

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Effacité et innocuité de la buprénorphine et de la méthadone dans le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes Rapport de revue systématique

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)
Direction de l'évaluation et de la pertinence
des modes d'intervention en santé

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

Rédaction

Émilie Viel

Collaboration

Stéphane Gilbert

Alain Prémont

Sarah-Maude Deschênes

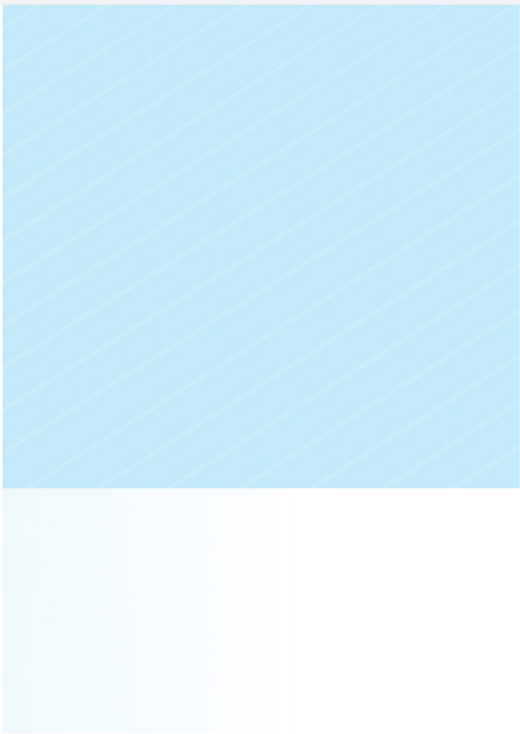
Coordination scientifique

Frédéric St-Pierre

Direction

Catherine Truchon

Ann Lévesque



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

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

Membres de l'équipe de projet

Auteure principale

Émilie Viel, Ph. D.

Collaborateurs internes

Stéphane Gilbert, Ph. D.

Alain Prémont, Pharm., MBA

Sarah-Maude Deschênes, Ph. D.

Coordonnateur scientifique

Frédéric St-Pierre, Ph. D.

Adjointe à la direction

Ann Lévesque, Ph. D.

Directrice scientifique

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

Repérage d'information scientifique

Bin Chen, *tech. doc.*

Renaud Lussier, M.S.I.

Soutien administratif

Jean Talbot

Équipe de l'édition

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Gilles Bordage, révision linguistique

Mark A. Wickens, traduction

Lucy Boothroyd, révision scientifique
de traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2021

Bibliothèque et Archives Canada, 2021

ISBN 978-2-550-89305-9 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2021

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Efficacité et innocuité de la buprénorphine et de la méthadone dans le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes. État de connaissances rédigé par Émilie Viel. Québec, Qc : INESSS; 2021. 39 p.

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

Comité consultatif

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Comité de suivi

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

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

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

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

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

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

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

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

Lecteurs externes

Pour ce rapport, les lecteurs externes sont :

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

M^{me} Sophie Prophète, pharmacienne clinicienne, Unité de médecine familiale et toxicomanie, Hôpital Notre-Dame, CIUSSS du CCSMTL

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

Comité d'excellence clinique UOM-PMNO

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

M^{me} Sylvie Desgagné, pharmacienne, CIUSSS de la Capitale-Nationale (vice-présidente)

D^{re} Maryse Cayouette, microbiologiste-infectiologue, Direction de santé publique du CISSS de Lanaudière

M. Benoît Cossette, professeur, Université de Sherbrooke

D^{re} Lucie Deshaies, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale

D^r Mathieu Forster, médecin de famille, CISSS de la Côte-Nord

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

M^{me} Karina Gauthier, B. Pharm, M. Sc., pharmacienne, CISSS de Laval

M^{me} Nancy Lavoie, IPSPL, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal et clinique de médecine privée ExcellenceMD

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

M^{me} Marie-Josée Gibeault, membre citoyenne

M. Jean-François Proteau, membre citoyen

Déclaration de conflits d'intérêts

L'auteure de cet état des connaissances rapport et ses collaborateurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ce document. Les membres du comité consultatif qui ont déclaré avoir des conflits d'intérêts sont mentionnés ci-dessous.

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

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

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

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

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

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

Responsabilité

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

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	IV
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	IV
INTRODUCTION.....	1
1. MÉTHODOLOGIE.....	3
1.1. Questions de recherche.....	3
1.2. Stratégie de repérage d'information scientifique.....	3
1.3. Sélection des publications.....	4
1.4. Évaluation de la qualité méthodologique des documents.....	5
1.5. Extraction des données	5
1.6. Appréciation de la qualité de la preuve scientifique	5
1.7. Validation	6
2. RÉSULTATS	7
2.1. Description des études repérées.....	7
2.2. Efficacité de la buprénorphine en comparaison avec la méthadone dans le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes	7
2.2.1. Taux de rétention.....	8
2.2.2. Durée d'observance thérapeutique.....	12
2.2.3. Qualité de vie.....	13
2.2.4. Taux de consommation de drogues illicites	15
2.2.5. Taux de mortalité	19
2.3. Innocuité de la buprénorphine en comparaison avec la méthadone dans le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes	21
2.3.1. Grossesse	23
DISCUSSION.....	27
CONCLUSION	30
RÉFÉRENCES.....	32

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Critères d'inclusion et d'exclusion des études scientifiques.....	4
Tableau 2	Appréciation globale de la qualité de la preuve scientifique.....	6

RÉSUMÉ

Introduction

Le trouble lié à l'usage d'opioïdes (TUO) est associé à des taux élevés de mortalité et de morbidité. La méthadone ainsi que la formulation sublinguale de buprénorphine-naloxone sont les deux principaux agonistes opioïdes qui sont indiqués par Santé Canada pour le traitement d'un TUO. Bien que la méthadone soit utilisée depuis plus de 40 ans pour cette indication, son usage soulève certains questionnements en termes de qualité de vie et de sécurité pour les personnes sous traitement, notamment en raison d'un nombre élevé d'interactions médicamenteuses et d'un possible prolongement de l'intervalle QT des personnes traitées. La buprénorphine est, quant à elle, un agoniste partiel des opioïdes qui produit un effet plateau qui diminuerait les risques de surdose et d'effets indésirables (p. ex. l'arythmie cardiaque) et les symptômes de sevrage lors de l'arrêt du traitement.

Une revue systématique des données scientifiques disponibles a donc été réalisée afin de se positionner concernant les options de traitement pharmacologique à privilégier pour le trouble lié à l'usage d'opioïdes dans le cadre de l'élaboration du guide d'usage optimal sur les agonistes opioïdes oraux dans le traitement du TUO.

Méthodologie

Revue systématique de la littérature

Afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la buprénorphine en comparaison avec la méthadone, des revues systématiques ont été effectuées à partir de plusieurs bases de données bibliographiques, couvrant la période s'étendant de la date de leur création jusqu'à février 2020, pour y repérer toutes les études primaires et les revues systématiques, avec ou sans méta-analyse, publiées sur le sujet.

La sélection des documents a été effectuée selon des critères d'exclusion et d'inclusion prédéfinis. La qualité des documents sélectionnés a été évaluée à l'aide des outils appropriés. Ces étapes ont été réalisées de façon indépendante par deux examinateurs. Les données ont ensuite été extraites par un examinateur et validées par un autre. Les résultats ont été présentés dans des tableaux et résumés sous la forme d'une synthèse narrative analytique.

Processus d'appréciation de la qualité de la preuve scientifique

Les principaux résultats d'efficacité et d'innocuité rapportés dans les études retenues ont été formulés selon un énoncé de preuve scientifique résumé. Un niveau de preuve scientifique global a été attribué à chaque énoncé de preuve, selon une échelle à quatre niveaux (élevé, modéré, faible, insuffisant).

Résultats

Les revues systématiques de la littérature ont porté sur le taux de rétention, la durée d'observance thérapeutique, la qualité de vie, les taux d'usage de drogues, le taux de mortalité et les effets indésirables de la buprénorphine en comparaison avec la méthadone.

Les données d'efficacité extraites des études retenues ont permis de faire ressortir, selon un niveau de preuve jugé modéré à élevé, un taux de rétention, une durée d'observance thérapeutique et une qualité de vie qui sont globalement similaires pour les deux traitements lorsque des doses d'intensité comparable sont utilisées. La durée d'observance thérapeutique serait toutefois plus faible avec la buprénorphine, selon un niveau de preuve jugé élevé, lorsque des doses quotidiennes inférieures ou égales à 8 mg sont utilisées. Par ailleurs, le taux de consommation d'opioïdes et le taux de consommation d'autres drogues sont globalement similaires ou plus faibles chez les personnes traitées par la buprénorphine comparativement à celles traitées par la méthadone, selon un niveau de preuve jugé modéré à élevé.

Les constats sur le taux de rétention, la qualité de vie et les taux de consommation d'opioïdes et d'autres drogues semblent également s'appliquer aux femmes enceintes et aux personnes présentant des douleurs chroniques concomitantes. Il en va de même pour les constats sur la durée d'observance thérapeutique et l'innocuité chez les femmes enceintes. Toutefois, le nombre d'études portant sur ces populations est beaucoup plus faible que pour la population générale.

Le taux de mortalité de toutes causes confondues est également similaire pour les deux traitements, selon un niveau de preuve jugé modéré, durant l'ensemble de la période de traitement et durant la période de maintenance. Cependant, durant la période d'induction du traitement, le taux de mortalité de toutes causes confondues est plus faible chez les personnes traitées par la buprénorphine comparativement à celles traitées par la méthadone, selon un niveau de preuve jugé élevé. De plus, selon un niveau de preuve jugé modéré à élevé, le taux de mortalité par intoxication liée aux opioïdes est plus faible avec le traitement par la buprénorphine comparativement au traitement par la méthadone, et ce, peu importe la période de traitement.

En ce qui concerne l'innocuité, le taux d'effets indésirables observés dans les études retenues était similaire pour la buprénorphine et la méthadone, et ce, peu importe la dose à l'étude, chez l'adulte et la femme enceinte, selon un niveau de preuve jugé élevé. Une plus faible occurrence de fatigue, de crampes d'estomac, de perte d'appétit, de migraine, de constipation et de sédation a toutefois été observée avec la buprénorphine comparativement à la méthadone. De plus, une fréquence de problèmes mineurs plus faible et un âge gestationnel plus élevé à la naissance ont également été observés avec la buprénorphine comparativement à la méthadone. Par ailleurs, le taux de nouveau-nés ayant besoin d'un traitement pour le syndrome d'abstinence du nouveau-né (SAN) est similaire ou plus faible chez les nouveau-nés de mères traitées avec la buprénorphine comparativement à ceux de mères traitées avec la méthadone, selon un niveau de preuve jugé modéré. Chez les nouveau-nés qui présentent un SAN, la durée

d'hospitalisation est plus courte pour ceux dont la mère est traitée par la buprénorphine comparativement à ceux dont la mère est traitée par la méthadone, selon un niveau de preuve jugé élevé.

Concernant spécifiquement la formulation buprénorphine-naloxone, le taux de nouveau-nés ayant besoin d'un traitement du SAN est plus faible et la durée d'hospitalisation est plus courte ou similaire chez les nouveau-nés de mères traitées avec la buprénorphine/naloxone comparativement à ceux de mères traitées avec la méthadone, avec un niveau de preuve jugé faible. Cependant, les taux effets indésirables quant aux accouchements prématurés et aux caractéristiques physiques (poids, grandeur, circonférence crâniale) du bébé sont similaires, avec un niveau de preuve jugé faible.

Conclusion

La preuve scientifique évaluée dans cette revue systématique a été bonifiée à l'aide de l'information contextuelle et des savoirs expérientiels pour permettre l'élaboration des recommandations formulées dans le GUO sur les agonistes opioïdes oraux dans le traitement du trouble lié à l'usage des opioïdes, un processus présenté en détail dans le rapport en soutien au GUO sur ce sujet [INESSS, 2021]. Cette revue systématique a également permis de mettre en lumière les besoins d'études cliniques adéquates qui intégreraient un plus grand nombre de personnes atteintes de douleurs chroniques concomitantes, une plus grande homogénéité des doses utilisées et de plus longues périodes de suivi afin de mieux définir les situations pour lesquelles la buprénorphine ou la méthadone peut procurer un avantage thérapeutique.

SUMMARY

Efficacy and safety of buprenorphine and methadone for the treatment of opioid use disorder

Introduction

Opioid use disorder (OUD) is associated with high rates of mortality and morbidity. Methadone and the sublingual formulation of buprenorphine-naloxone are the two main opioid agonists indicated by Health Canada for the treatment of OUD. Although methadone has been used for this indication for over 40 years, its use raises certain questions regarding quality of life and safety for those being treated, particularly because of its high number of interactions with other medications and possible QT interval prolongation. Buprenorphine, on the other hand, is a partial opioid agonist that produces a plateau effect which appears to decrease the risk of overdose and adverse effects (e.g., cardiac arrhythmia), as well as withdrawal symptoms when the treatment is discontinued.

A systematic review of the available scientific data was therefore conducted in order to take a position regarding the preferred pharmacological treatment options for opioid use disorder while developing an optimal use guide on oral opioid agonists for the treatment of OUD.

Methodology

Systematic literature review

To assess the efficacy and safety of buprenorphine compared to methadone, a systematic search was conducted within several bibliographic databases from their date of inception to February 2020 to identify all relevant published primary research studies and systematic reviews, with or without meta-analyses.

Documents were selected according to predefined inclusion and exclusion criteria. The quality of the selected documents was assessed using appropriate tools. These steps were performed independently by two reviewers. Data were then extracted by one reviewer and validated by the other. The results were presented in tables and summarized in the form of an analytical narrative synthesis.

Process for assessing quality of the scientific evidence

The main efficacy and safety results reported in the retained studies were expressed as brief statements of scientific evidence. An overall level of scientific evidence was assigned to each statement of evidence according to a four-level scale (high, moderate, low, insufficient).

Results

The systematic literature review conducted by INESSS looked at retention rates, the duration of therapeutic adherence, quality of life, drug use rates, mortality rates, and adverse effects of buprenorphine compared to methadone.

