

Université de Montréal

**Facteurs prédictifs d'utilisation chronique d'opioïdes dans la  
population non atteinte de cancer**

*Par*

Audrey Béliveau

Faculté de Pharmacie

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Maîtrise  
en Sciences Pharmaceutiques, option médicament et santé des populations

Août 2019

© Audrey Béliveau, 2019

Université de Montréal

Faculté de Pharmacie

---

*Ce mémoire intitulé*

**Facteurs prédictifs de l'utilisation chronique d'opioïdes dans la  
population non atteinte de cancer**

*Présenté par*

**Audrey Béliveau**

*A été évalué par un jury composé des personnes suivantes*

**Jean Lachaine**

Président-rapporteur

**Yola Moride**

Directeur de recherche

**Johanne Collin**

Membre du jury

## Résumé

L'utilisation chronique d'opioïdes est associée à des méfaits graves tels que dépendance et surdosage. Ce mémoire vise à identifier les facteurs associés à l'utilisation chronique d'opioïdes dans une population adulte non atteinte de cancer et par là, à développer un modèle prédictif adapté à la pratique clinique.

À partir des banques de données administratives du Québec (RAMQ), une étude de cohorte a été menée dans un échantillon aléatoire de 125,000 membres du régime général d'assurance médicaments ( $\geq 18$  ans) ayant initié un opioïde entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 31 décembre 2016. L'utilisation chronique a été définie par  $\geq 90$  jours consécutifs ou  $\geq 120$  jours cumulatifs pendant les 12 mois de suivi. Des modèles de régression logistique multivariés ont été effectués afin d'évaluer l'association entre les caractéristiques du patient ou du traitement et l'utilisation chronique. La performance prédictive des modèles a été évaluée par l'aire sous la courbe (AUC) de la «Receiver Operating Characteristic».

Parmi les 124 664 nouveaux utilisateurs admissibles, 3,4% sont devenus utilisateurs chroniques et représentaient 51,1% des opioïdes délivrés à la cohorte. Le modèle prédictif le plus parcimonieux ayant une performance acceptable ( $AUC \geq 0,70$ ) incluait: Durée de prescription initiale  $\geq 30$  jours et diagnostic associé à de la douleur chronique.

De nombreux facteurs de risque d'utilisation chronique d'opioïdes ont été identifiés. Il est possible de prédire quels sont les patients qui évolueront vers une utilisation chronique uniquement à partir de la durée de l'ordonnance initiale et de l'indication. Ces prédicteurs seraient donc adaptés à la pratique clinique.

**Mots-clés** : Opioïdes, utilisation de médicaments, utilisation chronique, abus de substances

## Abstract

Chronic use of opioids can lead to well-known harms such as addiction and overdose. This thesis aims to identify the factors associated with chronic opioid use in the non-cancer adult population and thereby, to develop a predictive model adapted to clinical practice.

Using the Quebec administrative databases (RAMQ), a cohort study was conducted in a random sample of 125,000 members of the public drug plan ( $\geq 18$  years old) who initiated an opioid between 01 January 2012 and 31 December 2016. Chronic use was defined as  $\geq 90$  consecutive days or  $\geq 120$  cumulative days during the 12-month follow-up. Multivariate logistic regression models were performed to evaluate the association between patient or treatment characteristics and the likelihood of becoming a chronic user. The area under the curve (AUC) of the Receiver Operating Characteristic was used to evaluate the predictive performance of the models.

Among the 124,664 new opioid users who were eligible, 3.4% transitioned to chronic use and accounted for 51.1% of all opioids dispensed to the cohort. The most parsimonious model with acceptable performance ( $AUC \geq 0.70$ ) included the following factors: An initial dispensing of  $\geq 30$  days as well as a diagnosis associated with chronic pain.

Many risk factors for chronic opioid use were identified. It is possible to predict which patients will transition to chronic use using the duration of the initial prescription and the indication. These predictors are therefore adapted to clinical practice.

**Keywords** : Opioid, Drug utilization, Chronic use, Substance abuse

# Table des matières

<b>Résumé</b> .....	<b>3</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>4</b>
<b>Table des matières</b> .....	<b>5</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>9</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>11</b>
<b>Liste des sigles et abréviations</b> .....	<b>12</b>
<b>Remerciements</b> .....	<b>15</b>
<b>Chapitre 1 – Introduction</b> .....	<b>16</b>
<b>Chapitre 2 – Recension des écrits</b> .....	<b>19</b>
<b>2.1 Les opioïdes</b> .....	<b>19</b>
2.1.1 Définition.....	19
2.1.2 Indications.....	20
2.1.3 Mode d’action.....	21
2.1.3 Types d’opioïdes.....	21
<b>2.2 Effets indésirables et méfaits reliés aux opioïdes</b> .....	<b>25</b>
2.2.1 Effets indésirables.....	25
2.2.2 Méfaits liés aux opioïdes.....	28
<b>2.3 Utilisation chronique d’opioïdes</b> .....	<b>32</b>
2.3.1 Définition.....	32
2.3.2 Association entre utilisation chronique et abus.....	32
<b>2.4 Utilisation chronique en vie réelle</b> .....	<b>34</b>
2.4.1 Population générale.....	34
2.4.2 Personnes âgées.....	36
2.4.3 Patients atteints de troubles psychiatriques.....	38
<b>2.5 Facteurs associés à l’utilisation chronique d’opioïdes</b> .....	<b>39</b>
2.5.1 Caractéristiques du traitement initial.....	39

2.5.2	Caractéristiques des patients .....	42
2.5.3	Facteurs associés à l'utilisation chronique chez les personnes âgées .....	50
2.5.4	Facteurs associés à l'utilisation chronique chez les patients atteints de troubles psychiatriques .....	51
<b>2.6</b>	<b>Justification .....</b>	<b>52</b>
<b>Chapitre 3 – Questions de recherche et objectifs .....</b>		<b>54</b>
<b>3.1</b>	<b>Questions de recherche .....</b>	<b>54</b>
<b>3.2</b>	<b>Objectifs principal et spécifiques .....</b>	<b>54</b>
3.2.1	Objectif principal .....	54
3.2.2	Objectifs spécifiques.....	55
<b>Chapitre 4 – Méthodologie.....</b>		<b>56</b>
<b>4.1</b>	<b>Aperçu du schéma de l'étude.....</b>	<b>56</b>
<b>4.2</b>	<b>Sources de données.....</b>	<b>57</b>
<b>4.3</b>	<b>Population cible.....</b>	<b>59</b>
<b>4.4</b>	<b>Population source.....</b>	<b>59</b>
<b>4.5</b>	<b>Population à l'étude .....</b>	<b>60</b>
4.5.1	Définition de la cohorte.....	60
4.5.2	Critères d'admissibilité des patients.....	61
4.5.3	Date d'entrée dans la cohorte.....	63
4.5.4	Suivi des patients.....	63
<b>4.6</b>	<b>Définition des variables dépendantes .....</b>	<b>64</b>
4.6.1	Variable dépendante principale .....	64
4.6.2	Variables dépendantes secondaires.....	68
<b>4.7</b>	<b>Variables indépendantes .....</b>	<b>72</b>
4.7.1	Caractéristiques de l'ordonnance initiale d'opioïde.....	73
4.7.2	Spécialité du médecin prescripteur de l'ordonnance initiale.....	74
4.7.3	Caractéristiques des patients .....	75
4.7.4	Mode d'acquisition des opioïdes.....	80
<b>4.8</b>	<b>Analyses statistiques .....</b>	<b>81</b>
4.8.2	Analyses multivariées .....	82
4.8.3	Identification de facteurs prédictifs d'utilisation chronique .....	83

4.8.4 Identification de facteurs prédictifs d'utilisation chronique dans les populations vulnérables.....	84
<b>4.9 Considérations éthiques .....</b>	<b>84</b>
<b>Chapitre 5 – Résultats .....</b>	<b>86</b>
<b>5.1 Facteurs prédictifs de l'utilisation chronique d'opioïdes.....</b>	<b>87</b>
<b>5.2 Modes d'acquisition des opioïdes .....</b>	<b>118</b>
<b>5.3 Facteurs prédictifs de l'utilisation chronique d'opioïdes chez les personnes âgées de 65 ans et plus .....</b>	<b>119</b>
5.3.1 Profil d'utilisation d'opioïdes.....	119
5.3.2 Caractéristiques du traitement opioïde initial.....	121
5.3.3 Caractéristiques des utilisateurs chroniques et non chroniques.....	124
5.3.4 Mode d'acquisition des opioïdes.....	127
5.3.5 Facteurs associés à l'utilisation chronique d'opioïdes.....	128
5.3.6 Modèle prédictif de l'utilisation chronique .....	135
<b>5.4 Facteurs prédictifs de l'utilisation chronique d'opioïdes chez les personnes ayant des antécédents de troubles psychiatriques .....</b>	<b>138</b>
5.4.1 Profil d'utilisation des opioïdes .....	138
5.4.2 Caractéristiques du traitement opioïde initial.....	140
5.4.3 Caractéristiques des utilisateurs chroniques et non chroniques.....	143
5.4.4 Mode d'acquisition des opioïdes.....	146
5.4.5 Facteurs associés à l'utilisation chronique d'opioïdes.....	147
5.4.6 Modèle prédictif de l'utilisation chronique .....	154
<b>Chapitre 6 – Discussion.....</b>	<b>157</b>
6.1 Retour sur les résultats.....	157
6.2 Avantages de l'étude .....	163
6.3 Limites .....	164
6.4 Validité externe .....	166
<b>Chapitre 7 – Conclusion .....</b>	<b>167</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>169</b>
<b>Annexe 1 - Codes de dénominations communes des opioïdes d'intérêt.....</b>	<b>185</b>
<b>Annexe 2 - Liste des DIN pour les opioïdes à courte et à longue action.....</b>	<b>186</b>

***Annexe 3 - Codes de services médicaux ou diagnostics correspondant aux indications  
potentielles..... 191***

***Annexe 4 - Codes de dénominations communes des AINS, corticostéroïdes, acétaminophènes  
et anticonvulsivants ..... 193***

***Annexe 5 - Calcul de l'index de comorbidité de Charlson..... 195***

***Annexe 6 - Affiche présentée à l'ICPE 35<sup>th</sup> 2019 ..... 197***



## Liste des tableaux

Tableau 1. – Facteur de conversion en équivalent de morphine.....	69
Tableau 2. – Formules des calculs de dose en équivalent en milligramme de morphine.....	71
Tableau 3. – Mode d’acquisition des opioïdes pendant les 12 mois de suivi selon le type d’utilisation d’opioïdes. ....	118
Tableau 4. – Profil d’utilisation d’opioïdes 12 mois suivant la date index chez les utilisateurs chroniques et non chroniques âgés de 65 ans et plus.....	120
Tableau 5. – Caractéristiques de l’ordonnance initiale chez les utilisateurs chroniques et non chroniques âgés de 65 ans et plus. ....	122
Tableau 6. – Dose moyenne (EMM/jour) et durée (jours) de l’ordonnance index par spécialité du prescripteur dans la sous-population de personnes âgées de 65 ans et plus .....	123
Tableau 7. – Caractéristiques des utilisateurs chroniques et non chroniques âgés de 65 ans et plus dans les 12 mois précédant la date index.....	125
Tableau 8. – Mode d’acquisition des opioïdes chez les utilisateurs chroniques et non chroniques âgés de 65 ans et plus pendant les 12 mois de suivi. ....	127
Tableau 9. – Régression logistique multivariée de l’association entre les caractéristiques du patient et du traitement et l’utilisation chronique d’opioïdes chez les personnes âgées de 65 ans et plus .....	131
Tableau 10. – Régression logistique multivariée du modèle prédictif parcimonieux de l’utilisation chronique d’opioïdes chez les personnes âgées de 65 ans et plus. ....	137
Tableau 11. – Profil d’utilisation d’opioïdes dans les 12 mois suivant la date index chez les utilisateurs chroniques et non chroniques ayant des antécédents de troubles psychiatriques. ....	139
Tableau 12. – Caractéristiques de l’ordonnance initiale chez les utilisateurs chroniques et non chroniques ayant des antécédents de troubles psychiatriques.....	141
Tableau 13. – Dose moyenne (EMM/jour) et durée (jours) de l’ordonnance index par spécialité du prescripteur pour la sous-population de patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques.....	142

Tableau 14. – Caractéristiques des utilisateurs chroniques et non chroniques dans les 12 mois précédant la date index dans la sous-population de patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques.....	144
Tableau 15. – Mode d’acquisition des opioïdes pendant les 12 mois de suivi chez les utilisateurs chroniques et non chroniques ayant des antécédents de troubles psychiatriques. ....	147
Tableau 16. – Régression logistique multivariée de l'association entre les caractéristiques du patient et du traitement et l'utilisation chronique d'opioïdes chez les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques.....	150
Tableau 17. – Régression logistique multivariée du modèle prédictif parcimonieux de l'utilisation chronique d'opioïdes chez les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques. ....	156

## Liste des figures

Figure 1. – Interrelations entre les différents méfaits liés à l'utilisation d'opioïdes .....	29
Figure 2. – Schéma du lien entre utilisation chronique et méfaits liés aux opioïdes.....	52
Figure 3. – Schéma de la période d'étude .....	64
Figure 4. – Calcul de la durée totale d'utilisation .....	65
Figure 5. – Calcul de la dose en équivalent de morphine .....	70
Figure 6. – Exemple de calcul de l'intensité de traitement pour un patient hospitalisé .....	72
Figure 7. – Courbe de fonction d'efficacité du récepteur (ROC) du modèle complet et parcimonieux pour la sous-population de personnes âgées de 65 ans et plus. ....	136
Figure 8. – Courbe de fonction d'efficacité du récepteur (ROC) du modèle complet et parcimonieux de la sous-population de patient ayant des troubles psychiatriques. ....	155

## Liste des sigles et abréviations

AHFS	: American Hospital Formulary Service
AINS	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ASA	: Acide acétylsalicylique
AUC	: Area under the curve
CAI	: Commission d'accès à l'information
CAN-AIM	: Canadian Network for Advanced Interdisciplinary Methods for comparative effectiveness
CDC	: Center for Disease Control and Prevention
CHSLD	: Centre d'hébergement de soins de longue durée
CIM-9	: Classification internationale des maladies, 9e révision
CLSC	: Centre local de services communautaires
CMAJ	: Canadian Medical Association Journal
COX-2	: Cyclooxygénase-2
DCI	: Dénomination commune internationale
DIEM	: Dose initiale en équivalent de morphine
DIN	: Drug Information Number
DTEM	: Dose totale en équivalent de morphine
ECA	: Enzyme de conversion de l'angiotensine
ECTAD	: Enquête canadienne sur le tabac, l'alcool et les drogues
EI	: Événement indésirable

EMM	: Équivalent en milligramme de morphine
HR	: « Hazard ratio »
IC	: Intervalle de confiance
ICC	: Index de comorbidité de Charlson
ICIS	: Institut canadien d'information sur la santé
ICPE	: International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management.
IMC	: Indice de masse corporelle
INESSS	: Institut National d'Excellence en Santé et Services Sociaux
ISRS	: Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
NAM	: Numéro d'assurance maladie
NMDA	: N-méthyl-D-aspartate
OR	: « Odds ratio » (Rapport de cotes)
RAMQ	: Régie de l'assurance maladie du Québec
ROC	: « Receiver Operating Characteristic »
SNC	: Système nerveux central
SNIUMP	: Système national d'information sur l'utilisation des médicaments prescrits

*À Pauline et Gustave*

## Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier ma directrice, Yola Moride, de m'avoir accueillie dans son équipe et de m'avoir transmis une partie de ses connaissances. J'aimerais la remercier pour son soutien, sa disponibilité ainsi que d'avoir mis à ma disposition tous les moyens pouvant contribuer à ma réussite. Elle a su me guider pendant ces deux dernières années.

Mes sincères remerciements au Dre Cara Tannenbaum et à Philippe Vincent, membres de mon comité consultatif, pour leurs précieux conseils.

Un merci tout spécial à Anne-Marie Castilloux qui a significativement contribué à la réussite de ce projet. Je la remercie pour sa patience ainsi que son soutien à travers les obstacles rencontrés notamment avec SAS et la base de données. Un merci aussi à Mareva, qui a toujours été disponible lorsque j'avais besoin de conseils et qui m'a accordé une aide précieuse.

Je remercie également tous les membres du jury pour le temps consacré à l'évaluation de mon mémoire.

Pour le financement, j'aimerais remercier le Canadian Network for Advanced Interdisciplinary Methods for comparative effectiveness (CAN-AIM) qui a permis l'obtention des fonds pour ce projet de recherche.

Finalement, j'aimerais remercier toute ma famille et mes amis qui m'ont accompagnée durant cette aventure. Leur soutien et leurs encouragements m'ont permis d'entreprendre ce projet et de le mener jusqu'à la fin.

## Chapitre 1 – Introduction

En raison de leur effet analgésique, les opioïdes sont fréquemment prescrits pour le traitement de la douleur. Or, leur efficacité dans le cadre d'un traitement chronique demeure controversée (1-6). En revanche, les risques associés à l'usage prolongé d'opioïdes sont bien connus et incluent notamment, le mésusage, la dépendance et l'abus, ainsi que le surdosage pouvant mener au décès (7).

Le Canada est un des pays au monde où l'on retrouve la plus grande consommation d'opioïdes en termes d'équivalent en milligramme de morphine (EMM) per capita. Par le fait même ont été observés les taux de décès et abus liés aux opioïdes les plus élevés (8). En 2015, l'Enquête canadienne sur le tabac, l'alcool et les drogues (ECTAD) révélait que 13,1 % de la population canadienne utilisait des opioïdes d'ordonnance (9). En 2016, plus de 2800 décès reliés aux opioïdes ont été identifiés à travers le Canada (10). Au Québec, 222 décès par intoxication aux opioïdes ont été répertoriés en 2015, représentant une augmentation de 14,4 % par rapport à la période 2010-2014 (11). En Ontario, l'augmentation des décès a atteint 285 % au cours des 25 dernières années (12). Face à ces données alarmantes, Santé Canada a déclaré l'existence d'une « crise des opioïdes » (7). Depuis 2016, des mesures fédérales de réduction des méfaits sur les opioïdes ont été implantées, dont la facilitation d'accès au traitement de la méthadone et héroïne à des fins médicales et l'élaboration de lignes directrices nationales sur le traitement par agonistes opioïdes injectables et sur le traitement des troubles liés à la consommation d'opioïdes (13). Par ailleurs, les fabricants d'opioïdes ont été contraints à modifier les monographies de produits à base d'opioïdes et à restreindre leurs activités promotionnelles. Des campagnes de sensibilisation des Canadiens aux risques liés aux opioïdes ont également été déployées. Depuis 2018, la réglementation canadienne exige que tout fabricant d'opioïdes, incluant les génériques, soumette à Santé Canada un plan de gestion des risques ciblés et des engagements de suivi pour les produits sur ordonnance à base d'opioïdes.



Une revue de littérature systématique sur les interventions et les politiques relatives à la prescription appropriée d'opioïdes a révélé que la plupart des interventions ont réduit de façon efficace le taux de prescription d'opioïdes, mais n'ont eu qu'un impact limité sur l'abus et le surdosage (14). Ces résultats suggèrent que le problème d'abus et de surdosage ne peut pas être géré uniquement en ciblant les habitudes de prescription. En effet, alors qu'une étude de l'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS) nous informait que les prescriptions d'opioïdes sont en baisse au Canada depuis 2016 (en nombre et en dose par personne) (15), une étude effectuée par l'Institut National d'Excellence en Santé et Services Sociaux (INESSS) du Québec a montré que la durée de traitement par opioïde est en augmentation, passant d'une moyenne de 41.3 jours en 2006 à 54.9 jours en 2016 (16). De la même façon, une étude récente a montré qu'aux États-Unis, la quantité d'opioïdes prescrits en EMMs par personne a diminué entre 2010 et 2017 (17). Cependant, cette étude a également révélé que la durée des ordonnances individuelles d'opioïdes augmentait dans le temps, atteignant en moyenne 18 jours par délivrance en 2017, avec 42% des patients recevant 30 jours ou plus.

Hormis les patients atteints de cancer et une sous-population ayant épuisé les différentes options de traitement antidouleur, l'utilisation chronique d'opioïdes n'est pas recommandée puisqu'il s'agit de l'un des facteurs les plus importants de risque d'abus aux opioïdes (18, 19). Par conséquent, même si, au niveau populationnel, la quantité d'opioïdes prescrits diminue dans le temps, l'augmentation de la durée des traitements individuels demeure préoccupante.

Compte tenu du rapport bénéfice-risque d'une utilisation prolongée qui demeure non favorable à ce jour, notamment chez les patients non cancéreux, la prévention de traitements non justifiés et la surveillance étroite de la sous-population de patients susceptibles de bénéficier d'un traitement chronique sont donc essentielles pour atténuer les méfaits. L'identification des patients susceptibles d'évoluer vers une utilisation chronique pourrait contribuer au développement d'interventions et de politiques de santé ciblées. Dans la littérature ont été identifiées quelques études sur les facteurs associés à l'utilisation chronique d'opioïdes, mais

toutes portent sur des populations spécifiques telles que des patients ayant subi une chirurgie (20-23), des patients avec troubles musculo-squelettiques (24, 25), ou des populations de vétérans de l'armée (26-29). À notre connaissance, aucune étude, notamment canadienne, n'a été réalisée afin d'identifier les facteurs prédictifs d'utilisation chronique; la raison d'être étant que la possibilité d'identifier par les professionnels de la santé (médecins et pharmaciens) quels sont les patients susceptibles d'évoluer vers une utilisation chronique pourrait être un outil d'atténuation des risques en pratique clinique.

Ce projet de recherche visait à identifier les facteurs associés à l'utilisation chronique d'opioïdes et à développer un modèle prédictif pour identifier quels sont les patients susceptibles d'évoluer vers une utilisation chronique. Ce projet s'inscrit dans un contexte d'intervention visant à minimiser ou atténuer les conséquences de la crise des opioïdes.

Ce mémoire débute par une recension des écrits afin d'établir le cadre théorique du projet et de synthétiser les connaissances sur l'utilisation chronique des opioïdes (Chapitre 2). Ensuite sont énoncés les questions de recherche et les objectifs du projet (Chapitre 3). Au Chapitre 4 sont ensuite détaillées les méthodes en fonction des différents objectifs de l'étude. Les résultats sont présentés sous forme d'article au Chapitre 5 suivi d'une discussion incluant les avantages et limites de l'étude.

## Chapitre 2 – Recension des écrits

### 2.1 Les opioïdes

#### 2.1.1 Définition

Les termes « opiacé » et « opioïde » sont souvent utilisés de manière interchangeable bien qu'il soit important de faire la distinction. Les opiacés sont des composés qui sont naturellement présents dans l'opium, une substance blanche laiteuse que l'on retrouve dans la plante appelée *Papaver somniferum*, soit le pavot somnifère (30). Une multitude d'alcaloïdes opiacés différents sont présents dans l'opium, mais les composés responsables des principaux effets pharmacologiques sont la morphine, la codéine, la thébaine, la noscapine, la narcéine et la papavérine (31). Les opioïdes incluent toutes substances se liant aux récepteurs opioïdes présents dans l'organisme (30). Les opioïdes constituent donc une classe plus vaste, comprenant les opiacés (opioïdes naturels), les molécules semi-synthétiques qui sont dérivées de la structure chimique des opiacés, ainsi que les molécules synthétiques pour lesquelles la structure chimique est fabriquée et ressemble très peu à celle des opiacés (32). Puisque le terme opioïde englobe toutes les molécules se liant aux récepteurs opioïdes, celui-ci sera utilisé tout au long de ce mémoire.

### 2.1.2 Indications

Compte tenu de leurs effets analgésiques, l'indication principale des opioïdes est le soulagement de la douleur, mais certains sont également utilisés pour lutter contre la toux modérée ou grave et la diarrhée, comme anesthésiques ou pour soigner les troubles liés à l'utilisation des opioïdes.

Les opioïdes sont indiqués pour la gestion de la douleur reliée au cancer et le maintien d'une bonne qualité de vie pour le patient (33). Pour les douleurs non cancéreuses, les opioïdes ne devraient être utilisés que lorsque d'autres traitements se sont avérés inefficaces, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les antidépresseurs ou les anticonvulsivants (34). Des exceptions sont la douleur aiguë résultant d'une blessure grave ou d'une intervention chirurgicale (33). Les opioïdes sont également utilisés pour : i) réduire le stress et l'anxiété chez les patients hospitalisés aux soins intensifs (35, 36); ii) réduire le stress et augmenter la vasodilatation chez les patients ayant un œdème pulmonaire aigu (37); iii) diminuer la douleur dans le cas d'un syndrome coronarien aigu, bien que certaines études récentes aient observé des effets néfastes sur le système cardiovasculaire (38, 39); iv) apaiser les migraines lorsque d'autres traitements se sont avérés inefficaces (7, 40), puisque les opioïdes peuvent causer une progression potentielle des migraines épisodiques vers des migraines chroniques (41). La codéine et l'hydrocodone peuvent aussi servir d'antitussif, mais ces produits sont réservés exclusivement aux adultes de 18 ans et plus (42). Finalement, certains opioïdes, dont la méthadone et la buprénorphine, sont également prescrits pour le traitement de sevrage et de maintenance dans les cas de dépendance aux opioïdes (43). Toutefois, en vertu de la loi réglementant certaines drogues et autres substances du Canada, les opioïdes sont inscrits dans la liste de stupéfiants et leur utilisation est contrôlée par le règlement sur les stupéfiants (44).

### **2.1.3 Mode d'action**

Les molécules opioïdes se lient sur les récepteurs opioïdes situés dans le système nerveux central ainsi que dans les tissus périphériques. Il existe trois types de récepteurs opioïdes : Mu, Kappa et Delta. Tous les types de récepteurs peuvent procurer un effet analgésique, mais chacun est également associé à des effets secondaires. Le récepteur Mu est associé à la sédation, nausée, dépression respiratoire, prurit, euphorie, anorexie, rétention urinaire et dépendance physique. Les récepteurs Kappa sont responsables de la sédation, dyspnée, myose, dépression respiratoire, euphorie, dysphorie et dyspnée. Les effets associés aux récepteurs Delta sont incertains, car ils ont très peu été étudiés (30). Ainsi, la liaison d'un agoniste opioïde à un de ces récepteurs induit l'analgésie en bloquant la relâche de neurotransmetteurs liés à la douleur tels que le glutamate, la substance P ainsi que le peptide provenant des fibres nociceptives. Il existe quatre classes d'opioïdes selon leur affinité avec les récepteurs Mu, Kappa et Delta : les agonistes, les agonistes partiels, les agonistes-antagonistes et les antagonistes. La majorité des molécules opioïdes sont des agonistes.

Plusieurs formes d'analgésiques opioïdes ont été approuvées au Canada que ce soit par voie orale (capsules, comprimés, sirop ou solutions), injection, vaporisateur nasal, timbre transdermique ou suppositoire. Les opioïdes sont généralement des médicaments de courte durée d'action qui doivent être administrés à toutes les 3 à 6 heures pour en maintenir l'effet. Il existe des formes à libération prolongée qui nécessitent des prises moins fréquentes (45).

### **2.1.3 Types d'opioïdes**

Les opioïdes peuvent être catégorisés en quatre familles : i) phénanthrènes, ii) benzomorphanes, iii) phénylpipéridines, iv) diphénylheptanes (30). Dans cette section seront décrites les familles de produits approuvés au Canada.

## *Phénanthrènes*

Les phénanthrènes incluent les opioïdes typiques, c'est-à-dire les opiacés ainsi que les opioïdes semi-synthétiques dérivés de ceux-ci. De cette classe, fait partie la morphine, un composé archétype de la structure des opioïdes. La morphine est un alcaloïde opiacé que l'on retrouve naturellement dans l'opium. Il s'agit du précurseur de l'héroïne (31). La présence d'un hydroxyle en position 6 sur la molécule augmente les risques de nausée et d'hallucination (30). Bien que la morphine soit la plus vieille molécule de la classe des opioïdes, elle demeure le produit de référence (en anglais «gold standard») pour le traitement des douleurs cancéreuses (46). Elle est également largement utilisée pour le soulagement de la douleur non cancéreuse aiguë ou chronique, mais n'est indiquée seulement lorsque tout autre traitement non opioïde a échoué (33, 34, 47).

De la morphine, il a été possible de dériver plusieurs composés d'opioïdes semi-synthétiques notamment l'hydromorphone et l'oxymorphone. L'hydromorphone est fabriquée en réduisant le composé de morphine pour obtenir la dihydromorphone, qui est un composé huit fois plus actif que la morphine. L'hydromorphone est un agoniste des récepteurs Mu et doit être utilisée à des doses cinq fois moindres que celles de la morphine dû à son potentiel d'activité (48). Cette molécule est utilisée pour la gestion de la douleur modérée à sévère. Une formulation à libération prolongée est disponible pour les patients tolérants aux opioïdes nécessitant une analgésie sur le long terme (49). L'oxymorphone est fabriquée par la déméthylation de l'oxycodone résultant en un composé appelé dihydrooxymorphinone. Ce dernier se lie préférentiellement aux récepteurs Mu et est un composé 10 fois plus actif que la morphine. Cette molécule est utilisée pour le soulagement de la douleur modérée à sévère et peut aussi être utilisée comme analgésique pendant l'accouchement (50).

La codéine, faisant également partie de la famille des phénanthrènes, est un alcaloïde opiacé présent en faible concentration dans l'opium. Cependant, la codéine est plus fréquemment produite par la méthylation de la morphine. La codéine possède la même action pharmacologique que la morphine, mais est beaucoup moins puissante que celle-ci puisqu'elle a une affinité moindre pour les récepteurs opioïdes. Son effet analgésique provient principalement de sa conversion en morphine dans le foie. Elle est utilisée principalement pour le soulagement de la douleur légère ou comme antitussif (31, 48).

Tout comme la morphine, il est possible d'obtenir des opioïdes semi-synthétiques dérivés de la codéine sous forme d'hydrocodone et d'oxycodone. L'hydrocodone est un composé semi-synthétique obtenu par la réduction puis l'oxydation de la codéine. L'hydrocodone a une puissance analgésique entre celle de la morphine et de la codéine et est généralement utilisée en thérapie orale pour la douleur modérée ou comme antitussif (48). L'oxycodone est utilisée oralement pour le soulagement de la douleur modérée à sévère. Elle est disponible sous plusieurs formes telles que comprimé à libération immédiate, à libération prolongée ainsi qu'en combinaison principalement avec de l'acétaminophène ou de l'acide acétylsalicylique (ASA). Sa forme à libération prolongée représentant un risque de surdose pouvant aller jusqu'au décès, elle n'est utilisée que chez les patients pour qui aucune autre option analgésique ne s'est montrée efficace (51).

La buprénorphine est un agoniste partiel des opioïdes pouvant aussi être utilisée pour le soulagement de la douleur modérée à sévère. Elle était jadis disponible en timbre transdermique, mais l'utilisation de ce produit n'est plus courante au Canada, en raison de son exclusion dans la liste des médicaments remboursés par les programmes d'assurance médicaments canadiens (52). Grâce à sa forte affinité pour le récepteur Mu mais sa faible efficacité ainsi qu'à son rôle d'antagoniste du récepteur Kappa, la buprénorphine se retrouve aujourd'hui principalement sous la forme de comprimé sublingual en combinaison avec la naloxone pour le traitement de la dépendance aux opioïdes (53).

Finalement, la butorphanol est un opioïde synthétique ayant un effet agoniste partiel des récepteurs aux opioïdes. Au Canada, seulement une forme en vaporisation nasale a été commercialisée pour le soulagement de la douleur modérée à sévère (54).

### *Benzomorphanes*

La famille des benzomorphanes ne comprend que la pentazocine. Cette molécule est un opioïde synthétique ayant un effet agoniste partiel des récepteurs aux opioïdes. Son effet analgésique est modéré dû à sa grande affinité pour le récepteur Mu, mais a une faible efficacité (30). Ce produit n'est indiqué que pour la douleur chronique modérée à sévère. Son utilisation n'est pas indiquée dans les cas de douleur aiguë avec une prise au besoin (55).

### *Phénylpipéridines*

Les deux seuls opioïdes disponibles au Canada appartenant à la famille des phénylpipéridines sont le fentanyl et la mépéridine. Le fentanyl est un agoniste ultra puissant des récepteurs opioïdes, préférentiellement des récepteurs Mu. Cette molécule est commercialisée sous les formes d'injections parentérales, de timbres transdermiques ainsi que de comprimés sublinguaux. Le sufentanil ou le alfentanyl, des molécules dérivées du fentanyl, sont également utilisées comme anesthésiant (30). Elle est utilisée principalement chez les patients ayant déjà reçu un traitement par opioïdes, mais pour qui le traitement a échoué (56).

Contrairement au fentanyl, la mépéridine est un faible agoniste des récepteurs opioïdes, avec une puissance ne représentant qu'une fraction de la puissance de la morphine. Son affinité est



supérieure pour les récepteurs Mu. Au Canada, la mépéridine est indiquée seulement pour le soulagement de la douleur modérée à sévère en épisode aigu (57).

### *Diphénylheptanes*

Au Canada, la seule molécule disponible appartenant à la famille des diphénylheptanes est la méthadone. La méthadone est un opioïde synthétique composé d'un mélange racémique de l'énantiomère R et S. L'énantiomère R est un agoniste des opioïdes ayant une affinité particulièrement élevée pour le récepteur Mu, alors que l'énantiomère S joue plutôt un rôle d'antagoniste pour les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) (30). La méthadone est utilisée pour le traitement de la dépendance à l'héroïne et aux opioïdes (58).

## **2.2 Effets indésirables et méfaits reliés aux opioïdes**

### **2.2.1 Effets indésirables**

#### *Effets reliés au système nerveux central*

Un effet secondaire est un effet non intentionnel d'un médicament survenant en plus de son effet primaire. Un effet secondaire peut correspondre autant à un effet bénéfique qu'un effet indésirable (59). Puisque les opioïdes agissent surtout sur des récepteurs situés dans le système nerveux central, ils sont aussi à l'origine de plusieurs effets liés à ce système (30). Les récepteurs Mu, Kappa et Delta sont situés à plusieurs endroits dans l'organisme pouvant causer des effets autres que des effets analgésiques. Par exemple, les opioïdes se lient aux récepteurs Mu situés

sur le tronc cérébral bulbaire entraînent des problèmes de dépression respiratoire par un effet dose dépendant (7). La dépression respiratoire peut être fatale, mais peut être renversée par l'administration de naloxone, un antagoniste opioïde (60). Les opioïdes à libération prolongés sont reconnus comme ayant un risque plus élevé de dépression respiratoire que les opioïdes à libération immédiate (33).

Étant donné leur présence dans le système nerveux central, les opioïdes peuvent aussi entraîner des effets psychologiques, dont l'euphorie (7). Cet effet est un de ceux recherchés par les personnes qui ont des troubles d'abus aux opioïdes, les utilisant à des fins non thérapeutiques (61). En revanche, ces substances sont aussi associées à la somnolence, la dépression et l'anxiété (33). Il est aussi possible que les opioïdes produisent de la confusion ou encore des épisodes de délirium (33). Selon une revue systématique effectuée en 2017 sur le risque de délirium associés aux opioïdes, le risque varie selon le type d'opioïde et selon le mode d'administration. Par exemple, la mépéridine est associée à un risque de délirium deux fois plus élevé comparativement à la morphine, alors que l'hydromorphone semble protecteur (62).

Les opioïdes sont des substances émétiques et peuvent donc être responsables de nausées et de vomissements. Ces effets sont causés par la stimulation des chimiorécepteurs présents dans l'area postrema, le centre du vomissement. Ces effets dose-dépendant sont très fréquents, mais sont sujets à la tolérance et peuvent donc disparaître après quelques doses (7, 33).

Finalement, certains patients peuvent développer de l'hyperalgésie, un phénomène par lequel la sensibilité du patient à des stimulus douloureux est augmentée (63). Ceci pourrait sembler paradoxal, puisque les opioïdes sont utilisés pour leur effet analgésique, alors que leur utilisation chronique peut provoquer une sensibilisation aux stimulus nociceptifs. Ainsi, l'analgésie ne peut plus se produire par les opioïdes endogènes, mais seulement par des opioïdes exogènes. De cette façon, le mécanisme de dépendance aux opioïdes peut partiellement être expliqué par cet effet

d'hyperalgésie, où le patient doit maintenir les opioïdes pour éviter la douleur, mais doit aussi augmenter les doses afin de contrer la sensibilité excessive à la douleur (64).

### *Effets cardiovasculaires*

De l'augmentation de l'utilisation d'opioïdes, notamment l'utilisation à long terme, sont issues des questions sur leurs effets cardiovasculaires. Dans une étude effectuée en 2011, le risque d'infarctus du myocarde chez les utilisateurs chroniques d'opioïde était supérieur au risque dans la population générale. Ce risque était même plus élevé que celui observé chez les patients traités avec un inhibiteur de cyclooxygénase-2 (COX-2) (65). Les récepteurs aux opioïdes sont présents dans de multiples endroits dans l'organisme, incluant les tissus cardiovasculaires. Leur activation provoque ainsi une hyperpolarisation de la membrane. Lorsqu'ils sont administrés avec un autre agent anesthésiant, les opioïdes peuvent causer une diminution de la contractilité cardiaque et ainsi changer la fonction cardiovasculaire d'une personne (66). Plusieurs opioïdes sont associés à une libération d'histamine dans l'organisme et peuvent ainsi être à l'origine d'effets cardiovasculaires tels que la bradycardie, l'hypotension orthostatique et la syncope. L'utilisation d'opioïdes en concomitance avec des benzodiazépines peut aussi provoquer une chute du volume cardiaque et de la tension artérielle (66). Finalement, selon certaines études, certains opioïdes sont associés à une prolongation de l'intervalle QT pouvant causer des arythmies et torsades de pointes (33, 66-68).

### *Effets gastro-intestinaux*

La présence de récepteurs opioïdes sur les parois intestinales peut aussi y causer des effets importants. Par exemple, les opioïdes réduisent la motilité intestinale, réduisant le péristaltisme et provoquant ainsi une constipation. La constipation est un effet fréquent et, comme le patient ne développera pas de tolérance pour cet effet, celui-ci peut devenir gênant, particulièrement

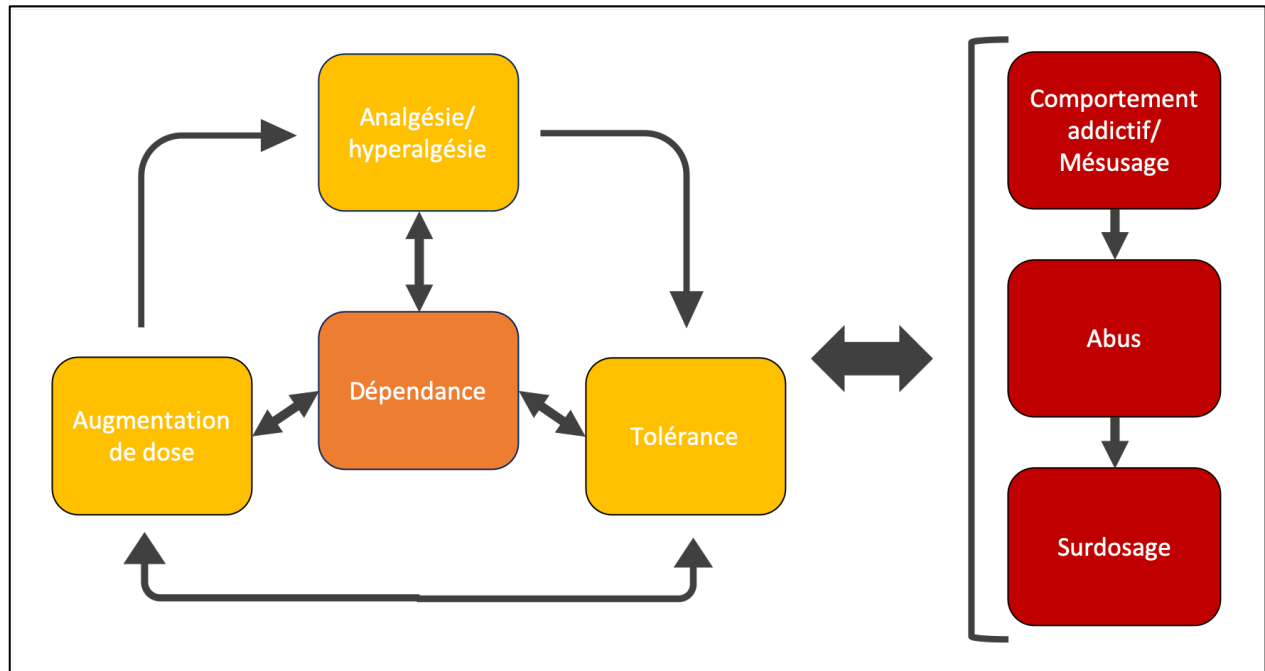
chez les patients recevant un traitement chronique (7). Cet effet secondaire peut sembler banal, mais peut être source d'un grand inconfort pour le patient et est souvent la cause de l'arrêt de traitement. La constipation peut être traitée par des laxatifs et parfois un changement du type d'opioïde peut mitiger le problème (69).

Les opioïdes peuvent aussi être à l'origine de reflux gastro-intestinaux, ainsi que de l'augmentation de la pression des voies des canaux biliaires causant de la douleur sévère (7).

