn P. Management and monitoring of opioid use in pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 2020;99(1):7-15.

Reed LJ, Glasper A, de Wet CJ, Bearn J, Gossop M. Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opiate withdrawal: Possible advantages of buprenorphine for the treatment of opiate-benzodiazepine codependent patients? J Clin Psychopharmacol 2007;27(2):188-92.

Saber-Tehrani AS, Bruce RD, Altice FL. Pharmacokinetic drug interactions and adverse consequences between psychotropic medications and pharmacotherapy for the treatment of opioid dependence. Am J Drug Alcohol Abuse 2011;37(1):1-11.

Salisbury-Afshar E. Buprenorphine maintenance vs. methadone maintenance or placebo for opioid use disorder. Am Fam Physician 2015;91(3):165-6.

Saxon AJ, Ling W, Hillhouse M, Thomas C, Hasson A, Ang A, et al. Buprenorphine/naloxone and methadone effects on laboratory indices of liver health: A randomized trial. Drug Alcohol Depend 2013;128(1-2):71-6.

Schindler SD, Eder H, Ortner R, Rohrmeister K, Langer M, Fischer G. Neonatal outcome following buprenorphine maintenance during conception and throughout pregnancy. Addiction 2003;98(1):103-10.

Schottenfeld RS, Chawarski MC, Pakes JR, Pantalon MV, Carroll KM, Kosten TR. Methadone versus buprenorphine with contingency management or performance feedback for cocaine and opioid dependence. Am J Psychiatry 2005;162(2):340-9.

Schottenfeld RS, Pakes J, O'Connor P, Chawarski M, Oliveto A, Kosten TR. Thrice-weekly versus daily buprenorphine maintenance. Biol Psychiatry 2000;47(12):1072-9.

Schottenfeld RS, Pakes JR, Oliveto A, Ziedonis D, Kosten TR. Buprenorphine vs methadone maintenance treatment for concurrent opioid dependence and cocaine abuse. Arch Gen Psychiatry 1997;54(8):713-20.

Seifert J, Metzner C, Paetzold W, Borsutzky M, Passie T, Rollnik J, et al. Detoxification of opiate addicts with multiple drug abuse: A comparison of buprenorphine vs. methadone. Pharmacopsychiatry 2002;35(5):159-64.

Seval N, Eaton E, Springer SA. Beyond antibiotics: A practical guide for the infectious disease physician to treat opioid use disorder in the setting of associated infectious diseases. Open Forum Infect Dis 2020;7(1):ofz539.

Sharma B, Bruner A, Barnett G, Fishman M. Opioid use disorders. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 2016;25(3):473-87.

Simoens S, Matheson C, Bond C, Inkster K, Ludbrook A. The effectiveness of community maintenance with methadone or buprenorphine for treating opiate dependence. Br J Gen Pract 2005;55(511):139-46.

Socias ME, Ahamad K, Le Foll B, Lim R, Bruneau J, Fischer B, et al. The OPTIMA study, buprenorphine/naloxone and methadone models of care for the treatment of prescription opioid use disorder: Study design and rationale. Contemp Clin Trials 2018;69:21-7.

Soyka M, Strehle J, Rehm J, Buhringer G, Wittchen HU. Six-year outcome of opioid maintenance treatment in heroin-dependent patients: Results from a naturalistic study in a nationally representative sample. Eur Addict Res 2017;23(2):97-105.

Soyka M, Trader A, Klotsche J, Haberthur A, Buhringer G, Rehm J, Wittchen HU. Criminal behavior in opioid-dependent patients before and during maintenance therapy: 6-year follow-up of a nationally representative cohort sample. J Forensic Sci 2012;57(6):1524-30.

Soyka M, Limmer C, Lehnert R, Koller G, Martin G, Kufner H, et al. A comparison of cognitive function in patients under maintenance treatment with heroin, methadone, or buprenorphine and healthy controls: An open pilot study. Am J Drug Alcohol Abuse 2011a;37(6):497-508.

Soyka M, Trader A, Klotsche J, Backmund M, Buhringer G, Rehm J, Wittchen HU. Six-year mortality rates of patients in methadone and buprenorphine maintenance therapy: Results from a nationally representative cohort study. J Clin Psychopharmacol 2011b;31(5):678-80.

Soyka M, Lieb M, Kagerer S, Zingg C, Koller G, Lehnert P, et al. Cognitive functioning during methadone and buprenorphine treatment: Results of a randomized clinical trial. J Clin Psychopharmacol 2008a;28(6):699-703.

Soyka M, Zingg C, Koller G, Kuefner H. Retention rate and substance use in methadone and buprenorphine maintenance therapy and predictors of outcome: Results from a randomized study. Int J Neuropsychopharmacol 2008b;11(5):641-53.