The efficacy data extracted from the retained studies showed broadly similar results for the two treatments, at a moderate to high level of evidence, regarding retention rate, duration of therapeutic compliance and quality of life, when comparable doses were used. However, duration of therapeutic adherence appeared to be shorter with buprenorphine, based on a high level of evidence, when daily doses of 8 mg or less are used. Otherwise, rates of opioid use and other drug use were similar or lower overall in individuals treated with buprenorphine compared to those treated with methadone, at a moderate to high level of evidence.

The findings regarding retention rates, quality of life, and rates of opioid and other drug use appeared to also apply to pregnant women and individuals with co-existing chronic pain. Similarly, the findings concerning duration of therapeutic compliance and safety appeared to apply to pregnant women. However, the number of studies involving these populations was much smaller than that for the general population.

Additionally, the all-cause mortality rate was found to be similar for the two treatments, based on a moderate level of evidence, during both the entire treatment period and the maintenance period. However, during the treatment induction period, the all-cause mortality rate was lower for those treated with buprenorphine compared to those treated with methadone, at a high level of evidence. In addition, the opioid-related poisoning mortality rate was lower with buprenorphine than with methadone, regardless of the treatment period, based on a moderate to high level of evidence.

With respect to safety, the rates of adverse effects observed in the retained studies were similar for buprenorphine and methadone, regardless of the study dose and in both adults and pregnant women, based on a high level of evidence. However, a lower occurrence of fatigue, stomach cramps, loss of appetite, migraine, constipation and sedation was observed with buprenorphine than with methadone. A lower frequency of minor problems and a higher gestational age at birth was also observed with buprenorphine compared to methadone. As well, the rate of newborns requiring treatment for neonatal abstinence syndrome (NAS) was similar or lower in those born to mothers who were treated with buprenorphine rather than methadone, at a moderate level of evidence. The length of hospitalization for newborns with NAS was shorter for those whose mothers were treated with buprenorphine versus methadone, based on a high level of evidence.

In the specific case of the buprenorphine-naloxone formulation, the rate of newborns requiring treatment for SAN was lower and the length of hospitalization was shorter or similar for those born to mothers who were treated with buprenorphine-naloxone compared to mothers treated with methadone, based on a low level of evidence. However, rates of adverse effects in terms of preterm deliveries and the physical

characteristics of the infant (weight, height and head circumference) were similar in the two groups, based on a low level of evidence.

Conclusions

The scientific evidence examined in this systematic review was supplemented with contextual information and experiential knowledge in order to develop the recommendations set out in the OUG on oral opioid agonists for the treatment of opioid use disorder. This process is presented in detail in the companion report supporting the OUG on this topic [(INESSS), 2021]. The present systematic review also revealed the need for adequate clinical studies on a larger number of individuals with concurrent chronic pain, for greater homogeneity in the doses used, and for longer follow-up to better define the situations in which buprenorphine or methadone can provide therapeutic benefit.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AGREE	<i>Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation</i>
ASI	<i>Addiction Severity Index</i>
BSI	<i>Brief Symptom Inventory</i>
BUP	Buprénorphine
CSS	<i>Constipation Scoring System</i>
ECRA	Essai contrôlé à répartition aléatoire
ECRNA	Essai contrôlé à répartition non aléatoire
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
METH	Méthadone
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
OCS	<i>Opiate Craving Scale</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
OTI	<i>Opioid Treatment Inventory</i>
OWS	<i>Opioid Withdrawal Scale</i>
PIPOH	Population, intervention, professionnels, résultats (<i>outcomes</i>) et milieu d'intervention (<i>health care setting</i>)
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses</i>
PSQI	<i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i>
Q-LES-Q	<i>Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire</i>
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RR	Rapport de risque
RRI	Rapport de risque instantané (<i>hazard ratio</i>)
RS	Revue systématique
RTI	Rapport du taux d'incidence
RTM	Rapport de taux de mortalité
SAN	Syndrome d'abstinence du nouveau-né
SF-36	<i>36-Item Short Form Health Survey</i>
TAO	Traitement par agoniste opioïde
TUO	Troubles liés à l'usage d'opioïdes
UOM	Usage optimal du médicament
WHOQOL-BREF	<i>World Health Organization Quality of Life-BREF</i>

INTRODUCTION

Problématique

Au Canada, plus de 11 500 décès apparemment liés à la consommation d'opioïdes sont survenus entre janvier 2016 et décembre 2018, la très grande majorité de ces décès étant accidentels et touchant des personnes de tout âge, sexe et milieu socioéconomique [Gouvernement du Canada, 2019a]. Néanmoins, certaines populations semblent être davantage touchées par les décès résultant de surdoses d'opioïdes, notamment les personnes présentant un antécédent de problèmes de santé mentale, de toxicomanie ou d'expérimentation d'opioïdes, de traumatismes et de stigmatisation, une tolérance réduite aux médicaments et une polytoxicomanie (en particulier la combinaison d'opioïdes, de benzodiazépines ou d'alcool) [Gouvernement du Canada, 2019b]. Au Québec, pour la période de janvier 2018 à mars 2019, il a été dénombré 543 décès reliés à une intoxication suspectée aux opioïdes ou autres drogues, dont 76 % concernaient des hommes âgés de 50 à 59 ans [INSPQ, 2019].

Le trouble lié à l'usage d'opioïdes (TUO) induit une série de changements physiologiques et neurobiologiques au niveau du cerveau et implique une consommation incontrôlée et répétée d'opioïdes pour répondre à un besoin irrépressible et inassouvi, ce qui interfère avec les activités personnelles et professionnelles et conduit à une détresse importante [Bruneau *et al.*, 2018]. Le TUO est associé à des taux élevés de mortalité et de morbidité et est considéré comme une condition médicale des plus complexes pour le système de santé canadien [Bruneau *et al.*, 2018; OMS, 2013]. Plusieurs considèrent par ailleurs les TUO au même titre qu'une maladie chronique. Les personnes atteintes d'un TUO ne constituent pas un groupe homogène en termes de caractéristiques sociodémographiques, de substances consommées, de mode de consommation et de comorbidités. À cela s'ajoute la prévalence de la douleur chronique non cancéreuse qui semble très répandue parmi les personnes atteintes d'un TUO puisque la présence d'une condition peut influencer l'expression de l'autre [Hser *et al.*, 2017]. En effet, les opioïdes peuvent être utilisés pour soulager la douleur d'intensité modérée à sévère et les personnes atteintes d'un TUO et souffrant de douleur chronique non cancéreuse ont des besoins particuliers, notamment en raison de leur plus faible tolérance à la douleur [Perreault et Archambault, 2017; CMQ et OPQ, 2009].

Contexte de l'amorce des travaux

La présente revue systématique a été réalisée dans le cadre de l'élaboration du guide d'usage optimal sur les agonistes opioïdes oraux dans le traitement du TUO [INESSS, 2021]. Pour les personnes aux prises avec un TUO, le sevrage immédiat des opioïdes n'est plus recommandé et un traitement par agoniste opioïde (TAO) devrait plutôt être amorcé pour soulager rapidement les symptômes de sevrage et ensuite atténuer la dépendance physique et psychologique à long terme et prévenir les rechutes [Bruneau *et al.*, 2018]. Au Canada, la méthadone ainsi que la formulation sublinguale de buprénorphine-naloxone sont les deux principaux agonistes opioïdes qui sont indiqués par Santé Canada pour le traitement d'un TUO [Indivior UK Limited, 2019; Marchand *et*

al., 2019]. Bien que la méthadone soit utilisée depuis plus de 40 ans pour cette indication, son usage soulève certains questionnements en termes de qualité de vie et de sécurité pour les personnes sous traitement, notamment en raison d'un nombre élevé d'interactions médicamenteuses et d'un possible prolongement de l'intervalle QT des personnes traitées. La buprénorphine est, quant à elle, un agoniste partiel des opioïdes qui produit un effet plateau qui diminuerait les risques d'effets indésirables (p. ex. l'arythmie cardiaque) et les symptômes de sevrage lors de l'arrêt du traitement [Marchand *et al.*, 2019; Bruneau *et al.*, 2018; BCCSU et BC Ministry of Health, 2017; NICE, 2007]. De plus, la buprénorphine présente un potentiel d'interactions médicamenteuses plus faible que la méthadone et la présence dans cette formulation de la naloxone, un antagoniste des opioïdes qui n'est pas absorbé en administration sublinguale, permet de diminuer le potentiel d'abus de la buprénorphine en limitant son usage inapproprié par la voie intraveineuse. L'usage de la buprénorphine-naloxone sublinguale pour le traitement du TUO par les médecins de première ligne semble donc constituer une innovation en matière de pratique clinique au Québec. Les recommandations canadiennes de l'Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances (ICRAS), rédigées à la suite du lancement de la Stratégie canadienne sur les drogues du gouvernement du Canada, préconisent d'ailleurs d'amorcer un TAO en première ligne pour la prise en charge des TUO, de préférence avec la buprénorphine-naloxone [Bruneau *et al.*, 2018].

Une revue systématique des données scientifiques disponibles a donc été réalisée afin de se positionner concernant les options de traitement pharmacologique à privilégier pour le trouble lié à l'usage d'opioïdes.

1. MÉTHODOLOGIE

La revue de la littérature scientifique a été menée en respectant les normes de l'INESSS sur la méthode des revues systématiques [INESSS, 2013]. Les détails sont présentés ci-dessous.

1.1. Questions de recherche

Les questions d'évaluation 1 et 2 ont été formulées en tenant compte des éléments du modèle PICO, soit la population (P) à l'étude, l'intervention (I), les comparateurs (C) et les résultats d'intérêt (en anglais *outcomes* : O).

Question 1 : Efficacité

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 :

- amélioration des signes cliniques et paracliniques;
- amélioration de la qualité de vie; réduction des méfaits?

Question 2 : Innocuité

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

1.2. Stratégie de repérage d'information scientifique

La stratégie de repérage de l'information a été élaborée en collaboration avec un conseiller en information scientifique (bibliothécaire) et est présentée en détail à l'annexe A du document des annexes complémentaires à ce rapport. Afin de diminuer les biais de divulgation, le repérage d'information a été effectué dans plus d'une base de données, soit PubMed (National Library of Medicine), Embase (Ovid), Evidence-Based Medicine Reviews (EBM Reviews; Ovid) et Cochrane Database of Systematic Reviews. Pour répondre aux questions 1 et 2, la recherche documentaire a couvert la période s'étendant de la date de création des bases de données jusqu'en février 2020. Seules les publications en français ou en anglais ont été retenues. De plus, une recherche spécifique a été menée pour repérer les études et les documents qui n'ont pas été publiés dans des périodiques, en utilisant le moteur de recherche Google.

Les documents provenant des agences réglementaires nord-américaines, dont la Food and Drug Administration (FDA) et Santé Canada, ont été consultés pour compléter la recherche sur l'innocuité. Les monographies officielles de la buprénorphine-naloxone et de la méthadone homologués par Santé Canada ont été consultées par le biais de la

base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP) de Santé Canada ou, à défaut, par l'*electronic Compendium of Pharmaceuticals and Specialties* (e-CPS).

Des sites contenant des informations sur les études scientifiques en cours ont été consultés (voir l'annexe A du document des annexes complémentaires à ce rapport).

Enfin, les bibliographies des publications retenues ont été consultées pour repérer d'autres documents pertinents.

1.3. Sélection des publications

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

Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion des études scientifiques

	Critères d'inclusion
Population	Personnes avec un diagnostic de TUO selon les critères du DSM-V
Intervention	Buprénorphine
Comparateurs	Méthadone ou buprénorphine à une posologie différente
Résultats	Amélioration des signes cliniques et paracliniques Amélioration de la qualité de vie Réduction des méfaits
Type de plan (devis) d'étude / type de document	Revue systématique (RS) comportant ou non une méta-analyse Essais cliniques à répartition aléatoire ou non aléatoire (ECRA) Études quasi expérimentales comparatives avant-après Études observationnelles (étude de cohorte, étude cas-témoin)
Années de publication	Début des bases de données à 2020
	Critères d'exclusion
Population	Sujets non humains
Intervention	Études ayant recours aux interventions multimodales et dans lesquelles il est impossible de reconnaître les résultats attribuables à la buprénorphine-naloxone ou à la méthadone
Langue	Autre que le français et l'anglais

1.4. Évaluation de la qualité méthodologique des documents

Les documents ont été évalués de manière indépendante par deux professionnels scientifiques. En présence d'une divergence d'opinions importante relative à l'évaluation, un consensus a été recherché. À défaut de consensus, l'avis d'une troisième personne a été sollicité.

L'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) servant à évaluer la qualité des essais cliniques à répartition aléatoire (ECRA) ou non aléatoire (ECRNA), les études quasi expérimentales et les études observationnelles (cohorte, cas-témoins) a été utilisé [ASPC, 2014].

1.5. Extraction des données

Des tableaux présentant les caractéristiques des études primaires ainsi que d'autres présentant les résultats par paramètre évalué (résultats d'intérêt) ont été créés (annexe E du document des annexes complémentaires à ce rapport, voir les tableaux E-3 à E-67). Ces tableaux ont été testés sur quelques publications pour en assurer la validité. L'extraction des données a été effectuée par un professionnel scientifique à l'aide de formulaires d'extraction préétablis et préalablement testés sur quelques études afin d'en assurer la validité. Les données extraites ont été validées par un deuxième professionnel scientifique. Dans le cas de données manquantes dans une publication ou de la nécessité de clarifier des données pertinentes pour l'analyse, les auteurs de cette publication ont été contactés. Lorsqu'aucune valeur de p, de risque relatif ou de rapport de cote n'avait été calculée par les auteurs des études retenues pour quantifier la significativité statistique d'un résultat, ceux-ci ont été calculés à partir des données extraites des études primaires à l'aide de l'outil Web MedCalcMD (<https://www.medcalc.org>) pour les risques relatifs, les rapports de cote, les tests T de chi carré et les tests T, et de l'outil Web SciStat pour les tests de Fisher (<https://www.scistat.com/statisticaltests/fisher.php>).

1.6. Appréciation de la qualité de la preuve scientifique

Après avoir été extraites et synthétisées sous forme de tableaux, les données ont été analysées selon une synthèse narrative analytique, qui est présentée en fonction des résultats d'intérêt, le cas échéant. L'appréciation de la preuve scientifique a ensuite reposé sur l'analyse de l'ensemble des données scientifiques, selon les quatre critères suivants : la qualité méthodologique des études, la cohérence, l'impact clinique et la généralisabilité. Ces quatre critères d'appréciation sont décrits à l'annexe H du document des annexes complémentaires à ce rapport (voir le tableau H-1).