### **2.2.2 Méfaits liés aux opioïdes**

Les méfaits liés aux opioïdes sont définis comme étant tout effet indésirable résultant de l'utilisation d'opioïdes que ce soit de façon illicite ou à des fins thérapeutiques (70). En pratique, ces méfaits incluent la tolérance, la dépendance, le comportement addictif, l'abus et mésusage, le détournement d'ordonnances, ainsi que les surdosages pouvant entraîner le décès. Ces méfaits sont des facteurs connus de surdosage pouvant entraîner le décès. L'interdépendance entre les différents méfaits est présentée à la figure 1 ci-dessous. Chacun de ces méfaits sera présenté dans les sections suivantes.

Figure 1. – Interrelations entre les différents méfaits liés à l'utilisation d'opioïdes



### *Tolérance*

La tolérance aux opioïdes est définie par le besoin d'augmenter les doses afin de conserver les effets thérapeutiques, en l'occurrence l'analgésie (7). Une dose plus élevée est nécessaire pour obtenir le même niveau d'analgésie. De cette façon, la tolérance peut être à la source du problème de dépendance et d'abus aux opioïdes puisque ceux-ci peuvent survenir suite à des utilisations prolongées, mais aussi à des doses élevées (33, 64). La tolérance peut également affecter les effets indésirables tels que nausée et vomissement. Dans ce cas, la tolérance se montre plutôt bénéfique, car certains effets indésirables pourront s'estomper à la suite de quelques doses (7).

## *Dépendance*

La dépendance se distingue en deux composantes : la dépendance physique et la dépendance psychologique. La dépendance physique est un processus adaptatif physiologique associé avec des symptômes de sevrages, tel que de l'agitation, de la transpiration, des crampes, de la fièvre, de l'hypertension, des vomissements et de la diarrhée. Ces symptômes apparaissent dans un intervalle de 10 à 12h après un sevrage trop rapide d'une substance causant la dépendance physique et peuvent prendre de 7 à 10 jours avant de s'estomper (7, 61). La dépendance psychologique est caractéristique d'une substance ayant un effet psychotrope ou euphorique. La dépendance psychologique se reconnaît par des attitudes compulsives, perte de contrôle et symptômes de manque. La dépendance psychologique peut être beaucoup plus persistante que la dépendance physique (61). La dépendance aux opioïdes est un mécanisme complexe qui interagit avec plusieurs autres facteurs tels la tolérance, l'hyperalgésie, l'euphorie et le maintien de l'analgésie (64).

## *Comportement addictif*

Un comportement addictif est défini comme une utilisation compulsive au détriment du patient. Malgré un risque de conséquences graves telles un surdosage, l'utilisation compulsive est maintenue par le patient. Un comportement addictif peut être associé au manque et à la perte de contrôle (61). Une personne ayant un comportement addictif essaiera souvent de trouver la substance dont elle a besoin par tous les moyens possibles. Ainsi, un comportement addictif est souvent composé de dépendance, mésusage, abus pouvant mener jusqu'au surdosage.

### *Abus et Mésusage*

L'abus est défini comme l'utilisation intentionnelle d'une substance à des fins non thérapeutiques pour obtenir un effet psychotrope que ce soit pour un effet euphorique, sédatif ou anxiolytique(61). Le terme abus sous-entend que l'utilisation est faite en contradiction d'un avis médical et que la substance n'est pas prise de la façon indiquée (61).

Le mésusage, quant à lui, est défini par l'utilisation intentionnelle d'une substance de manière inappropriée, c'est-à-dire non conforme à son indication médicale. La définition du mésusage exclut tout événement compris dans la définition de l'abus (61).

### *Détournement d'ordonnance*

Le détournement d'ordonnance renvoie à un acte intentionnel de transfert d'une substance possédée légalement à une distribution ou possession illégale (61). En d'autres mots, le détournement d'ordonnance peut survenir lorsqu'une personne ayant reçu des opioïdes sous ordonnance légale les vend ou les distribue illégalement.

### *Surdose*

La surdose est définie comme tout acte entraînant une exposition supérieure aux doses généralement recommandées ou médicalement acceptées. La surdose peut être fatale, c'est-à-dire entraîner un décès, ou non fatale, résultant ainsi en une intoxication sévère sans décès (61). Depuis les dernières années, a été observée une hausse marquée des cas de surdoses fatales aux opioïdes dans plusieurs pays, dont le Canada (10-12, 71).

## **2.3 Utilisation chronique d'opioïdes**

### **2.3.1 Définition**

Plusieurs termes sont utilisés pour faire référence à l'utilisation chronique d'opioïdes tels que : l'utilisation régulière, à long terme, prolongée et persistante. Il ne semble pas exister de consensus dans la littérature sur la définition d'utilisation chronique d'opioïdes. Certaines études définissent l'utilisation chronique par un nombre de délivrances minimal sur une période déterminée (22, 24, 72-77). Par exemple : au moins une délivrance d'opioïde par mois pour un minimum de 6 mois (72). Cette définition est couramment utilisée dans les études caractérisant l'utilisation chronique à partir du nombre de délivrances (72-75). Toutefois, les délivrances peuvent comporter des durées de traitement hétérogènes. Pour cette raison, d'autres études ont défini l'utilisation chronique par un nombre de jours d'utilisation variant généralement entre 90 et 180 jours d'utilisation (20, 27, 28, 78-83). Dans d'autres études, une combinaison du nombre de délivrances et de jours est utilisée : durée minimale de 120 jours ou 90 jours d'utilisation avec au moins 10 délivrances d'opioïdes sur une période de 1 an (84-89). Plusieurs études, notamment celles réalisées au Canada, ont défini l'utilisation chronique par une durée d'utilisation de  $\geq 90$  jours consécutifs (27, 78-80, 90), puisqu'il est peu probable qu'un patient reçoive plus de 90 jours d'opioïdes pour le traitement d'une douleur aiguë (19). Pour tenir compte du fait que les opioïdes peuvent être pris au besoin et non pas de manière continue, certaines études ont ajouté le critère d'utilisation non consécutive de 120 à 180 jours (20).

### **2.3.2 Association entre utilisation chronique et abus**

L'utilisation chronique d'opioïdes est un facteur de risque connu d'abus, tel que démontré dans plusieurs études. Au début des années 2000, plusieurs études cliniques randomisées ont été



réalisées pour évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un traitement chronique d'opioïdes. Dans ces études les opioïdes se sont avérés efficaces pour soulager la douleur avec peu de différences statistiquement significatives avec le groupe placebo pour la survenue d'événements indésirables (91-95). Toutefois, dans ces études, la durée de traitement variait de 1 à 13 semaines, ce qui ne correspond pas à l'utilisation en vie réelle qui peut se prolonger pendant plus d'une année (82). Le rapport bénéfice-risque du traitement à long terme est controversé dans la littérature. Alors que dans certaines études ont été observés quelques bénéfices pour des traitements de 6 mois à 1 an chez certains patients (96-98), d'autres n'arrivent pas à démontrer une amélioration statistiquement significative de la durée traitement supérieure à 90 jours sur le soulagement de la douleur, la qualité de vie ainsi que la capacité fonctionnelle comparativement aux patients ayant reçu un autre traitement analgésique tel que l'acétaminophène ou les AINS (99). La plupart des études ont retrouvé certains bénéfices sur le contrôle de la douleur, mais sans pouvoir affirmer que ces bénéfices dépassent les risques encourus (2-6, 100, 101). En effet, les études sont concordantes sur le risque d'événements indésirables graves associés au traitement à long terme (5, 90). Les traitements de plus de 90 jours sont associés à un risque d'abus et de dépendance plus élevé que celui des patients traités par un analgésique non opioïde (19). Une étude de cohorte effectuée en 2010 sur des vétérans de l'armée américaine a observé un risque d'abus et de dépendance augmentant en fonction du nombre de jours d'opioïdes délivrés (102). Une analyse ne portant que sur les utilisateurs chroniques de cette cohorte a démontré qu'en comparaison avec les durées de traitement de 91 à 160 jours, celles de 161 et 185 jours étaient associées à un risque d'abus de substances liés aux opioïdes (Odds ratio, OR = 1,48 ; intervalle de confiance, IC 95 % : 1,23-1,78) (102). Ce risque était encore plus élevé pour les traitements de plus de 185 jours (OR = 1,79 ; IC 95 % : 1,54-2,09) (102). En fonction des critères utilisés, la prévalence d'abus et de dépendance aux opioïdes chez les patients traités pour plus de 90 jours varie entre 3 % et 26 % (102-105). Dans une étude réalisée au Danemark en 2013, la fréquence de comportements addictifs chez les patients ayant reçu au moins une ordonnance d'opioïdes par mois pendant au moins 6 mois (utilisateurs à long terme) était supérieure à celle des utilisateurs à court terme (74). Le phénomène de tolérance est aussi un facteur important de risque de dépendance et d'abus chez les utilisateurs à long terme. La tolérance se produit après

une utilisation répétée, entraînant souvent une augmentation des doses afin de conserver l'effet thérapeutique du médicament (61). Des doses élevées d'opioïdes ont aussi été associées à un risque de dépendance et de trouble d'abus de substances (OR = 1,48 ; IC 95 % : 1,27-1,72), mais également à un risque accru de décès par surdose chez les patients ayant une dose quotidienne supérieure à 50 EMM (Hazard Ratio, HR = 4,63 ; IC 95 % : 3,18-6,74) (71, 102, 106-108). Le risque de surdose a également été associé aux opioïdes de longue durée d'action comparativement aux produits à libération immédiate (HR = 2,33 ; IC 95 % : 1,26-4,32) (109).

Les opioïdes peuvent être bénéfiques dans le cadre d'un traitement chronique, mais sont associés à de nombreux risques. Par conséquent, les *Lignes directrices canadiennes relatives à l'utilisation des opioïdes pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse* ont été mises en place en 2017, afin de guider la prescription et d'assurer le respect de conditions visant à réduire la survenue d'effets indésirables, dont le risque d'abus et de dépendance (34).

## **2.4 Utilisation chronique en vie réelle**

### **2.4.1 Population générale**

De 2009 à 2015, le Canada a conservé la première place au palmarès mondial de consommation d'opioïdes en EMM, atteignant 853 EMM per capita en 2015 (8), comparativement à d'autres pays comme les États-Unis où la consommation s'élevait à 640 EMM per capita pour la même année (110). Le Canada est aussi le pays ayant la plus grande utilisation d'hydromorphone (52,2 EMM/capita) et se retrouve deuxième après l'Islande et l'Australie pour l'utilisation de codéine (89 EMM/capita) et de morphine (118 EMM/capita), respectivement (8). Selon l'enquête canadienne sur le tabac, l'alcool et les drogues (ECTAD), la prévalence d'utilisation d'opioïdes était estimée à 12% de la population canadienne âgée de 15 ans et plus en 2017 (111). Cette

prévalence est restée stable depuis 2015, alors que 13% des Canadiens âgés de 15 ans et plus avaient déclaré utiliser des opioïdes (9). Toujours selon cette enquête, la prévalence d'utilisation ne différait pas entre les hommes (11%) et les femmes (12%) en 2015 (111). Concernant l'utilisation chronique d'opioïdes, une étude effectuée en Colombie-Britannique entre 2005 et 2012 a révélé que 10% des patients les ont utilisés pendant 90 jours ou plus. Ces 10% de patients détenaient à eux seuls 64% de toutes les ordonnances d'opioïdes délivrées en Colombie-Britannique durant la période d'étude et comptabilisaient 87% de la dose totale en EMM (79). De plus, a été observée une augmentation de la prévalence d'utilisation à long terme (définie comme étant  $\geq 90$  jours sans interruption de plus de 6 mois entre deux ordonnances) de 27% chez les hommes passant de 14,4 par 1000 personnes-années en 2005 à 18,3 par 1000 personnes-années en 2012. Chez les femmes, l'augmentation était de 22% passant de 17,8 par 1000 personnes-années en 2005 à 21,7 par 1000 personnes-années en 2012 (79). Des résultats similaires ont été obtenus dans une étude réalisée par le Système national d'information sur l'utilisation des médicaments prescrits (SNIUMP) sur l'utilisation des opioïdes à partir des régimes publics d'assurances médicaments canadiens. Parmi les patients ayant présenté une demande de remboursement pour des opioïdes, de 9,9% à 17,7% (selon les provinces) avaient fait 10 réclamations et plus durant l'année 2012-2013 (112). Ces patients, considérés comme de forts utilisateurs, sont responsables de plus de la moitié des réclamations d'opioïdes effectuées en 2012-2013 dans la quasi-totalité des provinces et détiennent aussi 64,5% à 82,8% des EMMs remboursés durant cette même année (112). Au Québec, l'INESSS a rapporté que l'incidence de nouveaux utilisateurs d'opioïdes a diminué entre 2006 et 2016 passant de 7,6% à 6,8%. De ces nouveaux utilisateurs, 4,8% étaient considérés comme étant des utilisateurs de longue durée (définie comme  $\geq 120$  jours ou  $\geq 10$  ordonnances d'opioïdes en une année) (16). Ces nouveaux utilisateurs étaient responsables de 85,2% de la dose en EMM délivrée pendant la durée de l'étude, représentant ainsi la fraction la plus élevée des autres provinces canadiennes, à l'exception de la Colombie-Britannique où cette fraction était de 87% (16, 79, 112).

Aux États-Unis, deuxième pays ayant la plus grande utilisation de morphine en EMM (678 EMM/capita) par population en 2015 (8), les constats étaient comparables à ceux du Canada. Des

études réalisées à partir de la cohorte CONSORT, cohorte développée expressément pour étudier les tendances liées à l'utilisation d'opioïdes, ont observé une augmentation de l'incidence et prévalence d'utilisation supérieure ou égale à 120 jours ou de 10 ordonnances sur une année, entre 1997 et 2005. Ces études ont rapporté une incidence passant de 6,3 par 1000 personnes-années en 1997 à 12,1 par 1000 personnes-années en 2005 alors que la prévalence passait de 21,5 par 1000 personnes-années à 46,8 par 1000 personnes-années entre 1997 et 2005 (85, 88). Toujours aux États-Unis, une étude sur des vétérans souffrant de douleur chronique a indiqué que 4,6% des patients ont reçu un traitement chronique de 90 jours ou plus sur une période de 12 mois. Dans cette étude, les utilisateurs chroniques d'opioïdes les utilisaient pour une durée moyenne de 234 jours, contre 37,4 jours pour les patients en prise aiguë (27). Une autre étude, réalisée au sein d'Américains hospitalisés, a rapporté que 25% des patients naïfs aux d'opioïdes recevaient une ordonnance d'opioïdes dans les 72 heures suivant leur sortie d'hôpital. De ces patients, 4,1% recevaient toujours une ordonnance d'opioïde 1 an après leur sortie de l'hôpital (86). Plusieurs autres études aux États-Unis ont rapporté une incidence semblable (75, 113). L'utilisation chronique d'opioïde peut cependant être supérieure dans certaines sous-populations de patients souffrants de différents types de douleur chronique non cancéreuse telles que l'arthrite rhumatoïde (12%), la polyneuropathie (18,8%) et la pseudopolyarthrite rhizomélique (7,5%) (80, 113, 114).

#### **2.4.2 Personnes âgées**

La prévalence de pathologies liées à la douleur chronique augmentant avec l'âge, les opioïdes sont donc couramment utilisés en gériatrie (115). En revanche, la prise en charge de ces patients devrait être adaptée. Tout d'abord, la pharmacocinétique d'un individu se modifiant avec l'âge, le métabolisme et l'élimination des opioïdes est souvent affectée chez les personnes âgées. En effet, le métabolisme par les cytochromes 3A4 est moins fonctionnel et l'élimination rénale est ralentie par les dysfonctions rénales liées à l'âge, la clairance est alors diminuée et le temps de demi-vie est allongé (116). Aussi, les personnes âgées sont plus sensibles aux effets des opioïdes,

résultant, pour une dose équivalente, en des effets plus prononcés que dans la population générale (116). Cette sensibilité accrue aux opioïdes provoque des effets indésirables propres à la population gériatrique. Par exemple, selon une méta-analyse comportant six études, la prise d'opioïdes augmente entre 1,32 et 1,42 fois le risque de fracture dans la population âgée (117). Le risque est deux fois plus élevé chez les personnes âgées ayant une prise régulière d'opioïdes sur une période de deux ans (OR = 2,64; IC 95% : 1,81-3,86) (118). Les opioïdes sont aussi associés à un risque de déclin cognitif (119) et sont reconnus pour augmenter le risque de délirium (OR= 2,5; IC 95% : 1,2-5,2) (120). Les personnes âgées de 71 à 80 ans sont 5,4 fois (IC 95% : 2,4-9,8) plus à risque de développer une dépression respiratoire sous opioïdes et ce risque est encore plus élevé chez les personnes de plus de 80 ans (OR = 8,7; IC 95% : 3,8-20,0) (121). Les personnes âgées ont une utilisation des services hospitaliers beaucoup plus importante que le reste de la population (122), ce qui augmente l'opportunité d'être exposé aux opioïdes. Il a été estimé que 44 à 60% des patients âgés sortent de l'hôpital avec au moins une ordonnance d'opioïde inutile (123, 124). Ce phénomène de polypharmacie, très répandu chez les âgés, augmente le risque d'interaction, pouvant mener à des effets indésirables (116). Dans une étude ontarienne sur des personnes de 65 ans et plus ayant été hospitalisées pour une chirurgie à faible risque, 7,1% des patients ont reçu une ordonnance d'opioïdes dans les sept jours suivant leur congé de l'hôpital. Parmi ces patients, 10,3% étaient des utilisateurs à long terme, ayant encore des ordonnances actives un an après leur congé de l'hôpital (125). Selon une autre étude réalisée en Ontario sur les patients 65 ans et plus naïfs aux opioïdes et hospitalisés pour une chirurgie majeure, 49,2% des patients recevaient une ordonnance d'opioïdes à leur congé de l'hôpital et 3,1% avaient toujours une ordonnance active d'opioïdes après une période de 90 jours (77).

Les personnes âgées représentent donc une sous-population distincte et vulnérable par rapport aux méfaits des opioïdes. Pour ces raisons, des lignes directrices à l'intention de la prescription d'opioïdes pour les personnes âgées recommandent d'initier un traitement opioïde avec des doses de 25 à 50% inférieures aux doses normalement prescrites dans la population générale, de ne pas prescrire plus d'un opioïde à la fois et d'éviter les ordonnances de codéine, mépéridine et méthadone (126). Malgré ces lignes directrices, la prévalence d'utilisation chez les 65 ans et plus

représentait 13 à 22% des demandeurs des régimes publics d'assurance médicaments dans les différentes provinces canadiennes en 2012-2013 (112). Le nombre de demandes pour des médicaments opioïdes est en revanche demeuré stable, entre 4,0 et 4,5 réclamations par année de 2006 à 2013 (112). Conformément aux recommandations des lignes directrices, la dose moyenne en EMM par réclamation était inférieure chez les personnes âgées de 65 ans et plus (3000 à 5000 EMM/réclamation pour l'année 2012-2013) que chez les moins de 65 ans (4000 à 13000 EMM/réclamation pour l'année 2012-2013) (112). Au Québec, la prévalence d'utilisation d'opioïde était de 16,1% chez les personnes âgées de 75 ans et plus et membres du régime public d'assurance médicaments, avec 9,1% de nouveaux utilisateurs dans ce groupe d'âge pour 2016 (16). Aux États-Unis, on remarque une augmentation de l'incidence de l'utilisation à long terme entre 1997 et 2005. Cette augmentation est particulièrement marquée chez les personnes âgées de 65 ans et plus où l'incidence a augmenté de 14,7-17,1 en 1997 à 17,9-19,9 en 2005 pour les femmes alors que chez les hommes l'augmentation était de 9,0-10,3 à 11,9-12,9 entre 1997 et 2005 (88).

### **2.4.3 Patients atteints de troubles psychiatriques**

Les patients atteints de troubles psychiatriques sont des patients complexes en gestion de la douleur. La prévalence de troubles de l'humeur est très élevée chez les patients souffrant de douleur chronique, ce qui rend le problème plus complexe (127). Un diagnostic de trouble psychiatrique est associé à un mauvais pronostic de diminution de la douleur et qualité de vie, puisque pour certains patients psychiatriques l'effet analgésique ressenti est plus faible que pour les autres patients traités (128). De plus, ces patients doivent être étroitement surveillés puisque les risques de mésusage, dépendance et surdose sont encore plus élevés que dans la population générale (34, 129). Selon une étude israélienne, l'anxiété est associée à un risque deux fois plus élevé de mésusage (OR = 2,18 ; IC 95% : 1,37-4,17) (129). Chez les patients ayant plus d'un diagnostic de trouble psychiatrique, une étude a rapporté que la prévalence de mésusage augmentait de 50% chez les patients dépressifs ayant de l'anxiété modérée et de 75% chez les

patients dépressifs ayant de l'anxiété sévère (130). Aussi, selon les lignes directrices canadiennes relatives à l'utilisation des opioïdes pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse le risque de dépendance aux opioïdes augmente de 5,5% à 8,0% chez les patients souffrant de troubles psychiatriques (34). Selon certaines études, l'utilisation à long terme augmentait le risque de récurrence d'épisode dépressif chez les patients en rémission (HR = 2,17; IC 95% : 2,01-2,34) (131). Une étude similaire a rapporté qu'une utilisation d'opioïdes de 90 jours et plus augmentait le risque d'épisode dépressif résistant au traitement (HR = 1,52; IC 95% : 1,32-1,74) par rapport aux patients ayant pris des opioïdes pour moins de 30 jours (132). La prévalence d'utilisation chronique était très élevée dans cette population. Une étude ayant comparé l'utilisation d'opioïdes entre les patients psychiatriques et la population générale a rapporté une prévalence d'utilisation chronique ( $\geq 90$  jours) de 11% chez les patients ayant un diagnostic psychiatrique par rapport à 4% chez les patients n'ayant aucun diagnostic (104). Les patients psychiatriques avaient aussi un nombre de jours d'utilisation moyen supérieur à celui des patients sans diagnostic (89,6 jours contre 44,0 jours) (104).

## **2.5 Facteurs associés à l'utilisation chronique d'opioïdes**

### **2.5.1 Caractéristiques du traitement initial**

#### *Type d'opioïde*

Les lignes directrices canadiennes sur la prescription d'opioïdes pour la douleur chronique ont établi que certains opioïdes sont à privilégier pour l'initiation d'un nouveau traitement que d'autres (34). Dans ce guide, la mépéridine et la pentazocine ne sont pas recommandées, car leur efficacité est limitée en plus d'induire des effets indésirables importants. Le fentanyl est, quant à lui, à proscrire chez les patients naïfs aux opioïdes puisqu'il est beaucoup plus puissant que les

autres produits et est souvent impliqué dans des cas de surdosage (133). Pour le choix d'un premier opioïde, plusieurs lignes directrices recommandent fortement l'utilisation d'un produit à libération immédiate, puisque les risques de surdose sont plus élevés avec un opioïde à libération prolongée (126, 134, 135). Les lignes directrices canadiennes suggèrent de commencer par un opioïde de moindre puissance tel que la codéine ou le tramadol (34). Or, le tramadol est souvent cité comme facteur de risque d'utilisation chronique dans études publiées dans la littérature (29, 136, 137). L'étude de Shah et al., publiée en 2017, a rapporté qu'une ordonnance de tramadol lors de l'initiation réduisait la probabilité d'arrêt de traitement dans l'année suivant l'initiation (HR=0.90, IC 95% : 0.89 – 0.91) (136). L'étude a également rapporté une association avec une prescription initiale par un opioïde à libération prolongée (HR= 0.80, IC 95%: 0.77 – 0.83). Selon Thornton et al., de débiter un traitement opioïde avec du tramadol était le deuxième plus grand prédicteur d'utilisation chronique après un opioïde à libération prolongée, respectivement OR=7.26, IC 95% : 5.20 – 10.13 et OR=12.28, IC 95% : 8.06 – 8.72) (137). Finalement, une étude menée par Bedson et al. a rapporté que la prescription d'opioïdes à libération prolongée à l'initiation était de plus en plus fréquente (24), passant de 0,7% en 2002 à 2,8% en 2013.

### *Dose*

Selon les lignes directrices canadiennes sur la prescription d'opioïdes pour la douleur chronique, un patient débutant un traitement opioïde devrait être restreint à des doses inférieures à 50 EMM par jour et ne devrait pas dépasser des doses de 90 EMM par jour en raison du risque associé à des doses plus élevées (34). En pratique réelle, des doses plus élevées ont été observées et sont associées à un risque accru d'utilisation chronique.

L'étude de Deyo et al. aux États-Unis portait sur les doses prescrites à l'initiation d'un traitement opioïde (75). Le risque de transition vers une utilisation chronique augmentait selon la dose cumulative d'opioïde utilisée durant le mois suivant l'initiation. Par rapport aux patients ayant reçu entre 1 et 119 EMM, les patients ayant reçu une dose cumulative entre 120 et 279 EMM



avaient un risque presque trois fois plus élevé de recevoir au moins six ordonnances d'opioïdes dans l'année suivante (OR=2.98, IC 95% : 2.85 – 3.13). Ce risque augmentait à sept fois (OR=7.20, IC 95% : 6.66 – 7.77) pour les patients ayant reçu une dose cumulative entre 400 et 799 EMM et à 16 fois (OR=16.07, IC 95% : 14.07 – 18.37) pour les patients ayant reçu une dose cumulative supérieure à 1600 EMM (75). En Australie, Lalic et al. ont observé un risque d'utilisation persistante augmentant avec la dose prescrite à l'initiation du traitement. Les patients ayant initié leur traitement opioïde avec une dose totale de 250 à 499 EMM étaient presque deux fois plus à risque (IC 95% : 1.90 – 2.14) d'utilisation persistante que les patients ayant initié leur traitement par une dose de moins de 250 EMM. Ce risque augmentait selon la dose totale prescrite, atteignant un OR de 3.68 (IC 95 % :3.34 – 4.06) avec une dose initiale  $\geq$  750 EMM (138). Dans l'étude de Shah et al., les patients ayant reçu une ordonnance initiale de 90 EMM ou plus étaient les moins susceptibles de cesser l'utilisation d'opioïdes durant l'année suivante (136).

#### *Durée de l'ordonnance*

Alors que les lignes directrices canadiennes ne fournissent pas de recommandations précises sur la durée d'une première ordonnance d'opioïde (34), plusieurs études suggèrent qu'il s'agit d'un facteur de risque important d'utilisation chronique (21, 23, 75, 136). L'étude de Shah et al. publiée en 2017 a démontré que, plus le nombre de jours de la première ordonnance est élevé, moins le patient est susceptible de cesser l'utilisation d'opioïde (136). En effet, dans cette étude les patients recevant plus de deux jours de traitement étaient moins susceptibles de cesser par la suite. La probabilité la moins élevée d'arrêt est associée à des ordonnances initiales de 22 jours ou plus (HR=0.19, IC 95% : 0.18 – 0.19). Selon l'étude de Deyo et al. (75), si deux ordonnances ou plus ont été reçues dans le mois suivant l'initiation, le risque d'obtenir au moins six ordonnances dans l'année suivante double par rapport aux patients n'ayant reçu qu'une seule ordonnance (OR 2.25, 2.17 – 2.32). Ce risque va même jusqu'à tripler pour les patients ayant reçu quatre ordonnances ou plus à l'initiation (OR 3.21, 3.03 – 3.40). Ce risque a aussi été démontré chez les personnes ayant subi une chirurgie. Dans l'étude d'Anciano et al., le nombre d'ordonnances

d'opioïdes reçues avant une arthroscopie de la hanche avait une influence sur l'utilisation chronique d'opioïde suivant la chirurgie (21). Les patients ayant reçu une ordonnance d'opioïdes un à quatre mois avant la chirurgie avaient un risque plus élevé d'utilisation se prolongeant jusqu'à 3 à 6 mois après la chirurgie (OR=1.61, IC 95 % : 1.34 – 1.93) que les patients n'ayant pas utilisés d'opioïdes durant cette période. Le rapport de cotes s'élevait à près de 20 pour les patients ayant reçu quatre ordonnances ou plus durant la même période (OR=19.55, IC 95% : 12.72 – 30.03). Malgré ces risques, le taux de prescription d'ordonnances d'opioïdes de plus de 30 jours a augmenté de plus de 37% entre 2006 et 2017 passant de 18,0 prescriptions pour 100 personnes en 2006 à 24,9 prescriptions pour 100 personnes en 2017 (17).

## 2.5.2 Caractéristiques des patients

### *Âge*

L'âge est un facteur de risque récurrent dans les études portant sur l'utilisation chronique d'opioïdes. Comme les études sont très hétérogènes par rapport aux populations à l'étude, groupes de référence, les groupes d'âge les plus à risque varient d'une étude à l'autre. Cependant, la majorité des études ont observé une association entre l'âge et l'utilisation chronique (29, 113, 138-141). Par exemple, une étude américaine effectuée en population générale a rapporté un risque d'utilisation chronique 2.9 fois plus élevé (IC 95% : 1.3 – 6.4) chez les 25-44 ans par rapport aux 18-24, mais ce risque devenait 5 fois plus élevé (IC 95% : 2.4 – 11.8) pour un patient de plus de 65 ans (139). Ces résultats rejoignent ceux observés par d'autres études en population générale effectuées en Australie (138) et en Norvège (141). Cette tendance est aussi observée dans deux études incluant des populations atteintes de pathologies associées à de la douleur chronique. Une étude effectuée chez des patients ayant reçu un nouveau diagnostic de la maladie de Crohn a rapporté un risque d'utilisation chronique plus élevé chez les patients âgés de 55 à 64 ans par rapport au groupe de 18-24 ans (OR=1.52, IC 95% : 1.31 – 1.77) (140). Dans une autre

étude chez des patients atteints d'arthrite rhumatoïde, le risque relatif d'utilisation chronique était 2 fois plus élevé chez les 55-64 ans par rapport aux 18-24 ans (RR=2.82, IC 95% : 1.43 – 6.23) (113). En revanche, des associations inverses ont été observées dans d'autres études dans lesquelles le risque d'utilisation chronique était plus élevé chez les jeunes (21, 142). Dans une étude menée en population générale en Norvège, les 19-55 ans étaient plus à risque d'utiliser des opioïdes pendant au moins trois trimestres (OR= 2.22, IC 95% : 1.68 – 2.67) (142).

### *Sexe*

Des résultats divergents ont été obtenus concernant le sexe comme facteur de risque d'utilisation chronique. Alors que plusieurs études ont rapporté un risque plus élevé chez les hommes (21, 26-29, 137, 142), plus de la moitié d'entre elles ont été effectuées sur une population de vétérans (26-29). Par exemple, selon une étude américaine incluant des vétérans atteints de douleur persistante, les hommes étaient plus à risque que les femmes d'utiliser des opioïdes pendant 90 jours consécutifs sur une période d'un an (OR= 1.84, IC 95% : 1.11 – 3.05) (27). Ces résultats ont été corroborés dans d'autres études portant également sur une population de vétérans (26, 28) ou dans une étude menée en population générale (OR=1.46, IC 95% : 1.30 – 1.65) (137). Des résultats contradictoires, où les femmes étaient plus à risque que les hommes d'utiliser les opioïdes de façon chronique, ont été obtenus dans des études majoritairement effectuées dans une population générale (72, 139, 141). Au Danemark il a été observé que les femmes étaient 1.7 fois plus à risque (IC 95% : 1.3 – 2.4) (72) ce qui est similaire à l'association obtenue dans une étude américaine (OR=1,50; IC 95% : 1,20 – 1,90) (139). Ces résultats contradictoires pourraient être issus de la définition d'utilisation chronique : six mois et huit mois, respectivement pour l'étude danoise (72) et américaine (139) tandis que la définition utilisée dans les études ayant trouvé une association avec le sexe masculin était de trois mois.

### *Origine ethnique*

Les seules données publiées à ce jour sur l'association entre l'origine ethnique et l'utilisation chronique d'opioïdes proviennent d'études américaines et majoritairement dans des populations de vétérans.

Un risque plus élevé chez les patients caucasiens par rapport à ceux d'autres origines ethniques a été observé dans plusieurs études (23, 26, 28, 29, 139). Dans une étude chez les vétérans américains ayant eu une lésion cérébrale, les patients caucasiens étaient deux fois plus à risque d'utiliser des opioïdes pour  $\geq 90$  jours consécutifs que les patients afro-américains (26). Cette étude a également rapporté un risque plus élevé chez les Hispaniques (OR=1.51, IC 95% : 1.19 – 1.91). En revanche, dans les études utilisant les Caucasiens comme groupe de référence un effet protecteur a été observé. Par exemple, selon une étude en population générale, les patients afro-américains étaient moins susceptibles de recevoir des opioïdes pour plus de 8 mois que les patients caucasiens (OR=0.72, IC 95% : 0.57 – 0.91) (139). Dans une autre étude menée dans la population de vétérans, la prise d'opioïdes post-chirurgicale pour  $\geq 90$  jours consécutifs était moins élevée chez les Hispaniques que chez les Caucasiens (OR= 0.93, IC 95% : 0.89 – 0.96) (29). Par ailleurs, dans une autre étude, les Afro-Américains étaient moins susceptibles de recevoir des opioïdes pour  $\geq 90$  jours consécutifs ou  $\geq 120$  jours cumulatifs après une chirurgie bariatrique que les Caucasiens (OR=0.60, IC 95% : 0.39 – 0.92) (23). Un effet similaire a aussi été observé chez les Hispaniques (OR=0.81, IC 95% : 0.57 – 1.14) et toutes les autres ethnies (OR=0.67, IC 95% : 0.37 – 1.23), bien que les résultats ne soient pas significatifs sur le plan statistique.

### *Statut socio-économique*

Dans plusieurs études, il a été observé qu'un statut socio-économique moins élevé ainsi qu'un faible niveau d'éducation étaient des facteurs de risque récurrent d'utilisation chronique, et ce,

dans plusieurs pays. Au Danemark, une étude a rapporté un risque 1.8 fois plus élevé (IC 95% : 1.10 – 2.80) de recevoir des opioïdes pour au moins six mois dans l'année chez les patients avec un niveau d'éducation de base par rapport aux patients ayant fait des études supérieures (72). Des résultats similaires ont été obtenus dans une étude norvégienne: les patients n'ayant reçu qu'une éducation de niveau secondaire étaient 1.4 fois plus à risque (IC 95% : 1.14 – 1.71) d'utiliser des opioïdes pour  $\geq 90$  jours que les patients ayant fréquenté l'université pendant au moins 4 ans (141). Ces résultats sont cohérents avec ceux d'une étude américaine dans laquelle les patients ayant fréquenté le collège étaient moins à risque d'utiliser des opioïdes pour plus de 90 jours que les patients ayant au plus une éducation de niveau secondaire (OR=0.20, IC 95% : 0.07 – 0.58) (89). Une autre étude américaine a observé que les patients assurés par *Medicaid*, l'assurance fédérale pour les personnes à faible revenu, étaient plus susceptibles de recevoir des opioïdes pour  $\geq 90$  jours consécutifs ou  $\geq 120$  jours cumulatifs après une chirurgie bariatrique que les patients ayant une assurance privée (OR=2.76, IC 95% : 1.02 – 7.50) (23). En Australie, une étude en population générale est arrivée à une conclusion similaire alors que les patients recevant une aide financière de l'État étaient 1.9 fois plus à risque (IC 95% : 1.80 – 2.00) de prendre des opioïdes de façon persistante que les patients n'ayant pas droit à cette aide financière (138).

### *Forme physique*

Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), l'obésité, définie par un indice de masse corporelle (IMC)  $\geq 30$ , est un facteur de risque pour plusieurs maladies chroniques (143) et est aussi souvent citée comme une comorbidité commune aux patients souffrant de douleur chronique (144). L'association entre l'IMC et le risque d'utilisation chronique d'opioïdes a été évaluée dans plusieurs études. Dans l'étude d'Anciano et al. chez les patients ayant subi une arthroscopie de la hanche, un risque de 1.5 fois plus élevé (IC 95% : 1.25 – 1.82) d'utilisation d'opioïdes trois à six mois après l'intervention chez les patients obèses (IMC  $\geq 30$ ) et 2.3 fois plus élevé (IC 95% : 1.74 – 3.08) chez les patients obèses morbides (IMC  $\geq 40$ ) a été observé par rapport aux patients ayant un IMC normal (21). Au Danemark, des résultats similaires ont été obtenus

dans l'étude de Birke et al. menée chez les patients ayant un IMC  $\geq 30$  (OR=1.90, IC 95% : 1.20 – 3.00) (72). Selon cette étude, les personnes sédentaires avaient un risque deux fois plus élevé de recevoir au moins une prescription d'opioïde sur six différents mois que les personnes ayant un niveau d'activité physique modéré à élevé (OR=2.1, IC 95% : 1.3 – 3.6). Deux études norvégiennes ont obtenu des résultats comparables, associant l'absence d'activité physique à un risque plus élevé d'utilisation chronique par rapport aux patients plus actifs (141, 142).

### *Comportement de dépendance*

Plusieurs études ont rapporté une association entre comportements de dépendance et utilisation chronique d'opioïdes. D'une part, le tabagisme a été documenté comme étant un facteur de risque d'utilisation chronique dans plusieurs études publiées dans la littérature. Les patients fumeurs ou dépendants à la nicotine ont un risque plus élevé que ceux n'ayant jamais fumé, et ce, peu importe la population ou la définition d'utilisation chronique utilisée (21, 23, 28, 72, 74, 89, 113, 142). Dans une étude en population générale aux États-Unis, le risque d'utilisation chronique était significativement plus élevé chez les patients ayant déjà utilisé de la nicotine par rapport aux patients n'en ayant jamais utilisé (OR=3.77, IC 95% : 1.30 – 10.88) (89). Cette association a également été observée dans d'autres études menées en Australie (OR=1.65, IC 95% : 1.48 – 1.83) (138), Danemark (OR=3.10, IC 95% : 2.00 – 4.80) (72) ou Norvège (OR=2.00, IC 95% : 1.36 – 2.94) (142).

Outre le tabagisme, les problèmes de dépendance à l'alcool ou d'abus de substances sont couramment cités comme facteurs de risque d'utilisation chronique d'opioïdes. Dans une étude américaine en population de patients naïfs aux opioïdes ayant subi une chirurgie de la main, un risque plus élevé d'utilisation persistante trois à six mois après la chirurgie a été retrouvé chez les patients ayant un problème de dépendance à l'alcool (OR=1.5, IC 95% : 1.00 – 2.20)(22). Récemment, il a été conclu qu'un diagnostic d'abus de substance figure parmi les cinq facteurs les plus prédictifs d'utilisation chronique (OR=4.02; IC 95% : 2,53 – 6,40) (137). Une telle

association, bien que plus faible, a aussi été retrouvée dans des études chez des patients atteints de la maladie de Crohn (140) ou chez les vétérans (26-28). Il a également été observé que les patients souffrants de douleur chronique ayant utilisé du cannabis étaient plus à risque d'utiliser des opioïdes pour une durée d'au moins six mois que les patients ayant utilisé du cannabis, mais n'ayant pas de douleur chronique (OR=2.63, IC 95% : 1.16 – 5.93) (74).

### *Troubles psychiatriques*

Les lignes directrices canadiennes sur la prescription d'opioïdes pour la douleur chronique recommandent de ne pas prescrire d'opioïdes chez les patients ayant un trouble psychiatrique actif puisque le problème de douleur peut souvent se résoudre lorsque le trouble psychiatrique est bien géré (34). Aussi, les troubles psychiatriques sont fréquemment associés à un risque plus élevé de mauvaise utilisation des opioïdes, de dépendance et d'abus dans la littérature (145), particulièrement en comorbidité avec la douleur chronique (128, 129, 146, 147). Dans un article publié en 2017, une association a été rapportée entre un diagnostic de trouble mental et le risque d'utilisation d'opioïdes pour une durée  $\geq 90$  jours chez les patients ayant reçu un nouveau diagnostic de maladie de Crohn (OR=1.58, IC 95% : 1.39 – 1.78)(140). En Australie, les patients ayant un trouble psychotique étaient deux fois plus à risque d'utilisation persistante d'opioïdes que les patients sans ce diagnostic (OR=2.01, IC 95% : 1.87 – 2.17) (138). Chez les patients souffrant de dépression, cette même étude a également rapporté un risque plus élevé (OR=1.59, IC 95% : 1.52 – 1.66), alors qu'une étude en population générale aux États-Unis estimait plutôt un risque trois fois plus élevé (IC 95% : 2.20 – 4.20) (139). Outre la dépression, certaines études effectuées sur des populations de vétérans de l'armée américaine ont associé le trouble de stress post-traumatique (TSPT) à l'utilisation chronique d'opioïdes (26, 28) avec des OR de 1.2 (28) et 2.3 (26).

## *Médicaments du système nerveux central*

Deux types de médicaments du système nerveux central (SNC) ont souvent été associés à un risque d'utilisation chronique : la classe des anxiolytiques, sédatifs et hypnotiques et la classe des analgésiques non opioïdes. Les benzodiazépines sont utilisées autant comme anxiolytique, hypnotique ou anticonvulsivant. En raison de leur effet de sédation et de soulagement du stress, ils peuvent également être efficaces contre l'insomnie ou l'anxiété (148). L'utilisation de benzodiazépines en concomitance avec des opioïdes peut provoquer une sédation marquée, des problèmes respiratoires pouvant même mener à la mort par intoxication (148). Dans une étude ontarienne publiée en 2017 caractérisant les tendances de décès par opioïdes entre 1991 et 2015, la moitié (51%) des personnes décédées par opioïde en 2015 avait des traces de benzodiazépines dans leur sang lors du test toxicologique post-mortem (12). Étant donné que les effets des benzodiazépines s'apparentent à ceux des opioïdes, plusieurs études se sont intéressées à cette classe de médicaments en association avec l'utilisation chronique (20, 21, 23, 29, 72, 138, 142). Par exemple, au Danemark les utilisateurs de benzodiazépines avaient 1.7 fois plus de risque d'utiliser des opioïdes pendant au moins 6 mois que les patients n'en ayant pas utilisés (OR=1.70, IC 95% : 1.10 – 2.70) (72). Selon une étude norvégienne, le risque d'utilisation chronique était encore plus élevé chez les patients utilisant des doses quotidiennes supérieures à la normale (OR=3.89, IC 95% : 2.26 – 6.68) (142). Les patients ayant utilisé des anxiolytiques avant une arthroscopie de la hanche avaient deux fois plus de risque d'utiliser des opioïdes trois à six mois après la chirurgie que les patients n'en ayant pas utilisé (21).