Soyka M, Apelt SM, Lieb M, Wittchen HU. One-year mortality rates of patients receiving methadone and buprenorphine maintenance therapy: A nationally representative cohort study in 2694 patients. J Clin Psychopharmacol 2006;26(6):657-60.

Steer CD, Macleod J, Tilling K, Lim AG, Marsden J, Millar T, et al. The impact of opiate substitution treatment on mortality risk in drug addicts: A natural experiment study. Health Services and Delivery Research, No. 7.3. Southampton, Royaume-Uni : NIHR Journals Library; 2019. Disponible à : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/ukhsdr0703/pdf/.

Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow GE. Buprenorphine versus methadone in the treatment of opioid dependence: Self-reports, urinalysis, and addiction severity index. J Clin Psychopharmacol 1996;16(1):58-67.

Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow GE. Buprenorphine versus methadone in the treatment of opioid-dependent cocaine users. Psychopharmacology (Berl) 1994a;116(4):401-6.

Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow GE. Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. Am J Psychiatry 1994b;151(7):1025-30.

Strang J, Reed K, Bogdanowicz K, Bell J, Van Der Waal R, Keen J, et al. Randomised comparison of a novel buprenorphine oral lyophilisate versus existing buprenorphine sublingual tablets in opioid-dependent patients: A first-in-patient phase ii randomised open label safety study. Eur Addict Res 2017;23(2):61-70.

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

Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). Managing chronic pain in adults with or in recovery from substance use disorders. Treatment Improvement Protocol TIP 63. Rockville, MD : SAMHSA; 2011. Disponible à : https://store.samhsa.gov/sites/default/files/d7/priv/sma13-4671.pdf.

Tanner GR, Bordon N, Conroy S, Best D. Comparing methadone and Suboxone in applied treatment settings: The experiences of maintenance patients in Lanarkshire. J Subst Use 2011;16(3):171-8.

Thirion X, Barrau K, Micallef J, Haramburu F, Lowenstein W, Sanmarco JL. Traitements de substitution de la dépendance aux opiacés dans les centres de soins : le programme OPPIDUM des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance. Ann Med Interne (Paris) 2000;151(Suppl A):A10-7.

Timko C, Schultz NR, Cucciare MA, Vittorio L, Garrison-Diehn C. Retention in medication-assisted treatment for opiate dependence: A systematic review. J Addict Dis 2016;35(1):22-35.

Tolia VN, Murthy K, Bennett MM, Miller ES, Benjamin DK, Smith PB, Clark RH. Antenatal methadone vs buprenorphine exposure and length of hospital stay in infants admitted to the intensive care unit with neonatal abstinence syndrome. J Perinatol 2018;38(1):75-9.

Trogu E. Opioid agonist maintenance treatment: A short guide for beginners. Heroin Addict Relat Clin Probl 2015;17(5):27-42.

Tsui JI, Burt R, Thiede H, Glick SN. Utilization of buprenorphine and methadone among opioid users who inject drugs. Subst Abus 2018;39(1):83-8.

Tsui JI, Lira MC, Cheng DM, Winter MR, Alford DP, Liebschutz JM, et al. Chronic pain, craving, and illicit opioid use among patients receiving opioid agonist therapy. Drug Alcohol Depend 2016;166:26-31.

Uehlinger C, Deglon J, Livoti S, Petitjean S, Waldvogel D, Ladewig D. Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. Swiss multicentre study. Eur Addict Res 1998;4(Suppl 1):13-8.

Unger A, Jagsch R, Jones H, Arria A, Leitich H, Rohrmeister K, et al. Randomized controlled trials in pregnancy: scientific and ethical aspects. Exposure to different opioid medications during pregnancy in an intra-individual comparison. Addiction 2011;106(7):1355-62.

Wachman EM, Saia K, Humphreys R, Minear S, Combs G, Philipp BL. Revision of breastfeeding guidelines in the setting of maternal opioid use disorder: One institution's experience. J Hum Lact 2016;32(2):382-7.

Welle-Strand GK, Skurtveit S, Jones HE, Waal H, Bakstad B, Bjarko L, Ravndal E. Neonatal outcomes following in utero exposure to methadone or buprenorphine: A national cohort study of opioid-agonist treatment of pregnant women in Norway from 1996 to 2009. Drug Alcohol Depend 2013;127(1-3):200-6.

Wiegand SL, Stringer EM, Stuebe AM, Jones H, Seashore C, Thorp J. Buprenorphine and naloxone compared with methadone treatment in pregnancy. Obstet Gynecol 2015;125(2):363-8.

Wild TC, Pauly B, Belle-Isle L, Cavalieri W, Elliott R, Strike C, et al. Canadian harm reduction policies: A comparative content analysis of provincial and territorial documents, 2000-2015. Int J Drug Policy 2017;45:9-17.