Pour appuyer les énoncés scientifiques, un niveau de preuve scientifique global a été attribué selon une échelle à quatre niveaux (élevé, modéré, faible, insuffisant). Le niveau de preuve scientifique global reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique pour faire état de la confiance des évaluateurs dans les résultats des données scientifiques (voir le tableau 2).

Tableau 2 Appréciation globale de la qualité de la preuve scientifique

NIVEAU DE PREUVE	DÉFINITION
Élevé	Tous les critères ¹ ont obtenu une appréciation positive. Les évaluateurs ont un haut niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est peu probable que la conclusion tirée des données scientifiques soit fortement affectée par les résultats d'études futures.
Modéré	La plupart des critères ¹ ont obtenu une appréciation positive. Les évaluateurs ont un niveau de confiance modéré que l'effet estimé soit comparable aux objectifs d'intervention. Il est assez probable que la conclusion tirée de ces données soit affectée par les résultats d'études futures.
Faible	Tous ou la plupart des critères ¹ ont obtenu une appréciation négative. Les évaluateurs ont un faible niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est très probable que la conclusion tirée de ces données soit fortement affectée par les résultats d'études futures.
Insuffisant	Aucune donnée scientifique n'est disponible ou les données disponibles sont insuffisantes. Les évaluateurs n'ont aucune confiance sur le lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention ou ne peuvent tirer de conclusions à partir des données présentées.

¹ Limites méthodologiques et scientifiques des études, cohérence ou fiabilité, effet clinique, généralisabilité.

1.7. Validation

Le présent rapport a été soumis à trois lecteurs externes pour qu'ils en évaluent la qualité scientifique. Les lecteurs externes ont été choisis en fonction de leur expertise et de leur implication dans le domaine concerné et de manière à représenter différentes régions du Québec; le nom et l'affiliation de chacun de ces lecteurs sont présentés dans les pages liminaires du document.

Les commentaires des lecteurs externes ont été analysés par l'équipe de projet et intégrés dans le rapport final.

2. RÉSULTATS

2.1. Description des études repérées

La recherche d'information scientifique a permis de répertorier 3 905 publications, parmi lesquelles 72 ont été retenues (voir la figure B-1 de l'annexe B du document des annexes complémentaires à ce rapport). Parmi ces 72 publications, l'information de 6 documents a été extraite et présentée dans le rapport intitulé *Agonistes opioïdes oraux dans le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes – Rapport en soutien au guide d'usage optimal* [INESSS, 2021] alors que l'information de 66 documents a été extraite et analysée dans le présent rapport de revue systématique (RS).

Le nombre d'études retenues pour chacun des paramètres de résultats analysés dans la présente RS est indiqué ci-dessous, certains documents pouvant faire partie de plus d'une catégorie.

- Taux de rétention : 40
- Durée d'observance thérapeutique : 16
- Qualité de vie : 13
- Prévention de la consommation de drogues illicites : 30
- Taux de mortalité : 10
- Effets indésirables : 30 et 1 RS d'études primaires

Le processus de sélection des études sous forme de diagramme de flux (annexe B du document des annexes complémentaires à ce rapport, voir la figure B-1), la liste des études exclues et les raisons de leur exclusion pour cette RS (annexe C du document des annexes complémentaires à ce rapport, voir le tableau C-2) ainsi que les résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des différents documents retenus (annexe D du document des annexes complémentaires à ce rapport, voir le tableau D-3) sont présentés dans les annexes de ce rapport. Les énoncés de preuve scientifique sont présentés sous forme d'encadré à la fin de chacune des sous-sections correspondantes. L'appréciation détaillée de la preuve scientifique est présentée sous forme de tableaux à l'annexe H du document des annexes complémentaires à ce rapport (tableaux H-2 et H-3).

2.2. Efficacité de la buprénorphine en comparaison avec la méthadone dans le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes

Dans les études retenues pour évaluer l'efficacité de la buprénorphine en comparaison avec la méthadone pour le traitement du TUO, tous les participants devaient présenter un TUO selon les critères symptomatiques de la 3^e ou 4^e édition du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III ou DSM-IV), être âgés d'au moins 18 ans (sauf dans 3 études dont le recrutement débutait à 15, 17 ou 21 ans) et ne pas présenter

un trouble mental concomitant et une maladie chronique telle que l'insuffisance cardiaque ou respiratoire, le cancer et la cirrhose du foie. Par ailleurs, bien que les femmes enceintes n'aient généralement pas été incluses dans les études retenues, celles-ci ainsi que leur nouveau-né ont fait l'objet principal de 3 ECRA, 6 études de cohorte prospectives et 8 études de cohorte rétrospectives [Brogly *et al.*, 2018; Lemon *et al.*, 2018; Nechanska *et al.*, 2018; Mucke *et al.*, 2017; Metz *et al.*, 2015; Meyer *et al.*, 2015; Norgaard *et al.*, 2015; Wiegand *et al.*, 2015; Gawronski *et al.*, 2014; Welle-Strand *et al.*, 2013; Pritham *et al.*, 2012; Lacroix *et al.*, 2011; Jones *et al.*, 2010; Bakstad *et al.*, 2009; Ebner *et al.*, 2007; Fischer *et al.*, 2006; Jones *et al.*, 2005]. Finalement, 1 ECRA effectué aux États-Unis a comparé les deux traitements spécifiquement dans un contexte de douleurs chroniques [Neumann *et al.*, 2013], aucune distinction n'étant faite sur la cause primaire du TUO dans les autres études retenues. 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 direction et pouvaient être regroupés. Les résultats détaillés de ces études sont présentés par ordre alphabétique à l'annexe G du document des annexes complémentaires à ce rapport sous forme de tableau (tableau G-1).

2.2.1. Taux de rétention

Parmi les documents retenus, 40 présentent des données qui permettent d'évaluer le taux de rétention chez les personnes traitées avec la buprénorphine (dont 8 études effectuées spécifiquement avec la formulation combinant la buprénorphine et la naloxone) comparativement à celles traitées avec la méthadone, soit :

- 26 ECRA (9 à devis ouvert et 17 à double insu) [Law *et al.*, 2017; Hser *et al.*, 2014; Neumann *et al.*, 2013; Lacroix *et al.*, 2011; Jones *et al.*, 2010; Kamien *et al.*, 2008; Soyka *et al.*, 2008; Kakko *et al.*, 2007; Cameron *et al.*, 2006; Fischer *et al.*, 2006; Jones *et al.*, 2005; Ahmadi *et al.*, 2004; Ahmadi, 2003; Ahmadi et Ahmadi, 2003; Ahmadi *et al.*, 2003; Mattick *et al.*, 2003; Petitjean *et al.*, 2001; Johnson *et al.*, 2000; Pani *et al.*, 2000; Fischer *et al.*, 1999; Eder *et al.*, 1998; Uehlinger *et al.*, 1998; Schottenfeld *et al.*, 1997; Ling *et al.*, 1996; Strain *et al.*, 1994a; Strain *et al.*, 1994b; Johnson *et al.*, 1992];
- 1 ECRNA [Esmaeili *et al.*, 2014];
- 9 études de cohorte prospectives [Pérez *et al.*, 2019; Brogly *et al.*, 2018; Dupouy *et al.*, 2013; Curcio *et al.*, 2011; Lacroix *et al.*, 2011; Pinto *et al.*, 2010; Giacomuzzi *et al.*, 2005; Gerra *et al.*, 2004; Giacomuzzi *et al.*, 2003];
- 4 études de cohorte rétrospectives [Burns *et al.*, 2015; Proctor *et al.*, 2014; Maremmani *et al.*, 2011; Bell *et al.*, 2009].

Le taux de rétention est défini comme le nombre de personnes qui ont terminé le suivi du traitement par rapport au nombre initial de personnes ayant pris part à l'étude. Un total de 4 206 participants a été inclus dans les ECRA et 30 305 dans les études de cohorte, alors que le suivi était effectué sur une période variant de 2 semaines à 5 ans. Par

ailleurs, 3 des ECRA retenus ont inclus un total de 223 femmes enceintes et 1 ECRA a inclus un total de 54 personnes présentant des douleurs chroniques concomitantes. Pour simplifier l'analyse des résultats, ceux-ci ont été catégorisés selon 3 intervalles de doses quotidiennes de buprénorphine, soit 8 mg et moins, entre 8 et 16 mg, et plus de 16 mg. Les doses quotidiennes de méthadone utilisées variaient entre 20 et 120 mg (dans les études où les doses quotidiennes de buprénorphine étaient de 8 mg et moins), entre 30 et 170 mg (dans les études où les doses quotidiennes de buprénorphine étaient entre 8 et 16 mg) et entre 5 et 387 mg (dans les études où les doses quotidiennes de buprénorphine étaient de plus de 16 mg). Finalement, 3 études de cohorte rétrospectives dont la dose n'est pas spécifiée ont aussi analysé le taux de rétention fait l'objet de l'analyse du taux de rétention en fonction de la période du suivi et sont discutées ci-dessous [Burns *et al.*, 2015; Maremmani *et al.*, 2011; Bell *et al.*, 2009]. Les études ont été effectuées en Australie, en Europe, au Moyen-Orient et aux États-Unis.

En ce qui concerne les doses quotidiennes de buprénorphine de 8 mg ou moins, aucune différence statistiquement significative du taux de rétention n'a été observée entre les personnes traitées par la buprénorphine et les personnes traitées par la méthadone dans 10 des 14 études retenues ($n = 1\,756$ participant(e)s; p variant de 0,067 à 1,000), y compris chez les femmes enceintes ($n = 135$ patientes, $p = 1,000$) [Law *et al.*, 2017; Dupouy *et al.*, 2013; Lacroix *et al.*, 2011; Kamien *et al.*, 2008; Ahmadi, 2003; Pani *et al.*, 2000; Eder *et al.*, 1998; Schottenfeld *et al.*, 1997; Ling *et al.*, 1996; Johnson *et al.*, 1992]. De façon plus spécifique, aucune différence statistiquement significative du taux de rétention n'a été observée dans 7 des 10 études utilisant des doses fixes de médication (p variant de 0,067 à 0,644) et dans 3 des 5 études utilisant des doses flexibles (p variant de 0,082 à 1,000). Par contre, un taux de rétention statistiquement plus faible a été observé dans le groupe traité par la buprénorphine dans 3 autres études utilisant des doses fixes de médication et effectuées uniquement chez les hommes ainsi que dans 1 ECRA ouvert utilisant des doses flexibles ($n = 394$ participant(e)s; p variant de 0,001 à 0,05). Les doses quotidiennes de buprénorphine et de méthadone utilisées dans ces études étaient toutefois difficilement comparables : des doses quotidiennes de buprénorphine normalement considérées comme faibles (soit entre 5 et 8 mg) ont été comparées à des doses quotidiennes de méthadone considérées comme moyennes (soit entre 50 et 63 mg) [Ahmadi *et al.*, 2004; Ahmadi et Ahmadi, 2003; Ahmadi *et al.*, 2003; Fischer *et al.*, 1999].

En ce qui concerne les doses quotidiennes de buprénorphine de 8 à 16 mg, aucune différence statistiquement significative du taux de rétention n'a été observée dans 11 des 16 études retenues entre le groupe traité par la buprénorphine et le groupe traité par la méthadone ($n = 4\,965$ participant(e)s; p variant de 0,369 à 1,000), y compris chez les personnes souffrant de douleurs chroniques ($n = 54$ participant(e)s; $p = 1,000$) et chez les femmes enceintes ($n = 113$ participantes; $p = 0,271$) [Pérez *et al.*, 2019; Brogly *et al.*, 2018; Neumann *et al.*, 2013; Curcio *et al.*, 2011; Kamien *et al.*, 2008; Soyka *et al.*, 2008; Cameron *et al.*, 2006; Gerra *et al.*, 2004; Schottenfeld *et al.*, 1997; Strain *et al.*, 1994a; Strain *et al.*, 1994b]. De façon plus spécifique, aucune différence statistiquement significative dans le taux de rétention n'a été observée entre les deux groupes de traitement dans 2 des 3 études utilisant des doses fixes de médication (p variant

de 0,561 à 0,592) et dans 9 des 13 études utilisant des doses flexibles (p variant de 0,271 à 1,000). Un taux de rétention plus faible dans le groupe traité par la buprénorphine comparativement au groupe traité par la méthadone a été observé dans 5 autres études (1 utilisant des doses fixes et 4 utilisant des doses flexibles) (n = 4 021 participant(e)s; p variant de 0,0005 à 0,002) [Esmaili *et al.*, 2014; Proctor *et al.*, 2014; Pinto *et al.*, 2010; Petitjean *et al.*, 2001; Uehlinger *et al.*, 1998]. Il faut toutefois noter que 3 de ces études ont utilisé des doses de médication qui pourraient être considérées comme non comparables, 2 études ayant comparé pendant la période d'induction une dose de buprénorphine considérée comme moyenne (soit 12 mg) à une dose de méthadone considérée comme élevée (soit 90 mg) et 1 étude ayant comparé une dose quotidienne moyenne de buprénorphine considérée comme faible (soit 5,8 mg) à une dose quotidienne moyenne de méthadone considérée comme moyenne (soit 70,8 mg) [Esmaili *et al.*, 2014; Petitjean *et al.*, 2001; Uehlinger *et al.*, 1998]. Finalement, Proctor et ses collaborateurs précisent dans leur étude de cohorte rétrospective (n = 3233 participant(e)s) que la grande majorité des participants (soit 82,3 %) payaient leur traitement, ce qui pourrait expliquer, du moins en partie, la diminution du taux de rétention observé dans le groupe traité par la buprénorphine, ce dernier étant plus cher que la méthadone [Proctor *et al.*, 2014].