Dans le cas des analgésiques non opioïdes, on s'attend à ce que les patients sous opioïdes aient d'abord utilisé des analgésiques puisque plusieurs lignes directrices mentionnent d'essayer les autres thérapies disponibles avant de prescrire un opioïde (34, 126, 135). Néanmoins, plusieurs études se sont intéressées à l'association entre la prise d'analgésiques sur l'utilisation chronique d'opioïdes (20, 23, 29, 138). Dans l'étude de Raebel et al. il a été estimé que les patients ayant utilisé des analgésiques non opioïdes dans l'année précédant une chirurgie bariatrique avaient



deux fois plus de risque de devenir utilisateur chronique (OR=2.38, IC 95% :1.68 – 3.39) (23). En Australie, une comparaison des risques associés aux différents analgésiques a été effectuée (138). Alors que les patients sous AINS dans l'année précédant l'initiation d'un opioïde avaient un risque plus élevé de devenir des utilisateurs chroniques d'opioïdes (OR=1.22, IC 95% : 1,17 – 1.27), ceux ayant utilisé de l'acétaminophène ou de la prégabaline avaient un risque deux fois plus élevé (OR=1.96, IC 95% : 1.86 – 2.05 et OR=1.96, IC 95% : 1.83 – 2.10, respectivement) (138).

### *Diagnostiques associés à la douleur*

De nombreuses études ont documenté l'utilisation d'opioïdes dans diverses populations de patients. Puisque les opioïdes sont surtout utilisés pour le soulagement de la douleur (33), on s'attend à retrouver une importante proportion d'utilisateurs à long terme qui souffrent de pathologies douloureuses. Par conséquent dans cette section ne sera pas détaillée l'association entre les diagnostics chroniques associés à la douleur et l'utilisation chronique d'opioïdes. Seuls les points importants seront résumés. Dans les différentes études portant sur l'utilisation chronique d'opioïdes, un des facteurs de risque les plus fréquemment cités est l'intensité de la douleur ressentie par le patient (26-28, 141, 142). Par exemple, un patient ayant une douleur modérée à sévère serait plus à risque d'utiliser des opioïdes pendant  $\geq 90$  jours consécutifs par rapport à un patient n'ayant pas de douleur (OR=6.80, IC 95% : 6.63 – 6.98 et OR= 8.49, IC 95% : 8.21 – 8.78) (33). Une étude menée en Norvège a évalué l'effet des différentes composantes de la douleur (149). Outre l'intensité, la fréquence et la durée de la douleur sont également des facteurs de risque importants. Une douleur d'une durée de plus de 10 ans augmente jusqu'à deux fois le risque d'utilisation chronique par rapport aux patients n'ayant pas de problème de douleur chronique (OR=2.18, IC 95% : 1.77 – 2.69). Pour ce qui est de la fréquence, une douleur qui survient quotidiennement augmente de plus du double le risque d'utilisation chronique par rapport au patient sans douleur chronique (OR=2.27, IC 95% : 1.94 – 2.66)(141).

Un diagnostic de douleur chronique est le type de douleur le plus fortement associé à l'utilisation chronique d'opioïdes (22, 29, 136, 137, 141), plus particulièrement la douleur au dos (20, 21, 28). Les patients ayant une douleur chronique au dos ont un risque d'utilisation chronique pouvant atteindre près de quatre fois supérieur à celui des patients n'ayant aucun diagnostic de douleur chronique (20). D'autres pathologies fréquemment associées à l'utilisation chronique d'opioïdes comprennent : l'arthrite (21, 28, 137, 140), les pathologies musculosquelettiques (24), la fibromyalgie (21), les neuropathies (28), les migraines (20), les blessures et les chirurgies (83, 139).

### **2.5.3 Facteurs associés à l'utilisation chronique chez les personnes âgées**

Peu d'études portant sur les facteurs de risque d'utilisation chronique chez les personnes âgées ont été retrouvées dans la littérature. Certaines tendances se profilent néanmoins. Chez les patients atteints de pathologies musculosquelettiques, ce sont chez les femmes âgées de 65 ans et plus que l'on retrouve davantage d'utilisation à long terme d'opioïde (24). Ces femmes sont également plus susceptibles de recevoir un opioïde à libération prolongée dans les premiers mois de traitement. Dans une étude ontarienne chez des patients âgés post-chirurgicaux, les personnes âgées de 66 à 75 ans étaient plus à risque d'utiliser des opioïdes pour 90 jours ou plus que les personnes de plus de 75 ans (OR 1.63, IC 95% : 1.08 – 2.46) (77). Dans cette étude ont également été identifiés des facteurs de risque d'utilisation chronique d'opioïdes chez les patients âgés : résection ouverte du poumon (OR 2.58, IC 95% : 2.03 – 3.28), diabète (OR 1.15, IC 95% : 1.00 – 1.31), maladie pulmonaire (OR 1.53, IC 95% : 1.17 – 1.99, benzodiazépines (OR 1.26, IC 95% : 1.07 – 1.48), inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) (OR 1.41, IC 95% : 1.10 – 1.80) ou inhibiteurs d'enzyme de la conversion de l'angiotensine (ECA) (OR 1.26, IC 95% : 1.09 – 1.44)(77). L'étude de Hamina et al. publiée en 2017 a examiné les différences de traitements entre les utilisateurs d'opioïdes avec et sans la maladie Alzheimer (81). Chez les patients atteints d'Alzheimer, la proportion d'opioïde transdermique était plus élevée que chez les patients non-Alzheimer (13.2 vs 5.5%). La durée d'utilisation d'opioïde était également plus longue (71 vs 61

jours). Chez les patients Alzheimer, l'utilisation chronique était associée au sexe féminin (OR=1.36, IC 95% : 1.24 – 1.49), arthrite rhumatoïde (OR= 1.35, IC 95% :1.17 – 1.56) ainsi qu'antécédents d'utilisation à long terme de benzodiazépines (OR= 1.40, IC 95% : 1.30 – 1.51). L'association avec le faible statut socio-économique n'était cependant pas significative sur le plan statistique (OR= 1.15, IC 95% : 1.00 – 1.33).

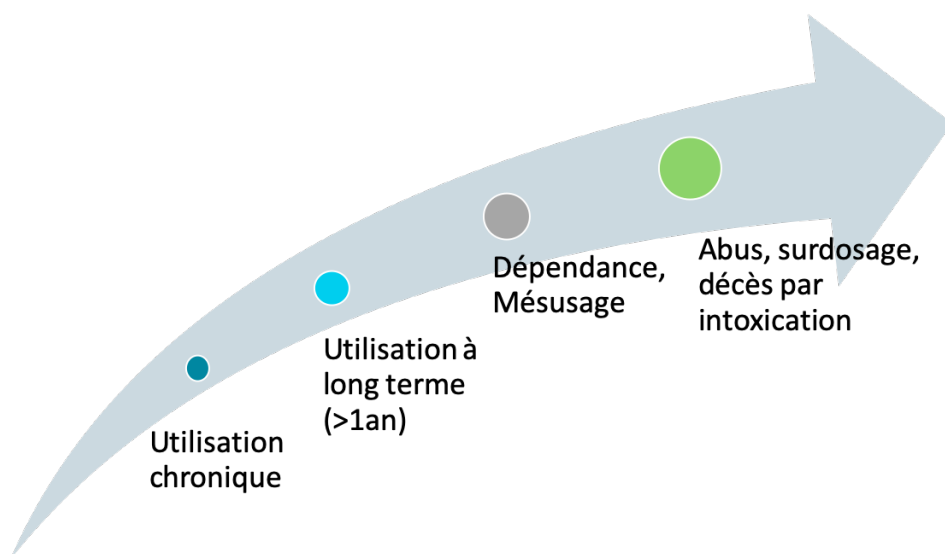
#### **2.5.4 Facteurs associés à l'utilisation chronique chez les patients atteints de troubles psychiatriques**

Très peu d'études se sont intéressées à l'utilisation chronique d'opioïdes dans la population de patients atteints de troubles psychiatriques. Une étude a rapporté une incidence d'utilisation chronique d'opioïde plus élevée chez les personnes ayant des antécédents de dépression que chez celles n'ayant jamais reçu de diagnostic de dépression (24.9 par 1000 personnes-années vs 9.3 par 1000 personnes-années en 2005). Une différence importante a également été retrouvée pour la prévalence : 125.9 par 1000 personnes-années vs 37.8 par 1000 personnes-années en 2005 (150). Les personnes ayant des antécédents de dépression recevaient en moyenne une dose plus élevée que les patients sans antécédent de dépression (54.1 vs 44.5 EMM) et utilisaient des opioïdes pour plus longtemps (304.4 vs 284.3 jours). Selon une étude de Halbert publiée en 2016, les patients ayant reçu un diagnostic de trouble de l'humeur et souffrant de douleur chronique étaient près de deux fois plus à risque de devenir utilisateurs chroniques que les patients ayant reçu un diagnostic de trouble de l'humeur, mais ne souffrant pas de douleur chronique (OR=1.95, 1.42 – 2.68)(151).

## 2.6 Justification

En résumé, les opioïdes peuvent être efficaces pour le traitement de la douleur, mais sont associés à des effets indésirables graves tels que la dépendance, le mésusage, l'abus et le surdosage pouvant entraîner la mort (7, 10, 33, 34). Deux composantes sont grandement associées à un risque accru de méfaits liés aux opioïdes, soit une dose élevée et une utilisation prolongée (7, 33, 64). Alors qu'une diminution de la quantité d'ordonnances d'opioïdes au cours du temps a été documentée dans quelques études récentes, cette diminution est accompagnée d'une augmentation de la durée d'utilisation (16, 17). Le schéma de la figure 2 décrit le lien entre l'utilisation chronique d'opioïdes et le risque de méfaits liés aux opioïdes. Un patient utilisant des opioïdes de façon chronique augmente ainsi la probabilité de les utiliser à plus long terme par la suite. L'utilisation à long terme augmente ainsi le risque de dépendance et de mésusage d'opioïdes. Ceci pourrait à son tour mener à l'abus puis éventuellement au surdosage pouvant entraîner la mort. En restreignant l'utilisation chronique d'opioïdes, il serait donc possible de réduire leurs méfaits.

Figure 2. – Schéma du lien entre utilisation chronique et méfaits liés aux opioïdes



Malgré l'identification de facteurs associés à l'abus d'opioïdes, très peu d'études se sont intéressées aux facteurs prédictifs d'utilisation chronique. Les études sur les facteurs associés à l'utilisation chronique en population générale sont peu nombreuses, mais elles sont encore plus rares dans des populations vulnérables telles que chez les personnes âgées ou les patients ayant des troubles psychiatriques. À notre connaissance, une seule autre étude s'est penchée sur les déterminants de l'utilisation chronique dans la population générale (137), mais aucune étude n'a fait de sous-analyses sur des populations vulnérables. On peut émettre l'hypothèse que les prédicteurs diffèrent selon la vulnérabilité de la population étudiée puisque la prise en charge des opioïdes diffère selon la réalité de la population étudiée. Il importe donc d'identifier les facteurs prédictifs d'usage chronique spécifiques à ces populations. Puisque l'utilisation chronique est un facteur de risque d'abus important, il s'avère donc prioritaire d'identifier les caractéristiques des patients et du système de santé qui y sont associées. Le développement d'un modèle prédictif pourrait également permettre l'identification de profils types de patients à risque pouvant bénéficier d'une surveillance accrue, surtout si ce modèle pouvait être intégré à la pratique clinique. Un tel modèle pourrait ainsi contribuer au développement d'interventions et de politiques de santé ciblées au Québec et au Canada visant à contrer la crise des opioïdes.

## **Chapitre 3 – Questions de recherche et objectifs**

### **3.1 Questions de recherche**

- 1) Dans une population adulte non atteinte de cancer, quels sont les facteurs associés à l'utilisation chronique d'opioïdes ?
- 2) À partir de ces facteurs associés, est-il possible de prédire quels sont les patients qui évolueront vers une utilisation chronique et être ainsi à risque élevé d'effets indésirables ?
- 3) Les facteurs diffèrent-ils selon la vulnérabilité de la population?

### **3.2 Objectifs principal et spécifiques**

#### **3.2.1 Objectif principal**

L'objectif principal de cette étude était d'identifier les facteurs associés à l'utilisation chronique d'opioïdes dans une population adulte non atteinte de cancer et de développer un modèle prédictif pour l'identification des patients susceptibles d'évoluer vers une utilisation chronique.

### 3.2.2 Objectifs spécifiques

- 1) Dans une population adulte (âge  $\geq 18$  ans) non atteinte de cancer, de décrire les profils d'utilisation d'opioïdes pendant les 12 mois suivant l'initiation du traitement (durée, dose, types d'opioïde) ;
- 2) D'identifier les caractéristiques de l'ordonnance initiale associées à l'utilisation chronique d'opioïdes (type et nombre d'opioïdes concomitants à l'initiation, mode d'action, durée de l'ordonnance initiale, dose initiale en équivalent de morphine (DIEM), etc.) ;
- 3) D'identifier les caractéristiques des patients associées à l'utilisation chronique d'opioïdes (caractéristiques sociodémographiques, antécédents médicaux incluant facteurs de risque d'abus);
- 4) De comparer les modes d'acquisition d'opioïdes chez les utilisateurs chroniques et non chroniques (nombre de prescripteurs et de pharmacies) ;
- 5) De déterminer dans quelle mesure les facteurs associés à l'utilisation chronique sont également des prédicteurs;
- 6) D'étudier les facteurs associés et prédictifs de l'utilisation chronique dans des populations vulnérables (personnes âgées de 65 ans et plus et patients atteints de troubles psychiatriques).

## Chapitre 4 – Méthodologie

### 4.1 Aperçu du schéma de l'étude

Une étude de cohorte rétrospective a été réalisée chez les membres du régime général d'assurance médicaments du Québec âgés de 18 ans et plus, ayant initié un traitement par opioïde entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 31 décembre 2016. La date d'entrée dans la cohorte était la date d'initiation de l'opioïde (date index). Chaque patient a été suivi pendant 12 mois suivant la date index (au plus tard jusqu'au 31 décembre 2017). Les banques de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) ont été utilisées comme sources de données pour l'étude. Les opioïdes considérés étaient ceux couverts par la RAMQ pendant la période d'étude soit: morphine, codéine, fentanyl, hydromorphone, oxycodone, mépéridine, butorphanol et pentazocine. La méthadone ne faisait pas partie des opioïdes d'intérêt puisqu'elle est indiquée comme traitement contre la dépendance aux opioïdes. La variable dépendante principale était la durée totale d'utilisation d'opioïdes pendant l'année de suivi ainsi que son expression dichotomique (chronique/non chronique). Les variables dépendantes secondaires étaient l'intensité de traitement ainsi que le nombre d'opioïdes différents délivrés pendant la période de suivi. Les facteurs potentiellement associés au traitement chronique qui ont été investigués incluaient les caractéristiques sociodémographiques et antécédents médicaux du patient, les caractéristiques de la prescription initiale d'opioïde, ainsi que la spécialité du prescripteur.



## 4.2 Sources de données

Les données utilisées dans cette étude étaient issues des banques de données administratives de la RAMQ. La RAMQ administre les programmes de soins de santé du Ministère de la Santé du Québec. Le programme de soins médicaux est considéré comme étant universel, car il couvre tous les résidents de la province peu importe leur âge ou leurs revenus. En revanche, le programme général d'assurance médicaments couvre environ 43 % de la population du Québec âgée de moins de 65 ans, ainsi que plus de 94 % de personnes âgées de 65 ans et plus. Ses membres comprennent les prestataires de la sécurité du revenu, la grande majorité des personnes âgées de 65 ans et plus, les personnes n'ayant pas d'assurance privée ainsi que leurs personnes à charge.

Les trois banques de données RAMQ utilisées dans cette étude étaient : i) la banque de données des bénéficiaires ; ii) la banque de données des services pharmaceutiques ; iii) la banque de données des services médicaux. Chacune de ces banques est décrite dans les sections ci-dessous.

### *Banque de données des bénéficiaires*

La banque de données des bénéficiaires de la RAMQ renseigne les caractéristiques sociodémographiques des patients (âge, sexe), ainsi que la région de résidence. Pour conserver l'anonymat des patients, certaines informations ne sont pas fournies par la RAMQ à moins d'obtenir l'accord de la Commission d'accès à l'information (CAI). Une demande d'accès à l'information n'ayant pas été introduite pour cette étude, les informations suivantes ont été obtenues pour chaque patient : le groupe d'âge exprimé en catégories (intervalles) de cinq ans, le sexe, la région de résidence catégorisée selon les 18 régions socio-sanitaires

correspondant à des centres locaux de services communautaires (CLSCs), la catégorie de remboursement (déterminée en fonction de l'âge et du revenu de chaque patient, utilisé comme indicateur de statut socio-économique). Dans la banque sont également renseignées les dates d'entrée et de sortie des programmes d'assurance maladie et d'assurance médicaments.

#### *Banque de données des services pharmaceutiques*

La banque de données des services pharmaceutiques renseigne les médicaments délivrés sous ordonnance et inclus dans la liste des médicaments remboursés par la RAMQ. Seuls les médicaments délivrés en pharmacie communautaire sont renseignés et non ceux acquis en vente libre, délivrés à l'hôpital ou en Centre d'hébergement de soins de longue durée (CHSLD). Pour chaque délivrance sont renseignés la date de délivrance, la classe du médicament (selon l'*American Hospital Formulary Service (AHFS)*), la dénomination commune internationale (DCI), le produit (*Drug Information Number (DIN)*), la forme pharmaceutique, la dose par unité, le nombre d'unités, et la durée de prescription. À partir de ces données, la dose quotidienne prescrite et réelle en fonction des dates de renouvellement a été calculée (les méthodes de calcul sont détaillées dans la Section 4.6.2). Pour chaque délivrance, sont aussi renseignés la spécialité et l'identifiant anonyme du prescripteur.

#### *Banque de données des services médicaux*

La banque de données des services médicaux inclut les services rémunérés à l'acte prodigués dans le cadre du programme de soins médicaux universel. Pour chaque service sont renseignés la nature de l'acte (ex., examen, procédure, chirurgie, test), le lieu (ex., clinique externe, hôpital, salle d'urgence), le diagnostic codé selon la Classification internationale des maladies,

9<sup>e</sup> révision (CIM-9), l'identifiant anonyme et la spécialité du professionnel, ainsi que la date du service.

#### *Croisement des banques de données de la RAMQ*

Un croisement de type déterministe a été effectué pour relier les trois banques de données décrites ci-dessus. Le croisement a été effectué à partir du numéro d'assurance maladie (NAM) qui est unique à chaque patient et demeure inchangé dans le temps. Pour des raisons de confidentialité, la RAMQ ne divulgue pas le NAM réel des patients, mais plutôt une version anonyme qui est la même pour les trois banques.

### **4.3 Population cible**

La population cible pour l'étude était celle des personnes âgées de 18 ans et plus, non atteintes de cancer ayant initié un nouveau traitement par opioïdes.

### **4.4 Population source**

La population source était celle des résidents de la province de Québec, âgés de 18 ans et plus de la province de Québec et membres continus du régime général d'assurance médicaments, n'ayant pas reçu de diagnostic de cancer pendant la période à l'étude et ayant initié un traitement par opioïdes.

## 4.5 Population à l'étude

### 4.5.1 Définition de la cohorte

Les patients âgés de 18 ans et plus ayant initié un traitement par opioïdes (traitement incident) entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 31 décembre 2016 furent identifiés dans la banque de données des services pharmaceutiques. Les opioïdes d'intérêt pour cette étude étaient ceux couverts par le régime général d'assurance médicaments du Québec pendant la période à l'étude (1<sup>er</sup> janvier 2012 au 31 décembre 2017). Toutes les formes pharmaceutiques remboursées des opioïdes suivants ont été considérées à l'initiation du traitement: morphine, codéine, fentanyl, hydromorphone, oxycodone, mépéridine, butorphanol et pentazocine. La méthadone, bien que remboursée par la RAMQ, fut exclue des opioïdes d'intérêt puisque ce produit est prescrit principalement pour traiter les problèmes de dépendance aux opioïdes déjà établis.

Afin d'avoir une cohorte de patients naïfs aux opioïdes, seuls les nouveaux utilisateurs ont été sélectionnés. Un patient sans ordonnance préalable d'opioïdes pendant une période d'au moins 12 mois était considéré comme utilisateur incident. Puisque ce projet s'intéressait aux facteurs prédictifs de l'utilisation chronique d'opioïdes, il était important que les facteurs identifiés aient été présents chez le patient avant la transition vers une utilisation chronique afin de pouvoir être prédictifs. Pour cette raison, le projet a été effectué à partir d'une cohorte de nouveaux utilisateurs d'opioïdes.

#### *Définition d'un traitement incident :*

- Délivrance d'une première ordonnance d'opioïdes (AHFS 28:08.08 et 28:08.12) excluant la méthadone (code de dénomination commune 45373) entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 31 décembre 2016 ;

- Absence de délivrance d'opioïdes, incluant la méthadone, dans les 12 mois précédant la date d'entrée dans la cohorte ;
- Pour un même patient, si plusieurs épisodes de traitement satisfaisaient aux critères de traitement incident, le premier épisode observé entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 31 décembre 2016 fut retenu.

#### **4.5.2 Critères d'admissibilité des patients**

##### *Critères d'inclusion*

Les patients satisfaisant aux critères suivants ont été inclus dans la cohorte de nouveaux utilisateurs d'opioïdes:

- Délivrance d'une première ordonnance d'opioïde (code AHFS 28:08.08 ou 28:08.12) entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 31 décembre 2016 – un nouvel épisode de traitement fut défini par l'absence d'opioïdes, incluant la méthode, dans les 12 mois précédant cette première délivrance;
- Âgé de 18 ans et plus au moment de l'initiation de l'opioïde ;
- Inscrit au régime général d'assurance médicaments du Québec de façon continue pendant les 12 mois avant et les 12 mois après la date de la première délivrance d'opioïde.

### *Critères d'exclusion*

Les patients ayant les caractéristiques suivantes ont été exclus de la cohorte :

- Les patients ayant eu une facturation pour un service médical comportant un diagnostic de cancer (CIM-9 : 140-239.9) entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 31 décembre 2017;
- Puisqu'il s'agissait d'une étude sur la durée d'utilisation, les patients décédés avant la fin de la période de suivi de 12 mois ont été exclus afin d'éviter d'introduire un biais de temps immortel dans l'étude (152). Un patient décédé durant le suivi aurait été considéré comme utilisateur non chronique si son décès était survenu avant qu'il ne puisse correspondre aux critères d'utilisateur chronique. Autrement dit, afin d'être considéré comme utilisateur chronique, un patient doit survivre plus longtemps. En excluant les décès observés durant le suivi, tous les patients retenus pour l'étude ont eu la même durée de suivi et, par conséquent, une probabilité non nulle de devenir utilisateurs chroniques. Dans cette même optique, deux études de cohorte effectuées en Australie sur l'utilisation persistante d'opioïdes avaient également exclu les patients décédés durant les 12 mois de suivi afin d'éviter une mauvaise classification de l'exposition aux opioïdes (20, 138).
- Les patients hospitalisés ou institutionnalisés pour une durée totalisant 255 jours (70%) ou plus sur la période de suivi de 12 mois furent exclus puisque les délivrances reçues à l'hôpital ou dans les institutions ne sont pas renseignées dans les banques de données de la RAMQ. Les banques de services médicaux sont des banques de facturations de services à l'acte et non des banques d'hospitalisations. Par conséquent, les dates d'entrée et de congé de l'hôpital ne sont pas documentées. Les dates d'hospitalisation/institutionnalisation ont donc été déterminées à partir de l'algorithme suivant :

- Un patient fut considéré hospitalisé ou institutionnalisé si, dans la banque de données de services médicaux, il y avait des facturations à l'acte comportant un code d'institution débutant par CH, ou les codes 1X5 ou 2X5.
- Un patient a été considéré comme étant sorti de l'hôpital ou de l'institution en l'absence de services médicaux avec des codes de lieu d'actes CH, 1X5 ou 2X5, pendant plus de trois jours après une hospitalisation ou 28 jours après une institutionnalisation. La date du dernier service médical à l'hôpital ou dans l'institution était considérée comme étant la date du congé (153).

### **4.5.3 Date d'entrée dans la cohorte**

La date d'entrée dans la cohorte, définie comme étant la date index, était la date de la première délivrance d'opioïde (codes AHFS 28:08.08 et 28:08.12), excluant la méthadone, pendant la période d'identification (1<sup>er</sup> janvier 2012 au 31 décembre 2016). Des données RAMQ ont été obtenues pour l'année 2011 uniquement pour s'assurer que les patients entrés en 2012 n'avaient pas reçu de délivrances d'opioïdes dans l'année précédente ainsi que pour recueillir leurs antécédents médicaux. Pour un patient donné, si plusieurs épisodes de traitement satisfaisaient aux critères de définition de nouveau traitement (c.a.d. absence d'ordonnances d'opioïdes dans les 12 mois précédents), la première initiation pendant la période d'identification fut retenue.

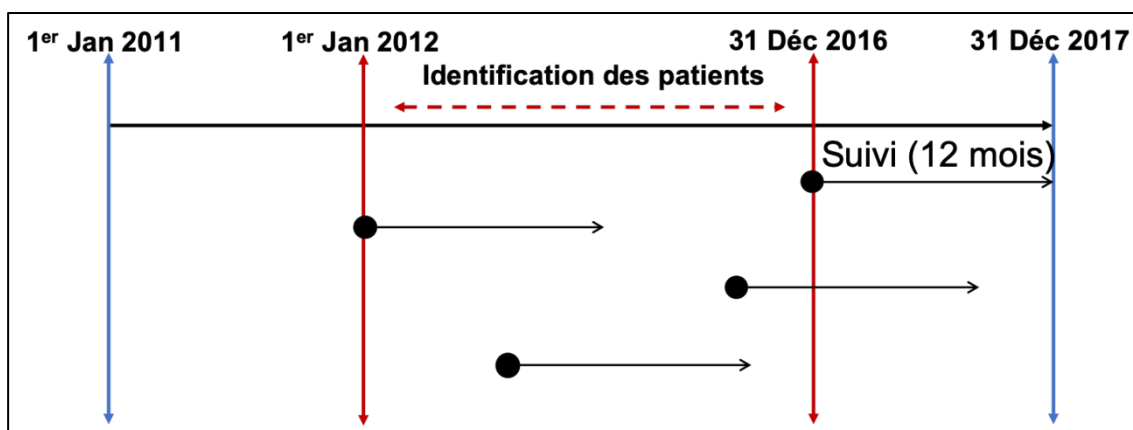
### **4.5.4 Suivi des patients**

Tous les patients inclus dans la cohorte furent suivis pendant 12 mois suivant la date index. Il n'y a eu aucun événement de censure puisque les décès et les arrêts de couverture dans le

programme d'assurance médicaments étaient des critères d'exclusion pour l'étude. La date de sortie de la cohorte correspondait à la date de fin de suivi pour chaque patient, soit la date d'entrée + 364 jours. Par conséquent, le premier patient entré (« first patient in ») était au 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le dernier patient suivi (« last patient out ») était au 31 décembre 2017.

Les périodes d'identification et de suivi des patients sont illustrées à la Figure 3.

Figure 3. – Schéma de la période d'étude



## 4.6 Définition des variables dépendantes

### 4.6.1 Variable dépendante principale

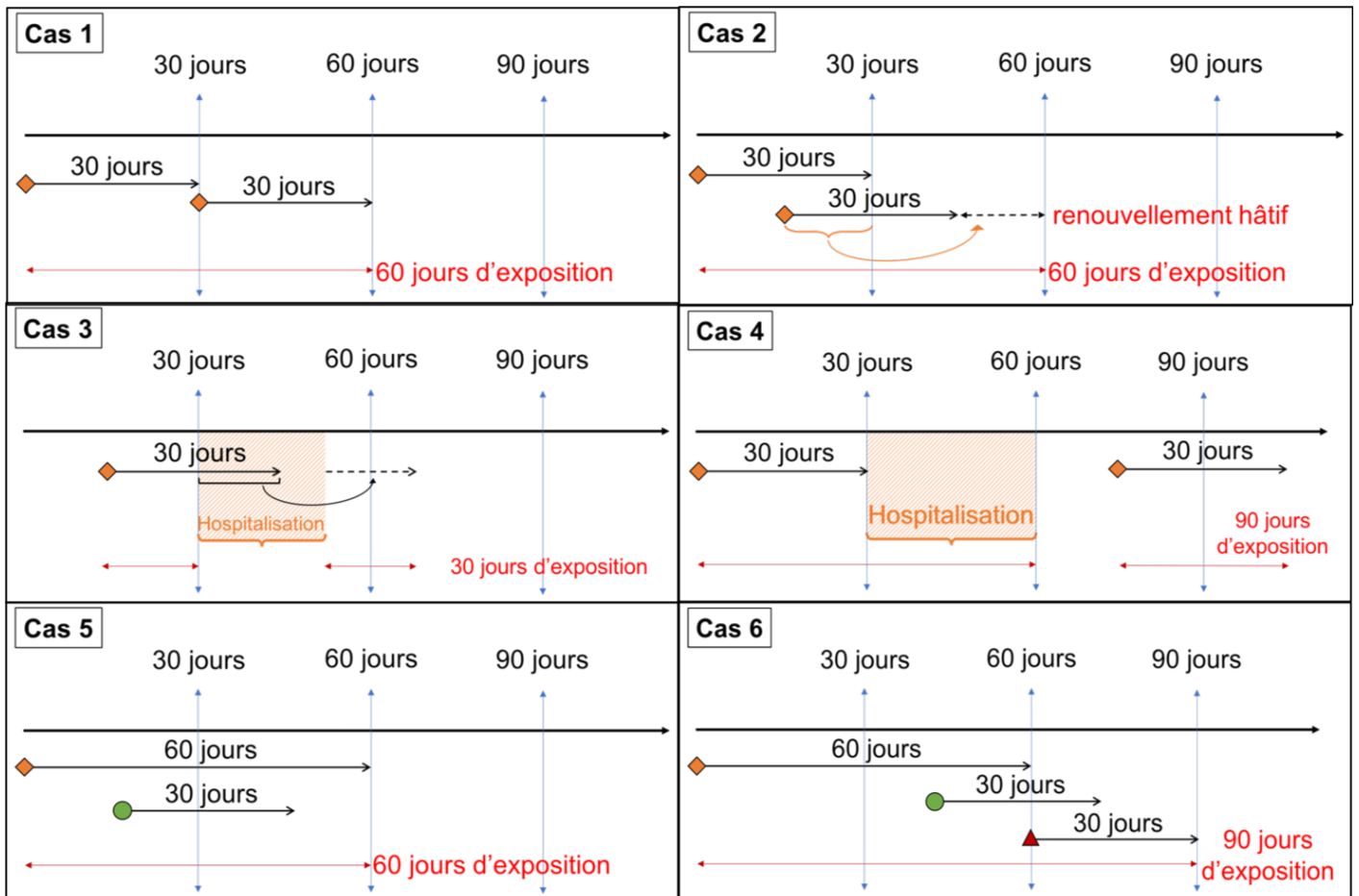
La variable dépendante principale de l'étude était la durée d'utilisation d'opioïdes dans les 12 mois suivant le début du traitement, exprimée en variable continue de même qu'en variable dichotomique (chronique/non chronique). Le mode de calcul de la durée d'utilisation est détaillé ci-dessous.



### Durée totale d'utilisation

La durée totale d'utilisation était le nombre de jours avec une ordonnance active d'opioïdes pendant les 12 mois de suivi. La durée totale a été déterminée à partir des dates de délivrance, des durées d'ordonnance et des produits délivrés. Les méthodes de calcul différaient selon qu'il s'agissait du même produit délivré ou s'il y avait eu changement ou ajout de produit. Les différents cas de figure définis *a priori* sont illustrés à la Figure 4, et décrits individuellement ci-dessous.

Figure 4. – Calcul de la durée totale d'utilisation



**Cas 1 : Plusieurs délivrances d'un même produit – aucun chevauchement des périodes de traitement**

Pour un patient donné, lorsqu'un même produit fut renouvelé plusieurs fois pendant la période de suivi, sans chevauchement des périodes de traitement (c'est-à-dire que le patient n'avait pas renouvelé ses ordonnances avant la fin de la précédente), la durée d'utilisation totale était la somme des durées d'ordonnances individuelles, jusqu'à concurrence de 365 jours.

**Cas 2 : Plusieurs délivrances d'un même produit- chevauchement des périodes de traitement**

Lorsqu'une même ordonnance fut renouvelée avant la fin de la précédente, on a considéré qu'il s'agissait d'un renouvellement hâtif et non de prise cumulative (le patient ne doublait pas sa dose pendant les périodes de chevauchement). La durée d'utilisation totale était donc la somme des durées d'ordonnances individuelles, jusqu'à concurrence de 365 jours.

**Cas 3 : Hospitalisation/institutionnalisation sans délivrance d'opioïdes après le congé.**

Lorsqu'il y a eu hospitalisation ou institutionnalisation survenant durant une période d'ordonnance active, mais aucune délivrance après le congé, et ce pendant toute la période subséquente de suivi, on a fait l'hypothèse que le patient avait arrêté le traitement pendant l'hospitalisation. Cependant, il avait une réserve de l'ordonnance ayant précédé l'admission. Cette réserve constituait donc une opportunité de consommation après le congé. Par conséquent, une approche conservatrice fut adoptée par laquelle le nombre de jours de réserve a été ajouté à la durée du traitement précédant l'hospitalisation/institutionnalisation.

**Cas 4 :** *Ordonnance active et hospitalisation/institutionnalisation, avec délivrance d'opioïdes après le congé (peu importe le moment)*

On a fait l'hypothèse qu'un patient hospitalisé/institutionnalisé pendant une période de traitement par opioïde et ayant reçu une autre délivrance après l'hospitalisation/institutionnalisation (peu importe le moment) n'a pas interrompu le traitement pendant l'admission. Les méthodes de calcul définies au Cas 1, 2 et 3 ont été appliquées selon les produits et dates de renouvellement. La durée d'hospitalisation/institutionnalisation fut ajoutée à la durée totale d'utilisation. L'algorithme de détermination des hospitalisations et institutionnalisations est décrit à la section 4.5.2.

**Cas 5 :** *Période concomitante de plusieurs opioïdes de classes différentes, avec chevauchement complet*

Lorsque plusieurs opioïdes de classes différentes ont été délivrés à la même date ou à des dates différentes et que les périodes de traitement se chevauchaient complètement, la durée de l'ordonnance la plus longue a été retenue.

**Cas 6 :** *Période concomitante de plusieurs opioïdes de classes différentes, avec chevauchement partiel*

Si plusieurs opioïdes de classes différentes furent délivrés à des dates différentes et qu'il existait un chevauchement partiel des périodes de traitement, on fit l'hypothèse que le patient prenait les deux produits en même temps pendant les périodes de chevauchement (c'est-à-dire que le patient n'avait pas terminé le premier produit avant de débiter l'autre). La durée

totale de traitement était la somme des durées individuelles de chaque ordonnance moins la période de chevauchement.

#### *Utilisation chronique/non chronique*

À partir de la durée totale d'utilisation calculée selon la méthode décrite ci-dessus, l'utilisation fut déterminée de manière dichotomique. L'utilisation chronique a été définie par une durée d'utilisation de  $\geq 90$  jours consécutifs ou de  $\geq 120$  jours cumulatifs sur la période de suivi de 12 mois. Ces seuils ont été sélectionnés a priori, car ils correspondent à ceux les plus fréquemment utilisés dans les études d'utilisation d'opioïdes publiées dans la littérature (79, 84, 154, 155).

#### **4.6.2 Variables dépendantes secondaires**

Deux variables dépendantes secondaires ont été considérées : i) Intensité de traitement, ii) nombre d'opioïdes différents pendant la période de suivi.

##### *Intensité de traitement*

L'intensité de traitement était la dose moyenne quotidienne, exprimée en équivalents en milligrammes de morphine (EMM) par jour de traitement.

Étant donné que les opioïdes diffèrent en puissance, il convient d'utiliser une unité commune qui est celle de la dose de morphine. Ainsi la dose de chaque produit a été convertie en équivalents en milligrammes de morphine (EMM) afin de pouvoir les comparer sur une base équivalente. Les facteurs de conversion sont listés au Tableau 1. Ces facteurs de conversion

sont issus des *Lignes directrices canadiennes relatives à l'utilisation des opioïdes pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse, édition 2017* ainsi que d'une étude effectuée en Colombie-Britannique (34, 79).

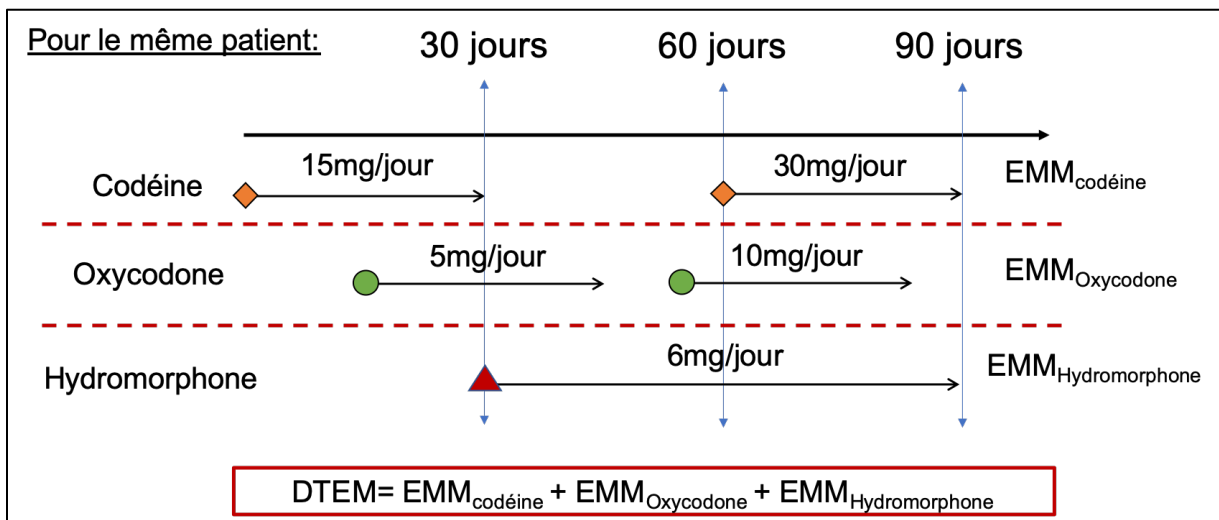
Tableau 1. – Facteur de conversion en équivalent de morphine

Molécule	Équivalence à 30 mg de morphine orale	Pour convertir en équivalent de morphine (multiplier par)
Codéine	200 mg	0,15
Oxycodone	20 mg	1,5
Hydromorphone	6 mg	5
Meperidine	300 mg	0,1
Pentazocine	182 mg	0,165
Butorphanol	4,3 mg	7
Methadone	10 mg	3

La dose totale en équivalent de morphine (DTEM) a été calculée pour chaque patient durant le suivi et divisée par la durée totale d'utilisation (calculée selon les méthodes décrites à la section 4.6.1) pour obtenir une dose moyenne par jour d'utilisation.

La DTEM est utilisée afin de pouvoir comparer, sur une base commune, les différents types d'opioïdes entre eux et a été calculée comme suit : tel qu'illustré à la figure 5, la EMM est calculée pour toute la période de suivi (12 mois) pour chaque type d'opioïde différent en multipliant la dose par un facteur de conversion présenté au Tableau 1.

Figure 5. – Calcul de la dose en équivalent de morphine



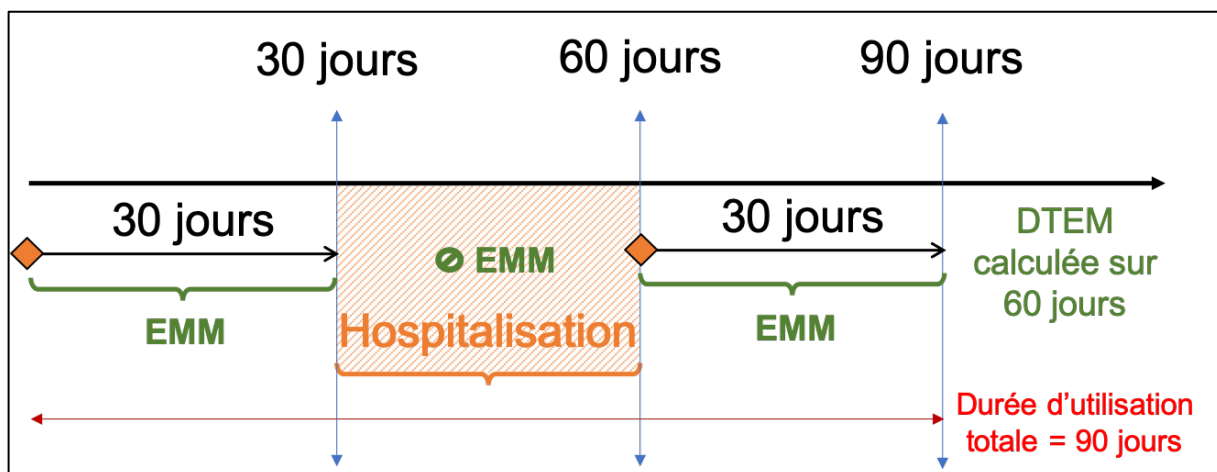
La DTEM est obtenue en additionnant toutes les doses en EMM calculées sur la période de 12 mois pour chaque type d'opioïde différent pris par un même patient. Les périodes d'hospitalisation/institutionnalisation sont exclues du calcul de la DTEM. Les formules pour calculer la dose en EMM sont décrites au Tableau 2. Une formule différente a été utilisée pour le Fentanyl, car celui-ci a un mode de libération transdermique et donc différent des autres opioïdes.