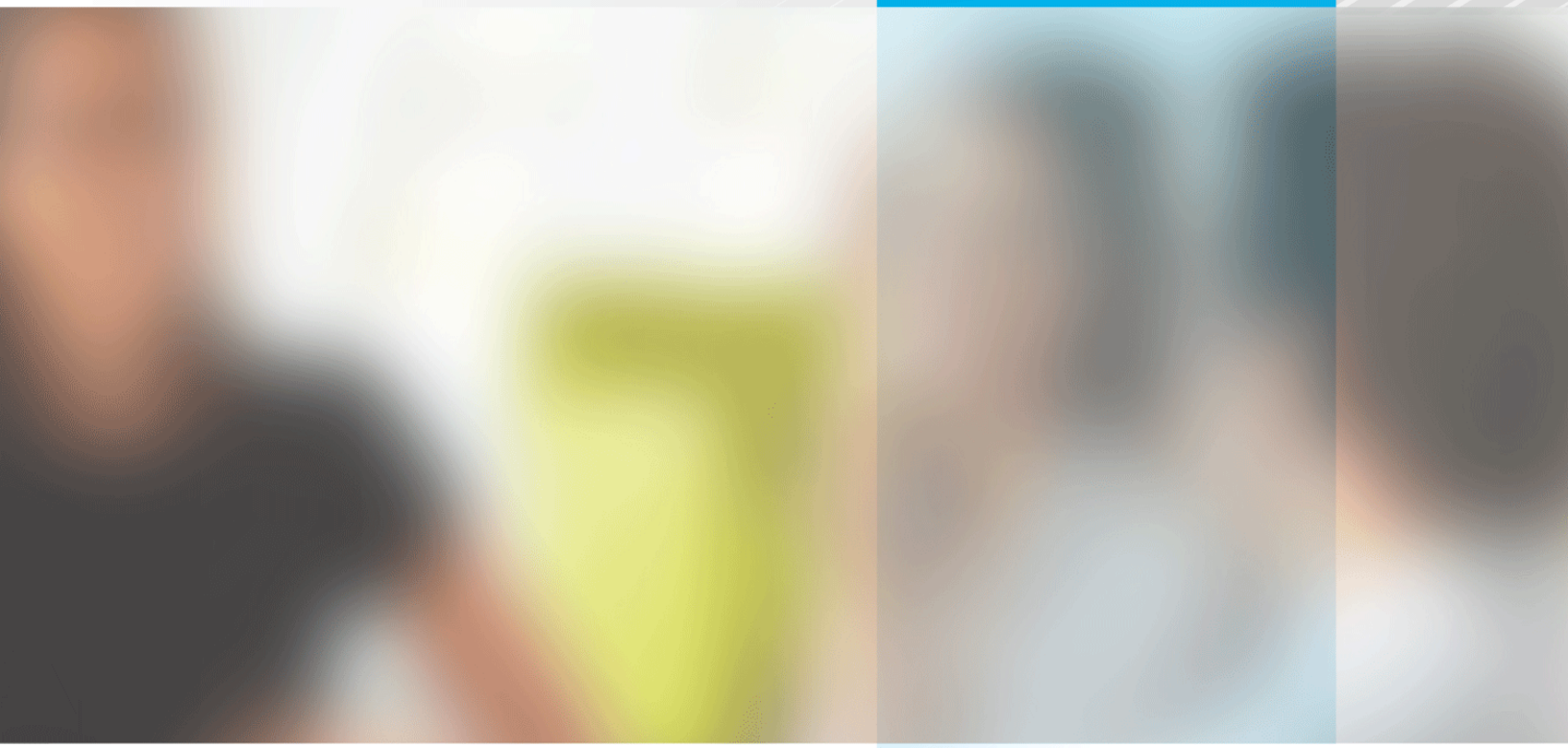
Wittchen HU, Apelt SM, Soyka M, Gastpar M, Backmund M, Golz J, et al. Feasibility and outcome of substitution treatment of heroin-dependent patients in specialized substitution centers and primary care facilities in Germany: A naturalistic study in 2694 patients. Drug Alcohol Depend 2008;95(3):245-57.

Wittchen HU, Apelt SM, Buhringer G, Gastpar M, Backmund M, Golz J, et al. Buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence: Methods and design of the COBRA study. Int J Methods Psychiatr Res 2005;14(1):14-28.

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

Wright NM, Sheard L, Adams CE, Rushforth BJ, Harrison W, Bound N, et al. Comparison of methadone and buprenorphine for opiate detoxification (LEEDS trial): A randomised controlled trial. Br J Gen Pract 2011;61(593):e772-80.

Zedler BK, Mann AL, Kim MM, Amick HR, Joyce AR, Murrelle EL, Jones HE. 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;111(12):2115-28.



Siège social

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

Bureau de Montréal

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

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