En ce qui concerne les doses quotidiennes de buprénorphine de plus de 16 mg (avec un maximum de 32 mg), aucune différence statistiquement significative du taux de rétention n'a été observée entre le groupe traité par la buprénorphine et celui traité par la méthadone dans 8 des 10 études retenues (n = 953 participant(e)s; p variant de 0,061 à 0,900), y compris chez les femmes enceintes (n = 48 participantes; p = 0,576) [Compton *et al.*, 2012; Kakko *et al.*, 2007; Fischer *et al.*, 2006; Giacomuzzi *et al.*, 2005; Jones *et al.*, 2005; Giacomuzzi *et al.*, 2003; Mattick *et al.*, 2003; Johnson *et al.*, 2000]. Un taux de rétention statistiquement plus faible a cependant été observé dans 2 autres études, dont 1 effectuée chez les femmes enceintes (n = 175 participantes), dans le groupe traité par la buprénorphine comparativement à celui traité par la méthadone (n = 1 442 participant(e)s; p variant de 0,01 à 0,036) [Hser *et al.*, 2014; Jones *et al.*, 2010]. Dans l'étude de Hser [2014], la majorité des abandons a eu lieu durant les 30 premiers jours de traitement dans le groupe traité avec la buprénorphine (24,8 % vs 8,3 %, p < 0,001), cette différence persistant tout de même parmi les participants qui demeuraient dans l'étude après cette période [Hser *et al.*, 2014; Jones *et al.*, 2010].

Parmi les 11 études retenues pour évaluer le taux de rétention selon la période du suivi, 5 n'ont montré aucune différence statistiquement significative du taux lorsque ce dernier était analysé sous forme de courbe de survie qui mesure le taux de rétention en fonction du temps (n = 543 participant(e)s; p variant de 0,09 à 0,93) [Soyka *et al.*, 2008; Pani *et al.*, 2000; Schottenfeld *et al.*, 1997; Strain *et al.*, 1994a; Strain *et al.*, 1994b]. Un taux de rétention statistiquement plus faible avec la buprénorphine qu'avec la méthadone a toutefois été observé dans 4 études en courbe de survie (n = 1 038 participant(e)s; p variant de < 0,001 à 0,037) [Pinto *et al.*, 2010; Mattick *et al.*, 2003; Petitjean *et al.*, 2001; Ling *et al.*, 1996]. Deux de ces études n'ont observé aucune différence statistiquement significative du taux de rétention entre les deux traitements à la fin du suivi (n = 510 participant(e)s; p = 0,061 et 0,09), ce qui semble indiquer une plus grande

perte de participants en début de traitement avec la buprénorphine, mais qui se stabilise avec le temps, alors que cette différence persistait à la fin du suivi dans les deux autres études (n = 419 participant(e)s; p variant de < 0,001 à 0,001), les doses de buprénorphine et de méthadone utilisées dans ces études étant toutefois peu comparables. À ces observations s'ajoute la perte de participants plus élevée dans le groupe traité avec la buprénorphine comparativement à celui traité avec la méthadone (doses inconnues avec un total de 5 992 participant(e)s) dès la première semaine (p < 0,0001), à 2 semaines de traitement (p < 0,001) dans une étude et à 12 semaines de traitement dans une autre étude (n = 15 600 participant(e)s; 44,0 % vs 70,0 %, p < 0,0001) dans laquelle une analyse à plus long terme, soit après 52 semaines de traitement, montre une augmentation du taux de rétention en fonction du temps avec la buprénorphine sans dépasser le taux de rétention observé avec la méthadone (54,0 % vs 67,0 %, p < 0,0001) [Burns *et al.*, 2015; Bell *et al.*, 2009].

Le niveau de preuve scientifique concernant le taux de rétention des personnes traitées par la buprénorphine comparativement aux personnes traitées par la méthadone est jugé modéré à élevé (annexe H du document des annexes complémentaires à ce rapport, tableau H-2).

En résumé...

- Selon les documents retenus pour le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes chez l'adulte (y compris la femme enceinte) :

- Le taux de rétention est similaire avec des doses ≤ 8 mg/jour de buprénorphine comparé à celui de la méthadone. La buprénorphine semble toutefois présenter un taux de rétention plus faible, surtout en période d'induction, lorsqu'elle est comparée avec des doses de méthadone de ≥ 50 mg/jour.

Niveau de preuve modéré.

- Le taux de rétention est similaire avec des doses comprises entre 8 et 16 mg/jour de buprénorphine comparé à celui de la méthadone (y compris chez les personnes souffrant de douleurs chroniques concomitantes). La buprénorphine semble toutefois présenter un taux de rétention plus faible surtout en période d'induction lorsqu'elle est comparée avec des doses de méthadone ≥ 90 mg/jour.

Niveau de preuve élevé.

- Le taux de rétention est similaire avec des doses de plus de 16 mg/jour de buprénorphine comparé à celui de la méthadone.

Niveau de preuve élevé.

2.2.2. Durée d'observance thérapeutique

Parmi les études retenues, 16 présentent des données qui permettent d'évaluer la durée d'observance thérapeutique chez les personnes traitées par la buprénorphine (dont 4 études effectuées spécifiquement avec la formulation combinant la buprénorphine et la naloxone) comparativement à celles traitées par la méthadone, soit :

- 12 ECRA [Hser *et al.*, 2016; Hser *et al.*, 2014; Jones *et al.*, 2010; Kamien *et al.*, 2008; Soyka *et al.*, 2008; Mattick *et al.*, 2003; Petitjean *et al.*, 2001; Johnson *et al.*, 2000; Fischer *et al.*, 1999; Schottenfeld *et al.*, 1997; Strain *et al.*, 1994a; Strain *et al.*, 1994b];
- 1 étude de cohorte prospective [Pérez *et al.*, 2019];
- 3 études de cohorte rétrospectives [Hickman *et al.*, 2018; Proctor *et al.*, 2014; Bell *et al.*, 2009].

La durée d'observance thérapeutique correspond à la durée de participation d'une personne à l'étude. Un total de 3 938 participants a été inclus dans les ECRA (y compris 175 femmes enceintes dans 1 ECRA) et 20 330 participants dans les études de cohorte. Pour simplifier l'analyse des résultats, ceux-ci ont été catégorisés selon 2 intervalles de doses quotidiennes de buprénorphine utilisées durant la période de maintenance, soit 8 mg ou moins, et plus de 8 mg. Les doses quotidiennes de méthadone utilisées variaient entre 20 et 140 mg (dans les études où les doses quotidiennes de buprénorphine étaient de 8 mg et moins), et entre 65 et 387 mg (dans les études où les doses quotidiennes de buprénorphine étaient de plus de 8 mg). Les études ont été principalement réalisées en Australie, en Europe et aux États-Unis.

Une durée d'observance thérapeutique statistiquement plus faible a été observée dans le groupe traité par la buprénorphine comparativement au groupe traité par la méthadone ($n = 18\,782$ participant(e)s; p variant de $< 0,0001$ à $0,03$), et ce, dans les 8 études qui ont utilisé une faible dose de buprénorphine (≤ 8 mg/jour), pour une durée de suivi qui variait entre 4 semaines et 5 ans, y compris chez la femme enceinte ($n = 175$ participantes) [Hickman *et al.*, 2018; Hser *et al.*, 2016; Jones *et al.*, 2010; Bell *et al.*, 2009; Kamien *et al.*, 2008; Petitjean *et al.*, 2001; Fischer *et al.*, 1999; Schottenfeld *et al.*, 1997].

Cependant, parmi 8 des 10 études retenues qui utilisaient une dose quotidienne de buprénorphine supérieure à 8 mg comparée à une dose de méthadone considérée comme moyenne à élevée (60 à 100 mg), aucune différence statistiquement significative de la durée d'observance thérapeutique n'a été observée entre la buprénorphine et la méthadone dans 2 études ($n = 340$ participant(e)s; $p = 0,056$ et $1,000$), et des résultats similaires pour les 2 groupes de traitement ont été observés dans les 6 autres études qui ne présentaient pas de comparaison statistique (totalisant 1 030 participant(e)s), avec une durée de suivi qui variait de 12 à 26 semaines [Pérez *et al.*, 2019; Kamien *et al.*, 2008; Soyka *et al.*, 2008; Mattick *et al.*, 2003; Johnson *et al.*, 2000; Schottenfeld *et al.*, 1997; Strain *et al.*, 1994a; Strain *et al.*, 1994b]. Lorsque l'analyse de Johnson a comparé les personnes traitées par une dose flexible de 16 à 32 mg de buprénorphine (dose considérée comme forte) à celles traitées par une dose quotidienne fixe de 20 mg de

méthadone (dose considérée comme faible), la durée d'observance thérapeutique était statistiquement plus longue avec la buprénorphine qu'avec la méthadone ($n = 165$ participant(e)s; $p < 0,001$) [Johnson *et al.*, 2000]. Par contre, une durée d'observance thérapeutique statistiquement plus courte a été observée chez les personnes traitées avec la buprénorphine comparativement à celles traitées avec la méthadone dans 2 autres études ($n = 4\,500$ participant(e)s; $p < 0,001$ et $< 0,01$) [Hser *et al.*, 2014; Proctor *et al.*, 2014]. Il faut toutefois noter que, dans une de ces 2 études [Proctor *et al.*, 2014], la majorité des participants devait payer le traitement, ce qui aurait pu avoir un effet sur l'observance thérapeutique. De plus, dans ces 2 études, les participants avaient connaissance de l'identité de leur traitement, ce qui aurait pu induire un biais dans les résultats [Hser *et al.*, 2014; Proctor *et al.*, 2014].

Le niveau de preuve scientifique concernant la durée d'observance thérapeutique des personnes traitées par la buprénorphine comparativement aux personnes traitées par la méthadone est jugé élevé (annexe H du document des annexes complémentaires à ce rapport, tableau H-2).

En résumé...

- Selon les documents retenus pour le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes chez l'adulte (y compris la femme enceinte) :

- La durée d'observance thérapeutique est plus courte avec des doses de buprénorphine ≤ 8 mg/jour comparée à celle de la méthadone.

Niveau de preuve élevé.

- La durée d'observance thérapeutique est similaire avec des doses de buprénorphine > 8 mg/jour comparée à celle observée avec la méthadone. La buprénorphine semble toutefois avoir une durée d'observance thérapeutique plus longue lorsqu'elle est comparée avec des doses de méthadone ≤ 20 mg/jour.

Niveau de preuve élevé.

2.2.3. Qualité de vie

Parmi les études retenues, 13 présentent des données qui permettent d'évaluer la qualité de vie des personnes traitées par la buprénorphine (dont 4 études effectuées spécifiquement avec la formulation combinant la buprénorphine et la naloxone) comparativement à celles traitées par la méthadone, soit :

- 7 ECRA (6 à devis ouvert et 2 à double insu) [Kheradmand *et al.*, 2019; Neumann *et al.*, 2013; Ponizovsky et Grinshpoon, 2007; Cameron *et al.*, 2006; Giacomuzzi *et al.*, 2006; Mattick *et al.*, 2003; Strain *et al.*, 1996];
- 1 ECRNA [Esmaeili *et al.*, 2014];

- 5 études de cohorte prospectives [Pérez *et al.*, 2019; Curcio *et al.*, 2011; Pinto *et al.*, 2010; Giacomuzzi *et al.*, 2005; Giacomuzzi *et al.*, 2003].

Un total de 995 participants a été inclus dans les ECRA (y compris 54 personnes avec des douleurs chroniques concomitantes dans 1 ECRA) et 4 365 participants dans les études de cohorte. Les questionnaires utilisés pour évaluer la qualité de vie des participants variaient selon les études et comprenaient les suivants : *Addiction Severity Index* (ASI), *Brief Symptom Inventory* (BSI), *CHRISTO Inventory*, *Lancashire Quality of Life Profile*, *Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire* (Q-LES-Q), *36-Item Short Form Health Survey* (SF-36) et *World Health Organization Quality of Life-BREF* (WHOQOL-BREF). Essentiellement, ces questionnaires évaluent la qualité de vie selon les critères suivants : la santé générale, la santé mentale, le fonctionnement social et psychologique, les comportements à risque, les activités professionnelles, les activités criminelles, l'activité sexuelle, l'usage de drogue, la compliance, le besoin d'aide et les relations professionnelles. Les doses quotidiennes de buprénorphine utilisées dans les études variaient généralement de 2 à 16 mg ou de 2 à 32 mg, alors que celles de la méthadone orale variaient de 5 à 170 mg. Les études ont principalement été effectuées en Australie, en Europe, au Moyen-Orient et aux États-Unis.

Aucune différence significative de la qualité de vie en général n'a été observée entre les personnes traitées par la buprénorphine et celles traitées par la méthadone ($n = 1\,371$ participant(e)s; p variant de 0,146 à 1,000) dans 7 des 8 études qui ont évalué ce paramètre de résultat, avec une période de suivi qui variait de 12 à 24 semaines [Pérez *et al.*, 2019; Esmaili *et al.*, 2014; Pinto *et al.*, 2010; Giacomuzzi *et al.*, 2006; Giacomuzzi *et al.*, 2003; Mattick *et al.*, 2003; Strain *et al.*, 1996]. Une étude a toutefois rapporté une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie avec la buprénorphine à 16 semaines par rapport au début du traitement ($n = 304$ participant(e)s; $p < 0,001$), alors qu'une amélioration significative était déjà visible avec la méthadone à 4 semaines ($p < 0,05$) [Ponizovsky et Grinshpoon, 2007]. De plus, une satisfaction générale statistiquement plus élevée ($n = 53$ participant(e)s; $p < 0,03$) dans le groupe traité par la buprénorphine comparativement au groupe traité par la méthadone a été rapportée dans une étude de cohorte prospective, dans laquelle les participants participaient au choix de leur traitement [Giacomuzzi *et al.*, 2005].

Par ailleurs, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement dans 4 études pour un total de 285 participant(e)s en ce qui concerne le taux de criminalité (p variant de 0,09 à 0,667) et le taux d'activités professionnelles (p variant de 0,055 à 0,728) [Giacomuzzi *et al.*, 2006; Giacomuzzi *et al.*, 2005; Giacomuzzi *et al.*, 2003; Strain *et al.*, 1996]. Des résultats similaires ont également été observés entre les personnes traitées par la buprénorphine et celles traitées par la méthadone en ce qui concerne le taux de satisfaction sexuelle ($n = 56$ participant(e)s; $p = 0,748$) [Kheradmand *et al.*, 2019], le degré de fonctionnement social et familial et l'état de santé physique et de santé mentale ($n = 591$ participant(e)s; p variant de 0,196 à 0,736) [Pérez *et al.*, 2019; Pinto *et al.*, 2010; Strain *et al.*, 1996]. De plus, aucune différence statistiquement significative de douleurs ressenties et d'habileté à fonctionner ($n = 54$ participant(e)s; $p = 0,787$ et 0,918) n'a été observée entre les deux groupes de

traitement chez les personnes souffrant de douleurs chroniques concomitantes [Neumann *et al.*, 2013].