Tableau 2. – Formules des calculs de dose en équivalent en milligramme de morphine

<p><b>Calcul de la dose en EMM quotidienne d’une ordonnance pour un opioïde spécifique :</b></p> $EMM_{journalière} = dose_{(mg)} \times \left( \frac{quantité}{durée_{(j)}} \right) \times facteur\ de\ conversion$
<p><b>Calcul la dose en EMM d’une ordonnance de fentanyl transdermique :</b></p> $EMM\ Fentanyl_{journalière} = \left( \frac{dose_{(mcg/h)} \times [(quantité \times 3 / durée) \times 24]}{1000} \right) \times 100$

La dose en EMM n’a pu être calculée pendant les hospitalisations ou institutionnalisations, étant donné qu’aucune donnée d’utilisation médicamenteuse n’était disponible pendant ces périodes. Le nombre de jours d’hospitalisation/institutionnalisation survenant pendant une période de traitement a été retiré de la durée d’utilisation totale pour le calcul de l’intensité de traitement. Ceci était pour éviter de sous-estimer la dose d’opioïde moyenne utilisée par jour de traitement. Dans l’exemple illustré à la figure 6, la période totale de traitement est de 90 jours pendant laquelle le patient a été hospitalisé 30 jours. La DTEM de ce patient n’a donc été calculée que sur les 60 jours d’ordonnance ayant été délivrés.

Figure 6. – Exemple de calcul de l'intensité de traitement pour un patient hospitalisé



*Nombre d'opioïdes différents pendant la période de suivi*

Le nombre d'opioïdes différents correspond au nombre de codes de DCI différents délivrés pendant le suivi chez un même patient. La variable a été catégorisée en fonction de la distribution des données observée.

#### 4.7 Variables indépendantes

Quatre catégories de variables indépendantes ont été considérées : i) Caractéristiques de l'ordonnance initiale ; ii) spécialité du prescripteur ; iii) caractéristiques du patient ; iv) Mode d'acquisition des opioïdes.



#### 4.7.1 Caractéristiques de l'ordonnance initiale d'opioïde

Les caractéristiques du traitement initial étaient : l'opioïde délivré à la date index, mode d'action, durée de l'ordonnance initiale et la dose initiale.

##### *Opioïde délivré à la date index*

L'opioïde délivré à la date index a été déterminé à partir code DCI enregistré : morphine, codéine, fentanyl, hydromorphone, oxycodone, mépéridine, butorphanol et pentazocine (les codes DCI de chaque opioïde sont présentés à l'annexe 1). Si deux DCI différentes ont été délivrées à la date index, l'exposition était considérée comme une utilisation concomitante d'opioïdes multiples à la date index. Si un autre produit opioïde (autre DCI) fut délivré durant la période initiale, l'exposition était considérée comme une utilisation concomitante pendant la période de traitement initiale. L'utilisation était concomitante lorsqu'il y avait un chevauchement d'au moins un jour entre deux périodes d'ordonnances actives.

##### *Mode d'action de l'opioïde initial*

Le mode d'action de l'opioïde initial était une variable dichotomique correspondant à un opioïde à action immédiate ou prolongée. Les opioïdes à libération prolongée incluaient le fentanyl, tandis que les opioïdes à libération immédiate comprenaient le butorphanol, la mépéridine et la pentazocine. Certains opioïdes, tels que la morphine, la codéine, l'hydromorphone ou l'oxycodone, pouvaient se retrouver dans l'une ou l'autre des catégories en fonction de la formulation du produit qui avait été délivré (voir l'annexe 2 pour la liste des DIN selon le mode d'action). Si plus d'un opioïde a été délivré à la date index, le mode d'action a été considéré comme prolongé si au moins un opioïde à libération prolongée a été délivré.

#### *Durée de la délivrance initiale*

La durée de la délivrance initiale correspondait au nombre de jours de traitement délivrés à la date index (renseignée tel quel dans la banque RAMQ). Si plus d'un opioïde a été délivré, l'opioïde ayant la durée la plus longue fut retenu. La durée de la délivrance initiale a été catégorisée de la façon suivante : <15 jours, 15-29 jours, ≥30 jours.

#### *Dose initiale en équivalent de morphine*

La dose initiale en équivalent de morphine (DIEM) correspondait à la dose quotidienne d'opioïde délivrée à la date index convertie en milligramme en équivalent de morphine (voir section 4.6.2 pour la formule de conversion en EMM). Si plusieurs opioïdes ont été délivrés à la date index, la DIEM correspondait à la somme des doses des opioïdes. Cette variable a été exprimée EMM/jour et catégorisée selon les doses recommandées par les *Lignes directrices canadiennes relatives à l'utilisation des opioïdes pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse, édition 2017* de la façon suivante (34): <30, 30-49, 50-89 et ≥90. À noter, la DIEM a été calculée uniquement à partir de la durée de l'ordonnance initiale tandis que la DTEM (décrites ci-dessus) a été calculée à partir de la durée totale traitement.

#### **4.7.2 Spécialité du médecin prescripteur de l'ordonnance initiale**

La spécialité du médecin prescripteur de l'ordonnance initiale a été définie par le code de prescripteur. Cette variable a été catégorisée en fonction de la distribution observée des données.

### 4.7.3 Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients incluaient caractéristiques sociodémographiques, indications potentielles pour la prise d'opioïdes, antécédents médicaux et comorbidités, facteurs de risque d'abus (troubles psychiatriques, démence, abus de substance et utilisation de psychotropes) et antécédents d'utilisation d'analgésiques, corticostéroïdes et gabapentinoïdes.

#### *Caractéristiques sociodémographiques*

Les caractéristiques sociodémographiques ont été évaluées à la date index et proviennent de la banque de données des bénéficiaires de la RAMQ.

**Âge** : L'âge exact n'est pas fourni par la RAMQ afin de préserver l'anonymat des patients. L'âge était disponible par tranche de cinq ans, soit : 18-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, 80-84, 85+. Pour les analyses, les groupes d'âge ont été recatégorisés selon la distribution observée : 18-44, 45-54, 55-64, 65-74, 75-84,  $\geq 85$ .

**Sexe** : Le sexe du patient, enregistré dans les banques de données des bénéficiaires, a été considéré.

**Lieu de résidence** : Les 18 codes de régions socio-sanitaires fournis par la RAMQ ont été classifiés en trois catégories : rural, urbain et semi-urbain.

**Statut socio-économique** : La catégorie de remboursement (adhérent <65 ans, prestataire de la sécurité du revenu, membre à faible revenu ≥65 ans, membre à revenu intermédiaire ≥65 ans, membre à revenu élevé ≥65 ans) renseignée dans la banque de données des bénéficiaires a été retenue comme indicateur de statut socio-économique.

### *Indications potentielles pour un traitement opioïde*

Les indications pour la prescription d'un médicament ne sont pas renseignées dans la base de données des services pharmaceutiques de la RAMQ. Les codes d'actes médicaux et les codes diagnostics (CIM-9) dans les 12 mois précédant la date index ont donc été utilisés comme proxy d'indications potentielles d'initiation de traitement par opioïdes.

Pour les indications potentielles à l'initiation du traitement, des catégories d'indications mutuellement exclusives ont été créées : 1) condition aiguë telle que chirurgie, accident ou fracture ; 2) diagnostic associé à de la douleur chronique; 3) diagnostic associé à d'autres types de douleur (douleur abdominale, douleur reliée au système digestif, etc.); 4) hospitalisation ou visite à l'urgence sans diagnostic de douleur aiguë ou chronique dans les sept jours précédant la date index; 5) indication potentielle inconnue. L'algorithme suivant a été utilisé pour définir ces catégories mutuellement exclusives :

1. *Chirurgie, accident ou fracture* : Au moins un code de chirurgie ou un code diagnostic correspondant à un accident ou à une fracture pour un soin prodigué en salle d'urgence dans les 30 jours précédant la date index. Le soin en salle d'urgence était nécessaire afin d'éviter des visites de suivi pour des fractures ou accidents survenus dans le passé. Une ordonnance initiale d'opioïdes rédigée par un dentiste a également été incluse dans cette catégorie.
2. *Douleur chronique* : Parmi les patients qui ne rencontraient pas les critères de la catégorie précédente, ceux ayant eu des services médicaux avec codes diagnostics

correspondant à de la douleur chronique dans les 12 mois précédant la date index ont été identifiés. Les diagnostics associés à de la douleur chronique étaient : arthrite, sténose spinale, fibromyalgie, ostéoporose, déformation de la colonne vertébrale, neuropathie, douleur aux membres et douleur au cou.

3. *Autres types de douleur* : Parmi les patients ne rencontrant pas les critères des catégories précédentes, ceux ayant reçu au moins un service médical pendant les 12 mois précédant la date index, dans lequel a été enregistré un code diagnostic pour un autre type de douleur. Ces autres types de douleur incluaient entre autres douleur abdominale, douleur thoracique, abcès, douleur tendineuse, douleur reliée au système digestif.
4. *Hospitalisation ou visite à l'urgence sans diagnostic de douleur aiguë ou chronique*: Certains patients auraient pu avoir reçu des opioïdes pour indications qui n'ont pas été codées sur les facturations. Par conséquent, les patients qui ne satisfaisaient pas les critères des catégories précédentes, mais qui avaient reçu des services à l'hôpital ou en salle d'urgence dans les sept jours précédant la date index ont été identifiés.
5. *Indication potentielle inconnue*: Lorsqu'aucun des critères des catégories précédentes n'était rencontré, on a considéré que le patient n'avait aucune indication potentielle apparente.

Les codes de services médicaux, diagnostics et médicaments correspondant à chaque indication potentielle pour la prescription d'opioïdes sont détaillés à l'Annexe 3.

### *Facteur de risque d'abus*

Les facteurs de risque d'abus ont été déterminés à partir des codes diagnostiques CIM-9 ou d'ordonnance (classe AHFS) renseignés respectivement, dans les banques de données des services médicaux et pharmaceutiques. Étant donné que l'usage chronique est reconnu comme étant un facteur de risque important d'abus, les autres facteurs de risque d'abus ont également été considérés comme prédicteurs potentiels d'utilisation chronique. Dans la littérature, plusieurs facteurs de risque d'abus ont été identifiés (90, 102, 156-158). Ceux pouvant être mesurés à partir des banques de données RAMQ sont décrits ci-dessous.

#### **Troubles psychiatriques**

Les antécédents de troubles psychiatriques ont été évalués à partir des codes diagnostics et médicaments délivrés dans les 12 mois précédant la date index. Les diagnostics psychiatriques étaient les suivants :

- Trouble de l'humeur (CIM-9 296.x ou 311.x, et médicaments antidépresseurs classe AHFS 28.16.04) ;
- Schizophrénie (CIM-9 295 à 298.9) ;
- Troubles anxieux (300.x et benzodiazépine classe AHFS 28.24.08) ;
- Autres troubles psychiatriques (CIM-9 290 à 294.x, 301.x et 308 à 309.x).

#### **Démence**

Les visites médicales avec diagnostics de démence (CIM-9 046.0, 290.x, 294.x, 331.0 – 331.2, 331.5, 331.8, 331.9) ont été identifiées dans les 12 mois précédant la date index.

### **Antécédents d'abus de substances**

Les antécédents d'abus de substances (CIM-9 303 à 305.9) ont été évalués dans les 12 mois précédant la date index.

### **Utilisation de psychotropes**

Les antécédents d'utilisation de psychotropes ont été évalués dans les 12 mois précédant la date index. Les psychotropes ayant été considérés sont les suivants :

- Benzodiazépines (classe AHFS 28:12.08 et 28:24.08) ;
- Antipsychotiques (classe AHFS 28:16.08) ;
- Antidépresseurs (code DCI 00429, 04784, 14781, 03198, 06578, 02522, 47118, 47714, 47061, 45504) ;
- Stimulants (classe AHFS 28:20) ;

### *Utilisation d'analgésiques, de corticostéroïdes et de gabapentinoïdes*

L'utilisation d'analgésiques, de corticostéroïdes et de gabapentinoïdes a été déterminée dans les 12 mois précédant la date index à partir de leurs codes AHFS ou de dénomination commune dans la base de données des services pharmaceutiques de la RAMQ. L'utilisation d'analgésiques, de corticostéroïdes et de gabapentinoïdes a été déterminée pour chaque classe de médicament de la même façon que pour la variable d'utilisation chronique d'opioïdes décrite à la section 4.6.1, sans tenir compte des hospitalisations ou institutionnalisations (cas 3 et 4). Chaque classe de médicament a été catégorisée selon sa durée d'utilisation, soit aucune utilisation, utilisation à court terme (<90 jours) ou utilisation à long terme (≥90jours). Les molécules considérées pour chaque classe sont listées ci-dessous.

- Anti-inflammatoire non stéroïdien (voir annexe 3 pour le détail des codes de dénomination commune pour chaque molécule inclus dans cette variable) ;
- Acétaminophène (code DCI 00039) ;
- Acétaminophène/codéine (code DCI 38496) ;
- Corticostéroïdes (AHFS 68:04) ;
- Gabapentinoïdes (code DCI 46229 et 47571).

#### *État de santé général des patients*

Afin de prendre en considération l'état de santé général du patient, l'index de comorbidité de Charlson (ICC)(159) a été déterminé à partir des codes diagnostics enregistrés dans les facturations de services médicaux reçus dans les 12 mois précédant la date index. Le ICC est un score validé qui fait la synthèse des comorbidités (myocardique, vasculaire, pulmonaire, neurologique, rénal, hépatique, etc.) en les pondérant selon leur probabilité d'entraîner un décès dans les 12 mois suivants. Ce score a permis de considérer différentes comorbidités qui n'ont pas été étudiées de façon individuelle dans l'étude. La méthode de calcul de l'ICC est détaillée à l'annexe 4.

#### **4.7.4 Mode d'acquisition des opioïdes**

Le mode d'acquisition des opioïdes a été déterminé à partir des services médicaux et pharmaceutiques de la base de données de la RAMQ dans les 12 mois suivant la date index. Trois variables ont été déterminées :

- Nombre de spécialités de prescripteur différentes (1 ; 2 ;  $\geq 3$ )
- Nombre de prescripteurs différents (1 ; 2 ; 3 ; 4 ;  $\geq 5$ )



- Nombre de pharmacies dans lesquelles les opioïdes ont été délivrés (1 ; 2 ; 3 ;  $\geq 4$ )

Toutefois, comme les modes d'acquisition des opioïdes sont fortement influencés par le nombre de prescriptions délivrées pour chaque patient (un utilisateur chronique recevra un plus grand nombre d'ordonnance et a donc plus de chance d'avoir plus d'un prescripteur ou pharmacie), les variables décrites ci-dessus n'ont été analysées que de façon descriptive.

## 4.8 Analyses statistiques

### 4.8.1 Analyses descriptives

*Profils d'utilisation d'opioïdes pendant les 12 mois suivant l'initiation du traitement (variables dépendantes)*

Des analyses descriptives univariées et bivariées ont été effectuées pour caractériser les profils d'utilisation d'opioïdes pendant les 12 mois suivant l'initiation. Les profils ont été caractérisés à partir d'analyses bivariées des variables dépendantes principales et secondaires. Les profils incluaient donc la durée totale d'utilisation, l'utilisation chronique/non chronique, l'intensité de traitement, et le nombre de classes différentes d'opioïdes. La moyenne, l'écart-type, la médiane, le minimum et le maximum ont été obtenus pour les variables continues. Des fréquences ont été obtenues pour les variables catégorielles. Par ailleurs, des analyses bivariées ont été effectuées pour comparer les profils de traitement chez les utilisateurs chroniques et non chroniques. Pour chaque variable catégorielle, la différence de proportion entre les groupes d'exposition a été calculée ainsi que l'intervalle de confiance à 95% (IC).

### *Caractéristiques de l'ordonnance initiale et des patients*

Des analyses descriptives ont également été effectuées sur les caractéristiques de l'ordonnance initiale (type d'opioïde, voie d'administration, DIEM, durée de l'ordonnance initiale, utilisation d'opioïdes concomitants et spécialité du médecin prescripteur de l'ordonnance initiale) et des patients (caractéristiques sociodémographiques, indications potentielles pour l'initiation ou la poursuite d'un traitement opioïde, facteurs de risque d'abus, et utilisation d'analgésiques, corticostéroïdes et gabapentinoïdes). Pour chaque variable catégorielle, la différence de proportion entre les groupes d'exposition a été calculée ainsi que l'intervalle de confiance à 95% (IC).

### *Modes d'acquisition des opioïdes*

Des analyses descriptives ont été effectuées afin de comparer les modes d'acquisition des opioïdes (nombre de prescripteurs d'opioïdes différents, nombre de pharmacies délivrant des opioïdes pour un même patient) entre les groupes d'utilisateurs chroniques et non chroniques. Ainsi les fréquences et pourcentages sont présentés pour chacune des variables catégoriques et la différence de proportion entre les groupes d'exposition a été calculée ainsi que l'intervalle de confiance à 95%.

## **4.8.2 Analyses multivariées**

L'association entre chacune des variables indépendantes et l'utilisation chronique (variable dépendante principale) a été évaluée à l'aide d'une analyse de régression logistique multivariée. L'importance de l'association a été mesurée à partir d'un rapport de cotes (« odds ratio ») ainsi que l'intervalle de confiance (IC) à 95%. Dans le modèle multivarié, l'effet de

chaque caractéristique d'intérêt a été ajusté pour la présence de toutes les autres caractéristiques. Toutes les variables ont été incluses dans le modèle multivarié. Une interaction entre l'âge et le sexe a également été incluse afin de comprendre si les contradictions dans la littérature ne seraient pas plutôt dues à une interaction entre ces deux variables.

### **4.8.3 Identification de facteurs prédictifs d'utilisation chronique**

Afin d'identifier les patients à risque de devenir des utilisateurs chroniques d'opioïdes et ce, au moment de l'initiation du traitement, des modèles prédictifs ont été développés à partir des caractéristiques mesurées à la date index et dans les 12 mois précédents. Afin de pouvoir intégrer ces prédicteurs dans la pratique clinique courante, l'objectif était de développer un modèle parcimonieux qui pourrait discriminer de façon adéquate les patients susceptibles de devenir utilisateurs chroniques. La valeur prédictive de plusieurs modèles a donc été investiguée: i) Modèle complet, qui inclut l'ensemble des variables indépendantes décrites à la Section 4.7; ii) Modèle réduit qui inclut les variables les plus contributives à l'aire sous la courbe (AUC) du modèle. Un modèle réduit contenant les variables ayant les ORs les plus importants a été testé. Par la suite, les variables du modèle réduit ont été retirées une par une selon leur degré de contribution à l'AUC du modèle. Le modèle réduit final correspond au modèle ayant un AUC supérieur à 0,70 avec le moins de variables possible.

La fonction d'efficacité du récepteur (Receiver Operating Characteristics curve, ROC) (160) a été utilisée pour évaluer les probabilités prédictives de chacun des modèles évalués. Les aires sous la courbe (AUC) provenant de la courbe ROC de chaque modèle ont été comparées entre elles afin de déterminer le modèle le plus parcimonieux ayant le meilleur potentiel prédictif. Un AUC = 1 correspondant à un modèle prédictif parfait alors qu'un AUC de 0,5 correspond à une prédiction relevant de la chance. Les modèles ayant un AUC  $\geq$  0,70 ont été considérés

comme ayant une bonne valeur prédictive. Le seuil de 0,70 est couramment utilisé dans les études qui visent à développer des modèles prédictifs dans le domaine de la santé (161).

#### **4.8.4 Identification de facteurs prédictifs d'utilisation chronique dans les populations vulnérables**

Des analyses spécifiques de régression logistique et ROC, tel que décrites aux sections 4.8.2 et 4.8.4, ont été effectuées dans deux populations vulnérables, soient : les personnes âgées de  $\geq 65$  ans et les patients ayant des troubles psychiatriques. Les patients psychiatriques ont été identifiés par la présence d'un diagnostic de trouble psychiatrique (voir section 4.7) dans les 12 mois précédant la date index. Les mêmes analyses que celles décrites dans la section 4.8.3 ont été effectuées pour identifier les modèles prédictifs d'utilisation chronique dans chacune des populations vulnérables.

Toutes les analyses ont été effectuées au moyen du logiciel SAS, Version 9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina).

### **4.9 Considérations éthiques**

Ce projet a obtenu l'approbation du comité d'éthique de l'Université de Montréal. Les données incluses dans les banques de données de la RAMQ sont banalisées pour maintenir la confidentialité des patients. Un numéro unique a été attribué par la RAMQ à chaque patient pour permettre de le suivre dans la base de données sans pouvoir l'identifier. Un numéro banalisé a également été attribué aux établissements et aux professionnels de la santé, ce qui empêche l'identification indirecte des patients et de leurs professionnels. Par ailleurs, ce projet

n'impliquait pas de croisement entre les données RAMQ et les données détenues par le Ministère de la Santé. Par conséquent, une approbation de la Commission d'Accès à l'Information (CAI) n'a pas été requise.

## Chapitre 5 – Résultats

Dans ce chapitre du mémoire, les résultats sont rapportés de façon suivante:

*Facteurs prédictifs de l'utilisation chronique d'opioïdes* : Cette section comprend l'article «Predictors of Chronic Opioid Use in Non-Cancer Patients : Practice Implications from a Retrospective Cohort Study» (A. Beliveau, AM. Castilloux, C. Tannenbaum, P. Vincent, C. Soares de Moura, S. Bernatsky, Y. Moride soumis à *The Canadian Medical Association Journal, CMAJ*).

Dans cet article ont été rapportés les résultats sur l'identification des facteurs associés à l'utilisation chronique d'opioïde et ceux sur un modèle prédictif des patients à risque d'évoluer vers une utilisation chronique. Cette section correspond à l'objectif principal du mémoire et répond également aux objectifs spécifiques 1- 3 et, 5.

*Modes d'acquisition d'opioïdes*: Cette section, qui correspond à l'objectif spécifique 4, consiste en une comparaison des modes d'acquisition d'opioïdes chez les utilisateurs chroniques et non chroniques dans les 12 mois suivant la date de début de traitement (date index).

*Facteurs prédictifs de l'utilisation chronique d'opioïdes chez les personnes âgées de 65 ans et plus* : Cette section répond à l'objectif spécifique 6 qui vise à décrire les caractéristiques des

utilisateurs d'opioïdes âgés de 65 ans et plus, ainsi que de déterminer si les facteurs associés et prédictifs diffèrent de ceux de la population adulte tous âges confondus. Cette partie des analyses a fait l'objet d'une affiche présentée à l'*International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management (ICPE, Philadelphie, août 2019)*. (Annexe 6)

*Facteurs prédictifs de l'utilisation chronique d'opioïdes chez les personnes ayant des troubles psychiatriques* : Cette section répond également à l'objectif spécifique 6 qui visait à décrire les caractéristiques des utilisateurs d'opioïdes ayant des antécédents de troubles psychiatriques ainsi que de déterminer si les facteurs associés et prédictifs différaient de ceux de la population adulte tous âges confondus.

## **5.1 Facteurs prédictifs de l'utilisation chronique d'opioïdes**

Cette section comprend l'article intitulé «Predictors of Chronic Opioid Use in Non-Cancer Patients : Practice Implications from a Retrospective Cohort Study» soumis au Canadian Medical Association Journal (CMAJ).

## Predictors of Chronic Opioid Use

### in Non-Cancer Patients : Practice Implications from a Retrospective Cohort Study

Audrey Béliveau, BSc<sup>1</sup>, Anne-Marie Castilloux, MSc<sup>1</sup>, Cara Tannenbaum, MD, MSc<sup>1,2</sup>, Philippe Vincent, BPharm MSc<sup>1,3</sup>, Cristiano Soares de Moura BPharm PhD<sup>4</sup>, Sasha Bernatsky, MD PhD<sup>4</sup>, Yola Moride PhD<sup>1,5</sup>

1. Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

2. Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

3. Department of Pharmacy, Institut universitaire en santé mentale de Montréal (IUSMM), Montreal, Quebec, Canada

4. Division of Clinical Epidemiology, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

5. Rutgers, The State University of New Jersey, New Brunswick, NJ, USA

Corresponding author:

Yola Moride PhD

Professor, Faculty of Pharmacy

Université de Montréal

C.P.6128, succ. Centre-ville

Montreal, QC, H3C 3J7, Canada

Tel : +1.514.343.6111, ext.3011

E-mail : yola.moride@umontreal.ca



Funding statement:

This project was funded by the Drug Safety and Effectiveness Network (DSEN) through the Canadian Institute for Health Research (CIHR)-Grant # DES-149322.

Competing interest:

- Audrey Béliveau has no conflict of interest
- Anne-Marie Castilloux is a consultant for pharmaceutical companies, some of which are opioid manufacturers
- Cara Tannenbaum has no conflict of interest
- Philippe Vincent received educational grants and honoraria from pharmaceutical companies
- Cristiano Soares de Moura has no conflict of interest
- Sasha Bernatsky has no conflict of interest
- Yola Moride is a consultant for pharmaceutical companies, some of which are opioid manufacturers.

## **Abstract**

**Background:** Chronic opioid use contributes to Canada's current opioid epidemic and is linked to overdose and death. We aimed to identify predictors of chronic opioid use, to help inform practice change patterns that might curtail new or chronic use.

**Methods:** Using Quebec administrative claims databases, a cohort study was conducted in non-cancer outpatients age >18 years who initiated an opioid between 01 January 2012 and 31 December 2016. We defined chronic use as >90 consecutive or >120 cumulative days over a 12-month follow-up. Multivariate logistic regression evaluated opioid prescription practices, sociodemographics, medical history, and previous prescription drug use as potential predictors of chronic opioid use. The area under the curve (AUC) of the receiver operating characteristic curve was used to assess the predictive performance of each model.

**Results:** Of 124,664 new opioid users, 4,172 (3.4%) transitioned to chronic use. Chronic users accounted for half the opioids dispensed. Development of chronic use was associated with acetaminophen/codeine baseline use for >90 days (OR=6.18, 95%CI 4.90 – 7.80), long-acting opioids at treatment initiation (OR= 5.93, 95%CI 5.22 – 6.73), initial dispensing duration >30 days (OR=4.24, 95%CI 3.82 – 4.70) and chronic pain conditions (OR=2.41, 95%CI: 2.16 – 2.69). Other associated factors were initial prescription by a general practitioner, women age >75, multiple concomitant opioids, and acetaminophen for >90 days. The strongest predictors of chronic use were initial dispensing >30 days and chronic pain diagnosis (AUC=0.76).

**Interpretation:** We identified factors associated with chronic opioid use that may help plan strategies to curtail harmful opioid use.

## Introduction

Although opioids provide pain relief, well-known harms of prolonged use include addiction, misuse, abuse and accidental overdose, including death (1-5). Over time, Canada has seen a steady rise in opioid users, prescriptions and resulting harms (6), a phenomenon referred to by Health Canada and others as an opioid epidemic (7). A systematic review of interventions and policies on appropriate opioid prescribing reveal that most interventions are effective in decreasing the rate of opioid prescriptions but have limited impact on opioid-related harms (8). A recent US study showed that the amount of opioids prescribed in milligram morphine equivalent (MME) per person decreased between 2010 and 2017 (9). However, the duration of each filled opioid prescription increased steadily over time, reaching an average of 18 days per filled prescription in 2017, with 42% patients receiving >30 days.

Patients exposed to longer durations of opioid use appear to be at higher risk for opioid misuse and other opioid-related harms (10, 11). Strategies to identify and/or prevent unnecessary chronic opioid use, as well as close monitoring of those under chronic therapy may help mitigate adverse effects. Our study aimed to identify associated factors and predict which patients are at risk for transitioning to chronic opioid use in order to inform practice change at the point of care.

## **Methods**

### *Design, Setting and Population*

We conducted a retrospective cohort study of non-cancer adults (age >18 years) initiating an opioid treatment in the outpatient setting. New use was defined as the absence of opioid dispensing in the previous 12 months. Patients entered the cohort at the time of opioid initiation (index date). We studied the opioids covered by the public drug plan of Quebec between 01 January 2012 and 31 December 2016: morphine, codeine, fentanyl, hydromorphone, oxycodone, meperidine, butorphanol and pentazocine. We excluded methadone because of its indication for the treatment of abuse, as well as codeine/acetaminophen because of its availability over-the-counter. Each patient included was followed for 12 months after opioid initiation in order to assess chronic use (up to 31 December 2017). The study was approved by the Ethics Committee of Université de Montréal.

### *Data sources*

We used three linked administrative claims databases (RAMQ): beneficiary, prescription drug claims, and medical services claims. The Quebec public drug plan covers approximately 3.5 million (43% coverage), including seniors (>65 years), welfare recipients, and residents who do not have access to a private drug plan and their dependents. The beneficiary database contains demographics (age group, sex), region (urban, semi-urban, rural), co-pay (as proxy for

socioeconomic status, SES), and coverage periods. The prescription claims database records dispensings of prescribed drugs covered by the public drug plan (excluding in-hospital and over-the-counter medications). Each claim records the date of dispensing, drug and number of units dispensed, dose per unit, prescription duration, prescriber's identification number and specialty. There is no information on indication. The physician claims database records all medical services billed on a fee-for-service in inpatient, outpatient, or emergency room (ER) settings. Each claim includes: service date, type (examination, procedure, etc.), physician's identification number and specialty, location of service, and diagnostic code (ICD-9). The beneficiary, prescription, and physician claims databases can be linked using the patient's anonymized health insurance number.

### *Study sample*

We obtained a random sample of 125,000 new opioid users (maximum allowed by RAMQ) who met additional eligibility criteria: 1) At least 12 months of continuous enrolment in the public drug plan before and after opioid initiation, 2) absence of a physician billing diagnostic code for cancer throughout the study period, 3) absence of previous methadone dispensing. Because the prescription database does not cover inpatient dispensing, we excluded individuals who were hospitalized or institutionalized for >70% follow-up.

## *Analysis*

For each patient, we determined the total duration of opioid use by summing up the number of days with an active prescription within the 12-month follow-up. In the presence of overlap between different opioids, we considered that the treatments were taken concomitantly during the period of overlap. To account for hospitalizations or institutionalizations, we assumed that a patient who had an active prescription before and after discharge remained exposed throughout admission. Conversely, if no opioid was dispensed after discharge, we considered that the opioid was discontinued. We categorized patients into chronic and non-chronic users using the definition most frequently found in the literature (12-16): >90 consecutive days or >120 cumulative days during a 12-month follow-up.

We collected the following information on index opioid dispensing: product, concomitant opioid dispensings, mode of action (short- or long-acting), dispensing duration (<15 days, 15-29 days, >30 days) and, prescriber's specialty. We converted the initial daily dose in MME using published conversion factors (17), and used the following categories: <30, 30-49, 50-89, >90 MME/day. If more than one opioid prescription were filled at index date, the initial daily dose was the sum of MME of each prescription. We estimated opioid dosage intensity by dividing the total MME by total duration of use (MME/day) excluding the number of days of hospitalization, since MME could not be calculated during this period. We also determined the number of different opioid products used during follow-up.

We assessed patient sociodemographics: age group (18-44; 45-54; 55-64; 65-74; 75-84; >85), sex, region (urban, semi-urban, rural), and level of co-pay (≤65 years, welfare recipients, low income >65 years, medium income >65 years, high income >65 years). We determined the general health status through the Charlson Comorbidity Index (CCI), which is based on the diagnoses recorded in physician claims (18) .

Since indication is not recorded in the RAMQ drug claims database, we used ICD-9 codes recorded in physician claims as potential indications and created the following mutually exclusive categories: 1) Medical services for surgical procedures or diagnosis related to accident, fracture or surgery in the 30 days prior to index date or, an initial opioid prescription written by a dentist; 2) Diagnoses associated with chronic pain in the 12 months prior to index date (arthritis, spinal stenosis, fibromyalgia, osteoporosis, deformation of the spine, neuropathy, limb pain, neck pain); 3) Diagnoses of other types of pain in the 12 months prior; 4) Hospitalization within seven days before index date to account for any other in-hospital procedure not billed on a fee-for-service.

We identified claims with diagnoses of known risk factors for opioid abuse such as psychiatric disorder (mood disorder, schizophrenia, anxiety, other), substance abuse, dementia, prior dispensing of benzodiazepines, antipsychotics, antidepressants used in pain (tricyclic, venlafaxine, duloxetine, paroxetine, fluoxetine), non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), acetaminophen, acetaminophen/codeine and gabapentinoids.

To compare the characteristics of chronic and non-chronic opioid users we used mean and standard deviation (SD) for continuous variables, and frequencies for categorical variables. We identified factors associated with chronic opioid use through a multivariate logistic regression analysis, which included an interaction term between age and sex. In order to identify leverage points for the development of targeted interventions at the point of care, we developed a parsimonious predictive model. We used the area under the curve (AUC) of the receiver operating characteristic (ROC) curve to determine the predictive performance of the model (19). An AUC >0.7 was considered to be a good predictive performance (20). We conducted all statistical analysis using SAS version 9.4.

## **Results**

### *Population*

The cohort included 124,664 eligible new users of opioids of whom, 4,172 (3.4%) became chronic users. Chronic users accounted for 51.1% of MMEs dispensed (Table 1). The mean duration of opioid use was 242.7 days for chronic users and the mean treatment intensity 41.5 MME/day. In non-chronic users, mean duration of use was 10.9 days and treatment intensity 36.3 MME/day. The majority of patients were dispensed only one opioid product during follow-up, although 10.1% of chronic users used three or more.



### *Prescription characteristics*

Hydromorphone was the most frequently dispensed at initiation regardless of usage group, with concomitant use of more than one opioid more likely to occur among chronic users (Table 2). At initiation, a long-acting opioid was dispensed to almost one quarter of chronic users compared to 1.3% of non-chronic users, with differences being most important for long-acting transdermal fentanyl. More than one quarter of chronic users filled an initial opioid prescription of >30 days, compared to 2.8% in non-chronic users. A daily dose of >90 MME was also more frequent in chronic versus non-chronic users. General practitioners (GPs) represented the majority of prescribers and wrote initial prescriptions of the longest duration, whereas surgeons and urologists prescribed the highest mean dose at initiation (Table 3).

### *User characteristics*

Compared to non-chronic users, chronic users were older and more likely to be female (Table 4). Hospitalization prior to opioid initiation, psychiatric diagnoses, dementia and substance abuse were more frequent among chronic users. The use of psychotropic drugs (benzodiazepines, antipsychotics, antidepressants), analgesics or gabapentinoids was also notably higher among chronic users. A quarter of chronic and 15.0% of non-chronic users had an unknown potential indication for the opioid dispensed.

### *Predictors of chronic use*

Compared with patients age 18-44 years, men > 85 years (odds ratio, OR=1.90), women aged 75-84 years (OR=1.99) and women age >85 years (OR=2.14) were most likely to become chronic users (Table 5). Patients living in a semi-urban or rural area and those with poorer health status were also more likely to transition to chronic use. Compared with morphine, patients initiating an opioid treatment with hydromorphone or oxycodone were 1.2 times more likely to become chronic users. Conversely, codeine was associated with a lower probability (OR=0.60). Patients having received multiple opioids concomitantly at treatment initiation were twice as likely to become chronic users. Dispensing of a long-acting opioid at treatment initiation, compared to short-acting, was the strongest risk factor for chronic opioid use (OR=6.02) followed by an initial dispensing of >30 days (OR=4.22). Patients prescribed opioids by a specialist, whether a surgeon, gynecologist, emergency physician, urologist or dentist, were less likely to become chronic users than patients prescribed opioids by a GP. Patients with an unknown potential indication were 2.5 times more likely to become chronic users, followed by patients with a diagnosis associated with chronic pain (OR=2.41).

A predictive model that included all covariates was associated with an AUC of 0.87 (Figure 1). An initial dispensing duration > 30 days and a diagnosis associated with chronic pain were the strongest predictors of chronic opioid use. Together, these two variables predicted chronic use with an AUC of 0.76. Although long-acting opioids had the highest OR in the multivariate analysis, this variable did not have the greatest effect on the AUC.

## **Interpretation**

In this non-cancer community-dwelling adult population, 3.4% of opioid initiators became chronic users. Age and sex were found to be associated with chronic use, especially in women aged >75 years, even after controlling for the presence of chronic conditions associated with pain. Factors strongly associated with chronic use were long-acting opioids at initiation, a first filled opioid prescription of >30 days and use of acetaminophen/codeine for >90 days in the preceding 12 months. Scripts written by GPs provided on average a week's duration of opioids and most frequently led to chronic use. Even though the CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain advises against initiating therapy with a long-acting opioid because of a greater risk of overdose (21), 24.0% of chronic users in our study population received a long-acting opioid at index date. Furthermore, of chronic users, 6.3% appeared to initiate treatment with transdermal fentanyl. These results are likely not explained by an under-ascertainment of previous opioid usage as we accounted for recent hospitalizations. A parsimonious model that included an incident prescription >30 days and a diagnosis of chronic pain was associated with an AUC of 0.74, which exceeded the usual threshold of 0.7 for good performance.

Similar estimates of chronic use were obtained in the US (3.3%) (22), Australia (2.6%) (23), Germany (1.3%) (24) and Norway (3.0%) (25). Our estimate was, however, lower than those derived from the National Prescription Drug Utilization Information System (NPDUIS), which ranged between 9.9 to 17.7% across Canadian provinces (26). Differences in the definition of

chronic use likely led to divergent results. In our study, chronic users accounted for 51.1% of MMEs dispensed to the cohort, which is lower than the 87% found in British Columbia for the years 2005-2012 (14) but consistent with those obtained in other studies (27-30). Predictors of chronic opioid use were also found in previous studies, such as conditions associated with chronic pain (27), history of substance abuse, dementia (16), prior use of psychotropic drugs or analgesics (23, 29, 31), hydromorphone or oxycodone at initiation, concomitant opioids and initial daily dose >90MMEs, consistent with a study showing that the risk of chronic use increased with a higher dose of opioids at initiation (30). Patients receiving >90MMEs at index date had mostly initiated opioid with short-acting hydromorphone or oxycodone and were not hospitalized prior the index date. While we were able to identify potential indications for 76.3% of the cohort, there were still 24.1% of chronic and 15.0% of non-chronic users whose indication remained unknown. A recent Ontario study, also conducted using administrative claims data, found a similar 12% proportion of patients with no clear indication (32). Compared with other studies, our study was conducted in the general population as opposed to sub-populations such as patients with traumatic injuries (33), patients with hip arthroscopy (16, 34) or musculoskeletal disorder (35, 36). To our knowledge, the development of a predictive model for chronic use was attempted in only one other study in which long-acting opioid and use of tramadol were the leading predictors (29).

Patients who receive a first opioid fill > 30 days and a chronic pain diagnosis are at risk of preventable overdose, since the strongest predictors of chronic opioids use are easily

identifiable at the point of care. One strategy might be for pharmacists to dispense opioids for shorter periods (e.g., 7-14 days) for the first 1-2 months, in patients with a clear indication. We also found that opioids are often prescribed to patients with multiple comorbidities, which increases the risk of interactions with sedative hypnotics, NSAIDs or gabapentinoids. Pharmacists should suggest alternatives such as topical analgesics and other agents (37), but these formulations are not covered by the Quebec public drug plan. The subgroup of patients with no identified potential indication were more likely to become chronic users and should therefore be examined further.

Our study had several limitations. The RAMQ drug claims database does not record inpatient medication use; it is possible that some opioid exposures were missed. We mitigated this limitation by considering opioid dispensing prior to and after admission to account for continuous use during hospitalization periods. Finally, some opiates identified as predictors of opioid use, such as tramadol (27, 29) were not examined because they were not covered by the public drug plan during the study period.

In conclusion, our findings indicate that patients at risk of becoming chronic opioid users can be identified at the point of care by pharmacists based on an initial opioid dispensing of >30 days and a pre-existing chronic pain diagnosis. This could help inform strategies to help curtail chronic opioid use.

## References

1. Duarte R, Raphael J. The pros and cons of long-term opioid therapy. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2014;28(3):308-10.
2. Ballantyne JC. "Safe and effective when used as directed": the case of chronic use of opioid analgesics. *Journal of Medical Toxicology: Official Journal of the American College of Medical Toxicology.* 2012;8(4):417-23.
3. Burgess HJ, Siddiqui A, Burgess FW. Long-term opioid therapy for chronic pain and the risk of opioid addiction. *R I Med.* 2014;97(10):25-8.
4. Hauser W, Bock F, Engeser P, Tolle T, Willweber-Strumpfe A, Petzke F. Long-term opioid use in non-cancer pain. *Dtsch.* 2014;111(43):732-40.
5. Noble M, Tregear SJ, Treadwell JR, Schoelles K. Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *J Pain Symptom Manage.* 2008;35(2):214-28.
6. Canadian Institute for Health Information. Pan-Canadian Trends in the Prescribing of Opioids and Benzodiazepines, 2012 to 2017. Ottawa, ON: CIHI; 2018.
7. Special Advisory Committee on the Epidemic of Opioid Overdoses. National report: Apparent opioid-related deaths in Canada (January 2016 to June 2017). Web Based Report. Ottawa: Public Health Agency of Canada; June 2019. <https://health-infobase.canada.ca/datalab/national-surveillance-opioid-mortality.html> [cited 2019 July].

8. Moride Y, Castillon G, Lemieux-Uresandi D, Béland S-G, Moura C, Wells G, et al. A systematic review of interventions and programs targeting appropriate prescribing of opioids. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26 (Suppl. 2):3–636.
9. Schieber LZ, Guy GP, Jr., Seth P, Young R, Mattson CL, Mikosz CA, et al. Trends and Patterns of Geographic Variation in Opioid Prescribing Practices by State, United States, 2006-2017. *JAMA Network Open.* 2019;2(3):e190665-e.
10. Brat GA, Agniel D, Beam A, Yorkgitis B, Bicket M, Homer M, et al. Postsurgical prescriptions for opioid naive patients and association with overdose and misuse: retrospective cohort study. *BMJ.* 2018;360:j5790.
11. Edlund MJ, Martin BC, Russo JE, DeVries A, Braden JB, Sullivan MD. The role of opioid prescription in incident opioid abuse and dependence among individuals with chronic noncancer pain: the role of opioid prescription. *Clin J Pain.* 2014;30(7):557-64.
12. Von Korff M, Saunders K, Thomas Ray G, Boudreau D, Campbell C, Merrill J, et al. De facto long-term opioid therapy for noncancer pain. *Clin J Pain.* 2008;24(6):521-7.
13. Calcaterra SL, Yamashita TE, Min SJ, Keniston A, Frank JW, Binswanger IA. Opioid Prescribing at Hospital Discharge Contributes to Chronic Opioid Use. *J Gen Intern Med.* 2016;31(5):478-85.
14. Smolina K, Gladstone EJ, Rutherford K, Morgan SG. Patterns and trends in long-term opioid use for non-cancer pain in British Columbia, 2005-2012. *Can J Public Health.* 2016;107(4-5):e404-e9.

15. Hooten WM, St Sauver JL, McGree ME, Jacobson DJ, Warner DO. Incidence and Risk Factors for Progression From Short-term to Episodic or Long-term Opioid Prescribing: A Population-Based Study. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(7):850-6.
16. Inacio MC, Hansen C, Pratt NL, Graves SE, Roughead EE. Risk factors for persistent and new chronic opioid use in patients undergoing total hip arthroplasty: a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2016;6(4):e010664.
17. Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, Buckley DN, Wang L, Couban RJ, et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. *CMAJ Canadian Medical Association Journal.* 2017;189(18):E659-E66.
18. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
19. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology.* 1982;143(1):29-36.
20. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the Areas under Two or More Correlated Receiver Operating Characteristic Curves: A Nonparametric Approach. *Biometrics.* 1988;44(3):837-45.
21. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States, 2016. *Morbidity & Mortality Weekly Report Recommendations & Reports.* 2016;65(1):1-49.



22. Bertenthal D, Yaffe K, Barnes DE, Byers AL, Gibson CJ, Seal KH. Do postconcussive symptoms from traumatic brain injury in combat veterans predict risk for receiving opioid therapy for chronic pain? *Brain Inj.* 2018;32(10):1188-96.
23. Lalic S, Gisev N, Simon Bell J, Korhonen MJ, Ilomaki J. Predictors of persistent prescription opioid analgesic use among people without cancer in Australia: A retrospective cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27 (Supplement 2):39.
24. Marschall U, L'Hoest H, Radbruch L, Hauser W. Long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain in Germany. *European Journal of Pain.* 2016;20(5):767-76.
25. Fredheim OM, Mahic M, Skurtveit S, Dale O, Romundstad P, Borchgrevink PC. Chronic pain and use of opioids: a population-based pharmacoepidemiological study from the Norwegian prescription database and the Nord-Trøndelag health study. *Pain.* 2014;155(7):1213-21.
26. Système national d'information sur l'utilisation des médicaments prescrits (SNIUMP). L'utilisation d'opioïdes sur ordonnance dans les régimes publics d'assurance médicaments du Canada, de 2006–2007 à 2012–2013. Ottawa, ON: Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés; 2018.
27. Shah A, Hayes CJ, Martin BC. Factors Influencing Long-Term Opioid Use Among Opioid Naive Patients: An Examination of Initial Prescription Characteristics and Pain Etiologies. *J Pain.* 2017;18(11):1374-83.

28. Shah A, Hayes CJ, Martin BC. Characteristics of Initial Prescription Episodes and Likelihood of Long-Term Opioid Use - United States, 2006-2015. *Morbidity and mortality weekly report*. 2017;66(10):265-9.
29. Thornton JD, Dwibedi N, Scott V, Ponte CD, Ziedonis D, Sambamoorthi N, et al. Predictors of Transitioning to Incident Chronic Opioid Therapy Among Working-Age Adults in the United States. *Am Health Drug Benefits*. 2018;11(1):12-21.
30. Deyo RA, Hallvik SE, Hildebran C, Marino M, Dexter E, Irvine JM, et al. Association Between Initial Opioid Prescribing Patterns and Subsequent Long-Term Use Among Opioid-Naive Patients: A Statewide Retrospective Cohort Study. *J Gen Intern Med*. 2017;32(1):21-7.
31. Birke H, Ekholm O, Sjogren P, Kurita GP, Hojsted J. Long-term opioid therapy in Denmark: A disappointing journey. *European Journal of Pain*. 2017;21(9):1516-27.
32. Pasricha SV, Tadrous M, Khuu W, Juurlink DN, Mamdani MM, Paterson JM, et al. Clinical indications associated with opioid initiation for pain management in Ontario, Canada: a population-based cohort study. *Pain*. 2018;159(8):1562-8.
33. Alghnam S, Castillo R. Traumatic injuries and persistent opioid use in the USA: findings from a nationally representative survey. *Inj Prev*. 2017;23(2):87-92.
34. Anciano Granadillo V, Cancienne JM, Gwathmey FW, Werner BC. Perioperative Opioid Analgesics and Hip Arthroscopy: Trends, Risk Factors for Prolonged Use, and Complications. *Arthroscopy*. 2018;34(8):2359-67.

35. Bedson J, Chen Y, Hayward RA, Ashworth J, Walters K, Dunn KM, et al. Trends in long-term opioid prescribing in primary care patients with musculoskeletal conditions: an observational database study. *Pain*. 2016;157(7):1525-31.
36. Chui PW, Bastian LA, DeRycke E, Brandt CA, Becker WC, Goulet JL. Dual Use of Department of Veterans Affairs and Medicare Benefits on High-Risk Opioid Prescriptions in Veterans Aged 65 Years and Older: Insights from the VA Musculoskeletal Disorders Cohort. *Health Serv Res*. 2018;53 Suppl 3:5402-18.
37. Gudín JA, Brennan MJ, Harris ED, Hurwitz PL, Dietze DT, Strader JD. Reduction of opioid use and improvement in chronic pain in opioid-experienced patients after topical analgesic treatment: an exploratory analysis. *Postgrad Med*. 2018;130(1):42-51.

**Table 3: Patterns of opioid use during the 12-month follow-up in chronic and non-chronic users**

	<b>Chronic users N=4 172 (3.4%)</b>	<b>Non-chronic users N=120 492 (96.6%)</b>
<b>Total duration (days)</b>		
Mean (SD)	242.7 (86.6)	10.9 (15.3)
Median	235	5
Min - Max	90 – 365	1 – 119
<b>Treatment intensity (MME/day)</b>		
Mean (SD)	41.5 (57.4)	36.3 (23.2)
Median	29.2	30.0
Min - Max	0.7 – 1 761.2	0.2 – 990.0
<b>Number of different opioids, n (%)</b>		
1	2,412 (57.8)	105,266 (88.4)
2	1,338 (32.1)	12,933 (10.7)
≥3	422 (10.1)	1,060 (0.9)
Min - Max	1 – 5	1 – 5

MME= Milligram Morphine Equivalent

**Table 2: Characteristics of the initial opioid dispensing in chronic and non-chronic opioid users**

	<b>Chronic users N=4,172 n (%)</b>	<b>Non-chronic users N=120,492 n (%)</b>	<b>Difference in Proportion % [95%CI]</b>
<b>Opioid dispensed at index date</b>			
Morphine	1,132 (27.1)	39,051 (32.4)	-5.3 [3.9 – 6.6]
Codeine	347 (8.3)	10,630 (8.8)	-0.5 [0.0 – 1.3]
Hydromorphone	1,507 (36.2)	47,729 (39.6)	-3.6 [2.0 – 5.0]
Oxycodone	797 (19.1)	21,121 (17.5)	+1.6 [0.4 – 2.8]
Butorphanol	1 (0.0)	3 (0.0)	0.0 [0.0 – 0.1]
Fentanyl	264 (6.3)	235 (0.2)	+6.1 [5.4 – 6.9]
Meperidine	33 (0.8)	1,514 (1.3)	-0.5 [0.1 – 0.7]
Pentazocin	1 (0.0)	16 (0.0)	0.0 [0.0 – 0.1]
Concomitant products at index date	90 (2.2)	193 (0.2)	+2.0 [1.6 – 2.5]
Concomitant products during index dispensing	141 (3.4)	1,252 (1.0)	+2.3 [1.8 – 3.0]
<b>Mode of action</b>			
Short-acting	3,169 (76.0)	118,885 (98.7)	-22.7 [21.4 – 24.0]
Long-acting	1,003 (24.0)	1,607 (1.3)	+22.7 [21.4 – 24.0]
<b>Initial dose (MME/day)</b>			
<30	2,299 (55.1)	49,381 (41.0)	+14.1 [12.6 – 15.7]
30-49	1,071 (25.7)	40,304 (33.5)	-7.8 [6.4 – 9.1]
50-89	563 (13.5)	26,526 (22.0)	-8.5 [7.4 – 9.6]
≥90	239 (5.7)	4,281 (3.6)	+2.2 [1.5 – 2.9]
<b>Initial duration (days)</b>			
<15	2,456 (58.9)	112,104 (93.0)	-34.2 [32.7 – 35.7]
15-29	584 (14.0)	5,065 (4.2)	+9.8 [8.8 – 10.9]
≥30	1,132 (27.1)	3,323 (2.8)	+24.4 [23.0 – 25.8]
<b>Prescriber's specialty</b>			
General practitioner	3,567 (85.5)	82,913 (68.8)	+16.7 [15.6 – 17.8]
Surgeon	177 (4.2)	23,742 (19.7)	-15.5 [14.8 – 16.1]
Gynecologist	2 (0.1)	2,014 (1.7)	-1.6 [1.5 – 1.7]
Emergency physician	47 (1.1)	2,927 (2.4)	-1.3 [0.9 – 1.6]
Urologist	6 (0.1)	1,802 (1.5)	-1.4 [1.2 – 1.5]
Dentist	1 (0.0)	1,573 (1.3)	-1.3 [1.2 – 1.4]
Other*	352 (8.4)	4,886 (4.1)	+4.4 [3.6 – 5.3]
Unknown	20 (0.5)	635 (0.5)	0.0 [0.0 – 0.2]

\*Other specialties included: immunologist, pathologist, anesthesiologist, cardiologist, dermatologist, gastroenterologist, hematologist, pneumonologist, internist, physiatrist, neurologist, ophthalmologist, otolaryngologist, psychiatrist, nuclear medicine specialist, nephrologist, endocrinologist, rheumatologist and geriatrician.

**Table 3: Mean dose (MME/day) and duration (days) at index date by prescriber specialty in all users**

	<b>Dose (MME/day) Mean (SD)</b>	<b>Duration (days) Mean (SD)</b>	<b>Prescription <math>\geq</math>30 days at index date (%)</b>
<b>Prescriber specialty</b>			
General practitioner	33.3 (24.2)	6.6 (6.7)	3,675 (82.5)
Surgeon	47.6 (28.0)	5.4 (4.3)	240 (5.4)
Gynecologist	33.7 (17.6)	3.8 (3.2)	11 (0.25)
Emergency physician	38.9 (22.2)	5.0 (3.9)	27 (0.6)
Urologist	42.9 (23.8)	3.9 (3.0)	8 (0.18)
Dentist	38.1 (24.4)	3.8 (2.5)	5 (0.11)
Other*	35.5 (26.1)	8.3 (8.7)	452 (10.2)
Unknown	40.6 (28.8)	6.9 (8.5)	37 (0.83)

\*Other specialties included: immunologist, pathologist, anesthesiologist, cardiologist, dermatologist, gastroenterologist, hematologist, pneumonologist, internist, physiatrist, neurologist, ophthalmologist, otolaryngologist, psychiatrist, nuclear medicine specialist, nephrologist, endocrinologist, rheumatologist and geriatrician.

**Table 4: Characteristics of chronic and non-chronic opioid users**

	<b>Chronic users</b> <b>N=4 172</b> <b>n (%)</b>	<b>Non-chronic users</b> <b>N=120 492</b> <b>n (%)</b>	<b>Difference in</b> <b>proportion</b> <b>% [95%CI]</b>
<b>Age group (years)</b>			
18-44	459 (11.0)	35,000 (29.2)	-18.2 [17.0 – 19.0]
45-54	568 (13.6)	16,688 (13.9)	-0.3 [0.0 – 1.3]
55-64	752 (18.0)	20,681 (17.2)	+0.8 [0.0 – 2.1]
65-74	851 (20.4)	27,085 (22.5)	-2.1 [0.8 – 3.3]
75-84	852 (20.4)	15,077 (12.5)	+7.9 [6.7 – 9.2]
≥85	690 (16.5)	5,961 (5.0)	+11.5 [10.5 – 12.8]
<b>Gender</b>			
Male	1,627 (39.0)	53,517 (44.4)	-5.4 [3.9 – 6.9]
Female	2,545 (61.0)	66,975 (55.6)	+5.4 [3.9 – 6.9]
<b>Region of residence</b>			
Urban	1,275 (30.6)	39,419 (32.7)	-2.2 [0.7 – 3.6]
Semi-urban	1,695 (40.6)	47,768 (39.6)	+1.0 [0.0 – 2.5]
Rural	1,178 (28.2)	32,902 (27.3)	+0.9 [0.0 – 2.3]
Unknown	24 (0.6)	403 (0.3)	+0.2 [0.1 – 0.5]
<b>Socioeconomic status</b>			
Beneficiary of drug program (<65 years)	853 (20.5)	52,374 (43.5)	-23.0 [21.7 – 24.3]
Welfare Recipient	942 (22.6)	20,351 (16.9)	+5.7 [4.4 – 7.0]
Low Income (≥65 years)	261 (6.3)	3,585 (3.0)	+3.3 [2.6 – 4.1]
Medium Income (≥65 years)	1,297 (31.1)	21,159 (17.6)	+13.5 [12.1 – 15.0]
High Income (≥65 years)	819 (19.6)	23,023 (19.1)	+0.5 [0.0 – 1.8]
<b>Charlson Comorbidity index</b>			
0	2,423 (58.1)	89,623 (74.4)	-16.3 [14.8 – 17.8]
1	1,199 (28.7)	23,107 (19.2)	+9.6 [8.2 – 11.0]
≥2	550 (13.2)	7,762 (6.4)	+6.7 [5.7 – 7.8]
<b>Hospitalization before opioid initiation</b>	777 (18.6)	26,543 (22.0)	-3.4 [2.2 – 4.6]
<b>Potential indications for opioid initiation</b>			
Accident, fracture or surgery	497 (11.9)	37,546 (31.2)	-19.3 [18.2 – 20.2]
Diagnosis associated with chronic pain	1,977 (47.4)	28,886 (24.0)	+23.4 [21.9 – 25.0]
Other diagnosis associated with pain	383 (9.2)	17,054 (14.2)	-5.0 [4.0 – 5.8]
Hospital visit for unknown diagnosis	310 (7.4)	18,909 (15.7)	-8.3 [7.4 – 9.1]
Unknown potential indication	1,005 (24.1)	18,097 (15.0)	+9.1 [7.8 – 10.4]

**Risk factors for opioid abuse**

Psychiatric disorder			
Mood disorder	236 (5.7)	3,976 (3.3)	+2.4 [1.7 – 3.1]
Schizophrenia	192 (4.6)	3,116 (2.6)	+2.0 [1.4 – 2.7]
Anxiety disorder	283 (6.8)	3,683 (3.1)	+3.7 [3.0 – 4.5]
Other psychiatric disorder	486 (11.7)	6,127 (5.1)	+6.6 [5.6 – 7.6]
Dementia	292 (7.0)	2,148 (1.8)	+5.2 [4.5 – 6.0]
Substance abuse	113 (2.7)	1,783 (1.5)	+1.2 [0.7 – 1.8]
Psychotropic drug dispensing in 12 months before index date			
Benzodiazepines	1,958 (46.9)	27,495 (22.8)	+24.1 [22.6 – 25.7]
Antipsychotics	774 (18.6)	9,426 (7.8)	+10.7 [9.6 – 12.0]
Antidepressants	988 (23.7)	13,729 (11.4)	+12.3 [11.0 – 13.6]
NSAIDs			
Short-term (<90 days)	943 (22.6)	25,664 (21.3)	+1.3 [0.0 – 2.6]
Long-term (≥90 days)	745 (17.9)	6,835 (5.7)	+12.2 [11.0 – 13.4]
Acetaminophen			
Short-term (<90 days)	550 (13.2)	8,968 (7.4)	+5.7 [4.7 – 6.8]
Long-term (≥90 days)	983 (23.6)	7,191 (6.0)	+17.6 [16.3 – 18.9]
Acetaminophen/codeine combination			
Short-term (<90 days)	452 (10.8)	7,164 (6.0)	+4.9 [4.0 – 5.9]
Long-term (≥90 days)	164 (3.9)	335 (0.3)	+3.7 [3.1 – 4.3]
Gabapentinoid			
Short-term (<90 days)	330 (7.9)	2,990 (2.5)	+5.4 [4.6 – 6.3]
Long-term (≥90 days)	622 (14.9)	4,219 (3.5)	+11.4 [10.4 – 12.5]

---



**Table 5: Multivariate logistic regression of the association between patient and treatment characteristics and chronic opioid use**

<b>Characteristic</b>	<b>Crude Odds Ratio</b>	<b>95% CI</b>	<b>Adjusted Odds Ratio</b>	<b>95% CI</b>
<b>Men</b>				
18-44 years	Reference		Reference	
45-54 years	2.10	(1.78 – 2.47)	1.44	(1.21 – 1.72)
55-64 years	2.25	(1.92 – 2.64)	1.38	(1.16 – 1.64)
65-74 years	1.59	(1.35 – 1.86)	1.12	(0.94 – 1.34)
75-84 years	2.26	(1.88 – 2.71)	1.27	(1.03 – 1.55)
≥ 85 years	4.17	(3.28 – 5.32)	1.90	(1.44 – 2.49)
<b>Women</b>				
18-44 years	Reference		Reference	
45-54 years	1.54	(1.20 – 1.98)	1.12	(0.85 – 1.47)
55-64 years	1.55	(1.22 – 1.97)	1.31	(1.01 – 1.69)
65-74 years	2.26	(1.79 – 2.85)	1.56	(1.21 – 2.00)
75-84 years	3.01	(2.36 – 3.86)	1.99	(1.53 – 2.60)
≥85 years	3.16	(2.36 – 4.24)	2.14	(1.55 – 2.95)
<b>Region of residence</b>				
Urban	Reference		Reference	
Semi-urban	1.10	(1.02 – 1.18)	1.18	(1.08 – 1.28)
Rural	1.11	(1.02 – 1.20)	1.23	(1.13 – 1.35)
<b>Charlson Comorbidity index</b>				
0	Reference		Reference	
1	1.92	(1.79 – 2.06)	1.23	(1.14 – 1.34)
≥2	2.62	(2.38 – 2.87)	1.42	(1.27 – 1.59)
<b>Opioid dispensed at index date</b>				

Morphine	Reference		Reference	
Codeine	1.13	(1.00 – 1.27)	0.60	(0.52 – 0.69)
Hydromorphone	1.09	(1.01 – 1.18)	1.26	(1.15 – 1.37)
Oxycodone	1.30	(1.19 – 1.43)	1.24	(1.12 – 1.38)
Butorphanol	11.50	(1.20 – 110.63)	5.35	(0.47 – 60.99)
Fentanyl	38.75	(32.19 – 46.65)	1.17	(0.93 – 1.48)
Meperidine	0.75	(0.53 – 1.07)	1.20	(0.83 – 1.72)
Pentazocine	2.16	(0.29 – 16.27)	1.28	(0.14 – 11.35)
Concomitant products at index date	16.09	(12.44 – 20.80)	1.34	(0.96 – 1.89)
Concomitant products during index dispensing	3.33	(2.79 – 3.98)	2.10	(1.69 – 2.61)
<b>Mode of action</b>				
Short-acting	Reference		Reference	
Long-acting	23.42	(21.48 – 25.53)	6.02	(5.31 – 6.84)
<b>Initial dose (MME/day)</b>				
<30	Reference		Reference	
30-49	0.57	(0.53 – 0.61)	0.91	(0.83 – 0.99)
50-89	0.46	(0.42 – 0.50)	0.85	(0.76 – 0.95)
≥90	1.20	(1.05 – 1.38)	1.24	(1.04 – 1.47)
<b>Initial dispensing duration (days)</b>				
<15	Reference		Reference	
15-29	5.26	(4.79 – 5.79)	2.22	(1.99 – 2.49)
≥30	15.55	(14.38 – 16.82)	4.22	(3.81 – 4.69)
<b>Prescriber's specialty</b>				
General practitioner	Reference		Reference	
Surgeon	0.17	(0.15 – 0.20)	0.31	(0.27 – 0.37)
Gynecologist	0.02	(0.01 – 0.09)	0.09	(0.02 – 0.36)

Emergency physician	0.37	(0.28 – 0.50)	0.67	(0.50 – 0.91)
Urologist	0.08	(0.04 – 0.17)	0.16	(0.07 – 0.36)
Dentist	0.02	(0.00 – 0.11)	0.06	(0.01 – 0.44)
Other	0.08	(0.04 – 0.17)	1.34	(1.17 – 1.52)
Unknown	0.73	(0.47 – 1.14)	0.77	(0.47 – 1.25)

**Potential indication for opioid initiation**

Accident, fracture or surgery	Reference		Reference	
Diagnosis associated with chronic pain	5.17	(4.68 – 5.71)	2.41	(2.16 – 2.69)
Other diagnosis associated with pain	1.70	(1.48 – 1.94)	1.44	(1.24 – 1.66)
Hospital visit for unknown diagnosis	1.24	(1.07 – 1.43)	1.21	(1.04 – 1.41)
Unknown indication	4.20	(3.76 – 4.68)	2.55	(2.26 – 2.88)

**Psychiatric disorder**

Mood disorder	1.76	(1.54 – 2.01)	1.02	(0.86 – 1.21)
Schizophrenia	1.82	(1.57 – 2.11)	0.93	(0.77 – 1.12)
Anxiety disorder	2.31	(2.04 – 2.62)	1.06	(0.91 – 1.23)
Others	2.46	(2.23 – 2.72)	1.08	(0.92 – 1.26)

**Dementia** 4.15 (3.65 – 4.71) 1.46 (1.20 – 1.79)

**Substance abuse** 1.85 (1.53 – 2.25) 1.50 (1.20 – 1.88)

**Psychotropic drugs**

Benzodiazepines	2.99	(2.81 – 3.18)	1.57	(1.45 – 1.69)
Antipsychotics	2.68	(2.48 – 2.91)	1.69	(1.53 – 1.88)
Antidepressant	2.41	(2.24 – 2.60)	1.37	(1.25 – 1.50)

**AINS**

None	Reference		Reference	
Short-term (<90 days)	1.30	(1.21 – 1.41)	1.23	(1.13 – 1.34)

Long-term ( $\geq 90$ days)	3.86	(3.55 – 4.21)	1.96	(1.77 – 2.18)
-----------------------------	------	---------------	------	---------------

**Acetaminophen**

None	Reference		Reference	
Short-term (<90 days)	2.43	(2.21 – 2.67)	1.32	(1.18 – 1.47)
Long-term ( $\geq 90$ days)	5.41	(5.01 – 5.84)	2.05	(1.86 – 2.25)

**Acetaminophen/codeine combination**

None	Reference		Reference	
Short-term (<90 days)	2.01	(1.81 – 2.22)	1.44	(1.28 – 1.62)
Long-term ( $\geq 90$ days)	15.57	(12.87 – 18.81)	6.30	(4.99 – 7.96)

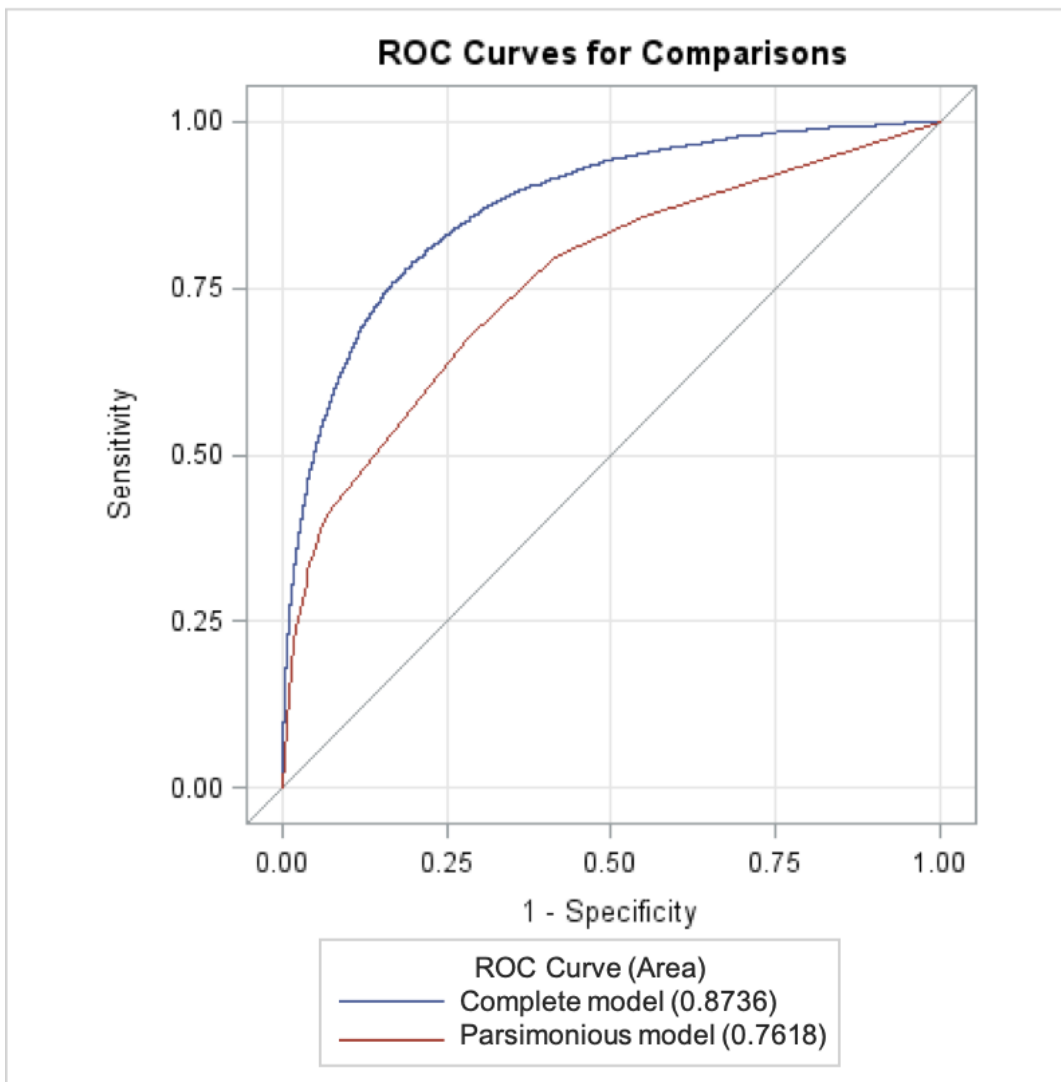
**Gabapentinoid**

None	Reference		Reference	
Short-term (<90 days)	3.88	(3.45 – 4.37)	1.84	(1.61 – 2.12)
Long-term ( $\geq 90$ days)	5.19	(4.74 – 5.68)	2.02	(1.81 – 2.25)

---

Note: Odds ratio are adjusted for all other variables listed in this table.

**Figure 1. Receiver operating characteristic (ROC) curve for the complete and parsimonious models**



*Note: The complete model includes all covariates listed in Table 5 and the parsimonious model includes duration of initial prescription and potential indication for an opioid treatment initiation.*

## 5.2 Modes d'acquisition des opioïdes

Cette section, correspondant à l'objectif spécifique 4, compare les modes d'acquisition des opioïdes chez les utilisateurs chroniques et non chroniques. Ces variables sont présentées que de façon descriptive seulement, afin d'observer si le mode d'acquisition des opioïdes (nombre de prescripteurs et nombre de pharmacies) chez les utilisateurs chroniques diffère de celui chez les non chroniques.

Tableau 4. – Mode d'acquisition des opioïdes pendant les 12 mois de suivi selon le type d'utilisation d'opioïdes.

	<b>Utilisateurs chroniques</b> <b>N=4 172</b> <b>n (%)</b>	<b>Utilisateurs non chroniques</b> <b>N=120 492</b> <b>n (%)</b>	<b>Diff de proportion</b> <b>% [95%IC]</b>
<b>Nombre de prescripteurs d'opioïdes</b>			
1	1 661 (39,8)	95 605 (79,4)	-39,6 [38,0 – 41,0]
2	1 198 (28,7)	18 772 (15,6)	+13,1 [11,8 – 14,5]
3	610 (14,6)	4 414 (3,6)	+11,0 [9,9 – 12,1]
4	358 (8,6)	1 201 (1,0)	+7,6 [6,8 – 8,5]
5+	345 (8,3)	500 (0,4)	+7,9 [7,1 – 8,7]
<b>Nombre de pharmacies délivrant des opioïdes</b>			
1	2 983 (71,5)	111 330 (92,4)	-20,9 [19,5 – 22,3]
2	918 (22,0)	8 335 (6,9)	+15,1 [13,9 – 16,4]
3+	271 (6,6)	827 (0,7)	+5,9 [3,5 – 4,9]

Dans le Tableau 3 sont rapportés le nombre de prescripteurs d'opioïdes ainsi que le nombre de pharmacies ayant délivré des opioïdes à un même patient. On constate que les utilisateurs chroniques avaient davantage de prescripteurs et de pharmacies que les utilisateurs non chroniques. Alors que plus des trois quarts des utilisateurs non chroniques n'avaient qu'un seul

prescripteur, plus de la moitié des utilisateurs chroniques avaient au moins deux prescripteurs au cours des 12 mois de suivi. Concernant les pharmacies, on observe que la majorité des utilisateurs non chroniques ont reçu leur ordonnance d'opioïde dans une seule pharmacie (92,4%) contre un peu moins des trois quarts des utilisateurs chroniques. Un peu moins du quart des utilisateurs chroniques ont reçu une ordonnance d'opioïdes de deux pharmacies différentes (22,0%) et 6,6% des utilisateurs chroniques ont reçu des ordonnances d'opioïdes de trois pharmacies ou plus. Ce pourcentage n'atteignait que 0,7 % chez les utilisateurs non chroniques.

### **5.3 Facteurs prédictifs de l'utilisation chronique d'opioïdes chez les personnes âgées de 65 ans et plus**

Cette section correspond à l'objectif spécifique 6 du mémoire visant à développer un modèle prédictif de l'utilisation chronique dans une population vulnérable. Cette section présente le profil d'utilisation d'opioïdes, les caractéristiques du traitement opioïde initial, les caractéristiques des utilisateurs d'opioïdes ainsi que les modes d'acquisition des opioïdes dans une population de patients âgés de 65 ans et plus. Sont également présentés un modèle multivarié servant à identifier les facteurs associés à l'utilisation chronique ainsi qu'un modèle prédictif de l'utilisation chronique d'opioïdes spécifique à cette population.

#### **5.3.1 Profil d'utilisation d'opioïdes**

Dans la cohorte, il y avait 50 516 nouveaux utilisateurs d'opioïdes âgés de 65 ans et plus, dont 2 393 (4,7%) qui sont devenus utilisateurs chroniques. La proportion d'utilisateurs chroniques, même si supérieure à celle observée dans l'ensemble de la cohorte (3,3%), demeure faible.

Cependant, les utilisateurs chroniques sont responsables de 50,6% des EMM délivrés aux personnes âgées et 21,5% des EMM délivrés à la cohorte complète, tous âges confondus. Tel que décrit au Tableau 4, la durée moyenne d'utilisation d'opioïdes était de 243,6 jours chez les utilisateurs chroniques et l'intensité de traitement moyen était de 31,1 EMM/jour. Alors que la durée de traitement est semblable aux utilisateurs chroniques de la population générale, les utilisateurs chroniques âgés de 65 ans et plus ont la plus petite intensité de traitement de toute l'étude (41,5 EMM/jour chez les chroniques et 36,3 EMM/jour chez les non chroniques de la population générale). Chez les utilisateurs non chroniques, la durée moyenne d'utilisation d'opioïdes était de 13,4 jours avec une intensité de traitement moyenne de 33,2 EMM/jour. La majorité des utilisateurs non chroniques (88,0%) avait reçu un seul produit pendant le suivi alors que chez les utilisateurs chroniques, un peu moins de la moitié ont reçu deux opioïdes ou plus, ce qui correspond à ce que l'on retrouve dans la population générale.

Tableau 5. – Profil d'utilisation d'opioïdes 12 mois suivant la date index chez les utilisateurs chroniques et non chroniques âgés de 65 ans et plus.

	<b>Utilisateurs chroniques N=2 393 (4,7%)</b>	<b>Utilisateurs non chroniques N=48 123 (95,3%)</b>
<b>Durée totale (jours)</b>		
Moyenne (ET)	243,6 (87,9)	13,4 (17,7)
Médiane	236	7
Min - Max	90 – 365	1 – 119
<b>Intensité de traitement (EMM/jour)</b>		
Moyenne (ET)	31,1 (29,1)	33,2 (21,4)
Médiane	24,3	30,0
Min - Max	1,0 – 365,5	0,2 – 400,0
<b>Nombre d'opioïdes différents, n (%)</b>		
1	1 401 (58,6)	42 351 (88,0)
2	764 (31,9)	5 335 (11,1)
3+	228 (9,5)	437 (0,9)
Min – Max	1 – 5	1 – 4



### 5.3.2 Caractéristiques du traitement opioïde initial

Dans le Tableau 5 sont décrites les caractéristiques du traitement opioïde initial chez les utilisateurs chroniques et non chroniques. L'hydromorphone est l'opioïde ayant le plus fréquemment été délivré à la date index pour les deux groupes d'utilisateurs (33,3% et 38,5%, respectivement), suivi de la morphine (30,0% et 33,3%). Les utilisateurs chroniques étaient plus susceptibles de recevoir plus d'un produit à la date index (2,7% contre 0,2% chez les utilisateurs non chroniques) ainsi que d'utiliser un opioïde de façon concomitante à l'ordonnance index (3,3% vs 1,0%). Lors de la délivrance initiale, 24,0% des utilisateurs chroniques avaient reçu un opioïde à libération prolongée comparativement à 1,9% des utilisateurs non chroniques. De la même façon, 8,2% des utilisateurs chroniques avaient débuté leur traitement opioïde par du fentanyl transdermique contre seulement 0,3% des utilisateurs non chroniques. Près des deux tiers des utilisateurs chroniques ont débuté leur traitement par une dose inférieure à 30 EMM/jour (62,3%) alors que les utilisateurs non chroniques étaient plus susceptibles de recevoir des doses entre 30-49 EMM/jour au moment de l'initiation (32,8% contre 24,3%). Alors que pour la majorité des patients la durée de l'ordonnance initiale était inférieure à 15 jours, la durée était de 30 jours ou plus pour 25,1% des utilisateurs chroniques contre 4,1% des non chroniques. Les médecins généralistes et les chirurgiens étaient les spécialités ayant le plus souvent prescrit l'ordonnance d'opioïde initiale, indépendamment du groupe d'utilisation.

Tableau 6. – Caractéristiques de l'ordonnance initiale chez les utilisateurs chroniques et non chroniques âgés de 65 ans et plus.

	<b>Utilisateurs chroniques N= 2 393 n (%)</b>	<b>Utilisateurs non chroniques N= 48 123 n (%)</b>	<b>Diff de proportion % [IC 95%]</b>
<b>Opioïde délivré à la date index</b>			
Morphine	718 (30,0)	16 040 (33,3)	-3,3 [1,4 – 5,2]
Codéine	187 (7,8)	4 413 (9,2)	-1,4 [0,2 – 2,4]
Hydromorphone	797 (33,3)	18 532 (38,5)	-5,2 [3,2 – 7,1]
Oxycodone	420 (17,6)	8 359 (17,4)	+0,2 [0,0 – 1,2]
Butorphanol	1 (0,0)	1 (0,0)	0,0 [0,0 – 0,2]
Fentanyl	195 (8,2)	162 (0,3)	+7,8 [6,8 – 9,0]
Mépéridine	11 (0,5)	499 (1,0)	-0,5 [0,2 – 0,8]
Pentazocine	0 (0,0)	11 (0,0)	0,0 [0,0 – 0,1]
>1 produits à la date index	64 (2,7)	106 (0,2)	+2,5 [1,9 – 3,2]
Utilisation concomitante à la délivrance initiale	80 (3,3)	493 (1,0)	+2,3 [1,7 – 3,1]
<b>Mode d'action</b>			
Libération immédiate	1 819 (76,0)	47 229 (98,1)	-22,1 [20,5 – 23,9]
Libération prolongée	574 (24,0)	894 (1,9)	+22,1 [20,5 – 23,9]
<b>Dose initiale (EMM/jour)</b>			
<30	1 490 (62,3)	22 271 (46,3)	+16,0 [14,0 – 18,0]
30-49	581 (24,3)	15 760 (32,8)	-8,5 [6,7 – 10,2]
50-89	246 (10,3)	8 734 (18,2)	-7,9 [6,5 – 9,1]
≥90	76 (3,2)	1 358 (2,8)	+0,4 [0,0 – 1,2]
<b>Durée initiale (jours)</b>			
<15	1 429 (59,7)	43 360 (90,1)	-30,4 [28,4 – 32,4]
15-29	364 (15,2)	2 802 (5,8)	+9,4 [8,0 – 10,9]
≥30	600 (25,1)	1 961 (4,1)	+21,0 [19,3 – 22,8]
<b>Spécialité du prescripteur</b>			
Généraliste	2 101 (87,8)	33 727 (70,1)	+17,7 [16,3 – 19,0]
Chirurgien	81 (3,4)	9 852 (20,5)	-17,1 [16,2 – 17,8]
Gériatre	17 (0,7)	103 (0,2)	+0,5 [0,2 – 0,9]
Urgentologue	23 (1,0)	972 (2,0)	-1,0 [0,6 – 1,4]
Urologiste	2 (0,1)	739 (1,5)	-1,5 [1,2 – 1,6]
Dentiste	0 (0,0)	248 (0,5)	-0,5 [0,3 – 0,6]
Autre*	160 (6,7)	2 266 (4,7)	+2,0 [1,0 – 3,1]

Inconnue	9 (0,4)	216 (0,5)	-0,1 [0,0 – 0,2]
----------	---------	-----------	------------------

\*Autres spécialités incluent: immunologiste, pathologiste, anesthésiste, cardiologue, dermatologue, gastro-entérologue, hématologue, pneumologue, interniste, physiatre, neurologue, ophtalmologiste, oto-rhino-laryngologiste, psychiatre, spécialiste en médecine nucléaire, néphrologue, endocrinologue, endocrinologue, rhumatologue et gynécologue.

Dans le Tableau 6 sont rapportées la dose et la durée moyenne de la prescription initiale d’opioïde par type de prescripteur. On observe que les ordonnances d’opioïdes prescrites par des chirurgiens avaient une dose moyenne plus élevée (45,7 EMM/jour) que les ordonnances prescrites par les autres spécialités. Pour ce qui est de la durée de l’ordonnance initiale, les gériatres étaient les prescripteurs associés à une durée initiale moyenne la plus élevée (10,7 jours), suivis des autres spécialités (8,7 jours) et les médecins de spécialité inconnue (8,4 jours). Néanmoins, les médecins généralistes ont contribué à 83,7% des ordonnances d’opioïdes de 30 jours et plus délivrées aux patients  $\geq$  65 ans.

Tableau 7. – Dose moyenne (EMM/jour) et durée (jours) de l’ordonnance index par spécialité du prescripteur dans la sous-population de personnes âgées de 65 ans et plus

<b>Spécialité du prescripteur</b>	<b>Dose (EMM/jour) Moyenne (ET)</b>	<b>Durée (jours) Moyenne (ET)</b>	<b>Ordonnance index <math>\geq</math>30 jours (%)</b>
Généraliste	30,0 (21,4)	7,7 (7,6)	2 143 (83,7)
Chirurgien	45,7 (26,3)	5,7 (4,8)	126 (4,9)
Gérialtre	19,8 (14,2)	10,7 (8,7)	13 (0,5)
Urgentologue	33,9 (20,1)	5,6 (4,8)	15 (0,6)
Urologue	41,4 (24,1)	3,8 (2,7)	2 (0,1)
Dentiste	31,9 (19,7)	3,5 (2,4)	1 (0,0)
Autre*	31,5 (21,4)	8,7 (8,9)	242 (9,5)
Inconnue	39,6 (33,0)	8,4 (9,5)	19 (0,7)

\*Autres spécialités incluent: immunologiste, pathologiste, anesthésiste, cardiologue, dermatologue, gastro-entérologue, hématologue, pneumologue, interniste, physiatre, neurologue, ophtalmologiste, oto-rhino-laryngologiste, psychiatre, spécialiste en médecine nucléaire, néphrologue, endocrinologue, endocrinologue, rhumatologue et gynécologue.