Une augmentation statistiquement significative de la quantité de personnes en couple ou en cohabitation et du niveau d'éducation des participants a été observée dans l'étude de Curcio dans le groupe traité par la buprénorphine comparativement au groupe traité par la méthadone ($n = 3\,812$ participant(e)s; $p < 0,0001$) [Curcio *et al.*, 2011]. Il faut toutefois noter que les caractéristiques de base des participants n'étaient pas présentées dans cette étude et qu'une différence initialement présente entre les deux groupes de traitement ne peut être exclue. De plus, à l'aide de questionnaires généraux dans une étude incluant 394 participant(e)s, le groupe traité par la buprénorphine a rapporté statistiquement moins de *liked* durant les 6 premières semaines ($p = 0,0075$) et moins de *buzz* durant tout le traitement ($p = 0,0012$), mais une meilleure expérience globale ($p = 0,0094$), que le groupe traité par la méthadone [Mattick *et al.*, 2003].

Le niveau de preuve scientifique concernant la qualité de vie des personnes traitées par la buprénorphine comparativement aux personnes traitées par la méthadone est jugé élevé (annexe H du document des annexes complémentaires à ce rapport, tableau H-2).

En résumé...

- Selon les documents retenus pour le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes chez l'adulte (y compris la femme enceinte et la personne avec douleurs chroniques concomitantes) :
 - La qualité de vie est similaire chez les personnes traitées avec la buprénorphine comparée à celle observée chez les personnes traitées avec la méthadone. Toutefois, la satisfaction générale est plus grande avec la buprénorphine.

Niveau de preuve élevé.

2.2.4. Taux de consommation de drogues illicites

Parmi les études retenues, 30 présentent des données qui permettent d'évaluer la consommation de drogues illicites chez des personnes traitées par la buprénorphine (dont 9 études effectuées spécifiquement avec la formulation combinant la buprénorphine et la naloxone) comparativement à celles traitées par la méthadone soit :

- 19 ECRA (6 à devis ouvert et 13 à double insu) [Law *et al.*, 2017; Hser *et al.*, 2016; Hser *et al.*, 2014; Neumann *et al.*, 2013; Kamien *et al.*, 2008; Soyka *et al.*, 2008; Kakko *et al.*, 2007; Cameron *et al.*, 2006; Fischer *et al.*, 2006; Mattick *et al.*, 2003; Petitjean *et al.*, 2001; Johnson *et al.*, 2000; Pani *et al.*, 2000; Fischer *et al.*, 1999; Schottenfeld *et al.*, 1997; Ling *et al.*, 1996; Strain *et al.*, 1994a; Strain *et al.*, 1994b; Johnson *et al.*, 1992];
- 1 ECRNA [Esmaeili *et al.*, 2014];

- 8 études de cohorte prospectives [Pérez *et al.*, 2019; Brogly *et al.*, 2018; Curcio *et al.*, 2011; Lacroix *et al.*, 2011; Pinto *et al.*, 2010; Giacomuzzi *et al.*, 2005; Gerra *et al.*, 2004; Giacomuzzi *et al.*, 2003];
- 2 études de cohorte rétrospectives [Wiegand *et al.*, 2015; Proctor *et al.*, 2014].

Un total de 4 491 participants a été inclus dans les ECRA (y compris 18 femmes enceintes et 54 personnes présentant des douleurs chroniques concomitantes) et 8 062 dans les études de cohorte (y compris 310 femmes enceintes), alors que le suivi était effectué sur une période variant de 6 semaines à 5 ans. Pour simplifier l'analyse des résultats, ceux-ci ont été catégorisés selon 2 intervalles de doses quotidiennes de buprénorphine, soit 8 mg et moins, et plus de 8 mg. Les doses quotidiennes de méthadone utilisées variaient de 20 à 140 mg (dans les études où les doses quotidiennes de buprénorphine étaient de 8 mg et moins) et de 5 à 387 mg (dans les études où les doses quotidiennes de buprénorphine étaient de plus de 8 mg). L'usage des opioïdes, de l'héroïne ou de la morphine seule et des autres drogues comme la cocaïne, les benzodiazépines et les drogues illicites combinées a été mesuré par leur présence dans les urines et par la consommation autodéclarée. Les études ont été effectuées en Australie, en Europe, au Moyen-Orient et aux États-Unis.

Parmi les 7 études retenues pour l'évaluation de la consommation d'opioïdes, aucune différence statistiquement significative de consommation d'opioïdes dans son ensemble ou spécifiquement de morphine n'a été observée entre les personnes traitées avec des doses quotidiennes fixes de 8 mg et moins de buprénorphine et celles traitées avec des doses quotidiennes fixes de méthadone de 30 à 65 mg ($n = 923$ participant(e)s; p variant de 0,18 à 1,000) dans 6 études [Law *et al.*, 2017; Kamien *et al.*, 2008; Pani *et al.*, 2000; Schottenfeld *et al.*, 1997; Ling *et al.*, 1996; Johnson *et al.*, 1992]. Trois des sept études, dont une chez les femmes enceintes ($n = 135$ participantes), ont toutefois rapporté une augmentation statistiquement significative de la consommation d'héroïne dans le groupe traité par la buprénorphine comparativement au groupe traité par la méthadone ($n = 522$ participant(e)s; p variant de 0,05 à 0,0008), mais la dose de buprénorphine était faible comparée à celle de méthadone [Lacroix *et al.*, 2011; Ling *et al.*, 1996; Johnson *et al.*, 1992]. Par ailleurs, deux études ayant comparé la buprénorphine (8 mg/jour et moins) avec des doses quotidiennes de méthadone faibles (20 et 30 mg) ont observé un taux de consommation d'opioïdes similaire ($n = 225$ participant(e)s; $p = 1,000$) et une diminution statistiquement significative du taux de consommation d'opioïdes avec la buprénorphine ($n = 162$ participant(e)s; $p < 0,001$) [Ling *et al.*, 1996; Johnson *et al.*, 1992].

Parmi les 18 études retenues pour l'évaluation de la consommation d'opioïdes avec des doses de plus de 8 mg de buprénorphine, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le groupe traité par la buprénorphine et le groupe traité par la méthadone dans 6 études ($n = 2 384$ participant(e)s; p variant de 0,22 à 1,000), et des résultats similaires pour les 2 groupes de traitement ont été observés dans 7 autres études comptant un total de 5 259 participant(e)s et qui ne présentaient pas de comparaison statistique [Brogly *et al.*, 2018; Esmaeili *et al.*, 2014; Hser *et al.*, 2014; Proctor *et al.*, 2014; Kamien *et al.*, 2008; Soyka *et al.*, 2008; Kakko *et al.*, 2007; Mattick *et al.*, 2003; Petitjean *et al.*, 2001; Johnson *et al.*, 2000; Schottenfeld *et al.*, 1997].

Strain *et al.*, 1994a; Strain *et al.*, 1994b]. Une diminution statistiquement significative de la consommation d'opioïdes a toutefois été observée dans le groupe traité par la buprénorphine comparativement au groupe traité par la méthadone dans 4 études (n = 635 participant(e)s; p variant de 0,000 à 0,05), alors que, dans 2 autres études, une augmentation statistiquement significative de ce paramètre a été observée dans le groupe traité par la buprénorphine (n = 1 098 participant(e)s; p = 0,029 et 0,010) [Hser *et al.*, 2016; Pinto *et al.*, 2010; Fischer *et al.*, 2006; Giacomuzzi *et al.*, 2005; Gerra *et al.*, 2004; Giacomuzzi *et al.*, 2003]. Il faut toutefois noter que, dans les études de Hser et de Giacomuzzi, aucune différence statistiquement significative de la consommation d'opioïdes n'a été observée entre les groupes de traitement à la fin du suivi [Hser *et al.*, 2014; Giacomuzzi *et al.*, 2005]. De plus, les personnes traitées avec la buprénorphine ont reçu une dose quotidienne moyenne de 9,93 mg comparativement aux personnes traitées avec la méthadone qui ont reçu une dose quotidienne moyenne de méthadone relativement faible (24,54 mg) dans l'étude de Giacomuzzi [2003]. Par ailleurs, il y avait moins d'utilisateurs de cocaïne (connue pour réduire le pronostic de consommation) avant le traitement dans le groupe de buprénorphine comparé à celui de méthadone dans 2 de ces études, ce qui aurait pu introduire un biais en faveur de la buprénorphine dans les résultats [Hser *et al.*, 2016; Pinto *et al.*, 2010]. Enfin, dans l'étude effectuée chez les femmes enceintes, 20 % de plus de tests d'urine au total ont été collectés dans le groupe avec buprénorphine, ce qui aurait pu sous-estimer la médiane du groupe avec méthadone (35,26 vs 4,35) et introduire un biais [Fischer *et al.*, 2006].

Parmi les 5 études retenues pour l'évaluation de la consommation d'héroïne avec des doses quotidiennes de buprénorphine de plus de 8 mg, aucune différence statistiquement significative entre les 2 groupes de traitement n'a été observée dans 3 études (n = 487 participant(e)s; p variant de 0,18 à 1,000) et 1 autre (n = 58 participant(e)s) qui ne présentait pas de comparaison statistique a rapporté des résultats similaires pour les personnes traitées avec la buprénorphine et celles traitées avec la méthadone [Pérez *et al.*, 2019; Cameron *et al.*, 2006; Mattick *et al.*, 2003; Petitjean *et al.*, 2001]. Une diminution statistiquement significative de la consommation d'héroïne a toutefois été observée dans le groupe traité par la buprénorphine (doses quotidiennes de 16 mg) comparativement au groupe traité par la méthadone (doses quotidiennes de 90 mg) dans l'étude de Kamien [2008], la seule étude effectuée avec des doses fixes (n = 268 participant(e)s; p = 0,05) [Kamien *et al.*, 2008].

En ce qui concerne la consommation de toutes drogues illicites combinées ou d'autres drogues telles que la cocaïne, les benzodiazépines et autres, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement dans une étude effectuée chez les femmes enceintes avec des doses quotidiennes de buprénorphine de 8 mg et moins (n = 135 participant(e)s; p = 0,116 et 0,587) [Lacroix *et al.*, 2011]. Un taux de consommation de drogues illicites statistiquement plus faible a toutefois été observé dans le groupe traité par des doses quotidiennes de buprénorphine de 8 mg et moins (n = 328 participant(e)s; p = 0,04 et < 0,0001) en comparaison avec des doses de 45 et 63 mg de méthadone [Kamien *et al.*, 2008; Fischer *et al.*, 1999]. Cependant, aucune différence statistiquement significative de la consommation de cocaïne, benzodiazépines et autres ou de toutes drogues illicites combinées n'a été

observée entre les deux groupes de traitement dans 9 études (dont 2 chez les femmes enceintes et 1 chez les personnes souffrant de douleurs chroniques concomitantes) effectuées avec des doses quotidiennes de buprénorphine de plus de 8 mg (n = 1 307 participant(e)s; p variant de 0,056 à 1,000), et des résultats similaires pour les 2 groupes de traitement ont été observés dans 4 autres études qui ne présentaient pas de comparaison statistique à ces mêmes doses de buprénorphine avec un total de 643 participant(e)s [Brogly *et al.*, 2018; Wiegand *et al.*, 2015; Neumann *et al.*, 2013; Pinto *et al.*, 2010; Kamien *et al.*, 2008; Soyka *et al.*, 2008; Giacomuzzi *et al.*, 2005; Giacomuzzi *et al.*, 2003; Mattick *et al.*, 2003; Petitjean *et al.*, 2001; Johnson *et al.*, 2000; Strain *et al.*, 1994a; Strain *et al.*, 1994b]. Une diminution significative de la consommation spécifique de cocaïne (n = 67 participant(e)s; p = 0,018), de benzodiazépines (n = 53 participant(e)s; p = 0,015) et de la consommation combinée d'opioïdes avec la cocaïne (n = 3 812 participant(e)s; p < 0,001) a toutefois été observée dans le groupe traité par la buprénorphine (doses quotidiennes moyennes de plus de 8 mg) comparativement au groupe traité par la méthadone (doses quotidiennes moyennes de 24,54 mg, 55,4 mg et dose non spécifiée, respectivement) [Curcio *et al.*, 2011; Giacomuzzi *et al.*, 2005; Giacomuzzi *et al.*, 2003].

Le niveau de preuve scientifique concernant la consommation de drogues des personnes traitées par la buprénorphine comparativement aux personnes traitées par la méthadone est jugé modéré à élevé (annexe H du document des annexes complémentaires à ce rapport, tableau H-2).

En résumé...

- Selon les documents retenus pour le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes chez l'adulte (y compris la femme enceinte et les personnes avec douleurs chroniques concomitantes) :
 - Le taux de consommation d'opioïdes (incluant la morphine) et autres drogues (cocaïne, benzodiazépines et autres) est similaire ou plus faible avec des doses ≤ 8 mg/jour de buprénorphine comparé à celui avec des doses ≤ 65 mg/jour de méthadone.
Niveau de preuve modéré.
 - Le taux de consommation d'opioïdes (incluant l'héroïne) et autres drogues (cocaïne, benzodiazépines et autres) est similaire avec des doses > 8 mg/jour de buprénorphine comparé à celui avec des doses ≥ 60 mg/jour de méthadone.
Niveau de preuve élevé.

2.2.5. Taux de mortalité

Parmi les études retenues, 10 présentaient des données permettant d'évaluer l'effet d'un traitement par la buprénorphine comparativement à la méthadone sur le taux de mortalité, soit :

- 1 ECRA ouvert [Hser *et al.*, 2016];
- 3 études de cohorte prospectives [Pinto *et al.*, 2010; Giacomuzzi *et al.*, 2005; Giacomuzzi *et al.*, 2003];
- 6 études de cohorte rétrospectives [Kelty *et al.*, 2019; Hickman *et al.*, 2018; Kelty et Hulse, 2017; Kimber *et al.*, 2015; Cornish *et al.*, 2010; Bell *et al.*, 2009].

Un total de 1 080 participants a été inclus dans l'ECRA et 66 408 participants dans les études de cohorte. Il faut noter que deux études de cohorte rétrospectives ont spécifiquement exclu les personnes ayant reçu une prescription d'opioïdes contre les douleurs [Cornish *et al.*, 2010; Bell *et al.*, 2009]. Les études ont évalué la mortalité selon trois paramètres principaux, soit la mortalité de toutes causes confondues, la mortalité causée par des intoxications aiguës aux opioïdes, ou la mortalité selon la période de traitement (induction ou maintenance). La période de suivi variait de 24 semaines à au moins 5 ans. La dose quotidienne de buprénorphine était d'au moins 2 mg; les doses moyennes variaient de 7 à 12 mg dans la majorité des études et étaient non spécifiées dans les autres. La dose quotidienne de la méthadone orale était d'au moins 20 mg avec un maximum de 170 mg. Les études ont principalement été effectuées en Australie, en Europe et aux États-Unis.

Aucune différence statistiquement significative du taux de mortalité de toutes causes confondues n'a été observée entre les personnes traitées par la buprénorphine et celles traitées par la méthadone ($n = 18\,656$ participant(e)s; p variant de 0,06 à 0,532) dans les 5 études retenues qui évaluaient ce paramètre de résultats, et ce, à la fin du suivi [Kelty *et al.*, 2019; Hser *et al.*, 2016; Cornish *et al.*, 2010; Pinto *et al.*, 2010; Bell *et al.*, 2009]. Cependant, 3 études ($n = 43\,671$ participant(e)s) ont présenté des résultats distincts pour la période d'induction et pour celle de maintenance et ont rapporté un taux de mortalité de toutes causes confondues durant la période d'induction statistiquement plus faible dans le groupe traité par la buprénorphine ($p = 0,02$ [Bell *et al.*, 2009]; $RR = 0,46$, IC à 95 % de 0,27 à 0,77 [Kimber *et al.*, 2015]; taux de mortalité = 4,1, IC à 95 % de 0,5 à 14,9 versus 32,3, IC à 95 % de 18,5 à 52,5 [Kelty *et al.*, 2019]) alors qu'il n'y avait aucune différence statistiquement significative durant la période de maintenance entre le groupe traité par la buprénorphine et celui traité par la méthadone [Kelty *et al.*, 2019; Kimber *et al.*, 2015; Bell *et al.*, 2009].

Une diminution statistiquement significative du taux de mortalité lié à une intoxication aiguë aux opioïdes a été rapportée, durant les périodes d'induction et de maintenance et pour l'ensemble du suivi, dans le groupe traité avec la buprénorphine comparé à celui traité avec la méthadone chez les personnes avec ou sans un codiagnostic de trouble d'usage de drogues non opioïdes ($n = 16\,679$ participant(e)s; p variant de $< 0,0001$ à 0,0105) [Hickman *et al.*, 2018; Kelty et Hulse, 2017]. Il faut toutefois noter que la

posologie quotidienne moyenne de buprénorphine utilisée dans l'étude de Hickman [2018] était faible (7,5 mg/jour) alors que celle de la méthadone était modérée (65,3mg/jour), ce qui semble indiquer une différence dans la sévérité initiale du TUO entre les 2 groupes. Deux autres études n'ont montré aucune différence statistiquement significative (n = 120 participant(e)s; p = 0,846 et 0,673) entre la buprénorphine et la méthadone quant au taux de mortalité liée aux intoxications par des drogues durant tout le traitement, mais le nombre d'évènements très bas rencontré durant le suivi en limite l'interprétation (n = 2 versus 1; et n = 1 versus 1) [Giacomuzzi *et al.*, 2005; Giacomuzzi *et al.*, 2003].

Le niveau de preuve scientifique concernant le taux de mortalité des personnes traitées par la buprénorphine comparativement aux personnes traitées par la méthadone est jugé modéré à élevé (annexe H du document des annexes complémentaires à ce rapport, tableau H-2).

En résumé...

- Selon les documents retenus pour le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes chez l'adulte :
 - Le taux de mortalité de toutes causes confondues est similaire pour le traitement avec buprénorphine et celui avec méthadone durant l'ensemble du traitement et durant la période de maintenance.
Niveau de preuve modéré.
 - Le taux de mortalité par intoxication liée aux opioïdes est plus faible avec le traitement par la buprénorphine comparé au taux associé au traitement par la méthadone durant l'ensemble du traitement et durant la période de maintenance.
Niveau de preuve modéré.
 - Le taux de mortalité de toutes causes confondues et le taux de mortalité par intoxication liée aux opioïdes sont plus faibles avec le traitement par la buprénorphine comparés aux taux associés au traitement par la méthadone durant la période d'induction.
Niveau de preuve élevé.

2.3. Innocuité de la buprénorphine en comparaison avec la méthadone dans le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes

Parmi les études retenues pour évaluer l'efficacité de la buprénorphine, 30 présentaient des données permettant d'évaluer l'innocuité de la buprénorphine en comparaison avec la méthadone, soit :

- 11 ECRA (9 à double insu et 2 ouverts) [Law *et al.*, 2017; Jones *et al.*, 2010; Soyka *et al.*, 2008; Giacomuzzi *et al.*, 2006; Jones *et al.*, 2005; Lofwall *et al.*, 2005; Mattick *et al.*, 2003; Petitjean *et al.*, 2001; Johnson *et al.*, 2000; Pani *et al.*, 2000; Ling *et al.*, 1996];
- 11 études de cohorte prospectives [Fazeli et Pourmahmodian, 2019; Brogly *et al.*, 2018; Mucke *et al.*, 2017; Lugoboni *et al.*, 2016; Metz *et al.*, 2015; Welle-Strand *et al.*, 2013; Lacroix *et al.*, 2011; Pinto *et al.*, 2010; Bakstad *et al.*, 2009; Giacomuzzi *et al.*, 2005; Giacomuzzi *et al.*, 2003];
- 8 études de cohorte rétrospectives [Lemon *et al.*, 2018; Nechanska *et al.*, 2018; Meyer *et al.*, 2015; Norgaard *et al.*, 2015; Wiegand *et al.*, 2015; Gawronski *et al.*, 2014; Pritham *et al.*, 2012; Ebner *et al.*, 2007].

Un total de 1 583 participants a été inclus dans les ECRA et 5 287 participants dans les études de cohorte. Aucune étude sur l'innocuité n'a été effectuée spécifiquement dans un contexte de douleurs chroniques non cancéreuses concomitantes. Durant la période de maintenance, les doses quotidiennes fixes de buprénorphine sublinguale administrées étaient de 4 et 8 mg et celles de méthadone étaient de 30, 60 et 80 mg dans 3 études et, dans les autres études, les doses quotidiennes flexibles de buprénorphine variaient de 2 à 32 mg et celles de méthadone orale variaient de 5 à 170 mg, allant jusqu'à 180 mg chez la femme enceinte. Les études de ce paramètre de résultats proviennent d'Australie, d'Europe, d'Iran et des États-Unis. En général, aucune différence statistiquement significative du taux d'effets indésirables global n'a été observée entre les personnes traitées par la buprénorphine et celles traitées par la méthadone dans la majorité des études retenues. Quelques études rapportent toutefois des différences statistiquement significatives pour certains effets indésirables individuels, mais de façon hétérogène.

Premièrement, aucune différence statistiquement significative (ou des résultats similaires dans les études qui ne présentaient pas de comparaison statistique) de la fatigue ($n = 80$ participant(e)s; $p = 0,070$), de la perte d'appétit ($n = 80$ participant(e)s; $p = 0,360$) ou des crampes d'estomac ($n = 474$ participant(e)s; $p = 0,619$ et $0,167$) n'a été observée dans le groupe traité par la buprénorphine comparativement à celui traité par la méthadone, et ce, dans 4 ECRA totalisant 672 participant(e)s [Soyka *et al.*, 2008; Giacomuzzi *et al.*, 2006; Mattick *et al.*, 2003; Petitjean *et al.*, 2001], alors que moins de fatigue ($n = 67$ participant(e)s; $p = 0,011$), de crampes d'estomac ($n = 120$ participant(e)s; $p = 0,041$ et $0,032$) et de perte d'appétit ($n = 53$ participant(e)s; $p = 0,011$) ont été observées dans le groupe traité par la buprénorphine dans 2 études de cohorte prospectives [Giacomuzzi *et al.*, 2005; Giacomuzzi *et al.*, 2003]. Il faut

toutefois noter que le traitement reçu était connu des participants et que la dose initiale n'avait pas été établie par l'investigateur dans ces deux dernières études.

Ensuite, aucune différence statistiquement significative du nombre de personnes ayant des nausées n'a été rapportée entre les personnes traitées par la buprénorphine et celles traitées par la méthadone dans 2 études ($n = 619$ participant(e)s; $p = 0,789$ et $0,687$), et des résultats similaires dans les deux groupes de traitement pour ce paramètre de résultats ont été observés dans 2 autres études qui ne présentaient pas de comparaison statistique ($n = 198$ participant(e)s) [Soyka *et al.*, 2008; Mattick *et al.*, 2003; Petitjean *et al.*, 2001; Ling *et al.*, 1996]. Cependant, un nombre statistiquement moins élevé de plaintes de nausées a été observé dans le groupe traité par la buprénorphine comparativement au groupe traité par la méthadone dans l'étude de Ling et ses collaborateurs ($n = 225$ participant(e)s; $p = 0,011$) [Ling *et al.*, 1996].

Par ailleurs, aucune différence statistiquement significative de la fréquence des migraines n'a été observée dans 1 ECRA à double insu chez les personnes traitées avec la buprénorphine comparativement à celles traitées avec la méthadone ($n = 140$ participant(e)s; $p = 0,542$) et un pourcentage similaire de personnes ayant des migraines a été observé dans les deux groupes de traitement dans deux autres ECRA qui comptaient un total de 452 participants, mais qui ne présentaient pas de comparaison statistique [Soyka *et al.*, 2008; Mattick *et al.*, 2003; Petitjean *et al.*, 2001]. Un nombre statistiquement plus élevé de migraines a cependant été observé dans le groupe traité par la buprénorphine comparativement au groupe traité par la méthadone à la douzième semaine de traitement dans l'étude de Soyka ($n = 140$ participant(e)s; $p = 0,02$) [Soyka *et al.*, 2008]. Il faut toutefois noter que la dose quotidienne de buprénorphine qui pouvait être administrée aux participants de cette étude était plafonnée à 12 mg.

En ce qui concerne la constipation, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes de traitement dans cinq des sept études ayant évalué ce paramètre de résultat ($n = 955$ participant(e)s; p variant de $0,878$ à $0,094$); un pourcentage similaire de personnes avec des symptômes de constipation a été observé dans une sixième étude qui totalisait 58 patients, mais qui ne présentait pas de comparaison statistique [Pinto *et al.*, 2010; Giacomuzzi *et al.*, 2006; Giacomuzzi *et al.*, 2005; Giacomuzzi *et al.*, 2003; Mattick *et al.*, 2003; Petitjean *et al.*, 2001]. Une fréquence plus faible de constipation a toutefois été observée dans le groupe traité par la buprénorphine comparativement au groupe traité par la méthadone ($n = 1\ 057$ participant(e)s; $p = 0,004$) dans l'étude de cohorte prospective de Lugoboni [2016]. Aucune donnée sur le niveau initial de dysfonctions intestinales ou de TUO des participants n'était disponible dans cette étude [Lugoboni *et al.*, 2016].

Enfin, aucune différence statistiquement significative du nombre de personnes qui se sont plaintes d'un effet sédatif n'a été observée entre les personnes traitées par la buprénorphine et celles traitées par la méthadone ($n = 361$ participant(e)s; $p = 0,327$) dans l'étude de Pinto [2010]. Cependant, Petitjean et ses collaborateurs ont montré un nombre de personnes qui se sont plaintes d'un effet sédatif statistiquement plus faible dans le groupe traité par la buprénorphine ($n = 58$ participant(e)s; $p = 0,014$) [Petitjean *et al.*, 2001].

Le niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité de la buprénorphine comparativement à la méthadone est jugé élevé (annexe H du document des annexes complémentaires à ce rapport, tableau H-3).

En résumé...

- Selon les documents retenus pour le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes chez l'adulte :
 - Le taux d'effets indésirables est similaire pour la buprénorphine et la méthadone. Toutefois, la buprénorphine semble occasionner moins de fatigue, de crampes d'estomac, de perte d'appétit, de migraine, de constipation et de sédation que la méthadone.

Niveau de preuve élevé.

2.3.1. Grossesse

Parmi les études retenues, 16 ont présenté des données permettant d'évaluer l'innocuité de la buprénorphine comparativement à la méthadone chez la femme enceinte et le nouveau-né, soit :

- 2 ECRA à double insu [Jones *et al.*, 2010; Jones *et al.*, 2005];
- 6 études de cohorte prospectives [Brogly *et al.*, 2018; Mucke *et al.*, 2017; Metz *et al.*, 2015; Welle-Strand *et al.*, 2013; Lacroix *et al.*, 2011; Bakstad *et al.*, 2009];
- 8 études de cohorte rétrospectives [Lemon *et al.*, 2018; Nechanska *et al.*, 2018; Meyer *et al.*, 2015; Norgaard *et al.*, 2015; Wiegand *et al.*, 2015; Gawronski *et al.*, 2014; Pritham *et al.*, 2012; Ebner *et al.*, 2007].

Un total de 205 femmes et leur nouveau-né a été inclus dans les ECRA et 3 693 dans les études de cohorte, dont les études de Nechanska et ses collaborateurs et de Welle-Strand et ses collaborateurs qui comprennent des populations non mutuellement exclusives en raison de l'utilisation du même registre durant la période de 2004 à 2013 pour l'une et de 1996 à 2009 pour l'autre. La dose quotidienne administrée variait entre 2 et 32 mg pour la buprénorphine et entre 5 et 260 mg pour la méthadone. Les études ont été principalement effectuées en France et aux États-Unis. Des 16 études conservées, deux ont été effectuées avec la formulation combinant la buprénorphine et la naloxone (buprénorphine-naloxone) et incluaient un total de 212 participantes [Wiegand *et al.*, 2015; Gawronski *et al.*, 2014].