### 5.3.3 Caractéristiques des utilisateurs chroniques et non chroniques

Dans le Tableau 7 sont présentées les caractéristiques des utilisateurs chroniques et non chroniques de 65 ans et plus. Comparativement aux utilisateurs non chroniques, une plus grande proportion d'utilisateurs chroniques avait 85 ans et plus (28,8% contre 12,4 %) et les femmes représentaient près des trois quarts des utilisateurs chroniques (73,2%). Les procédures ou diagnostics reliés à un accident, fracture ou chirurgie étaient plus fréquents chez les utilisateurs non chroniques (30,9% contre 11,3% chez les chroniques), alors que les utilisateurs chroniques avaient plus fréquemment des diagnostics associés à la douleur chronique (50,9% contre 31,8%). Les utilisateurs chroniques étaient plus susceptibles d'avoir un antécédent de trouble psychiatrique tous types confondus que les utilisateurs non chroniques et avaient reçu plus fréquemment un diagnostic de démence avant la date index (11,7% contre 4,0% chez les utilisateurs non chroniques). Les antécédents d'abus de substances étaient, en revanche, similaires dans les deux groupes. Plus de la moitié des utilisateurs chroniques avaient reçu des benzodiazépines avant la date index (51,4%) alors que chez les utilisateurs non chroniques, ce pourcentage s'élevait à 31,6%. L'utilisation d'antipsychotiques et d'antidépresseurs avant la date index étaient aussi plus fréquente chez les utilisateurs chroniques que chez les non chroniques. Enfin, un antécédent d'utilisation d'analgésiques de tout type (corticostéroïdes, AINS, acétaminophène, acétaminophène/codéine et gabapentinoïdes) était plus fréquent chez les utilisateurs chroniques que chez les utilisateurs non chroniques, notamment pour l'utilisation d'acétaminophène pour 90 jours et plus (30,8% et 10,6%, respectivement).

Tableau 8. – Caractéristiques des utilisateurs chroniques et non chroniques âgés de 65 ans et plus dans les 12 mois précédant la date index.

	<b>Utilisateurs chroniques</b> N= 2 393 n (%)	<b>Utilisateurs non chroniques</b> N= 48 123 n (%)	<b>Diff de proportion</b> % [IC 95%]
<b>Groupe d'âge (années)</b>			
65-74	851 (35,6)	27 085 (56,3)	-20,7 [18,7 – 22,7]
75-84	852 (35,6)	15 077 (31,3)	+4,3 [2,3 – 6,2]
85+	690 (28,8)	5 961 (12,4)	+16,5 [14,6 – 18,3]
<b>Genre</b>			
Homme	641 (26,8)	18 943 (39,4)	-12,6 [10,7 – 14,4]
Femme	1 752 (73,2)	29 180 (60,6)	+12,6 [10,7 – 14,4]
<b>Région</b>			
Urbain	774 (32,3)	15 281 (31,8)	+0,6 [0,0 – 2,5]
Semi-urbain	936 (39,1)	18 986 (39,5)	-0,3 [0,0 – 2,3]
Rurale	674 (28,2)	13 779 (28,6)	-0,5 [0,0 – 2,3]
Inconnue	9 (0,4)	77 (0,2)	+0,2 [0,0 – 0,6]
<b>Statut socio-économique</b>			
Revenu élevé (65+ ans)	819 (34,2)	23 023 (47,8)	-13,6 [11,6 – 15,5]
Revenu moyen (65+ ans)	1 297 (54,2)	21 159 (44,0)	+10,2 [8,2 – 12,3]
Faible revenu (65+ ans)	264 (11,0)	3 688 (7,7)	+3,3 [2,3 – 4,8]
Prestataire de l'aide sociale	13 (0,5)	253 (0,5)	0,0 [0,0 – 0,4]
<b>Index de comorbidité de Charlson</b>			
0	1 194 (49,9)	29 707 (61,7)	-11,8 [9,8 – 13,9]
1	807 (33,7)	13 068 (27,2)	+6,6 [4,7 – 8,5]
2+	392 (16,4)	5 348 (11,1)	+5,3 [3,8 – 6,8]
<b>Indications potentielles à l'initiation d'un opioïde</b>			
Accident, fracture ou chirurgie	270 (11,3)	14 857 (30,9)	-19,6 [18,2 – 20,9]
Diagnostic associé à la douleur chronique	1 218 (50,9)	15 277 (31,8)	+19,1 [17,1 – 21,2]
Autre diagnostic associé à la douleur	208 (8,7)	5 541 (11,5)	-2,8 [1,6 – 3,9]
Visite à l'hôpital pour un diagnostic inconnu	167 (7,0)	6 046 (12,6)	-5,6 [4,5 – 6,6]
Indication inconnue	530 (22,2)	6 402 (13,3)	+8,8 [7,2 – 10,6]
<b>Facteur de risque d'abus des opioïdes</b>			

<b>Trouble psychiatrique</b>			
Trouble de l'humeur	73 (3,1)	950 (2,0)	+1,1 [0,5 – 1,9]
Schizophrénie	100 (4,2)	886 (1,8)	+2,3 [1,6 – 3,2]
Trouble d'anxiété	147 (6,1)	1 553 (3,2)	+2,9 [2,0 – 4,0]
Autre trouble psychiatrique	312 (13,0)	2 649 (5,5)	+7,5 [6,2 – 9,0]
Démence	281 (11,7)	1 941 (4,0)	+7,7 [6,5 – 9,1]
Abus de substances	14 (0,6)	192 (0,4)	+0,2 [0,0 – 0,6]
<b>Utilisation de psychotropes</b>			
Benzodiazépines	1 229 (51,4)	15 214 (31,6)	+19,7 [17,7 – 21,8]
Antipsychotiques	353 (14,8)	2 749 (5,7)	+9,0 [7,6 – 10,5]
Antidépresseurs	456 (19,1)	5 286 (11,0)	+8,1 [6,5 – 9,7]
Stimulants	8 (0,3)	80 (0,2)	+0,1 [0,0 – 0,5]
<b>Corticostéroïde</b>			
Court terme (<90 jours)	452 (18,9)	7 030 (14,6)	+4,3 [2,7 – 5,9]
Long terme (≥90 jours)	225 (9,4)	2 418 (5,0)	+4,4 [3,3 – 5,6]
<b>AINS</b>			
Court terme (<90 jours)	435 (18,2)	8 178 (17,0)	+1,2 [0,0 – 2,8]
Long terme (≥90 jours)	373 (15,6)	3 559 (7,4)	+8,2 [6,7 – 9,7]
<b>Acétaminophène</b>			
Court terme (<90 jours)	345 (14,4)	5 056 (10,5)	+3,9 [2,5 – 5,4]
Long terme (≥90 jours)	738 (30,8)	5 076 (10,6)	+20,2 [18,5 – 22,2]
<b>Combinaison d'acétaminophène/codéine</b>			
Court terme (<90 jours)	218 (9,1)	2 335 (4,9)	+4,3 [3,2 – 5,5]
Long terme (≥90 jours)	77 (3,2)	169 (0,4)	+2,8 [2,2 – 3,7]
<b>Gabapentinoïde</b>			
Court terme (<90 jours)	179 (7,5)	1 615 (3,4)	+4,1 [3,1 – 5,3]
Long terme (≥90 jours)	336 (14,0)	2 427 (5,0)	+9,0 [7,7 – 10,5]

### 5.3.4 Mode d'acquisition des opioïdes

Au Tableau 8 sont comparés les modes d'acquisition des opioïdes chez les utilisateurs chroniques et non chroniques de 65 ans et plus. En général, les utilisateurs chroniques ont reçu des ordonnances d'opioïdes d'un plus grand nombre de prescripteurs et de pharmacies. Alors que plus des trois quarts (78,1%) des utilisateurs non chroniques n'ont eu qu'un seul prescripteur, un peu plus des deux tiers des utilisateurs non chroniques ont eu un (39,1%) ou deux (30,7%) prescripteurs. Alors que la majorité des patients des deux groupes ont reçu leur ordonnance dans une seule pharmacie, 21,4% des utilisateurs chroniques l'ont reçu de deux pharmacies différentes (contre 6,0% chez les non chroniques).

Tableau 9. – Mode d'acquisition des opioïdes chez les utilisateurs chroniques et non chroniques âgés de 65 ans et plus pendant les 12 mois de suivi.

	<b>Utilisateurs chroniques N= 2 393 n (%)</b>	<b>Utilisateurs non chroniques N= 48 123 n (%)</b>	<b>Diff de proportion % [IC 95%]</b>
<b>Nombre de prescripteurs d'opioïdes</b>			
1	936 (39,1)	37 586 (78,1)	-39,0 [37,0 – 41,0]
2	734 (30,7)	8 023 (16,7)	+14,0 [12,2 – 15,9]
3	369 (15,4)	1 876 (3,9)	+11,5 [10,1 – 13,0]
4	202 (8,4)	472 (1,0)	+7,5 [6,4 – 8,7]
5+	152 (6,4)	166 (0,3)	+6,0 [5,1 – 7,1]
<b>Nombre de pharmacies délivrant des opioïdes</b>			
1	1 787 (74,7)	45 025 (93,6)	-18,9 [17,1 – 20,7]
2	513 (21,4)	2 907 (6,0)	+15,4 [13,8 – 17,1]
3+	93 (3,9)	191 (0,4)	+3,5 [2,8 – 4,3]

### 5.3.5 Facteurs associés à l'utilisation chronique d'opioïdes

Le Tableau 9 présente les résultats de l'analyse de régression logistique multivariée dans la population de personnes âgées de 65 ans et plus. Comparativement aux hommes âgés de 65-74 ans, ceux de 85 ans et plus avaient 1,6 fois plus de chance devenir utilisateurs chroniques (OR=1,59; IC 95% : 1,23 – 2,07). Chez les femmes, l'association entre l'âge et l'utilisation chronique n'était pas significative. Les patients vivant en milieu rural étaient plus susceptibles de devenir utilisateurs chroniques que les patients vivant en milieu urbain (OR=1,17; IC 95% : 1,04 – 1,32). Les patients ayant un revenu moyen étaient plus à risque d'utilisation chronique que les patients à revenu élevé (OR=1,25; IC 95% : 1,13 – 1,39).

Les patients ayant initié leur traitement opioïde par du fentanyl (OR=1,41; IC 95% : 1,06 – 1,88) et de l'hydromorphone (OR=1,21; IC 95% : 1,08 – 1,36) étaient plus à risque d'utilisation chronique comparés à ceux ayant initié le traitement avec de la morphine. En revanche, la codéine était associée à un risque moins élevé (OR=0,56; IC 95% : 0,46 – 0,67). L'utilisation concomitante de plusieurs opioïdes à la date index était associée à un risque deux fois plus élevé d'utilisation chronique (OR=2,11; IC 95% : 1,58 – 2,80). De recevoir un opioïde à libération prolongée à l'initiation du traitement était associé à la probabilité la plus élevée d'utilisation chronique : OR=5,75; IC 95% : 4,85 – 6,81. Alors que la dose initiale ne semblait pas avoir d'impact sur le risque d'utilisation chronique, la durée de l'ordonnance initiale était associée à un risque important. Par rapport aux patients ayant reçu une ordonnance initiale de moins de 15 jours, ceux ayant reçu une ordonnance d'une durée de 15 à 29 jours avaient 1,8 fois plus de risque de devenir utilisateurs chroniques (OR=1,84 ; IC 95% : 1,59 – 2,13). Ce risque augmentait de trois fois chez les patients ayant reçu une ordonnance initiale de 30 jours ou plus (OR=3,03; IC 95% : 2,64 – 3,47). Les patients ayant reçu une ordonnance écrite par un médecin spécialiste étaient moins à risque d'utilisation chronique que ceux ayant reçu une ordonnance initiale d'un médecin généraliste.



Comparativement aux patients ayant subi une procédure médicale pour un accident une fracture ou une chirurgie, les patients ayant visité l'hôpital pour une indication inconnue dans les 7 jours précédant la date index avaient un risque 1,4 fois plus élevé d'utilisation chronique (OR=1,38; IC 95% : 1,12 – 1,70) et ce risque augmentait à 1,6 fois chez les patients ayant reçu un diagnostic associé à de la douleur (OR=1,63; IC 95% : 1,34 – 1,98). De la même façon, les patients ayant reçu un diagnostic associé à la douleur chronique avaient un risque d'utilisation chronique 2,5 fois plus élevé que ceux ayant subi un accident, fracture ou chirurgie. Cependant, le risque le plus élevé a été observé chez les patients ayant une indication inconnue : OR=2,68; IC 95% : 2,27 – 3,17. Alors qu'un antécédent de trouble psychiatrique ou d'abus de substance ne semblait pas associé à un risque d'utilisation chronique, les patients ayant des antécédents de démence étaient plus susceptibles de devenir utilisateurs chroniques que ceux sans antécédents (OR=1,72; IC 95% : 1,33 – 2,24). Hormis les stimulants, l'utilisation antérieure de psychotropes était associée à l'utilisation chronique d'opioïdes. Parmi les psychotropes, les antipsychotiques avaient l'effet le plus important (OR=1,67; IC 95% : 1,44 – 1,94), suivi des benzodiazépines (OR=1,47; IC 95% : 1,33 – 1,62) et des antidépresseurs (OR=1,30; IC 95% : 1,15 – 1,47).

L'utilisation de tout type d'analgésiques avant la date index était associée à l'utilisation chronique, le risque augmentant avec la durée d'utilisation de l'analgésique. La combinaison acétaminophène/codéine avant l'initiation du traitement présentait la plus forte association avec l'utilisation chronique d'opioïdes passant d'une augmentation de 1,5 chez les patients en ayant fait usage pour moins de 90 jours (OR=1,48; IC 95% : 1,26 – 1,75) à 6,8 chez ceux les ayant utilisés pour 90 jours ou plus (OR=6,79; IC 95% : 4,89 – 9,44) comparé aux patients n'en ayant jamais reçu dans l'année précédente. L'acétaminophène était l'analgésique au second rang, augmentant le risque d'utilisation chronique de 1,2 (OR=1,21; IC 95% : 1,06 – 1,39) chez les patients ayant utilisé à court terme à 2,1 (OR=2,10; IC 95% : 1,87 – 2,35) chez les patients ayant utilisé cet analgésique à long terme. Pour une utilisation à long terme de 90 jours ou

plus, les AINS présentaient un OR de 1,81 (IC 95% : 1,57 – 2,08), les gabapentinoïdes un OR=1,76 (IC 95% : 1,53 – 2,03) et les corticostéroïdes un OR=1,32 (IC 95% :1,12 – 1,56).

Tableau 10. – Régression logistique multivariée de l'association entre les caractéristiques du patient et du traitement et l'utilisation chronique d'opioïdes chez les personnes âgées de 65 ans et plus

<b>Caractéristiques</b>	<b>Odds ratio brut</b>	<b>Intervalle de confiance à 95%</b>	<b>Odds ratio ajusté</b>	<b>Intervalle de confiance à 95%</b>
<b>Homme</b>				
65-74 ans	Référence		Référence	
75-84 ans	1,43	(1,20 – 1,70)	1,10	(0,91 – 1,33)
85+ ans	2,63	(2,08 – 3,33)	1,59	(1,23 – 2,07)
<b>Femme</b>				
65-74 ans	Référence		Référence	
75-84 ans	1,33	(1,08 – 1,65)	1,27	(1,00 – 1,59)
85+ ans	1,40	(1,07 – 1,83)	1,34	(1,00 – 1,79)
<b>Région</b>				
Urbain	Référence		Référence	
Semi-urbain	0,97	(0,88 – 1,07)	1,10	(0,99 – 1,23)
Rurale	0,97	(0,87 – 1,07)	1,17	(1,04 – 1,32)
Inconnue	NA		NA	
<b>Statut socio-économique</b>				
Revenu élevé (65+ ans)	Référence		Référence	
Revenu moyen (65+ ans)	1,72	(1,58 – 1,88)	1,25	(1,13 – 1,39)
Revenu faible (65+ ans)	2,05	(1,77 – 2,36)	1,14	(0,96 – 1,34)
Prestataire de l'aide sociale	1,44	(0,82 – 2,53)	0,90	(0,49 – 1,65)
<b>Index de comorbidité de Charlson</b>				
0	Référence		Référence	
1	1,54	(1,40 – 1,68)	1,20	(1,08 – 1,34)

2+	1,82	(1,62 – 2,05)	1,29	(1,12 – 1,48)
----	------	---------------	------	---------------

**Opioïde délivré à la date index**

Morphine	Référence		Référence	
Codéine	0,95	(0,80 – 1,12)	0,56	(0,46 – 0,67)
Hydromorphone	0,96	(0,87 – 1,07)	1,21	(1,08 – 1,36)
Oxycodone	1,12	(0,99 – 1,27)	1,14	(0,99 – 1,30)
Butorphanol	22,34	(1,40 – 357,52)	17,62	(1,08 – 287,58)
Fentanyl	26,89	(21,55 – 33,55)	1,41	(1,06 – 1,88)
Mépéridine	0,49	(0,27 – 0,90)	1,03	(0,56 – 1,91)
Pentazocine	NA		NA	
>1 produit à la date index	13,49	(9,80 – 18,56)	1,47	(0,98 – 2,20)

**Utilisation concomitante à la délivrance initiale**

	3,34	(2,63 – 4,25)	2,11	(1,58 – 2,80)
--	------	---------------	------	---------------

**Mode d'action**

Libération immédiate	Référence		Référence	
Libération prolongée	16,67	(14,86 – 18,70)	5,75	(4,85 – 6,81)

**Dose initiale (EMM/jour)**

<30	Référence		Référence	
30-49	0,55	(0,50 – 0,61)	0,90	(0,80 – 1,01)
50-89	0,42	(0,37 – 0,48)	0,78	(0,66 – 0,92)
≥90	0,84	(0,66 – 1,06)	1,03	(0,77 – 1,38)

**Durée initiale (jours)**

<15	Référence		Référence	
15-29	3,94	(3,49 – 4,45)	1,84	(1,59 – 2,13)
≥30	9,28	(8,35 – 10,32)	3,03	(2,64 – 3,47)

**Spécialité du prescripteur**

Généraliste	Référence		Référence	
Chirurgien	0,13	(0,11 – 0,17)	0,28	(0,22 – 0,35)
Gériatre	2,65	(1,58 – 4,43)	1,67	(0,94 – 2,94)
Urgentologue	0,38	(0,25 – 0,58)	0,64	(0,42 – 0,99)
Urologue	0,04	(0,01 – 0,17)	0,11	(0,03 – 0,43)
Dentiste	NA		NA	
Autre <sup>a</sup>	1,13	(0,96 – 1,34)	1,09	(0,90 – 1,31)
Inconnue	0,67	(0,34 – 1,31)	0,68	(0,33 – 1,42)

### Indications potentielles à l'initiation d'un opioïde

Accident, fracture ou chirurgie	Référence		Référence	
Diagnostic associé à la douleur chronique	4,39	(3,84 – 5,02)	2,49	(2,15 – 2,88)
Autre diagnostic associé à la douleur	2,07	(1,72 – 2,48)	1,63	(1,34 – 1,98)
Visite à l'hôpital pour un diagnostic inconnu	1,52	(1,25 – 1,85)	1,38	(1,12 – 1,70)
Indication inconnue	4,56	(3,92 – 5,29)	2,68	(2,27 – 3,17)

### Troubles psychiatriques

Trouble de l'humeur	1,56	(1,23 – 1,99)	0,77	(0,58 – 1,03)
Schizophrénie	2,33	(1,89 – 2,87)	1,23	(0,95 – 1,59)
Trouble d'anxiété	1,96	(1,65 – 2,34)	1,12	(0,91 – 1,37)
Autre trouble psychiatrique	2,57	(2,27 – 2,92)	0,88	(0,68 – 1,12)

<b>Démence</b>	3,17	(2,77 – 3,61)	1,72	(1,33 – 2,24)
----------------	------	---------------	------	---------------

<b>Abus de substances</b>	1,47	(0,86 – 2,54)	1,37	(0,74 – 2,54)
---------------------------	------	---------------	------	---------------

### Utilisation de psychotropes

Benzodiazépines	2,28	(2,10 – 2,48)	1,47	(1,33 – 1,62)
Antipsychotiques	2,86	(2,54 – 3,22)	1,67	(1,44 – 1,94)
Antidépresseurs	1,91	(1,72 – 2,12)	1,30	(1,15 – 1,47)

Stimulants	2,02	(0,97 – 4,17)	1,33	(0,59 – 3,02)
------------	------	---------------	------	---------------

**Corticostéroïde**

Aucune	Référence		Référence	
Court terme (<90 jours)	1,45	(1,30 – 1,61)	1,04	(0,92 – 1,17)
Long terme (≥90 jours)	2,10	(1,82 – 2,43)	1,32	(1,12 – 1,56)

**AINS**

Aucune	Référence		Référence	
Court terme (<90 jours)	1,22	(1,10 – 1,36)	1,19	(1,06 – 1,35)
Long terme (≥90 jours)	2,41	(2,14 – 2,71)	1,81	(1,57 – 2,08)

**Acétaminophène**

Aucune	Référence		Référence	
Court terme (<90 jours)	1,98	(1,75 – 2,24)	1,21	(1,06 – 1,39)
Long terme (≥90 jours)	4,22	(3,84 – 4,64)	2,10	(1,87 – 2,35)

**Combinaison d'acétaminophène/codéine**

Aucune	Référence		Référence	
Court terme (<90 jours)	2,03	(1,76 – 2,35)	1,48	(1,26 – 1,75)
Long terme (≥90 jours)	9,92	(7,55 – 13,03)	6,79	(4,89 – 9,44)

**Gabapentinoïde**

Aucune	Référence		Référence	
Court terme (<90 jours)	2,60	(2,21 – 3,06)	1,62	(1,35 – 1,95)
Long terme (≥90 jours)	3,25	(2,87 – 3,68)	1,76	(1,53 – 2,03)

Remarque: Le rapport de cotes est ajusté pour toutes les autres variables répertoriées dans ce tableau.

<sup>a</sup> Autres spécialités incluent: immunologiste, pathologiste, anesthésiste, cardiologue, dermatologue, gastro-entérologue, hématologue, pneumologue, interniste, physiatre, neurologue, ophtalmologiste, oto-rhino-laryngologiste, psychiatre, spécialiste en médecine nucléaire, néphrologue, endocrinologue, endocrinologue, rhumatologue et gynécologue.

### 5.3.6 Modèle prédictif de l'utilisation chronique

Un modèle prédictif de l'utilisation chronique d'opioïdes a été élaboré à partir du modèle de régression logistique multivarié présenté ci-dessus (Tableau 9). Afin d'obtenir le modèle prédictif le plus parcimonieux possible, les variables ont été retirées une à une du modèle selon leur contribution à l'AUC. Les variables ont été retirées jusqu'à l'obtention d'un modèle ayant un  $AUC \geq 0,70$  avec le plus petit nombre de variables possible. La Figure 7 ci-dessous présente la performance prédictive du modèle complet (modèle de régression logistique présenté au Tableau 9) ainsi que celui du modèle parcimonieux. Le modèle complet incluant toutes les covariables était associé à un AUC de 0,85. Une prescription initiale de 30 jours et plus (OR=6,78; IC 95% : 6,07 – 7,57), un diagnostic associé à de la douleur chronique (OR=3,10; IC 95% : 2,71 – 3,56) ainsi que l'utilisation d'acétaminophène pour 90 jours et plus (OR=3,46; IC 95% : 3,13 – 3,82), étaient les variables les plus prédictives de l'utilisation chronique (Tableau 10). Ces trois variables étaient associées à un AUC de 0,77. Une ordonnance initiale de 15 à 29 jours (OR=3,07; IC 95% : 2,71 – 3,48) et une absence d'indication connue à l'initiation d'un traitement opioïde (OR=2,98; IC 95% : 2,55 – 3,48) sont aussi associées à un risque important d'utilisation chronique.

Figure 7. – Courbe de fonction d'efficacité du récepteur (ROC) du modèle complet et parcimonieux pour la sous-population de personnes âgées de 65 ans et plus.

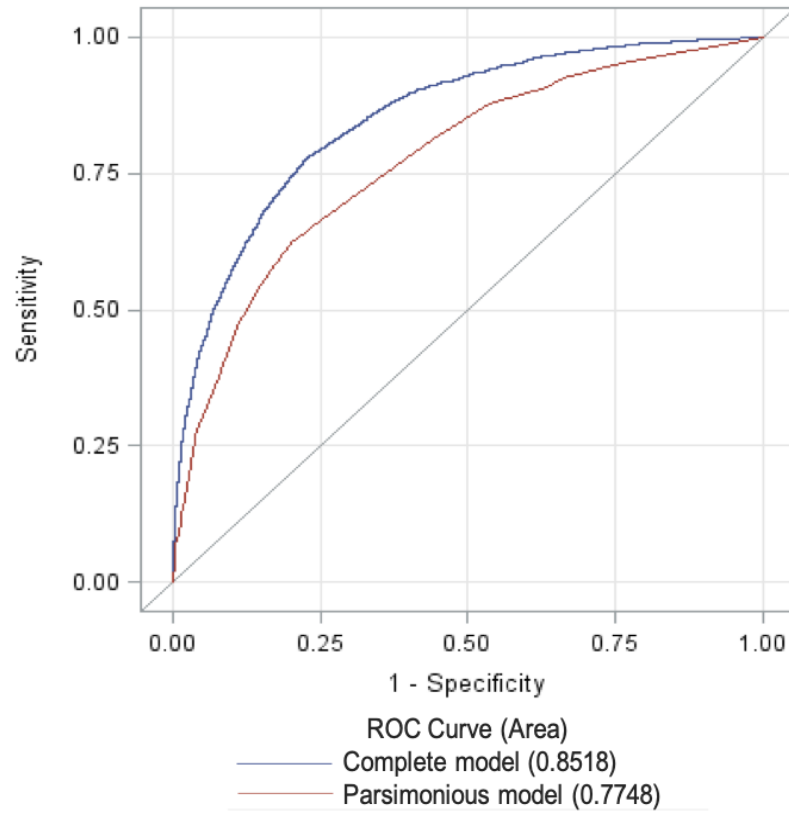




Tableau 11. – Régression logistique multivariée du modèle prédictif parcimonieux de l'utilisation chronique d'opioïdes chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

<b>Caractéristiques</b>	<b>Odds ratio brut</b>	<b>Intervalle de confiance à 95%</b>	<b>Odds ratio ajusté</b>	<b>Intervalle de confiance à 95%</b>
<b>Durée initiale (jours)</b>				
<15	Référence		Référence	
15-29	3,94	(3,49 – 4,45)	3,07	(2,71 – 3,48)
≥30	9,28	(8,35 – 10,32)	6,78	(6,07 – 7,57)
<b>Indications potentielles à l'initiation d'un opioïde</b>				
Accident, fracture ou chirurgie	Référence		Référence	
Diagnostic associé à la douleur chronique	4,39	(3,84 – 5,02)	3,10	(2,71 – 3,56)
Autre diagnostic associé à la douleur	2,07	(1,72 – 2,48)	1,84	(1,53 – 2,22)
Visite à l'hôpital pour un diagnostic inconnu	1,52	(1,25 – 1,85)	1,45	(1,19 – 1,76)
Indication inconnue	4,56	(3,92 – 5,29)	2,98	(2,55 – 3,48)
<b>Acétaminophène</b>				
Aucune	Référence		Référence	
Court terme (<90 jours)	1,98	(1,75 – 2,24)	1,77	(1,56 – 2,01)
Long terme (≥90 jours)	4,22	(3,84 – 4,64)	3,46	(3,13 – 3,82)

## **5.4 Facteurs prédictifs de l'utilisation chronique d'opioïdes chez les personnes ayant des antécédents de troubles psychiatriques**

Cette section correspond à l'objectif spécifique 6 du mémoire visant à développer un modèle prédictif de l'utilisation chronique dans une population vulnérable. Cette section présente le profil d'utilisation d'opioïdes, les caractéristiques du traitement opioïde initial, les caractéristiques des utilisateurs d'opioïdes ainsi que les modes d'acquisition des opioïdes dans une population de patient ayant des troubles psychiatriques. Sont présentés également un modèle multivarié servant à identifier les facteurs associés à l'utilisation chronique ainsi qu'un modèle prédictif de l'utilisation chronique d'opioïdes spécifique à cette population.

### **5.4.1 Profil d'utilisation des opioïdes**

Dans la cohorte, un total de 21 069 nouveaux utilisateurs d'opioïdes ayant des antécédents de troubles psychiatriques ont été identifiés, dont 1 377 patients (6,5%) qui sont devenus des utilisateurs chroniques. La proportion d'utilisateurs chroniques, même si celle-ci représente près du double à celle observée dans la population générale (3,3%), demeure faible. Cependant, les utilisateurs chroniques sont responsables de 64,4% des EMM délivrés chez les personnes avec antécédents psychiatriques et 16,8% des EMM délivrés pour la cohorte complète. Tel que décrit au Tableau 11, la durée moyenne d'utilisation s'élevait à 248,9 jours chez les utilisateurs chroniques alors qu'elle était de 13,4 jours chez les utilisateurs non chroniques. Les utilisateurs chroniques montrent aussi une intensité de traitement plus élevée atteignant 41,2 EMM/jour contre 34,3 EMM/jour chez les utilisateurs non chroniques. La majorité des utilisateurs non chroniques (84,9%) ont reçu un seul type de produit opioïde pendant le suivi alors que ce n'était le cas que de seulement la moitié des utilisateurs

chroniques (53,9%). Mis à part la proportion d'utilisateurs chroniques, ces résultats sont semblables à ceux retrouvés dans le profil d'utilisation d'opioïdes de la population générale.

Tableau 12. – Profil d'utilisation d'opioïdes dans les 12 mois suivant la date index chez les utilisateurs chroniques et non chroniques ayant des antécédents de troubles psychiatriques

	<b>Utilisateurs chroniques N=1 377 (6.5%)</b>	<b>Utilisateurs non chroniques N=19 692 (93.5%)</b>
<b>Durée totale (jours)</b>		
Moyenne (ET)	248,9 (86,8)	13,4 (18,3)
Médiane	248,0	6,0
Min - Max	90,0 – 365,0	1,0 – 119,0
<b>Intensité de traitement (EMM/jour)</b>		
Moyenne (ET)	41,2 (48,2)	34,1 (22,1)
Médiane	29,5	30,0
Min - Max	1,2 – 825,6	0,7 – 464,0
<b>Nombre d'opioïdes différents, n (%)</b>		
1	742 (53,9)	16 713 (84,9)
2	487 (35,4)	2 704 (13,7)
3+	148 (10,8)	275 (1,4)
Min – Max	1 – 5	1 – 5

#### 5.4.2 Caractéristiques du traitement opioïde initial

Dans le Tableau 12 sont décrites les caractéristiques du traitement opioïde initial chez les utilisateurs chroniques et non chroniques ayant des antécédents de troubles psychiatriques. Dans cette sous-population, l'hydromorphone (34,7% chez les chroniques et 37,3% chez les non chroniques) et la morphine (27,9% et 34,3% respectivement) sont les deux opioïdes ayant le plus fréquemment été délivrés à la date index pour les deux groupes d'utilisateurs. Encore une fois, le groupe d'utilisateurs chroniques montrait une proportion beaucoup plus élevée de patients débutant leur traitement opioïde par du fentanyl transdermique (7,3%) que dans le groupe d'utilisateurs non chroniques (0,4%). De la même façon, l'initiation du traitement par un opioïde à libération prolongée était plus fréquente chez les utilisateurs chroniques, atteignant un quart des patients de ce groupe (25,3%), alors que cette proportion n'était que de 1,8% chez les non chroniques. Alors que plus de la moitié des utilisateurs chroniques (56,9%) ont reçu une dose initiale inférieure à 30 EMM/jour, la majorité des utilisateurs non chroniques recevait une dose entre 30 et 89 EMM/jour (51,7%). Par contre, une plus grande proportion d'utilisateurs chroniques (5,5%) a reçu une dose initiale s'élevant à 90 EMM/jour et plus comparativement aux non chroniques (3,1%). Alors que la majorité des utilisateurs non chroniques ont reçu une ordonnance initiale d'une durée de moins de 15 jours (92,3%), 21,8% des utilisateurs chroniques ont reçu une d'ordonnance initiale de 30 jours ou plus (contre 3,1% chez les non chroniques). La majorité des ordonnances initiales d'opioïdes ont été émises par des médecins généralistes, indépendamment des groupes d'utilisations. Par contre, les utilisateurs non chroniques ont reçu plus fréquemment une ordonnance initiale émise par un chirurgien (15,2% contre 3,5% chez les utilisateurs chroniques).

Tableau 13. – Caractéristiques de l'ordonnance initiale chez les utilisateurs chroniques et non chroniques ayant des antécédents de troubles psychiatriques.

	Utilisateurs chroniques N=1 377 n (%)	Utilisateurs non chroniques N=19 692 n (%)	Diff de proportion % [95%IC]
<b>Opioïde délivré à la date index</b>			
Morphine	384 (27,9)	6 756 (34,3)	-6,4 [3,9 – 8,8]
Codéine	108 (7,8)	1 789 (9,1)	-1,2 [0,0 – 2,6]
Hydromorphone	478 (34,7)	7 352 (37,3)	-2,6 [0,0 – 5,2]
Oxycodone	262 (19,0)	3 384 (17,2)	+1,8 [0,0 – 4,1]
Butorphanol	0 (0,0)	1 (0,0)	0,0 [0,0 – 0,0]
Fentanyl	101 (7,3)	77 (0,4)	+6,9 [5,7 – 8,4]
Mépéridine	5 (0,4)	270 (1,4)	-1,0 [0,5 – 1,3]
Pentazocine	0 (0,0)	2 (0,0)	0,0 [0,0 – 0,0]
>1 produits à la date index	39 (2,8)	61 (0,3)	+2,5 [1,8 – 3,5]
Utilisation concomitante à la délivrance initiale	57 (4,1)	241 (1,2)	+2,9 [2,0 – 4,1]
<b>Mode d'action</b>			
Libération immédiate	1 028 (74,7)	19 335 (98,2)	-23,5 [21,3 – 25,9]
Libération prolongée	349 (25,3)	357 (1,8)	+23,5 [21,3 – 25,9]
<b>Dose initiale (EMM/jour)</b>			
<30	783 (56,9)	8 897 (45,2)	+11,7 [9,0 – 14,4]
30-49	338 (24,6)	6 321 (32,1)	-7,6 [5,1 – 9,9]
50-89	180 (13,1)	3 858 (19,6)	-6,5 [4,6 – 8,3]
≥90	76 (5,5)	616 (3,1)	+2,4 [1,3 – 3,8]
<b>Durée initiale (jours)</b>			
<15	880 (63,9)	18 167 (92,3)	-28,4 [25,8 – 31,0]
15-29	197 (14,3)	920 (4,7)	+9,6 [7,9 – 11,6]
≥30	300 (21,8)	605 (3,1)	+18,7 [16,6 – 21,0]
<b>Spécialité du prescripteur</b>			
Généraliste	1 213 (88,1)	14 512 (73,7)	+14,4 [12,5 – 16,1]
Chirurgien	48 (3,5)	2 983 (15,2)	-11,7 [10,5 – 12,7]
Gériatre	2 (0,2)	293 (1,2)	-1,3 [0,9 – 1,6]
Urgentologue	17 (1,2)	463 (2,4)	-1,1 [0,4 – 1,6]
Urologue	2 (0,2)	220 (1,1)	-0,9 [0,6 – 1,2]
Dentiste	1 (0,1)	230 (1,2)	-1,1 [0,7 – 1,3]

Autre*	92 (6,7)	907 (4,6)	+2,1 [0,8 – 3,6]
Inconnue	2 (0,2)	84 (0,4)	-0,2 [0,0 – 0,4]

\*Autres spécialités incluent: immunologiste, pathologiste, anesthésiste, cardiologue, dermatologue, gastro-entérologue, hématologue, pneumologue, interniste, physiatre, neurologue, ophtalmologiste, oto-rhino-laryngologiste, psychiatre, spécialiste en médecine nucléaire, néphrologue, endocrinologue, endocrinologue, rhumatologue et gynécologue.

Dans le Tableau 13 sont rapportées la dose et la durée moyenne de la prescription initiale d’opioïde par type de prescripteur. On observe que les ordonnances d’opioïdes prescrites par les chirurgiens (47,8 EMM/jour) et des urologues (40,4 EMM/jour) avaient une dose moyenne plus élevée que les ordonnances prescrites par les autres spécialités. Pour ce qui est de la durée de l’ordonnance initiale, les autres spécialités sont associées à une durée initiale moyenne la plus élevée (8,4 jours) suivis des médecins généralistes (7,0 jours). Les médecins généralistes ont contribué à 88,0% des ordonnances de plus de 30 jours délivrés aux patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques.

Tableau 14. – Dose moyenne (EMM/jour) et durée (jours) de l’ordonnance index par spécialité du prescripteur pour la sous-population de patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques.

Spécialité du prescripteur	Dose (EMM/jour) Moyenne (ET)	Durée (jours) Moyenne (ET)	Ordonnance index $\geq 30$ jours (%)
Généraliste	32,0 (23,9)	7,0 (7,0)	796 (88,0)
Chirurgien	47,8 (28,3)	5,3 (4,1)	20 (2,2)
Gériatre	35,4 (19,9)	3,7 (2,7)	1 (0,1)
Urgentologue	35,7 (19,5)	5,1 (4,1)	5 (0,6)
Urologue	40,4 (23,7)	3,8 (2,6)	0 (0,0)
Dentiste	38,9 (23,0)	4,1 (3,1)	2 (0,2)
Autre*	33,8 (27,7)	8,4 (7,8)	78 (8,6)
Inconnue	36,1 (20,1)	6,3 (5,9)	3 (0,3)

\*Autres spécialités incluent: immunologiste, pathologiste, anesthésiste, cardiologue, dermatologue, gastro-entérologue, hématologue, pneumologue, interniste, physiatre, neurologue, ophtalmologiste, oto-rhino-laryngologiste, psychiatre, spécialiste en médecine nucléaire, néphrologue, endocrinologue, endocrinologue, rhumatologue et gynécologue.

### 5.4.3 Caractéristiques des utilisateurs chroniques et non chroniques

Dans le Tableau 14 sont présentées les caractéristiques des utilisateurs chroniques et non chroniques ayant des antécédents de troubles psychiatriques. Alors qu'un peu moins d'un tiers des utilisateurs non chroniques étaient âgés de 18-44 ans (contre 13,7% chez les chroniques), une proportion plus élevée de patients de 85 ans et plus était retrouvée chez les utilisateurs chroniques (21,2% contre 9,4% chez les non chroniques). La proportion homme/femme était similaire entre les deux groupes avec un peu moins de deux tiers de femmes dans chacun des groupes (65%). Les procédures ou diagnostics associés à un accident, fracture ou chirurgie étaient plus fréquents chez les utilisateurs non chroniques (30,3% contre 14,7% de chroniques) ainsi que les visites à l'hôpital 7 jours avant la date index (15,0% contre 7,1% chez les chroniques) alors que les utilisateurs chroniques recevaient plus fréquemment un diagnostic associé à la douleur chronique (45,6% contre 26,5% chez les non chroniques). Près du double d'utilisateurs chronique n'avaient pas d'indication connue au moment de débiter l'opioïde par rapport aux utilisateurs non chroniques (21,9% contre 12,9% respectivement). Alors que les proportions de troubles psychiatriques étaient similaires dans les deux groupes, les antécédents de démence étaient deux fois plus fréquents dans le groupe d'utilisateurs chroniques (19,3%) que pour les non chroniques (9,7%). Les benzodiazépines étaient les psychotropes les plus fréquemment utilisés dans l'année précédant l'initiation d'un opioïde avec plus de la moitié des patients de chacun des groupes ayant fait usage de benzodiazépines (63,3% contre 51,6% chez les non chroniques). L'utilisation à long terme ( $\geq 90$  jours) d'analgésiques de tous types était plus répandue chez les utilisateurs chroniques, avec une différence plus marquée pour l'utilisation de AINS (17,5% chez les chroniques contre 6,5% chez les non chroniques) et d'acétaminophène (27,1% chez les chroniques contre 10,1% pour les non chroniques).

Tableau 15. – Caractéristiques des utilisateurs chroniques et non chroniques dans les 12 mois précédant la date index dans la sous-population de patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques.