Aucune différence statistiquement significative du taux global de problèmes majeurs ($p = 0,164$), tels que la santé fœtale anormale ($p = 0,107$) et les effets indésirables gastro-intestinaux ($p = 1,000$), génito-urinaires ($p = 0,346$), obstétriques ($p = 0,113$) ou respiratoires ($p = 0,354$), n'a été observée entre les femmes enceintes traitées avec la buprénorphine comparativement à celles traitées avec la méthadone durant l'étude clinique MOTHER totalisant 175 patientes [Jones *et al.*, 2010].

Chez la mère, aucune différence statistiquement significative n'a été observée quant au nombre de fausses couches ($n = 248$ participantes; $p = 1,000$ et $0,120$) [Brogly *et al.*, 2018; Lacroix *et al.*, 2011], d'accouchements prématurés ($n = 1\ 278$ participantes; p variant de $1,000$ à $0,07$), d'hémorragies intra-utérines ($n = 135$ participantes; $p = 1,000$) et quant à l'âge gestationnel ($n = 787$ participantes; p variant de $1,000$ à $0,360$) [Nechanska *et al.*, 2018; Mucke *et al.*, 2017; Norgaard *et al.*, 2015; Welle-Strand *et al.*, 2013; Pritham *et al.*, 2012; Lacroix *et al.*, 2011; Jones *et al.*, 2010; Bakstad *et al.*, 2009; Jones *et al.*, 2005]. Lemon et ses collaborateurs ont toutefois observé un taux d'accouchements prématurés plus faible avec la buprénorphine ($n = 716$ participantes; $p = 0,00017$) [Lemon *et al.*, 2018]. Également, chez le nouveau-né, aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour ce qui est de la santé générale mesurée selon l'échelle Apgar ($n = 960$ nouveau-nés; p variant de $1,000$ à $0,214$), de la grandeur ($n = 1\ 234$ nouveau-nés; p variant de $1,000$ à $0,065$), de la circonférence crâniale ($n = 1\ 082$ nouveau-nés; p variant de $1,000$ à $0,106$), du poids à la naissance ($n = 973$ nouveau-nés; p variant de $1,000$ à $0,091$), du taux de malformations ($n = 135$ nouveau-nés; $p = 0,665$) et de croissance intra-utérine ($n = 135$ nouveau-nés; $p = 0,400$) [Nechanska *et al.*, 2018; Metz *et al.*, 2015; Welle-Strand *et al.*, 2013; Pritham *et al.*, 2012; Lacroix *et al.*, 2011; Jones *et al.*, 2010; Bakstad *et al.*, 2009; Ebner *et al.*, 2007; Jones *et al.*, 2005]. Par contre, une plus faible fréquence de problèmes mineurs durant la grossesse a été observée dans le groupe traité par la buprénorphine comparativement au groupe traité par la méthadone dans l'étude de Jones ($n = 175$ participantes; $p = 0,003$) [Jones *et al.*, 2010]. De plus, un âge gestationnel statistiquement plus élevé a été observé dans le groupe traité par la buprénorphine dans 3 autres études ($n = 1\ 045$ participantes; p variant de $< 0,001$ à $0,007$), de même qu'une augmentation statistiquement significative de la circonférence crâniale, du poids et de la longueur corporels du nouveau-né (p variant de $< 0,001$ à $0,03$ pour un total variant de $1\ 197$ à $1\ 045$ nouveau-nés en fonction du paramètre regardé), qui pourrait être liée à l'âge gestationnel [Metz *et al.*, 2015; Meyer *et al.*, 2015; Pritham *et al.*, 2012; Jones *et al.*, 2010]. Chez 212 femmes enceintes ayant reçues la formulation buprénorphine-naloxone, aucune différence significative d'accouchement prématuré ($p = 0,2$ et $0,309$) n'a été observée comparativement à la méthadone [Wiegand *et al.*, 2015; Gawronski *et al.*, 2014]. Les nouveau-nés de ces mêmes études ($n = 212$) n'ont présenté aucune différence significative sur l'échelle Apgar (p variant de $1,000$ à $0,50$), la circonférence crâniale ($p = 1,000$ et $0,21$), le poids à la naissance ($p = 1,000$ et $0,92$) et la longueur du corps ($p = 1,000$ et $0,57$) lorsqu'exposés in-utero à la buprénorphine-naloxone comparativement à ceux exposés in-utero à la méthadone [Wiegand *et al.*, 2015; Gawronski *et al.*, 2014].

Le syndrome d'abstinence du nouveau-né (SAN) est une hyperirritabilité du système nerveux central et des symptômes vasomoteurs et gastro-intestinaux chez les nouveau-nés de mères traitées pour un TUO et a fait l'objet principal de 13 études. Deux de ces études ont comparé le taux de SAN observé chez les nouveau-nés de mères traitées par la buprénorphine et de celles traitées par la méthadone, dont l'étude de Nechanska et ses collaborateurs qui n'a montré aucune différence significative entre les deux traitements alors que Norgaard et ses collaborateurs ont observé un taux de SAN

statistiquement plus faible avec la buprénorphine qu'avec la méthadone durant les 30 premiers jours de vie du nouveau-né ($n = 364$ nouveau-nés; $p = 0,00000$) [Nechanska *et al.*, 2018; Norgaard *et al.*, 2015]. Cependant, il est difficile de tirer des conclusions de ces 2 études puisque la sévérité du syndrome n'a pas été abordée. Le taux de nouveau-nés ayant besoin d'un traitement du SAN a cependant été décrit dans la majorité des autres études retenues. Aucune différence statistiquement significative du taux de nouveau-nés ayant reçus des traitements du SAN n'a été observée chez les nouveau-nés exposés in utero à la buprénorphine comparativement à ceux exposés in utero à la méthadone dans 5 des 13 études retenues ($n = 544$ nouveau-nés; p variant de 0,887 à 0,260) [Welle-Strand *et al.*, 2013; Pritham *et al.*, 2012; Jones *et al.*, 2010; Bakstad *et al.*, 2009; Jones *et al.*, 2005]. Cependant, 3 de ces études ont rapporté une durée d'hospitalisation du nouveau-né ainsi qu'une durée du traitement du SAN plus courtes avec la buprénorphine qu'avec la méthadone ($n = 357$ nouveau-nés; p variant de 0,05 à $< 0,003$) [Pritham *et al.*, 2012; Jones *et al.*, 2010; Jones *et al.*, 2005]. Quatre autres études totalisant 1 353 nouveau-nés ont rapporté un taux de nouveau-nés traités pour le SAN statistiquement plus faible dans le groupe avec la buprénorphine comparativement au groupe avec la méthadone (p variant de 0,03 à 0,000037), un risque de développer un SAN plus faible avec la buprénorphine ([Lemon *et al.*, 2018]; $RR = 1,26$, IC à 95 % de 1,10 à 1,45) ainsi qu'une durée d'hospitalisation et une durée du traitement du SAN plus courtes avec la buprénorphine ($p < 0,003$) [Lemon *et al.*, 2018; Mucke *et al.*, 2017; Metz *et al.*, 2015; Ebner *et al.*, 2007]. L'exposition in-utero à la buprénorphine-naloxone a révélé un taux de nouveau-nés traités pour le SAN statistiquement plus faible dans 2 études ($n = 212$ nouveau-nés; $p < 0,01$ et $p = 0,035$) ainsi qu'une durée d'hospitalisation plus courte ($n = 62$ nouveau-nés, $p < 0,02$) ou non statistiquement significative ($n = 150$ nouveau-nés, $p = 0,415$) comparativement au groupe exposé in-utero à la méthadone [Wiegand *et al.*, 2015; Gawronski *et al.*, 2014].

La recherche systématique de l'information a également permis de recenser une RS avec méta-analyse comparant l'innocuité de la buprénorphine et celle de la méthadone chez la femme enceinte [Zedler *et al.*, 2016]. Les auteurs de cette RS concluent à un risque de naissance prématurée plus faible avec la buprénorphine qu'avec la méthadone, mais ne rapportent aucune différence statistiquement significative pour le taux de malformation ou de croissance utérine. Il faut toutefois noter que les auteurs de cette RS ont utilisé des données non ajustées pour faire leurs analyses.

Le niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité de la buprénorphine comparativement à la méthadone chez la femme enceinte et le nouveau-né est jugé modéré à élevé (annexe H du document des annexes complémentaires à ce rapport, tableau H-3).

En résumé...

- Selon les documents retenus pour le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes chez la femme enceinte et le nouveau-né :
Buprénorphine

- Le taux d'effets indésirables est similaire pour la buprénorphine et la méthadone. Toutefois, les femmes enceintes traitées par la buprénorphine ont moins de problèmes mineurs durant la grossesse et l'âge gestationnel est accru.

Niveau de preuve élevé.

- Le taux de nouveau-nés traités pour le SAN est similaire ou plus faible chez les bébés naissants de mères traitées par la buprénorphine comparé à celui associé aux mères traitées par la méthadone.

Niveau de preuve modéré.

- Lorsqu'un traitement du SAN est nécessaire, la durée d'hospitalisation pour ce traitement est plus courte chez les nouveau-nés exposés in utero à la buprénorphine comparativement à ceux exposés à la méthadone.

Niveau de preuve élevé.

Buprénorphine-naloxone

- Le taux d'accouchements prématurés est similaire pour la buprénorphine-naloxone et la méthadone.

Niveau de preuve faible.

- Le taux de nouveau-nés traités pour le SAN est plus faible chez les nouveau-nés exposés à la buprénorphine-naloxone comparé à celui associé aux nouveau-nés exposés in-utero à la méthadone.

Niveau de preuve faible.

- La durée d'hospitalisation pour le traitement du SAN est similaire ou plus courte pour chez les nouveau-nés exposés in utero à la buprénorphine-naloxone comparativement à ceux exposés à la méthadone.

Niveau de preuve faible.

DISCUSSION

Dans les revues systématiques de la littérature réalisées dans le cadre du présent projet, l'efficacité et l'innocuité de la buprénorphine en comparaison avec la méthadone ont été évaluées relativement aux principaux points suivants : taux de rétention, durée d'observance thérapeutique, qualité de vie, consommation de drogues illicites, taux de mortalité et effets indésirables. Les principaux constats qui se dégagent de l'ensemble de ces données scientifiques sont présentés ci-dessous.

Bilan des principaux constats

Efficacité de la buprénorphine comparativement à la méthadone

L'efficacité de la buprénorphine dans le traitement du trouble lié à l'usage des opioïdes est similaire, mais est augmentée pour certains paramètres de résultats, en comparaison avec l'efficacité de la méthadone.

- Concernant le taux de rétention chez l'adulte, la femme enceinte et la personne atteinte de douleurs chroniques concomitantes, les résultats d'ECRA, d'ECRNA, et d'études de cohorte ont montré, avec un niveau de preuve global jugé modéré ou élevé, que ce taux était globalement similaire pour les deux traitements lorsque des doses comparables étaient utilisées. Il faut toutefois noter que la période d'induction semble être une période critique dans la rétention des personnes traitées avec la buprénorphine à des doses jugées faibles à moyennes, période pendant laquelle le taux de rétention semble plus faible qu'avec la méthadone, même si le taux de rétention final est similaire pour les deux traitements.
- Concernant la durée d'observance thérapeutique chez l'adulte et la femme enceinte, les résultats d'ECRA et d'études de cohorte ont montré, avec un niveau de preuve global jugé élevé, que cette durée était similaire pour la buprénorphine et la méthadone avec des doses quotidiennes de buprénorphine supérieures à 8 mg/jour. Cependant, les personnes traitées avec une dose quotidienne de buprénorphine de 8 mg ou moins semblent quitter plus tôt le traitement que celles traitées avec la méthadone.
- Concernant la qualité de vie chez l'adulte, la femme enceinte et la personne atteinte de douleurs chroniques concomitantes, les résultats d'ECRA, d'ECRNA et d'études de cohorte ont montré, avec un niveau de preuve jugé élevé, une similarité des deux traitements en ce qui a trait à la qualité de vie en général, au taux de criminalité, au taux d'activités professionnelles, à la satisfaction sexuelle, au fonctionnement social et familial et à la santé physique et mentale, et ce, peu importe la dose quotidienne de buprénorphine utilisée. Cependant, lorsque les personnes choisissaient leur traitement, la satisfaction générale liée à la qualité de vie était plus forte avec la buprénorphine qu'avec la méthadone.

- Concernant le taux de consommation de drogues illicites chez l'adulte, la femme enceinte et la personne atteinte de douleurs chroniques non cancéreuses concomitantes, les résultats d'ECRA, d'ECRNA et d'études de cohorte ont montré, avec un niveau de preuve global jugé modéré à élevé, des résultats globalement similaires chez les personnes traitées par des doses moyennes et fortes de buprénorphine et celles traitées par la méthadone. La consommation d'héroïne et de toutes drogues illicites combinées était toutefois plus forte avec une dose quotidienne faible de buprénorphine (8 mg/jour et moins) comparativement à la méthadone.
- Concernant le taux de mortalité de toutes causes confondues, les résultats d'ECRA et d'études de cohorte n'ont montré, avec un niveau de preuve global jugé modéré à élevé, aucune différence significative entre les deux traitements pour l'ensemble du suivi ainsi que pour la période de maintenance, alors qu'une diminution statistiquement significative du taux de mortalité de toutes causes confondues avec la buprénorphine comparativement à la méthadone a été observée spécifiquement pendant la période d'induction. Par ailleurs, les personnes traitées par la buprénorphine avaient un taux de mortalité par intoxication liée aux opioïdes plus faible durant l'ensemble du suivi, mais également durant les périodes d'induction et de maintenance, en comparaison avec les personnes traitées par la méthadone.

Innocuité de la buprénorphine comparativement à la méthadone

- Concernant le taux global d'effets indésirables chez l'adulte, la femme enceinte et le nouveau-né, les résultats d'ECRA et d'études de cohorte n'ont montré, avec un niveau de preuve global jugé élevé, aucune différence significative entre la buprénorphine et la méthadone. Cependant, la buprénorphine semble occasionner moins de fatigue, de crampes d'estomac, de perte d'appétit, de migraine, de constipation et de sédation que la méthadone.
- Concernant le syndrome d'abstinence du nouveau-né (SAN), les résultats d'ECRA et d'études de cohorte ont montré, avec un niveau de preuve global jugé modéré, des taux de nouveau-nés ayant besoin d'un traitement du SAN similaires ou plus faibles chez les bébés naissants de mères traitées par la buprénorphine comparativement à celles traitées par la méthadone. La durée d'hospitalisation des nouveau-nés de mères traitées par la buprénorphine est par ailleurs statistiquement plus courte que pour celles traitées par la méthadone, avec un niveau de preuve jugé élevé.
- Concernant spécifiquement la formulation buprénorphine-naloxone, les résultats de cohorte ont montré, avec un niveau de preuve global jugé faible, un taux d'accouchement prématuré et des caractéristiques physiques des nouveau-nés (grandeur, poids, circonférence crâniale, score APGAR) similaires comparativement au traitement par la méthadone durant la grossesse. De plus, ces mêmes études ont montré, avec un niveau de preuve global jugé faible, des taux de nouveau-nés ayant besoin d'un traitement du SAN plus faible et une durée d'hospitalisation similaire ou plus courte pour les bébés naissants de

mères traitées par la buprénorphine/naloxone comparativement à celles traitées par la méthadone.

Forces et limites

Une des forces principales de la revue systématique réalisée aux fins du présent projet est qu'elle repose sur une méthodologie rigoureuse et explicite, comprenant une recherche systématique de la littérature, une évaluation critique des publications pertinentes ainsi qu'une présentation et une synthèse systématique des conclusions. Une autre force réside dans l'analyse d'un grand nombre d'ECRA (32 ECRA) et d'études présentant majoritairement des doses flexibles, ce qui reflète la réalité clinique puisque les doses sont titrées par le clinicien en réponse au besoin individuel. De plus, les caractéristiques de base des participants variaient selon les études retenues (p. ex. dépendant à l'héroïne seulement, dépendant aux opioïdes en général, avec ou sans autre usage de drogue, durée de dépendance variable), ce qui permet de généraliser les résultats obtenus.

Ce travail comporte néanmoins des limites qui doivent être soulignées. Premièrement, la population canadienne n'est représentée dans aucune des études retenues. De plus, les femmes enceintes et les personnes atteintes de douleurs chroniques concomitantes ont fait partie d'un nombre restreint d'études, ce qui limite la généralisabilité de certains de nos constats relatifs à ces personnes (p. ex. la qualité de vie ou le taux de mortalité). Par ailleurs, la formulation combinant la buprénorphine et la naloxone (formulation disponible au Québec) n'a fait l'objet que de dix des publications retenues, dont deux concernant la femme enceinte et aucune concernant les personnes présentant des douleurs chroniques concomitantes.

Une autre limite tient au fait que la majorité des études avaient des périodes de suivi clinique relativement courtes, soit entre 6 et 24 semaines, ce qui pourrait être insuffisant pour bien évaluer l'effet réel à long terme d'un traitement du trouble lié à l'usage des opioïdes. De plus, l'hétérogénéité dans la procédure d'induction (rapide ou lente) et de maintien (dose fixe ou flexible) ainsi que la manière de présenter les doses (moyenne ou intervalle de doses) variaient selon les études, ce qui peut influencer les résultats obtenus tout en complexifiant l'analyse combinée de ces données. Cependant, les études effectuées avec des doses fixes de traitement étaient peu représentées dans la présente revue systématique et concernaient principalement des doses faibles de buprénorphine, ce qui en a facilité une analyse distincte. Par ailleurs, les résultats extraits et regroupés selon les doses, indépendamment de la vitesse d'induction et du type de maintien, allaient majoritairement dans la même direction, ce qui semble indiquer une influence moindre dans les résultats obtenus.

Finalement, les résultats cliniques d'intérêt présentés dans les études étaient parfois hétérogènes, alors que plusieurs paramètres différents étaient analysés pour tenir compte d'un même résultat clinique. Dans ces études, le taux de consommation de drogue pouvait être évalué en mesurant, par exemple, trois échantillons d'urines positives durant les 6 premières semaines, 12 échantillons négatifs consécutifs ou bien la fréquence d'urines négatives à la fin du suivi d'une seule sorte de drogue ou de drogues multiples combinées.

CONCLUSION

Un total de 65 études primaires et 1 RS d'études primaires a été retenu dans le cadre du présent projet afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un traitement par la buprénorphine en comparaison avec celui par la méthadone. Le niveau de preuve global attribué aux données scientifiques repérées a été évalué (voir l'annexe H du document des annexes complémentaires à ce rapport) et il permet à l'INESSS de conclure ce qui suit :

- Le taux de rétention est similaire pour le traitement par la buprénorphine et le traitement par la méthadone, avec un niveau de preuve jugé modéré à élevé, lorsque des doses comparables sont utilisées chez l'adulte, la femme enceinte et la personne atteinte de douleurs chroniques non cancéreuses concomitantes.
- La durée d'observance thérapeutique est similaire pour le traitement par la buprénorphine et le traitement par la méthadone, avec un niveau de preuve jugé élevé, lorsque la dose quotidienne de buprénorphine est supérieure à 8 mg chez l'adulte et la femme enceinte.
- La qualité de vie est similaire pour le traitement par la buprénorphine et le traitement par la méthadone, avec un niveau de preuve jugé élevé, chez l'adulte, la femme enceinte et la personne atteinte de douleurs chroniques non cancéreuses concomitantes. Toutefois, la satisfaction générale liée à la qualité de vie est plus grande avec la buprénorphine.
- Le taux de consommation d'opioïdes et autres drogues illicites (cocaïne, benzodiazépines et autres) est similaire pour les deux traitements, avec un niveau de preuve jugé élevé, lorsque la dose quotidienne de buprénorphine est supérieure à 8 mg et comparée à celle de la méthadone de 60 mg ou plus chez l'adulte, la femme enceinte et la personne atteinte de douleurs chroniques concomitantes ou cancéreuses.
- Le taux de mortalité de toutes causes confondues durant l'ensemble du suivi et la période de maintenance est similaire pour les deux traitements alors que celui lié aux intoxications aux opioïdes est plus faible avec la buprénorphine chez l'adulte, avec un niveau de preuve jugé modéré. Toutefois, durant la période d'induction, le taux de mortalité de toutes causes confondues et celui lié aux intoxications aux opioïdes est plus faible avec la buprénorphine qu'avec la méthadone, avec un niveau de preuve jugé élevé.
- Le taux global d'effets indésirables est similaire pour le traitement par la buprénorphine et celui par la méthadone chez l'adulte, la femme enceinte et le nouveau-né, à l'exception du SAN, avec un niveau de preuve jugé élevé.
- Le taux de nouveau-nés ayant besoin d'un traitement du SAN est plus faible ou similaire chez les bébés naissants de mères traitées avec la buprénorphine comparativement à ceux de mères traitées avec la méthadone, avec un niveau de preuve jugé modéré. Cependant, la durée d'hospitalisation des nouveau-nés

de mères traitées par la buprénorphine est plus courte comparativement à ceux de mères traitées par la méthadone, avec un niveau de preuve jugé élevé.

- Concernant spécifiquement la formulation buprénorphine-naloxone, le taux de nouveau-nés ayant besoin d'un traitement du SAN est plus faible chez les bébés naissants de mères traitées avec la buprénorphine/naloxone comparativement à ceux de mères traitées avec la méthadone, avec un niveau de preuve jugé faible. La durée d'hospitalisation des nouveau-nés de mères traitées par la buprénorphine/naloxone est plus courte ou similaire comparativement à ceux de mères traitées par la méthadone, avec un niveau de preuve jugé faible. Cependant, le taux d'accouchement avant terme et les caractéristiques des nouveau-nés sont similaires pour les deux traitements, avec un niveau de preuve jugé faible.

La preuve scientifique évaluée dans cette RS a été bonifiée à l'aide de l'information contextuelle et des savoirs expérientiels pour permettre l'élaboration des recommandations formulées dans le GUO sur les agonistes opioïdes oraux dans le traitement du trouble lié à l'usage des opioïdes, un processus présenté en détail dans le rapport en soutien aux GUO sur ce sujet [INESSS, 2021]. Cette RS a également permis de mettre en lumière certaines populations pour lesquelles encore très peu ou pas de données comparatives sont disponibles relativement à l'usage de la buprénorphine et de la méthadone, notamment les personnes atteintes de douleurs chroniques concomitantes. Par conséquent, la réalisation d'études cliniques adéquates qui intégreraient un plus grand nombre de personnes issues de cette population, une plus grande homogénéité des doses utilisées (intervalles) et de plus longues périodes de suivi serait utile pour mieux définir les situations pour lesquelles la buprénorphine ou la méthadone peut procurer un avantage thérapeutique.

RÉFÉRENCES

- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Lignes directrices pour la prévention et le contrôle des infections : trousse d'outils de l'évaluation critique. Ottawa, ON : ASPC; 2014. Disponible à : http://publications.gc.ca/collections/collection_2014/aspc-phac/HP40-119-2014-fra.pdf.
- 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* 2003;33(9):824-9.
- 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.
- Bell J, Trinh L, Butler B, Randall D, Rubin G. Comparing retention in treatment and mortality in people after initial entry to methadone and buprenorphine treatment. *Addiction* 2009;104(7):1193-200.
- 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.
- Collège des médecins du Québec (CMQ) et Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ). La buprénorphine dans le traitement de la dépendance aux opioïdes – Lignes directrices. Montréal, Qc : CMQ et OPQ; 2009. Disponible à : http://www.cran.qc.ca/sites/default/files/documents/lignes_directrices_buprenorphine_qc_0.pdf.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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. *Thérapie* 2013;68(3):155-61.
- Ebner N, Rohrmeister K, Winklbaaur B, Baewert A, Jagsch R, Peterzell 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, Stühlinger G, Kasper S. Comparison of buprenorphine and methadone maintenance in opiate addicts. *Eur Addict Res* 1998;4(Suppl 1):3-7.
- Esmaeili HR, Ziaddinni H, Nikravesch MR, Baneshi MR, Nakhaee N. Outcome evaluation of the opioid agonist maintenance treatment in Iran. *Drug Alcohol Rev* 2014;33(2):186-93.
- 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, Gombas W, Eder H, Jagsch R, Peterzell A, Stühlinger G, et al. Buprenorphine versus methadone maintenance for the treatment of opioid dependence. *Addiction* 1999;94(9):1337-47.

- 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.
- 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* 2006;41(2):223-44.
- 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.
- Gouvernement du Canada. Opioïdes et crise des opioïdes – Obtenez les faits [site Web]. Ottawa, ON : 2019a. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/dependance-aux-drogues/consommation-problematique-medicaments-ordonnance/opioides/obtenez-les-faits.html> (consulté le 26 juillet 2019).
- Gouvernement du Canada. Faits saillants de la première phase de l'étude nationale sur les décès par surdose liée aux opioïdes et aux autres drogues : observations des coroners et des médecins légistes [site Web]. Ottawa, ON : 2019b. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/faits-saillants-premiere-phase-etude-nationale-deces-surdose-liee-opioides-substances-illegales.html> (consulté le 26 juillet 2019).
- 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.
- Hser YI, Mooney LJ, Saxon AJ, Miotto K, Bell DS, Huang D. Chronic pain among patients with opioid use disorder: Results from electronic health records data. *J Subst Abuse Treat* 2017;77:26-30.
- 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.
- Indivior UK Limited. Monographie de produit : SUBOXONE®. Agoniste opioïde partiel et antagoniste opioïde. Slough, Royaume-Uni : Indivior UK Limited; 2019. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00049694.PDF.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Agonistes opioïdes oraux dans le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes – Rapport en soutien au guide d'usage optimal. Québec, Qc : INESSS; 2021. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications.html>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Les normes de production des revues systématiques – Guide méthodologique. Document rédigé par Valérie Martin et Jolianne Renaud sous la direction de Pierre Dagenais. Québec, Qc : INESSS; 2013. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuMetho/INESSS_Normes_production_revues_systematiques.pdf.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Décès reliés à une intoxication suspectée aux opioïdes ou autres drogues au Québec [site Web]. Québec, Qc : INESSS; 2019. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/substances-psychoactives/opioides/surdose/deces-intoxication/intoxication-suspectee> (consulté le 26 juillet 2019).
- Johnson RE, Chutuaape 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, Jaffe JH, Fudala PJ. A controlled trial of buprenorphine treatment for opioid dependence. *JAMA* 1992;267(20):2750-5.
- Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH, Stine SM, Coyle MG, Arria AM, 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.
- 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.
- 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.
- 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, 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* 2018;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.
- Marchand DK, Young C, Loshak H. Buprenorphine for opioid use disorders: A review of comparative clinical effectiveness, safety, cost-effectiveness, and guidelines. Rapid Response. Ottawa, ON : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2019. Disponible à : <https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2019/RC1092%20Buprenorphine%20for%20OUD%20Final.pdf>.

- Maremmanni 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, 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* 2003;98(4):441-52.
- Metz VE, Comer SD, Pribasniq 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.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
- Mucke S, Nagel M, Siedentopf J, Buhner C, Huseman D. Neonatal abstinence syndrome: Twelve years of experience at a regional referral center. *Klin Padiatr* 2017;229(1):32-9.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence. Technology appraisal guidance [TA114]. Londres, Angleterre : NICE; 2007. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta114>.
- 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.
- 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.
- Organisation mondiale de la Santé (OMS). Syndrome de dépendance [site Web]. Genève, Suisse : OMS; 2013. Disponible à : https://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition1/fr/ (consulté le 31 juillet 2019).
- Pani PP, Maremmanni 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.

- Pérez 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.
- Perreault M et Archambault L. Requis de services en matière de traitement des troubles liés à l'usage d'opioïdes sur l'île de Montréal. Montréal, Qc : Centre de recherche et d'aide pour narcomanes (CRAN); 2017. Disponible à : http://cran.qc.ca/sites/default/files/documents/requis_de_service_rapport_final.pdf.
- 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.
- 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.
- 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, 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.
- 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.
- 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* 2008;11(5):641-53.
- 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. Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. *Am J Psychiatry* 1994a;151(7):1025-30.
- Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow GE. Buprenorphine versus methadone in the treatment of opioid-dependent cocaine users. *Psychopharmacology (Berl)* 1994b;116(4):401-6.

- 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.
- 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.
- 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.

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

Québec



Siège social

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

Bureau de Montréal

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

inesss.qc.ca