	<b>Utilisateurs chroniques N=1 377 n (%)</b>	<b>Utilisateurs non chroniques N=19 692 n (%)</b>	<b>Diff de proportion % [95%IC]</b>
<b>Groupe d'âge</b>			
18-44	188 (13,7)	5 930 (30,1)	-16,5 [14,4 – 18,3]
45-54	215 (15,6)	2 919 (14,8)	+0,8 [0,0 – 2,9]
55-64	191 (13,9)	2 973 (15,1)	-1,2 [0,0 – 3,0]
65-74	219 (15,9)	3 219 (16,4)	-0,5 [0,0 – 2,4]
75-84	272 (19,8)	2 797 (14,2)	+5,6 [3,5 – 7,8]
85+	292 (21,2)	1 854 (9,4)	+11,8 [9,7 – 14,1]
<b>Genre</b>			
Homme	479 (34,8)	6 811 (34,6)	+0,2 [0,0 – 2,8]
Femme	898 (65,2)	12 881 (65,4)	-0,2 [0,0 – 2,8]
<b>Région</b>			
Urbain	454 (33,0)	6 435 (32,7)	+0,3 [0,0 – 2,9]
Semi-urbain	561 (40,7)	7 909 (40,2)	+0,5 [0,0 – 3,3]
Rurale	356 (25,9)	5 248 (26,7)	-0,8 [0,0 – 3,1]
Inconnue	6 (0,4)	100 (0,5)	-0,1 [0,0 – 0,3]
<b>Statut socio-économique</b>			
Adhérent de moins de 65 ans	223 (16,2)	6 428 (32,6)	-16,4 [14,3 – 18,4]
Prestataire de l'aide sociale	376 (27,3)	5 447 (27,7)	-0,4 [0,0 – 2,7]
Faible revenu (65+ ans)	91 (6,6)	776 (3,9)	+2,7 [1,4 – 4,1]
Revenu moyen (65+ ans)	427 (31,0)	3 787 (19,2)	+11,8 [9,3 – 14,3]
Revenu élevé (65+ ans)	260 (18,9)	3 254 (16,5)	+2,4 [0,3 – 4,6]
<b>Index de comorbidité de Charlson</b>			
0	698 (50,7)	13 174 (66,9)	-16,2 [13,5 – 18,9]
1	450 (32,7)	4 589 (23,3)	+9,4 [6,9 – 12,0]
2+	229 (16,6)	1 929 (9,8)	+6,8 [4,9 – 8,9]
<b>Indications potentielles à l'initiation d'un opioïde</b>			
Accident, fracture ou chirurgie	202 (14,7)	5 963 (30,3)	-15,6 [13,5 – 17,5]
Diagnostic associé à la douleur chronique	628 (45,6)	5 208 (26,5)	+19,1 [16,5 – 21,9]



Autre diagnostic associé à la douleur	147 (10,7)	3 030 (15,4)	-4,7 [2,9 – 6,3]
Visite à l'hôpital pour un diagnostic inconnu	98 (7,1)	2 948 (15,0)	-7,9 [6,3 – 9,2]
Indication inconnue	302 (21,9)	2 543 (12,9)	+9,0 [6,9 – 11,3]
<b>Facteur de risque d'abus des opioïdes</b>			
Trouble psychiatrique			
Trouble de l'humeur	236 (17,1)	3 976 (20,2)	-3,1 [0,1 – 5,0]
Schizophrénie	192 (13,9)	3 116 (15,8)	-1,9 [0,0 – 3,7]
Trouble d'anxiété	283 (20,6)	3 683 (18,7)	+1,9 [0,0 – 4,1]
Autre trouble psychiatrique	486 (35,3)	6 127 (31,1)	+4,2 [1,6 – 6,8]
Démence	266 (19,3)	1 918 (9,7)	+9,6 [7,5 – 11,8]
Abus de substance	66 (4,8)	898 (4,6)	+0,2 [0,0 – 1,5]
Utilisation de psychotropes			
Benzodiazépines	871 (63,3)	10 167 (51,6)	+11,6 [9,0 – 14,2]
Antipsychotiques	470 (34,1)	5 712 (29,0)	+5,1 [2,6 – 7,8]
Antidépresseurs	439 (31,9)	5 441 (27,6)	+4,3 [1,8 – 6,8]
Stimulants	31 (2,3)	592 (3,0)	-0,7 [0,0 – 1,5]
<b>Corticostéroïde</b>			
Court terme (<90 jours)	240 (17,4)	3 001 (15,2)	+2,2 [0,2 – 4,3]
Long terme (≥90 jours)	126 (9,2)	1 098 (5,6)	+3,6 [2,1 – 5,2]
<b>AINS</b>			
Court terme (<90 jours)	312 (22,7)	4 691 (23,8)	-1,1 [0,0 – 3,4]
Long terme (≥90 jours)	241 (17,5)	1 282 (6,5)	+11,0 [9,0 – 13,1]
<b>Acétaminophène</b>			
Court terme (<90 jours)	220 (16,0)	2 369 (12,0)	+4,0 [2,1 – 6,0]
Long terme (≥90 jours)	373 (27,1)	1 980 (10,1)	+17,0 [14,7 – 19,5]
<b>Combinaison d'acétaminophène/codéine</b>			
Court terme (<90 jours)	147 (10,7)	1 531 (7,8)	+2,9 [1,3 – 4,7]
Long terme (≥90 jours)	51 (3,7)	95 (0,5)	+3,2 [2,3 – 4,4]
<b>Gabapentinoïde</b>			
Court terme (<90 jours)	103 (7,5)	638 (3,2)	+4,3 [2,9 – 5,8]
Long terme (≥90 jours)	220 (16,0)	1 100 (5,6)	+10,4 [8,5 – 12,4]

#### **5.4.4 Mode d'acquisition des opioïdes**

Au Tableau 15 sont comparés les modes d'acquisition des opioïdes chez les utilisateurs chroniques et non chroniques ayant des antécédents de troubles psychiatriques. Les utilisateurs chroniques ont reçu leurs ordonnances d'opioïdes d'un plus grand nombre de prescripteurs et de pharmacies. Alors que près des trois quarts (73,3%) des utilisateurs non chroniques n'ont eu qu'un seul prescripteur, un peu moins des deux tiers des utilisateurs non chroniques ont eu un (36,0%) ou deux (28,0%) prescripteurs pendant les 12 mois de suivi et plus d'un tiers ont eu 3 prescripteurs ou plus (36,0%). Alors que la majorité des patients des deux groupes ont reçu leur ordonnance d'opioïdes dans une seule pharmacie, 24,0% des utilisateurs chroniques l'ont reçu de deux pharmacies différentes (contre 9,0% chez les non chroniques).

Tableau 16. – Mode d’acquisition des opioïdes pendant les 12 mois de suivi chez les utilisateurs chroniques et non chroniques ayant des antécédents de troubles psychiatriques.

	<b>Utilisateurs chroniques N=1 377 n (%)</b>	<b>Utilisateurs non chroniques N=19 692 n (%)</b>	<b>Diff de proportion % [95%IC]</b>
<b>Nombre de prescripteurs d’opioïdes</b>			
1	495 (36,0)	14 437 (73,3)	37,3 [34,7 – 39,9]
2	386 (28,0)	3 684 (18,7)	9,3 [7,0 – 11,8]
3	211 (15,3)	1 050 (5,3)	10,0 [8,2 – 12,0]
4	138 (10,0)	356 (1,8)	8,2 [6,7 – 9,9]
5+	147 (10,7)	165 (0,8)	9,9 [8,3 – 11,6]
<b>Nombre de pharmacies délivrant des opioïdes</b>			
1	943 (68,5)	17 687 (89,8)	21,3 [18,9 – 23,9]
2	331 (24,0)	1 778 (9,0)	15,0 [12,8 – 13,4]
3	78 (5,7)	187 (1,0)	4,7 [3,6 – 6,1]
4+	25 (1,8)	40 (0,2)	1,6 [1,0 – 2,5]

#### 5.4.5 Facteurs associés à l’utilisation chronique d’opioïdes

Le Tableau 16 présente les résultats de l’analyse de régression logistique multivariée dans la population de personnes ayant des antécédents de troubles psychiatriques. Le modèle de régression logistique comprend une interaction entre l’âge et le genre et le statut socio-économique n’a pas été inclus, car cette variable montre une forte colinéarité avec le groupe d’âge.

Comparativement aux hommes âgés de 18-44 ans, ceux âgés de 45-54 ans avaient 1,5 fois plus de risque de devenir utilisateurs chroniques (OR=1,50; IC 95% : 1,11 – 2,20). Ce risque augmentait à 1,7 fois dans le groupe de 85 ans et plus (OR=1,71; IC 95% : 1,11 – 2,65). Chez les

femmes, être âgées de 75-84 ans (OR=2,36; IC 95% : 1,46 – 3,81) ou 85 ans et plus (OR=1,71; IC 95% : 1,03 – 2,86) montrait un risque plus élevé d'utilisation chronique que les femmes de 18-44 ans. La région de résidence ainsi que le score de comorbidité de Charlson ne semblaient pas associés à un risque d'utilisation chronique.

Les patients ayant initié leur traitement opioïde par de l'hydromorphone (OR=1,33; IC 95% : 1,14 – 1,55) ou de l'oxycodone (OR=1,38; IC 95% : 1,15 – 1,66) étaient plus à risque d'utilisation chronique que les patients ayant initié leur traitement par la morphine. À l'inverse, les patients ayant reçu de la codéine à l'initiation étaient associés à un risque moins élevé (OR=0,68; IC 95% : 0,53 – 0,87). Les ORs associés au butorphanol et au pentazocine n'ont pu être calculé à cause du faible nombre de patients ayant reçu ces opioïdes à l'initiation. L'utilisation d'un produit opioïde en concomitance avec l'ordonnance initiale augmentait de 2,5 fois le risque de devenir utilisation chronique (OR=2,55; IC 95% : 1,79 – 3,63) par rapport aux patients n'ayant pas fait d'utilisation concomitante. Recevoir un opioïde à libération prolongée à l'initiation du traitement représente le risque le plus élevé d'utilisation chronique, augmentant de 7,8 fois le risque d'utilisation chronique (OR=7,82; IC 95% : 6,22 – 9,84) par rapport aux patients ayant reçu un opioïde à libération immédiate à la date index. Alors que la dose initiale ne semblait pas significativement associée à un risque plus élevé d'utilisation chronique, la durée de l'ordonnance initiale semblait avoir un risque important. Par rapport aux patients ayant reçu une ordonnance initiale de moins de 15 jours, ceux ayant une ordonnance initiale de 30 jours ou plus montraient un risque 3 fois plus élevé (OR=3,03; IC 95% : 2,48 – 3,71) de transition vers une utilisation chronique. Les patients ayant reçu une ordonnance initiale d'un chirurgien (OR=0,34; IC 95% : 0,25 – 0,46) ou d'un urologue (OR=0,20; IC 95% : 0,05 – 0,82) montraient un risque moins élevé d'utilisation chronique que les patients ayant reçu une ordonnance initiale d'un médecin généraliste. Les autres spécialités ne semblaient pas associées à un risque d'utilisation chronique.

En comparaison avec les patients ayant subi une procédure médicale pour un accident, fracture ou chirurgie, les patients ayant reçu un autre diagnostic associé à la douleur avaient un risque 1,3 fois plus élevé d'utilisation chronique (OR=1,33; IC 95% : 1,06 – 1,68). Ce risque augmentait à près de 2 fois chez les patients ayant reçu un diagnostic associé à la douleur chronique (OR=1,97; IC 95% : 1,64 – 2,36). Cependant, le risque le plus élevé a été observé chez les patients n'ayant aucune indication connue atteignant 2,4 fois le risque initial (OR=2,42; IC 95% : 1,96 – 2,97). Les patients ayant des antécédents de démence avaient un risque 1,2 fois plus élevé d'utilisation chronique que les patients n'ayant pas d'antécédent. Bien que l'utilisation d'antidépresseurs ou de stimulants ne semblait pas associée à un risque d'utilisation chronique, l'utilisation de benzodiazépines (OR=1,23; IC 95% : 1,08 – 1,40) ou d'antipsychotiques (OR=1,20; IC 95% : 1,05 – 1,40) eux, montraient un risque 1,2 fois plus élevé d'utilisation chronique par rapport aux patients n'en ayant pas utilisés.

Alors que l'utilisation de corticostéroïdes ne semblait pas associée à un risque d'utilisation chronique, les autres analgésiques étaient tous associés à un risque plus élevé d'utilisation chronique, particulièrement pour une utilisation de 90 jours ou plus. L'utilisation de gabapentinoïdes (OR=1,88; IC 95% : 1,56 – 2,26), d'acétaminophènes (OR=1,94; IC 95% : 1,65 – 2,28) et de AINS (OR=2,07; IC 95% : 1,71 – 2,49) à long terme était associée à près de 2 fois le risque par rapport aux patients n'ayant pas utilisé ces analgésiques. Cependant, les patients ayant utilisé une combinaison d'acétaminophène/codéine à long terme montraient le risque le plus élevé, atteignant 4 fois le risque (OR=4,23; IC 95% : 2,79 – 6,43) des patients n'en ayant pas utilisé.

Tableau 17. – Régression logistique multivariée de l'association entre les caractéristiques du patient et du traitement et l'utilisation chronique d'opioïdes chez les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques.

<b>Caractéristiques</b>	<b>OR brut</b>	<b>IC 95%</b>	<b>OR ajusté</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Hommes</b>				
18-44 ans	Référence		Référence	
45-54 ans	2,07	(1,58 – 2,71)	1,50	(1,11 – 2,02)
55-64 ans	1,53	(1,13 – 2,05)	0,98	(0,70 – 1,36)
65-74 ans	1,62	(1,20 – 2,19)	1,12	(0,79 – 1,57)
75-84 ans	1,53	(1,08 – 2,15)	0,93	(0,63 – 1,36)
85+ ans	2,87	(1,97 – 4,18)	1,71	(1,11 – 2,65)
<b>Femmes</b>				
18-44 ans	Référence		Référence	
45-54 ans	1,22	(0,81 – 1,83)	1,00	(0,64 – 1,55)
55-64 ans	1,74	(1,15 – 2,63)	1,56	(0,99 – 2,46)
65-74 ans	1,76	(1,17 – 2,66)	1,40	(0,90 – 2,20)
75-84 ans	3,08	(2,00 – 4,74)	2,34	(1,47 – 3,73)
85+ ans	2,50	(1,58 – 3,94)	1,78	(1,08 – 2,93)
<b>Région</b>				
Urbain	Référence		Référence	
Semi-urbain	1,01	(0,89 – 1,14)	1,13	(0,98 – 1,31)
Rurale	0,96	(0,83 – 1,11)	1,14	(0,97 – 1,34)
<b>Index de comorbidité de Charlson</b>				
0	Référence		Référence	
1	1,85	(1,64 – 2,09)	1,22	(1,00 – 1,42)
2+	2,24	(1,92 – 2,62)	1,29	(1,00 – 1,57)
<b>Opioïde délivré à la date index</b>				
Morphine	Référence		Référence	

Codéine	1,06	(0,85 – 1,32)	0,68	(0,53 – 0,87)
Hydromorphone	1,14	(1,00 – 1,31)	1,33	(1,14 – 1,55)
Oxycodone	1,36	(1,16 – 1,60)	1,38	(1,15 – 1,66)
Butorphanol	NA		NA	
Fentanyl	23,08	(16,86 – 31,59)	0,89	(0,59 – 1,32)
Mépidine	0,33	(0,13 – 0,79)	0,53	(0,22 – 1,32)
Pentazocine	NA		NA	
>1 produits à la date index	11,25	(7,43 – 17,03)	0,98	(0,58 – 1,67)
Utilisation concomitante à la délivrance initiale	3,49	(2,60 – 4,68)	2,55	(1,79 – 3,63)
<b>Mode d'action</b>				
Libération immédiate	Référence		Référence	
Libération prolongée	18,39	(15,66 – 21,58)	7,82	(6,22 – 9,84)
<b>Dose initiale (EMM/jour)</b>				
<30	Référence		Référence	
30-49	0,61	(0,53 – 0,69)	0,86	(0,74 – 1,01)
50-89	0,53	(0,45 – 0,63)	0,81	(0,66 – 0,99)
≥90	1,40	(1,09 – 1,80)	1,02	(0,74 – 1,42)
<b>Durée initiale (jours)</b>				
<15	Référence		Référence	
15-29	3,94	(3,49 – 4,45)	1,86	(1,52 – 2,28)
≥30	9,28	(8,35 – 10,32)	3,14	(2,58 – 3,81)
<b>Spécialité du prescripteur</b>				
Généraliste	Référence		Référence	
Chirurgien	0,19	(0,14 – 0,26)	0,34	(0,25 – 0,46)
Gériatre	0,08	(0,02 – 0,33)	0,30	(0,07 – 1,23)
Urgentologue	0,44	(0,27 – 0,72)	0,70	(0,42 – 1,17)
Urologue	0,11	(0,03 – 0,44)	0,20	(0,05 – 0,82)
Dentiste	0,05	(0,01 – 0,37)	0,17	(0,02 – 1,21)

Autre*	1,21	(0,97 – 1,52)	1,17	(0,91 – 1,50)
Inconnue	0,29	(0,07 – 1,16)	0,36	(0,08 – 1,57)
<b>Indications potentielles à l’initiation d’un opioïde</b>				
Accident, fracture ou chirurgie	Référence		Référence	
Diagnostic associé à la douleur chronique	3,56	(3,02 – 4,19)	1,97	(1,64 – 2,36)
Autre diagnostic associé à la douleur	1,43	(1,15 – 1,78)	1,33	(1,06 – 1,68)
Visite à l’hôpital pour un diagnostic inconnu	0,98	(0,77 – 1,25)	1,01	(0,78 – 1,32)
Indication inconnue	3,51	(2,92 – 4,21)	2,42	(1,96 – 2,97)
<b>Démence</b>	2,22	(1,93 – 2,56)	1,27	(1,05 – 1,55)
<b>Abus de substances</b>	1,05	(0,82 – 1,36)	1,15	(0,85 – 1,54)
<b>Utilisation de psychotropes</b>				
Benzodiazépines	1,61	(1,44 – 1,81)	1,23	(1,08 – 1,40)
Antipsychotiques	1,27	(1,13 – 1,42)	1,20	(1,05 – 1,40)
Antidépresseurs	1,23	(1,09 – 1,38)	1,10	(0,96 – 1,26)
Stimulants	0,74	(0,52 – 1,07)	0,99	(0,65 – 1,50)
<b>Corticostéroïde</b>				
Aucune	Référence		Référence	
Court terme (<90 jours)	1,23	(1,07 – 1,43)	0,98	(0,83 – 1,16)
Long terme (≥90 jours)	1,77	(1,46 – 2,15)	1,20	(0,96 – 1,50)
<b>AINS</b>				
Aucune	Référence		Référence	
Court terme (<90 jours)	1,11	(0,97 – 1,27)	1,24	(1,06 – 1,45)
Long terme (≥90 jours)	3,13	(2,68 – 3,65)	2,07	(1,71 – 2,49)
<b>Acétaminophène</b>				
Aucune	Référence		Référence	



Court terme (<90 jours)	1,82	(1,56 – 2,12)	1,22	(1,02 – 1,45)
Long terme (≥90 jours)	3,69	(3,23 – 4,21)	1,94	(1,65 – 2,28)
<b>Combinaison d'acétaminophène/codéine</b>				
Aucune	Référence		Référence	
Court terme (<90 jours)	1,47	(1,23 – 1,76)	1,26	(1,03 – 1,56)
Long terme (≥90 jours)	8,24	(5,83 – 11,63)	4,23	(2,79 – 6,43)
<b>Gabapentinoïde</b>				
Aucune	Référence		Référence	
Court terme (<90 jours)	2,75	(2,21 – 3,42)	1,65	(1,28 – 2,12)
Long terme (≥90 jours)	3,41	(2,91 – 3,99)	1,88	(1,56 – 2,26)

#### 5.4.6 Modèle prédictif de l'utilisation chronique

Un modèle prédictif de l'utilisation chronique d'opioïdes chez les personnes ayant des antécédents de troubles psychiatriques a été élaboré à partir du modèle de régression logistique multivarié présenté ci-dessus (Tableau 16). Afin d'obtenir le modèle prédictif le plus parcimonieux possible, les variables ont été retirées une à une du modèle selon leur contribution à l'AUC. Les variables ont été retirées jusqu'à l'obtention d'un modèle ayant un  $AUC \geq 0,70$  avec le plus petit nombre de variables possible. La Figure 8 ci-dessous présente la performance prédictive du modèle complet (modèle de régression logistique présenté au Tableau 16) ainsi que celui du modèle parcimonieux. Le modèle complet incluant toutes les covariables était associé à un AUC de 0,83. Être âgé de 85 ans et plus (OR=3,60; IC 95% : 2,94 – 4,41), un opioïde à libération prolongée (OR=8,57; IC 95% : 7,14 – 10,28) ainsi qu'une première ordonnance de 30 jours ou plus (OR=4,62; IC 95% : 3,85 – 5,54) étaient les variables les plus prédictives de l'utilisation chronique (Tableau 17). Ces trois variables étaient associées à un AUC de 0,76.

Figure 8. – Courbe de fonction d'efficacité du récepteur (ROC) du modèle complet et parcimonieux de la sous-population de patient ayant des troubles psychiatriques.

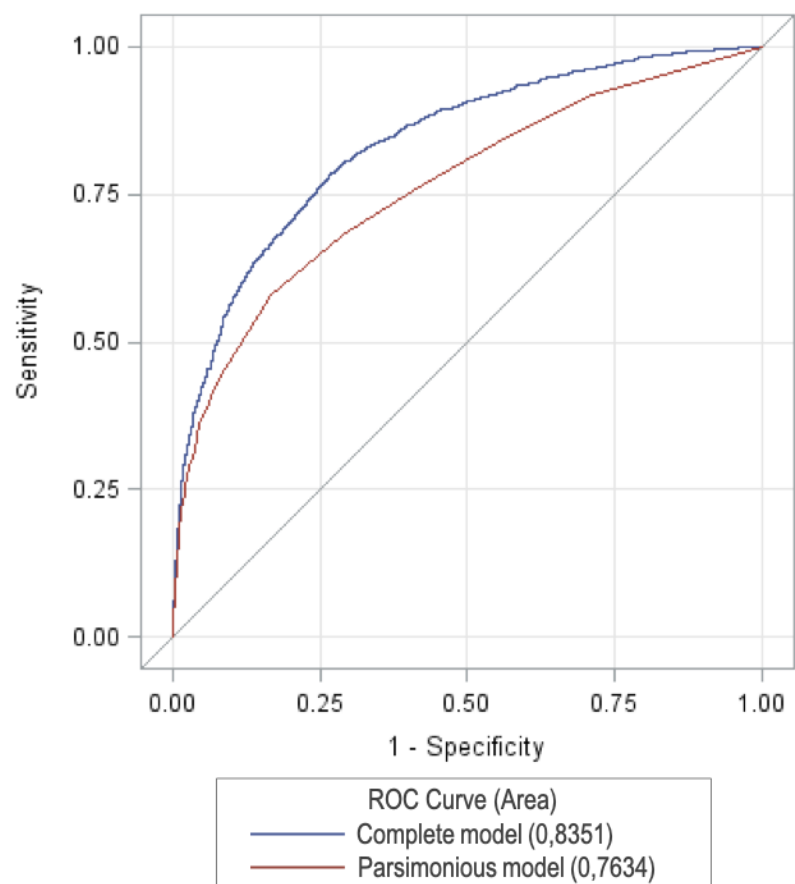


Tableau 18. – Régression logistique multivariée du modèle prédictif parcimonieux de l'utilisation chronique d'opioïdes chez les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques.

<b>Caractéristiques</b>	<b>Odds ratio brut</b>	<b>Intervalle de confiance à 95%</b>	<b>Odds ratio ajusté</b>	<b>Intervalle de confiance à 95%</b>
<b>Groupe d'âge (années)</b>				
18-44	Référence		Référence	
45-54	2,07	(1,58 – 2,71)	2,02	(1,64 – 2,50)
55-64	1,53	(1,13 – 2,05)	1,74	(1,40 – 2,15)
65-74	1,62	(1,20 – 2,19)	1,79	(1,45 – 2,21)
75-84	1,53	(1,08 – 2,15)	2,28	(1,86 – 2,80)
85+	2,87	(1,97 – 4,18)	3,60	(2,94 – 4,41)
<b>Mode d'action</b>				
Libération immédiate	Référence		Référence	
Libération prolongée	18,39	(15,66 – 21,58)	8,57	(7,14 – 10,28)
<b>Durée initiale (jours)</b>				
<15	Référence		Référence	
15-29	3,94	(3,49 – 4,45)	2,47	(2,04 – 2,98)
≥30	9,28	(8,35 – 10,32)	4,62	(3,85 – 5,54)

## Chapitre 6 – Discussion

### 6.1 Retour sur les résultats

Tel que décrit au chapitre 2, les opioïdes constituent un enjeu majeur de santé publique depuis les dernières années. Les nouvelles lignes directrices canadiennes (34) et des interventions visant à optimiser les habitudes de prescription des médecins semblent efficaces pour diminuer la quantité d'ordonnances (14). En revanche, la durée d'utilisation semble avoir augmenté (16, 17). Tenir compte de l'utilisation chronique semble inévitable pour contenir la crise des opioïdes, considérant que leur utilisation prolongée est un facteur de risque important de mésusage (18, 19). Cette étude a permis d'observer en vie réelle, dans une population générale qui n'a pas été sélectionnée sur la base de pathologies spécifiques, les profils d'utilisation d'opioïdes au Québec. Cette étude a permis d'observer que les utilisateurs chroniques représentent une faible proportion des utilisateurs d'opioïdes, mais sont responsables de 51,1% des EMM délivrés dans cette population. Dans les sections suivantes sont discutés les résultats selon chaque objectif du mémoire ainsi que les forces et les limites du projet de recherche.

Le premier objectif de ce mémoire était de décrire les profils d'utilisation d'opioïdes dans les 12 mois suivant la date index afin de déterminer la durée totale d'utilisation et par le fait même la proportion d'utilisateurs chroniques, ainsi que la dose moyenne quotidienne. Dans cette population de nouveaux utilisateurs d'opioïdes, 3,4% des patients sont devenus utilisateurs chroniques. Cette proportion est inférieure aux estimations rapportées dans les autres provinces canadiennes (9,9% à 17,7%) selon un rapport du SNIUMP datant de 2014 (112). Toutefois, dans ce rapport, l'utilisation chronique était définie par plus de 10 demandes de

remboursement par année. En raison de l'hétérogénéité des définitions d'utilisation chronique, les proportions rapportées ne sont donc pas comparables à celles obtenues dans notre étude. En revanche, la proportion d'utilisateurs chronique s'apparente à aux estimations obtenues dans plusieurs études menées dans différents pays, dont l'Australie (2,6%) (138), l'Allemagne (1,3%) (162), les États-Unis (3,3%) (26) et la Norvège (3,0%) (142). Dans la sous-population de personnes âgées de 65 ans et plus, la proportion d'utilisateurs chroniques était plus élevée, représentant 4,7% des patients. Cette proportion s'approche des résultats d'une étude effectuée en Ontario chez les personnes de 65 ans et plus, où 3,1% des patients recevaient encore des opioïdes 3 mois après leur congé de l'hôpital (77). La proportion d'utilisation chronique la plus élevée (6,5%) a été retrouvée dans la sous-population de patients psychiatriques. Ce résultat suggère que les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques sont plus susceptibles de devenir utilisateurs chroniques. Cependant, une telle association n'était pas statistiquement significative dans aucun des modèles de régression logistique effectués.

La durée d'utilisation moyenne était de 245 jours chez les utilisateurs chroniques et de 13 jours chez les utilisateurs non chroniques, et ce pour chacune des populations étudiées (population générale adulte non cancéreuse, personnes âgées, patients avec troubles psychiatriques). La dose moyenne d'opioïdes était approximativement 41 EMM/jour chez les utilisateurs chroniques et 35 EMM/jour chez les utilisateurs non chroniques tant dans la population générale que dans la sous-population de patients avec troubles psychiatriques. En revanche, la dose quotidienne était moins élevée dans la sous-population de patients âgés : la dose moyenne était inférieure chez les utilisateurs chroniques (31,1 EMM/jour) que chez les non-chroniques (33,2 EMM/jour). Ces résultats étaient attendus considérant que les lignes directrices sur la prescription d'opioïdes recommandent d'utiliser des doses d'opioïdes inférieures chez les personnes âgées (126).

Le deuxième objectif du mémoire était d'identifier les caractéristiques du traitement initial associées à l'utilisation chronique d'opioïdes. Les trois caractéristiques de l'ordonnance initiale ayant la plus forte association avec l'utilisation chronique, indépendamment de la population à l'étude, étaient : i) la prise d'opioïdes à libération prolongée, ii) une ordonnance initiale de 30 jours ou plus et, iii) la prise concomitante d'opioïdes lors de l'ordonnance initiale. Ces résultats concordent avec les facteurs de risque d'utilisation chronique identifiés dans la littérature (75, 136). Alors qu'il est très peu recommandé de débiter un traitement avec un opioïde à libération prolongée en raison du risque de surdosage (126, 135, 163), au moins le quart des utilisateurs chroniques en avait reçu lors de la première ordonnance, et ce, dans chacune des sous-populations étudiées. Puisque le fentanyl est un opioïde très puissant, il est contre-indiqué chez les patients naïfs aux opioïdes, car il est souvent impliqué dans des cas de surdosage (133). On le réserve généralement aux patients ayant déjà pris des opioïdes et ayant parfois développé une tolérance à des opioïdes moins puissants (34). Cependant, un pourcentage non négligeable d'utilisateurs chroniques avaient reçu une ordonnance de fentanyl à la date index, représentant 6,3% des utilisateurs chroniques de la cohorte et s'élevant même à 8,2% chez les 65 ans et plus. Ceci n'a pas pu être expliqué par des hospitalisations survenues immédiatement avant la date index, lesquelles auraient pu masquer une prise antérieure d'opioïdes (étant donnée l'absence dans les banques de données de la RAMQ de données sur les ordonnances délivrées à l'hôpital). Cependant, les patients ayant reçu du fentanyl avaient très peu été hospitalisés avant la date index. Finalement, il a été observé que la majorité des ordonnances d'opioïdes ont été prescrites par des médecins généralistes. Ceux-ci étaient également responsables de la grande majorité des ordonnances initiales d'une durée de plus de 30 jours.

Le troisième objectif du mémoire était d'identifier les caractéristiques des patients associées à l'utilisation chronique d'opioïdes. Les caractéristiques les plus fortement associées étaient : l'utilisation à long terme d'acétaminophène/codéine, l'absence d'indication potentielle pour l'initiation d'un traitement opioïde et un diagnostic associé à de la douleur chronique. Bien

que peu fréquent, l'utilisation d'une combinaison d'acétaminophène/codéine pour 90 jours ou plus augmentait jusqu'à 6 fois le risque d'utilisation chronique. L'utilisation à long terme d'autres types d'analgésiques était également associée à un risque d'utilisation chronique, mais dans une moindre mesure que l'acétaminophène/codéine. La prescription d'analgésiques avant l'initiation d'un traitement opioïde est conforme à la pratique recommandée qui consiste à épuiser les analgésiques non opioïdes d'abord. Cependant, il n'a pas été possible de vérifier à partir des données de la RAMQ, si tous les patients avaient reçu l'algorithme de traitement recommandé pour leur condition. Même si l'indication pour la prescription d'un traitement n'est pas renseignée dans les banques de données de la RAMQ, les codes diagnostiques associés aux soins médicaux nous ont permis de conclure que la majorité des utilisateurs d'opioïdes avaient des diagnostics qui pourraient mener à l'initiation de leur traitement. En revanche, il a été préoccupant de constater que près de 15% des patients ne semblaient pas avoir d'indication potentielle et cette proportion était de 25% chez les utilisateurs chroniques. Ces résultats sont cohérents avec ceux d'une étude récente menée en Ontario sur les indications cliniques associées à l'initiation d'opioïdes. Dans cette étude, 12,0% des patients n'avaient pas d'indication connue au moment de débiter leur traitement (164). Cependant, cette étude n'évaluait que l'indication pour la prise d'opioïdes et ne s'intéressait pas à leur durée d'utilisation. L'absence d'indication connue peut s'avérer problématique, considérant que, dans notre étude, l'indication est au deuxième rang des facteurs de risque d'utilisation chronique d'opioïdes. En effet, un diagnostic associé à de la douleur chronique augmentait de 2,5 fois le risque d'utilisation chronique. Ce résultat confirme l'association déjà rapportée plusieurs fois dans d'autres études publiées dans la littérature (22, 29, 136, 137, 141). Dans la population générale, notre étude a retrouvé que le sexe féminin et l'âge de 75 ans et plus était un autre risque important d'utilisation chronique, augmentant à plus de deux fois le risque par rapport aux femmes de 18-44 ans. Chez les hommes, le risque d'utilisation chronique était le plus élevé chez les 85 ans et plus; contrairement aux femmes, le risque chez les 45-54 ans était également supérieur. De comparer ces résultats avec ceux de la littérature est difficile, car très peu d'études portant sur l'utilisation chronique d'opioïdes ont considéré l'interaction entre l'âge et le sexe. Bien que les



troubles psychiatriques ont souvent été cités dans la littérature comme étant associés à l'utilisation chronique d'opioïdes (26, 28, 138-140), aucun des troubles psychiatriques étudiés dans cette étude n'a montré d'association significative avec l'utilisation chronique. Toutefois, un diagnostic de démence était associé à l'utilisation chronique, particulièrement chez les personnes âgées de 65 ans et plus chez qui le risque augmentait de 1,7 fois le risque des patients n'ayant pas de diagnostic de démence. Ceci confirme le résultat obtenu dans une étude réalisée en 2016 qui a également retrouvé une association entre la démence et le risque d'utilisation chronique d'opioïdes (OR=2,19; IC 95% : 1,04 – 4,61) (20).

Le quatrième objectif du mémoire était de comparer les modes d'acquisition des opioïdes entre les utilisateurs chroniques et non-chroniques dans les 12 mois de suivi. Les utilisateurs chroniques ont eu recours à davantage de prescripteurs et de pharmacies que les utilisateurs non chroniques. Ce résultat est attendu puisque la probabilité de recevoir une prescription de plusieurs médecins différents augmente avec le nombre d'ordonnances.

Le cinquième objectif du mémoire était de développer un modèle prédictif de l'utilisation chronique d'opioïdes. Dans la population générale, une ordonnance initiale d'opioïdes de 30 jours et plus ainsi qu'un diagnostic associé à la douleur chronique étaient les deux variables ayant le meilleur potentiel prédictif. Le modèle incluant uniquement ces deux variables était associé à un AUC=0,76, qui est supérieur au seuil de 0,70 pour considérer que le modèle a un bon potentiel prédictif. Même si la variable opioïde à libération prolongée était le facteur ayant la plus forte association avec l'utilisation chronique (OR=6,02; IC 95% : 5,31 – 6,84), elle n'avait pas un potentiel prédictif aussi important que la durée d'ordonnance et le diagnostic de douleur. À notre connaissance, une seule autre étude retrouvée dans la littérature a développé un modèle prédictif de l'utilisation chronique à partir d'une courbe de fonction d'efficacité du récepteur (137). Dans cette étude américaine menée dans la population générale non cancéreuse d'adultes en âge de travailler, les trois principaux prédicteurs d'utilisation

chronique étaient : i) les opioïdes à libération prolongée, ii) l'utilisation de tramadol et, iii) un diagnostic de douleur chronique.

Afin d'étudier les facteurs prédictifs de l'utilisation chronique dans les populations vulnérables (sixième objectif du mémoire), un modèle prédictif a été développé dans la sous-population de personnes âgées de 65 ans et plus. Dans la population gériatrique, le modèle prédictif était similaire au modèle de la population adulte de 18 ans et plus, mais les deux variables du modèle initial (c.a.d., ordonnance de 30 jours ou plus et douleur chronique) n'étaient pas suffisantes pour atteindre un AUC supérieur à 0,70. L'ajout dans le modèle de l'utilisation d'acétaminophène à long terme dans l'année précédant la date index a résulté en un AUC de 0,77, considéré comme un bon potentiel prédictif. Ces résultats pourraient être expliqués par le fait que les pathologies liées à la douleur chronique, telle la sténose spinale, sont plus fréquentes chez les personnes âgées et par conséquent sont moins discriminantes (165). De plus, comme les AINS sont associés à plusieurs contre-indications, notamment avec des médicaments ou des conditions fréquemment retrouvées chez les personnes âgées, les prescripteurs se tournent vers l'acétaminophène pour le traitement de la douleur avant de prescrire un traitement opioïde (166). Pour les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques, le modèle prédictif différait du modèle initial. Dans cette population, une première ordonnance de 30 jours ou plus et la prescription d'un opioïde à libération prolongée étaient les meilleurs prédicteurs d'utilisation chronique. Une interaction entre l'âge et le sexe était également présente, c'est-à-dire que, chez les patients ayant des troubles psychiatriques, être un homme âgé entre 45 et 54 ans, une femme âgée de 75 à 84 ans ou alors faire partie du groupe d'âge de 85 ans et plus était prédictif de l'utilisation chronique d'opioïdes. Le modèle dans cette population différait du modèle initial. À partir de ces résultats, on peut conclure que les stratégies de minimisation des risques liés aux opioïdes chez les patients atteints de troubles psychiatriques pourraient différer de celle de la population générale adulte.

## 6.2 Avantages de l'étude

Cette étude comporte plusieurs avantages. D'une part, elle a été menée dans une population générale de patients sans pathologie spécifique hormis le fait qu'elle n'était pas atteinte de cancer. Cette étude est, à ce jour, la première menée au Québec sur les facteurs associés à l'utilisation chronique d'opioïdes. En effet, plusieurs études portant sur l'utilisation chronique d'opioïdes ont été menées dans des populations de patients ayant des pathologies spécifiques dont, les pathologies musculosquelettiques (24, 25), l'arthrite rhumatoïde (113) et la maladie de Crohn (140) ou venant de subir une intervention chirurgicale (20-22, 26, 27, 29). D'avoir effectué cette étude sans restreindre l'indication a permis d'identifier des facteurs associés à l'utilisation chronique. Par conséquent, d'un point de vue de santé publique, les résultats de cette étude pourront aider à l'élaboration de politiques de santé concernant les opioïdes.

Un autre avantage de cette étude est d'avoir restreint la population à l'étude à celle des nouveaux utilisateurs d'opioïdes. Ceci a permis de s'assurer que les caractéristiques étudiées étaient antérieures à la prise d'opioïdes et non pas conséquence de celle-ci. Cependant, avec un historique de données depuis 2012, il n'était pas possible de déterminer avec certitude que les patients inclus dans l'étude n'avaient jamais utilisé d'opioïdes auparavant. Toutefois, comme un patient naïf aux opioïdes est défini comme un patient ne prenant pas d'opioïdes sur une base régulière (167), l'absence d'utilisation d'opioïdes pour une période d'un an est suffisante pour considérer le patient comme naïf.

Ensuite, les critères de l'utilisation chronique ( $\geq 90$  jours consécutifs ou  $\geq 120$  jours cumulatifs) utilisés dans l'étude permettent une définition fonctionnelle de l'usage chronique. Ceci permet la classification d'un plus large éventail de patients ayant une utilisation à risque comme utilisateur chronique et ainsi limiter le risque de sous-estimer l'incidence d'utilisation chronique au sein de notre population. Puisque les critères d'utilisation chronique étaient

basés sur le nombre de jours avec ordonnance active, tous les patients ont été suivis pendant 12 mois afin d'avoir une probabilité comparable de devenir utilisateur chronique. Pour cette raison, les patients décédés ou hospitalisés pendant la majorité du suivi n'étaient pas admissibles à l'étude. Les patients ayant une durée de suivi courte auraient été considérés utilisateurs non chroniques, entraînant ainsi un biais dans l'étude des facteurs associés.

Finalement, la banque de données de services pharmaceutiques de la RAMQ renseigne les délivrances d'ordonnances. La délivrance demeure toutefois un indicateur (proxy) d'usage puisque certains médicaments délivrés ne sont pas consommés. En revanche, la délivrance est plus fiable que des données d'ordonnances qui ne sont pas toujours délivrées. Dans le cadre des opioïdes, le potentiel d'abus est important à considérer. Même si le patient a reçu des opioïdes à la pharmacie, mais ne les a pas consommés, ses comprimés sont à disposition et détiennent un potentiel d'abus important.

### **6.3 Limites**

L'étude comportait plusieurs limites. D'une part, la sensibilité et la spécificité des codes diagnostics et des codes d'actes renseignés dans les banques de données administratives telles que celles de la RAMQ, peuvent compromettre la fiabilité des données, notamment sur la présence de troubles mentaux ou d'abus de substances. De plus, dans la base de données de la RAMQ la classification spécifique aux troubles mentaux telle que le DSM-V, n'est pas utilisée entraînant ainsi un biais d'information pour les antécédents psychiatriques. Ceci pourrait potentiellement expliquer les incohérences entre les résultats obtenus dans l'étude et ceux publiés dans la littérature quant à l'association entre les troubles psychiatriques et l'utilisation chronique d'opioïdes.

D'autre part, l'indication n'est pas renseignée dans les banques des services pharmaceutiques de la RAMQ, et a dû être inférée à partir de codes diagnostiques et de procédures (chirurgie, accident, etc.). Une proportion importante d'utilisateurs d'opioïdes ne semblait pas avoir d'indication probable. Cependant, il n'a pas été possible de distinguer entre absence d'indication probable et manque de fiabilité du proxy utilisé.

Aussi, certains opiacés pertinents à l'étude, tels que le tramadol, ayant été identifiés comme prédicteur potentiel d'abus, n'ont pas été considérés dans l'étude, car ils n'étaient pas remboursés par la RAMQ et n'apparaissent donc pas dans la base de données des services pharmaceutiques. Pour cette raison, l'identification des produits potentiellement associés à un usage chronique pourrait donc être incomplète, ce qui compromet la validité externe de l'étude.

Comme les banques de données de services pharmaceutiques renseignent uniquement les ordonnances délivrées en ambulatoire, un biais d'information dû à l'absence de données pendant les hospitalisations a été introduit. Pour tenter de réduire ce biais, un algorithme fut développé et était basé sur des vraisemblances cliniques. Les patients ayant reçu une ordonnance d'opioïdes avant et après leur hospitalisation ont été considérés comme sous opioïde durant leur séjour à l'hôpital. L'absence de délivrances après le congé était considérée comme un arrêt de traitement. Ces hypothèses pourraient toutefois être associées à des erreurs de classification entre utilisateurs chroniques et non-chroniques. Les patients ayant été hospitalisés pour plus de 70% du suivi ont toutefois été exclus de l'étude, car le nombre de données manquantes aurait été excessif.

## 6.4 Validité externe

Les banques de données de la RAMQ étant populationnelles, la validité externe de l'étude était favorable. En outre, la taille d'échantillon importante a également optimisé la puissance statistique de l'étude. Puisque la RAMQ couvre un bassin important de la population, cela a permis d'évaluer l'utilisation chronique d'opioïde en vie réelle dans la population du Québec. Les membres du régime public d'assurance médicaments de la RAMQ étant majoritairement des personnes âgées de 65 ans et plus, l'utilisation de cette base de données peut limiter la validité externe de notre étude. En effet, comme les personnes âgées représentent une sous-population distincte quant à l'utilisation d'opioïdes, leur surreprésentation dans un échantillon peut limiter la généralisation des résultats seulement à cette tranche d'âge. Toutefois, notre cohorte comportait une distribution représentative des groupes d'âge dans la population. En revanche, l'exclusion des patients décédés pendant la période de suivi limite la validité externe et ainsi l'extrapolation des résultats ; les cas décédés, pouvant être des effets indésirables des opioïdes. Aussi, comme les bases de données de la RAMQ comportent seulement des données sur les opioïdes sous ordonnance, les conclusions de cette étude ne peuvent être généralisées à l'utilisation d'opioïdes illicites.

## Chapitre 7 – Conclusion

Dans cette étude menée auprès d'une population générale non cancéreuse, 3,4% des nouveaux utilisateurs d'opioïdes sont devenus utilisateurs chroniques. Ces patients ont un risque d'événements indésirables évitable, puisque les prédicteurs les plus puissants d'utilisation chronique sont facilement identifiables pour les cliniciens. Les résultats de cette étude pourront aider à contribuer à l'élaboration de politiques de santé concernant les opioïdes. Par exemple, les pharmaciens devraient délivrer des opioïdes pour des périodes restreintes de 7 à 14 jours pendant les premiers mois de traitement, et ce, uniquement aux patients ayant une indication reconnue pour la prise d'opioïdes. Ceci nécessiterait de documenter l'indication sur les ordonnances d'opioïdes. La quantité à délivrer devrait également être clairement indiquée sur l'ordonnance afin de diminuer le potentiel d'abus. Une réévaluation régulière du traitement à l'aide de questions simples sur le type, le moment et l'intensité de la douleur pourrait éviter l'augmentation des doses inutilement et permettrait l'arrêt du traitement si celui-ci se montre inefficace. Par ailleurs, des traitements alternatifs, tels les analgésiques topiques ou des traitements non pharmacologiques, pourraient être préconisés, car ils se sont avérés efficaces pour le soulagement de la douleur (168). Ces traitements ne sont pas tous couverts par le régime public d'assurance médicaments du Québec.





## Références bibliographiques

1. Ballantyne JC, Shin NS. Efficacy of opioids for chronic pain: a review of the evidence. *Clin J Pain*. 2008;24(6):469-78.
2. Ballantyne JC. "Safe and effective when used as directed": the case of chronic use of opioid analgesics. *Journal of Medical Toxicology: Official Journal of the American College of Medical Toxicology*. 2012;8(4):417-23.
3. Duarte R, Raphael J. The pros and cons of long-term opioid therapy. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2014;28(3):308-10.
4. Burgess HJ, Siddiqui A, Burgess FW. Long-term opioid therapy for chronic pain and the risk of opioid addiction. *R I Med*. 2014;97(10):25-8.
5. Hauser W, Bock F, Engeser P, Tolle T, Willweber-Strumpfe A, Petzke F. Long-term opioid use in non-cancer pain. *Dtsch*. 2014;111(43):732-40.
6. Noble M, Tregear SJ, Treadwell JR, Schoelles K. Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *J Pain Symptom Manage*. 2008;35(2):214-28.
7. Schug SA, Zech D, Grond S. Adverse effects of systemic opioid analgesics. *Drug Saf*. 1992;7(3):200-13.
8. International Narcotics Control Board. Opioid Consumption Motion Chart: Pain & Policy Studies Group; 2018 [cited 2018 Dec 13]. Available from: <https://ppsg.medicine.wisc.edu/chart>.
9. Statistique Canada. Enquête canadienne sur le tabac, l'alcool et les drogues (ECTAD) : sommaire de 2015. Ottawa (ON): Statistiques Canada; 2017.
10. Special Advisory Committee on the Epidemic of Opioid Overdoses. National report: Apparent opioid-related deaths in Canada (January 2016 to June 2017). Web Based Report. Ottawa: Public Health Agency of Canada; June 2019. <https://health-infobase.canada.ca/datalab/national-surveillance-opioid-mortality.html> [cited 2019 July].
11. Shemilt M, Langlois É, Dubé M-A, Gagné M, Perron P-A, Dubé P-A. Décès attribuables aux intoxications par opioïdes au Québec, 2000 à 2012 : mise à jour 2013-2016. Institut National de Santé Publique du Québec. 2017.

12. Gomes T, Greaves S, Martins D. Latest Trends in Opioid-Related Deaths in Ontario: 1991 to 2015. Toronto: Ontario Drug Policy Research Network; 2017.
13. Federal actions on Opioid [Online] Ottawa: Government of Canada; [updated 13 June 2019]. Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/substance-use/problematic-prescription-drug-use/opioids/federal-actions/overview.html>.
14. Moride Y, Castillon G, Lemieux-Uresandi D, Béland S-G, Moura C, Wells G, et al. A systematic review of interventions and programs targeting appropriate prescribing of opioids. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26 (Suppl. 2):3–636.
15. Canadian Institute for Health Information. Pan-Canadian Trends in the Prescribing of Opioids and Benzodiazepines, 2012 to 2017. Ottawa, ON: CIHI; 2018.
16. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Portrait de l'usage des opioïdes chez les personnes couvertes par le régime public d'assurance médicaments du Québec. Québec, QC: INESSS; 2018.
17. Schieber LZ, Guy GP, Jr., Seth P, Young R, Mattson CL, Mikosz CA, et al. Trends and Patterns of Geographic Variation in Opioid Prescribing Practices by State, United States, 2006-2017. *JAMA Network Open.* 2019;2(3):e190665-e.
18. Brat GA, Agniel D, Beam A, Yorkgitis B, Bicket M, Homer M, et al. Postsurgical prescriptions for opioid naive patients and association with overdose and misuse: retrospective cohort study. *BMJ.* 2018;360:j5790.
19. Edlund MJ, Martin BC, Russo JE, DeVries A, Braden JB, Sullivan MD. The role of opioid prescription in incident opioid abuse and dependence among individuals with chronic noncancer pain: the role of opioid prescription. *Clin J Pain.* 2014;30(7):557-64.
20. Inacio MC, Hansen C, Pratt NL, Graves SE, Roughead EE. Risk factors for persistent and new chronic opioid use in patients undergoing total hip arthroplasty: a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2016;6(4):e010664.
21. Anciano Granadillo V, Cancienne JM, Gwathmey FW, Werner BC. Perioperative Opioid Analgesics and Hip Arthroscopy: Trends, Risk Factors for Prolonged Use, and Complications. *Arthroscopy.* 2018;34(8):2359-67.

22. Johnson SP, Chung KC, Zhong L, Shauver MJ, Engelsbe MJ, Brummett C, et al. Risk of Prolonged Opioid Use Among Opioid-Naive Patients Following Common Hand Surgery Procedures. *J Hand Surg Am.* 2016;41(10):947-57.e3.
23. Raebel MA, Newcomer SR, Bayliss EA, Boudreau D, Debar L, Elliott TE, et al. Chronic opioid use emerging after bariatric surgery. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(12):1247-57.
24. Bedson J, Chen Y, Hayward RA, Ashworth J, Walters K, Dunn KM, et al. Trends in long-term opioid prescribing in primary care patients with musculoskeletal conditions: an observational database study. *Pain.* 2016;157(7):1525-31.
25. Chui PW, Bastian LA, DeRycke E, Brandt CA, Becker WC, Goulet JL. Dual Use of Department of Veterans Affairs and Medicare Benefits on High-Risk Opioid Prescriptions in Veterans Aged 65 Years and Older: Insights from the VA Musculoskeletal Disorders Cohort. *Health Serv Res.* 2018;53 Suppl 3:5402-18.
26. Bertenthal D, Yaffe K, Barnes DE, Byers AL, Gibson CJ, Seal KH. Do postconcussive symptoms from traumatic brain injury in combat veterans predict risk for receiving opioid therapy for chronic pain? *Brain Inj.* 2018;32(10):1188-96.
27. Dobscha SK, Morasco BJ, Duckart JP, Macey T, Deyo RA. Correlates of prescription opioid initiation and long-term opioid use in veterans with persistent pain. *Clin J Pain.* 2013;29(2):102-8.
28. Hudson TJ, Painter JT, Martin BC, Austen MA, Williams JS, Fortney JC, et al. Pharmacoepidemiologic analyses of opioid use among OEF/OIF/OND veterans. *Pain.* 2017;158(6):1039-45.
29. Mudumbai SC, Oliva EM, Lewis ET, Trafton J, Posner D, Mariano ER, et al. Time-to-Cessation of Postoperative Opioids: A Population-Level Analysis of the Veterans Affairs Health Care System. *Pain Med.* 2016;17(9):1732-43.
30. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid Pharmacology. *Pain physician.* 2008(11):s133-s53.
31. Presley CC, Lindsley CW. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Opium, a Historical Perspective. *ACS Chem Neurosci.* 2018;9(10):2503-18.
32. Health Canada. Opioid Pain Medications: Frequently Asked Questions. It's Your Health. Ottawa: Health Canada; 2009.

33. Opiate agonist In: Lexicomp Online, AHFS DI (Adult and Pediatric) [online database]. Hudson (OH): Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc. 2018 [updated 10 oct 2018, cited 31 oct 2018].
34. Busse J. The 2017 Canadian guideline for opioids for chronic non-cancer pain. Hamilton (ON): McMaster University; 2017.
35. Hughes CG, McGrane S, Pandharipande PP. Sedation in the intensive care setting. Clin Pharmacol. 2012;4:53-63.
36. Gommers D, Bakker J. Medications for analgesia and sedation in the intensive care unit: an overview. Crit Care. 2008;12 Suppl 3(Suppl 3):S4-S.
37. Ellingsrud C, Agewall S. Morphine in the treatment of acute pulmonary oedema--Why? Int J Cardiol. 2016;202:870-3.
38. Agewall S. Morphine in acute heart failure. J Thorac Dis. 2017;9(7):1851-4.
39. Duarte GS, Nunes-Ferreira A, Rodrigues FB, Pinto FJ, Ferreira JJ, Costa J, et al. Morphine in acute coronary syndrome: systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2019;9(3):e025232.
40. Goorah R, Buture A, Ahmed F. Evidence-based treatments for cluster headache. Ther Clin Risk Manag. 2015;11:1687-96.
41. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute Migraine Medications and Evolution From Episodic to Chronic Migraine: A Longitudinal Population-Based Study. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2008;48(8):1157-68.
42. FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA requires labeling changes for prescription opioid cough and cold medicines to limit their use to adults 18 years and older 2018 [updated 22 Jan 2018; cited 2018 2 Nov]. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm590435.htm>.
43. British Columbia Centre on Substance Use and B.C. Ministry of Health. A Guideline for the Clinical Management of Opioid Use Disorder Published June 5, 2017 [Available from: <http://www.bccsu.ca/care-guidance-publications/>].
44. Loi réglementant certaines drogues et autres substances, LC 1996 c 19. Disponible : <http://lois-laws.justice.gc.ca/fra/lois/c-38.8/index.html>.
45. Health Canada. Opioid Pain Medications. It's Your Health. Ottawa: Health Canada; 2009.

46. Ruiz-Garcia V, Lopez-Briz E. Morphine remains gold standard in breakthrough cancer pain. *BMJ*. 2008;337:a3104.
47. Morphine Sulfate In: Lexicomp Online, AHFS DI (Adult and Pediatric) [online database]. Hudson (OH): Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc. 2018 [updated 10 oct 2018, cited 31 oct 2018].
48. Schiff PLJ. Opium and Its Alkaloids. *Am J Pharm Educ*. 2002;Vol. 66:186-94.
49. Hydromorphone Hydrochloride In: Lexicomp Online, AHFS DI (Adult and Pediatric) [online database]. Hudson (OH): Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc. 2018 [updated 10 oct 2018, cited 31 oct 2018].
50. Oxymorphone Hydrochloride In: Lexicomp Online, AHFS DI (Adult and Pediatric) [online database]. Hudson (OH): Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc. 2018 [updated 10 oct 2018, cited 31 oct 2018].
51. Oxycodone In: Lexicomp Online, AHFS DI (Adult and Pediatric) [online database]. Hudson (OH): Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc. 2018 [updated 10 oct 2018, cited 31 oct 2018].
52. CADTH. Canadian Expert Drug Advisory Committee Final Recommendation: Buprenorphine transdermal patch. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2011.
53. Buprenorphine, Buprenorphine hydrochloride In: Lexicomp Online, AHFS DI (Adult and Pediatric) [online database]. Hudson (OH): Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc. 2018 [updated 10 oct 2018, cited 31 oct 2018].
54. AA Pharma Inc. BUTORPHANOL Nasal Spray - PRODUCT MONOGRAPH. March 24, 2015.
55. Sanofi-Aventis Canada Inc. Talwin - PRODUCT MONOGRAPH. May 22, 2018.
56. Fentanyl In: Lexicomp Online, AHFS DI (Adult and Pediatric) [online database]. Hudson (OH): Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc. 2018 [updated 10 oct 2018, cited 31 oct 2018].
57. Sanofi-Aventis Canada Inc. Demerol - PRODUCT MONOGRAPH. March 16, 2018.
58. Methadone hydrochloride In: Lexicomp Online, AHFS DI (Adult and Pediatric) [online database]. Hudson (OH): Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc. 2018 [updated 10 oct 2018, cited 31 oct 2018].

59. Gouvernement du Canada [En ligne]. Ottawa (ON): Santé Canada; 2018. Formulaire de déclaration d'effets secondaires.[modifié le 10 avril 2018; cité le 20 juil 2019]; Disponible: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables/formulaire-declaration-effets-secondaires-consommateur.html> [cited 2019 July].
60. Boom M, Niesters M, Sarton E, Aarts L, Smith TW, Dahan A. Non-analgesic effects of opioids: opioid-induced respiratory depression. *Curr Pharm Des.* 2012;18(37):5994-6004.
61. Smith SM, Dart RC, Katz NP, Paillard F, Adams EH, Comer SD, et al. Classification and definition of misuse, abuse, and related events in clinical trials: ACTION systematic review and recommendations. *Pain.* 2013;154(11):2287-96.
62. Swart LM, van der Zanden V, Spies PE, de Rooij SE, van Munster BC. The Comparative Risk of Delirium with Different Opioids: A Systematic Review. *Drugs Aging.* 2017;34(6):437-43.
63. Velayudhan A, Bellingham G, Morley-Forster P. Opioid-induced hyperalgesia. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain.* 2014;14(3):125-9.
64. Ballantyne JC. Opioids for the Treatment of Chronic Pain: Mistakes Made, Lessons Learned, and Future Directions. *Anesth Analg.* 2017;125(5):1769-78.
65. Carman WJ, Su S, Cook SF, Wurzelmann JI, McAfee A. Coronary heart disease outcomes among chronic opioid and cyclooxygenase-2 users compared with a general population cohort. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20(7):754-62.
66. Chen A, Ashburn MA. Cardiac Effects of Opioid Therapy. *Pain Med.* 2015;16 Suppl 1:S27-31.
67. Isbister GK, Brown AL, Gill A, Scott AJ, Calver L, Dunlop AJ. QT interval prolongation in opioid agonist treatment: analysis of continuous 12-lead electrocardiogram recordings. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(10):2274-82.
68. Pearson EC, Woosley RL. QT prolongation and torsades de pointes among methadone users: reports to the FDA spontaneous reporting system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005;14(11):747-53.
69. Leppert W. The impact of opioid analgesics on the gastrointestinal tract function and the current management possibilities. *Contemporary oncology (Poznan, Poland).* 2012;16(2):125-31.

70. Canadian Institute for Health Information. Opioid-Related Harms in Canada, December 2018. Ottawa, ON: CIHI; 2018.
71. Dunn KM, Saunders KW, Rutter CM, Banta-Green CJ, Merrill JO, Sullivan MD, et al. Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: a cohort study.[Summary for patients in *Ann Intern Med*. 2010 Jan 19;152(2):I-42; PMID: 20083811]. *Ann Intern Med*. 2010;152(2):85-92.
72. Birke H, Ekholm O, Sjogren P, Kurita GP, Hojsted J. Long-term opioid therapy in Denmark: A disappointing journey. *European Journal of Pain*. 2017;21(9):1516-27.
73. Birke H, Kurita GP, Sjogren P, Hojsted J, Simonsen MK, Juel K, et al. Chronic non-cancer pain and the epidemic prescription of opioids in the Danish population: trends from 2000 to 2013. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016;60(5):623-33.
74. Hojsted J, Ekholm O, Kurita GP, Juel K, Sjogren P. Addictive behaviors related to opioid use for chronic pain: a population-based study. *Pain*. 2013;154(12):2677-83.
75. Deyo RA, Hallvik SE, Hildebran C, Marino M, Dexter E, Irvine JM, et al. Association Between Initial Opioid Prescribing Patterns and Subsequent Long-Term Use Among Opioid-Naive Patients: A Statewide Retrospective Cohort Study. *J Gen Intern Med*. 2017;32(1):21-7.
76. Taqi A, Otete H, Knaggs R. Opioid prescription patterns in UK primary care patients with knee osteoarthritis: A population-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;27 (Supplement 2):324-5.
77. Clarke H, Soneji N, Ko DT, Yun L, Wijesundera DN. Rates and risk factors for prolonged opioid use after major surgery: population based cohort study. *BMJ : British Medical Journal*. 2014;348.
78. Mosher HJ, Jiang L, Vaughan Sarrazin MS, Cram P, Kaboli PJ, Vander Weg MW. Prevalence and characteristics of hospitalized adults on chronic opioid therapy. *Journal of Hospital Medicine (Online)*. 2014;9(2):82-7.
79. Smolina K, Gladstone EJ, Rutherford K, Morgan SG. Patterns and trends in long-term opioid use for non-cancer pain in British Columbia, 2005-2012. *Can J Public Health*. 2016;107(4-5):e404-e9.

80. Hoffman EM, Watson JC, St Sauver J, Staff NP, Klein CJ. Association of Long-term Opioid Therapy With Functional Status, Adverse Outcomes, and Mortality Among Patients With Polyneuropathy. *JAMA Neurol.* 2017;74(7):773-9.
81. Hamina A, Taipale H, Tanskanen A, Tolppanen AM, Karttunen N, Pylkkanen L, et al. Long-term use of opioids for nonmalignant pain among community-dwelling persons with and without Alzheimer disease in Finland: a nationwide register-based study. *Pain.* 2017;158(2):252-60.
82. Mellbye A, Karlstad O, Skurtveit S, Borchgrevink PC, Fredheim OM. The duration and course of opioid therapy in patients with chronic non-malignant pain. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2016;60(1):128-37.
83. Callinan CE, Neuman MD, Lacy KE, Gabison C, Ashburn MA. The Initiation of Chronic Opioids: A Survey of Chronic Pain Patients. *J Pain.* 2017;18(4):360-5.
84. Von Korff M, Saunders K, Thomas Ray G, Boudreau D, Campbell C, Merrill J, et al. De facto long-term opioid therapy for noncancer pain. *Clin J Pain.* 2008;24(6):521-7.
85. Boudreau D, Von Korff M, Rutter CM, Saunders K, Ray GT, Sullivan MD, et al. Trends in long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18(12):1166-75.
86. Calcaterra SL, Yamashita TE, Min SJ, Keniston A, Frank JW, Binswanger IA. Opioid Prescribing at Hospital Discharge Contributes to Chronic Opioid Use. *J Gen Intern Med.* 2016;31(5):478-85.
87. Curtis JR, Xie F, Smith C, Saag KG, Chen L, Beukelman T, et al. Changing Trends in Opioid Use Among Patients With Rheumatoid Arthritis in the United States. *Arthritis rheumatol.* 2017;69(9):1733-40.
88. Campbell CI, Weisner C, Leresche L, Ray GT, Saunders K, Sullivan MD, et al. Age and gender trends in long-term opioid analgesic use for noncancer pain. *Am J Public Health.* 2010;100(12):2541-7.
89. Hooten WM, St Sauver JL, McGree ME, Jacobson DJ, Warner DO. Incidence and Risk Factors for Progression From Short-term to Episodic or Long-term Opioid Prescribing: A Population-Based Study. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(7):850-6.



90. Chou R, Turner JA, Devine EB, Hansen RN, Sullivan SD, Blazina I, et al. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med.* 2015;162(4):276-86.
91. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ.* 2006;174(11):1589-94.
92. Peloso PM, Bellamy N, Bensen W, Thomson GT, Harsanyi Z, Babul N, et al. Double blind randomized placebo control trial of controlled release codeine in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol.* 2000;27(3):764-71.
93. Arkininstall W, Sandler A, Goughnour B, Babul N, Harsanyi Z, Darke AC. Efficacy of controlled-release codeine in chronic non-malignant pain: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Pain.* 1995;62(2):169-78.
94. Roth SH, Fleischmann RM, Burch FX, Dietz F, Bockow B, Rapoport RJ, et al. Around-the-clock, controlled-release oxycodone therapy for osteoarthritis-related pain: placebo-controlled trial and long-term evaluation. *Arch Intern Med.* 2000;160(6):853-60.
95. Caldwell JR, Rapoport RJ, Davis JC, Offenbergl HL, Marker HW, Roth SH, et al. Efficacy and safety of a once-daily morphine formulation in chronic, moderate-to-severe osteoarthritis pain: results from a randomized, placebo-controlled, double-blind trial and an open-label extension trial. *J Pain Symptom Manage.* 2002;23(4):278-91.
96. Breivik H, Ljosaa TM, Stengaard-Pedersen K, Persson J, Aro H, Villumsen J, et al. A 6-months, randomised, placebo-controlled evaluation of efficacy and tolerability of a low-dose 7-day buprenorphine transdermal patch in osteoarthritis patients naive to potent opioids. *Scand J Pain.* 2010;1(3):122-41.
97. Allan L, Richarz U, Simpson K, Slappendel R. Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in strong-opioid naive patients with chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976).* 2005;30(22):2484-90.
98. Wild JE, Grond S, Kuperwasser B, Gilbert J, McCann B, Lange B, et al. Long-term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain. *Pain pract.* 2010;10(5):416-27.

99. Eriksen J, Sjogren P, Bruera E, Ekholm O, Rasmussen NK. Critical issues on opioids in chronic non-cancer pain: an epidemiological study. *Pain*. 2006;125(1-2):172-9.
100. Currow DC, Phillips J, Clark K. Using opioids in general practice for chronic non-cancer pain: an overview of current evidence. *Med J Aust*. 2016;204(8):305-9.
101. Gallagher RM, Rosenthal LJ. Chronic pain and opiates: balancing pain control and risks in long-term opioid treatment. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89(3 Suppl 1):S77-82.
102. Edlund MJ, Martin BC, Fan MY, Devries A, Braden JB, Sullivan MD. Risks for opioid abuse and dependence among recipients of chronic opioid therapy: results from the TROUP study. *Drug Alcohol Depend*. 2010;112(1-2):90-8.
103. Boscarino JA, Rukstalis M, Hoffman SN, Han JJ, Erlich PM, Gerhard GS, et al. Risk factors for drug dependence among out-patients on opioid therapy in a large US health-care system. *Addiction*. 2010;105(10):1776-82.
104. Edlund MJ, Martin BC, Devries A, Fan MY, Braden JB, Sullivan MD. Trends in use of opioids for chronic noncancer pain among individuals with mental health and substance use disorders: the TROUP study. *Clin J Pain*. 2010;26(1):1-8.
105. Sullivan MD, Edlund MJ, Fan MY, Devries A, Brennan Braden J, Martin BC. Risks for possible and probable opioid misuse among recipients of chronic opioid therapy in commercial and medicaid insurance plans: The TROUP Study. *Pain*. 2010;150(2):332-9.
106. Bohnert AS, Valenstein M, Bair MJ, Ganoczy D, McCarthy JF, Ilgen MA, et al. Association between opioid prescribing patterns and opioid overdose-related deaths. *JAMA*. 2011;305(13):1315-21.
107. Gomes T, Mamdani MM, Dhalla IA, Paterson JM, Juurlink DN. Opioid dose and drug-related mortality in patients with nonmalignant pain. *Arch Intern Med*. 2011;171(7):686-91.
108. Gwira Baumblatt JA, Wiedeman C, Dunn JR, Schaffner W, Paulozzi LJ, Jones TF. High-risk use by patients prescribed opioids for pain and its role in overdose deaths. *JAMA Intern Med*. 2014;174(5):796-801.
109. Miller M, Barber CW, Leatherman S, Fonda J, Hermos JA, Cho K, et al. Prescription opioid duration of action and the risk of unintentional overdose among patients receiving opioid therapy. *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):608-15.

110. Guy GP, Jr., Zhang K, Bohm MK, Losby J, Lewis B, Young R, et al. Vital Signs: Changes in Opioid Prescribing in the United States, 2006-2015. *MMWR - Morbidity & Mortality Weekly Report*. 2017;66(26):697-704.
111. Statistique Canada. Enquête canadienne sur le tabac, l'alcool et les drogues (ECTAD) : sommaire de 2017. Ottawa (ON): Statistiques Canada; 2018.
112. Système national d'information sur l'utilisation des médicaments prescrits (SNIUMP). L'utilisation d'opioïdes sur ordonnance dans les régimes publics d'assurance-médicaments du Canada, de 2006–2007 à 2012–2013. Ottawa, ON: Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés; 2018.
113. Zamora-Legoff JA, Achenbach SJ, Crowson CS, Krause ML, Davis JM, 3rd, Matteson EL. Opioid use in patients with rheumatoid arthritis 2005-2014: a population-based comparative study. *Clin Rheumatol*. 2016;35(5):1137-44.
114. Richter MD, Achenbach SJ, Zamora-Legoff JA, Crowson CS, Matteson EL. Opioid use in patients with polymyalgia rheumatica. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(6):1014-7.
115. Rottenberg Y, Jacobs JM, Stessman J. Prevalence of pain with advancing age brief report. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(3):264.e1-5.
116. Naples JG, Gellad WF, Hanlon JT. The Role of Opioid Analgesics in Geriatric Pain Management. *Clin Geriatr Med*. 2016;32(4):725-35.
117. Takkouche B, Montes-Martínez A, Gill SS, Etminan MJDS. Psychotropic Medications and the Risk of Fracture. 2007;30(2):171-84.
118. Salahuddin F, Gilani O, Fang M, Altman R, Mirza F. Increased incidence of bone fractures in elderly osteoarthritic patients with persistent opioid use. *Journal of Bone and Mineral Research Conference*. 2016;31(Supplement 1).
119. Puustinen J, Nurminen J, Löppönen M, Vahlberg T, Isoaho R, Rähä I, et al. Use of CNS medications and cognitive decline in the aged: a longitudinal population-based study. *BMC Geriatr*. 2011;11:70-.
120. Clegg A, Young JB. Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review. *Age Ageing*. 2011;40(1):23-9.

121. Cepeda MS, Farrar JT, Baumgarten M, Boston R, Carr DB, Strom BL. Side effects of opioids during short-term administration: effect of age, gender, and race. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;74(2):102-12.
122. Canadian Institute for Health Information. *Health Care in Canada, 2011: A Focus on Seniors and Aging.* Ottawa, ON: CIHI; 2011.
123. Nobili A, Licata G, Salerno F, Pasina L, Tettamanti M, Franchi C, et al. Polypharmacy, length of hospital stay, and in-hospital mortality among elderly patients in internal medicine wards. The REPOSI study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67(5):507-19.
124. Hajjar ER, Hanlon JT, Sloane RJ, Lindblad CI, Pieper CF, Ruby CM, et al. Unnecessary drug use in frail older people at hospital discharge. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(9):1518-23.
125. Alam A, Gomes T, Zheng H, Mamdani MM, Juurlink DN, Bell CM. Long-term analgesic use after low-risk surgery: a retrospective cohort study. *Arch Intern Med.* 2012;172(5):425-30.
126. AMDG. *Interagency Guideline on Prescribing Opioids for Pain.* Washington: Department of Health; 2015.
127. Hooten WM. Chronic Pain and Mental Health Disorders: Shared Neural Mechanisms, Epidemiology, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(7):955-70.
128. Wasan AD, Michna E, Edwards RR, Katz JN, Nedeljkovic SS, Dolman AJ, et al. Psychiatric Comorbidity Is Associated Prospectively with Diminished Opioid Analgesia and Increased Opioid Misuse in Patients with Chronic Low Back Pain. *Anesthesiology.* 2015;123(4):861-72.
129. Feingold D, Brill S, Goor-Aryeh I, Delayahu Y, Lev-Ran S. Misuse of prescription opioids among chronic pain patients suffering from anxiety: A cross-sectional analysis. *Gen Hosp Psychiatry.* 2017;47:36-42.
130. Feingold D, Brill S, Goor-Aryeh I, Delayahu Y, Lev-Ran S. The association between severity of depression and prescription opioid misuse among chronic pain patients with and without anxiety: A cross-sectional study. *J Affect Disord.* 2018;235:293-302.
131. Scherrer JF, Salas J, Copeland LA, Stock EM, Schneider FD, Sullivan M, et al. Increased Risk of Depression Recurrence After Initiation of Prescription Opioids in Noncancer Pain Patients. *J Pain.* 2016;17(4):473-82.

132. Scherrer JF, Salas J, Sullivan MD, Schneider FD, Bucholz KK, Burroughs T, et al. The influence of prescription opioid use duration and dose on development of treatment resistant depression. *Prev Med.* 2016;91:110-6.
133. Comité consultatif spécial sur l'épidémie de surdoses d'opioïdes. Rapport national : Décès apparemment liés à la consommation d'opioïdes (décembre 2017). Ottawa: Agence de la santé publique du Canada; 2017.
134. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain--United States, 2016. *JAMA.* 2016;315(15):1624-45.
135. Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Balog CC, Benyamin RM, Boswell MV, et al. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part 2--guidance. *Pain physician.* 2012;15(3 Suppl):S67-116.
136. Shah A, Hayes CJ, Martin BC. Factors Influencing Long-Term Opioid Use Among Opioid Naive Patients: An Examination of Initial Prescription Characteristics and Pain Etiologies. *J Pain.* 2017;18(11):1374-83.
137. Thornton JD, Dwibedi N, Scott V, Ponte CD, Ziedonis D, Sambamoorthi N, et al. Predictors of Transitioning to Incident Chronic Opioid Therapy Among Working-Age Adults in the United States. *Am Health Drug Benefits.* 2018;11(1):12-21.
138. Lalic S, Gisev N, Simon Bell J, Korhonen MJ, Ilomaki J. Predictors of persistent prescription opioid analgesic use among people without cancer in Australia: A retrospective cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27 (Supplement 2):39.
139. Alghnam S, Castillo R. Traumatic injuries and persistent opioid use in the USA: findings from a nationally representative survey. *Inj Prev.* 2017;23(2):87-92.
140. Pauly NJ, Michailidis L, Kindred MG, Flomenhoft D, Lofwall MR, Walsh SL, et al. Predictors of Chronic Opioid Use in Newly Diagnosed Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(6):1004-10.
141. Samuelsen PJ, Svendsen K, Wilsgaard T, Stubhaug A, Nielsen CS, Eggen AE. Persistent analgesic use and the association with chronic pain and other risk factors in the population-a longitudinal study from the Tromso Study and the Norwegian Prescription Database. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(8):977-85.

142. Fredheim OM, Mahic M, Skurtveit S, Dale O, Romundstad P, Borchgrevink PC. Chronic pain and use of opioids: a population-based pharmacoepidemiological study from the Norwegian prescription database and the Nord-Trøndelag health study. *Pain*. 2014;155(7):1213-21.
143. Obesity and overweight [Online]. Geneva: World Health Organisation; [updated 16 February 2018]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
144. Okifuji A, Hare BD. The association between chronic pain and obesity. *J Pain Res*. 2015;8:399-408.
145. Sullivan MD. Depression Effects on Long-term Prescription Opioid Use, Abuse, and Addiction. *Clin J Pain*. 2018;34(9):878-84.
146. Goesling J, Henry MJ, Moser SE, Rastogi M, Hassett AL, Clauw DJ, et al. Symptoms of Depression Are Associated With Opioid Use Regardless of Pain Severity and Physical Functioning Among Treatment-Seeking Patients With Chronic Pain. *J Pain*. 2015;16(9):844-51.
147. Seal KH, Shi Y, Cohen G, Cohen BE, Maguen S, Krebs EE, et al. Association of mental health disorders with prescription opioids and high-risk opioid use in US veterans of Iraq and Afghanistan. *JAMA*. 2012;307(9):940-7.
148. Benzodiazepines General Statement In: Lexicomp Online, AHFS DI (Adult and Pediatric) [online database]. Hudson (OH): Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc. 2018 [updated 10 oct 2018, cited 31 oct 2018].
149. Samuelsen PJ, Nielsen CS, Wilsgaard T, Stubhaug A, Svendsen K, Eggen AE. Pain sensitivity and analgesic use among 10,486 adults: the Tromso study. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2017;18(1):45.
150. Braden JB, Sullivan MD, Ray GT, Saunders K, Merrill J, Silverberg MJ, et al. Trends in long-term opioid therapy for noncancer pain among persons with a history of depression. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009;31(6):564-70.
151. Halbert BT, Davis RB, Wee CC. Disproportionate longer-term opioid use among U.S. adults with mood disorders. *Pain*. 2016;157(11):2452-7.
152. Faillie J-L, Suissa S. Le biais de temps immortel dans les études pharmacoépidémiologiques : définition, solutions et exemples. *Thérapie*. 2015;70(3):259-63.

153. Beland S-G, Tannenbaum C, Ducruet T, Preville M, Moride Y. Development of a Comorbidity Score Based on Institutionalization: Comparative Performance with a Comorbidity Score Modeled on Mortality. *Journal of Gerontology & Geriatric Research*. 2013;02.
154. Lalic S, Gisev N, Simon Bell J, Korhonen MJ, Ilomaki J. Predictors of persistent prescription opioid analgesic use among people without cancer in Australia. *Br J Clin Pharmacol*. 2018.
155. Young-Wolff KC, Klebaner D, Weisner C, Von Korff M, Campbell CI. Smoking Status and Opioid-related Problems and Concerns Among Men and Women on Chronic Opioid Therapy. *Clin J Pain*. 2017;33(8):730-7.
156. Voon P, Karamouzian M, Kerr T. Chronic pain and opioid misuse: a review of reviews. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2017;12(1):36.
157. Turk DC, Swanson KS, Gatchel RJ. Predicting opioid misuse by chronic pain patients: a systematic review and literature synthesis. *Clin J Pain*. 2008;24(6):497-508.
158. Sullivan MD, Edlund MJ, Zhang L, Unutzer J, Wells KB. Association between mental health disorders, problem drug use, and regular prescription opioid use. *Arch Intern Med*. 2006;166(19):2087-93.
159. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
160. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982;143(1):29-36.
161. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the Areas under Two or More Correlated Receiver Operating Characteristic Curves: A Nonparametric Approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837-45.
162. Marschall U, L'Hoest H, Radbruch L, Hauser W. Long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain in Germany. *European Journal of Pain*. 2016;20(5):767-76.
163. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States, 2016. *Morbidity & Mortality Weekly Report Recommendations & Reports*. 2016;65(1):1-49.

164. Pasricha SV, Tadrous M, Khuu W, Juurlink DN, Mamdani MM, Paterson JM, et al. Clinical indications associated with opioid initiation for pain management in Ontario, Canada: a population-based cohort study. *Pain*. 2018;159(8):1562-8.
165. Szpalski M, Gunzburg R. Lumbar spinal stenosis in the elderly: an overview. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*. 2003;12 Suppl 2(Suppl 2):S170-S5.
166. Risser A, Donovan D, Heintzman J, Page T. NSAID prescribing precautions. *Am Fam Physician*. 2009;80(12):1371-8.
167. The Pharmacy and Therapeutics Committee. (2012). Opioid prescribing in naive or tolerant patients. *Drug & Therapy Bulletin*, 26(3),1-4.
168. Gudin JA, Brennan MJ, Harris ED, Hurwitz PL, Dietze DT, Strader JD. Reduction of opioid use and improvement in chronic pain in opioid-experienced patients after topical analgesic treatment: an exploratory analysis. *Postgrad Med*. 2018;130(1):42-51.



## Annexe 1 - Codes de dénominations communes des opioïdes d'intérêt

Médicament	Dénomination commune	Code
Codéine	codéine (base et sulfate)	47155
	codéine (phosphate de)	02119
	codéine (phosphate de)	17641
Fentanyl	fentanyl	47038
	fentanyl (citrate de)	03809
	fentanyl (citrate de)	46478
Hydromorphone	hydromorphone (chlorhydrate d')	17771
	hydromorphone (chlorhydrate d')	04615
	hydromorphone (chlorhydrate de)	46790
Mépéridine	mépéridine (chlorhydrate de)	05603
	mépéridine (chlorhydrate de)	46412
Morphine	morphine (chlorhydrate de)	44541
	morphine (chlorhydrate ou sulfate de)	43527
	morphine (sulfate de)	06305
	morphine (sulfate de)	19063
Oxycodone	oxycodone	47908
	oxycodone (chlorhydrate d')	06799
	oxycodone (chlorhydrate de)	46651
Butorphanol	butorphanol (tartrate de)	38847
Pentazocine	pentazocine (chlorhydrate de)	44528
Méthadone	Methadone (chlorhydrate de)	45373

## Annexe 2 - Liste des DIN pour les opioïdes à courte et à longue action

### Liste des DINs des opioïdes à longue action

DIN	Nom	Force	DIN	Nom	Force
02230302	Codéine Contin	50mg	02163780	Codéine Contin	150mg
02163748	Codéine Contin	100mg	02163799	Codéine Contin	200mg
02386844	Co Fentanyl	12mcg/h	02330121	Ran-Fentanyl Matrix Patch	50mcg/h
02395657	Fentanyl Patch	12mcg/h	02249413	Ran-Fentanyl Transdermal System	50mcg/h
02396696	Mylan-Fentanyl Matrix Patch	12mcg/h	02327147	Sandoz Fentanyl Patch	50mcg/h
02341379	pms-Fentanyl MTX	12mcg/h	02282968	Teva-Fentanyl	50mcg/h
02330105	Ran-Fentanyl Matrix Patch	12mcg/h	02314657	Apo-Fentanyl Matrix	75mcg/h
02327112	Sandoz Fentanyl Patch	12mcg/h	02386887	Co Fentanyl	75mcg/h
02311925	Teva-Fentanyl	12mcg/h	02395681	Fentanyl Patch	75mcg/h
02314630	Apo-Fentanyl Matrix	25mcg/h	02396734	Mylan-Fentanyl Matrix Patch	75mcg/h
02386852	Co Fentanyl	25mcg/h	02341409	pms-Fentanyl MTX	75mcg/h
02395665	Fentanyl Patch	25mcg/h	02330148	Ran-Fentanyl Matrix Patch	75mcg/h
02396718	Mylan-Fentanyl Matrix Patch	25mcg/h	02249421	Ran-Fentanyl Transdermal System	75mcg/h
02341387	pms-Fentanyl MTX	25mcg/h	02327155	Sandoz Fentanyl Patch	75mcg/h
02330113	Ran-Fentanyl Matrix Patch	25mcg/h	02282976	Teva-Fentanyl	75mcg/h
02249391	Ran-Fentanyl Transdermal System	25mcg/h	02314665	Apo-Fentanyl Matrix	100mcg/h
02327120	Sandoz Fentanyl Patch	25mcg/h	02386895	Co Fentanyl	100mcg/h
02282941	Teva-Fentanyl	25mcg/h	02395703	Fentanyl Patch	100mcg/h
02327139	Sandoz Fentanyl Patch	37mcg/h	02396742	Mylan-Fentanyl Matrix Patch	100mcg/h
02314649	Apo-Fentanyl Matrix	50mcg/h	02341417	pms-Fentanyl MTX	100mcg/h

02386879	Co Fentanyl	50mcg/h	02330156	Ran-Fentanyl Matrix Patch	100mcg/h
02396726	Mylan-Fentanyl Matrix Patch	50mcg/h	02249448	Ran-Fentanyl Transdermal System	100mcg/h
02395673	Fentanyl Patch	50mcg/h	02327163	Sandoz Fentanyl Patch	100mcg/h
02341395	pms-Fentanyl MTX	50mcg/h	02282984	Teva-Fentanyl	100mcg/h
02125323	Hydromorph Contin	3mg	02125366	Hydromorph Contin	12mg
02359502	Hydromorph Contin	4,5mg	02243562	Hydromorph Contin	18mg
02125331	Hydromorph Contin	6mg	02125382	Hydromorph Contin	24mg
02359510	Hydromorph Contin	9mg	02125390	Hydromorph Contin	30mg
02019930	M-Eslon	10mg	02244790	Sandoz Morphine SR	15mg
02177749	M-Eslon	15mg	02350815	Morphine SR	15mg
02019949	M-Eslon	30mg	02302764	Novo-Morphine SR	15mg
02019957	M-Eslon	60mg	02015439	MS Contin	15mg
02019965	M-Eslon	100mg	02350890	Morphine SR	30mg
02177757	M-Eslon	200mg	02302772	Novo-Morphine SR	30mg
02242163	Kadian	10mg	02244791	Sandoz Morphine SR	30mg
02184435	Kadian	20mg	00776181	M.O.S.-S.R.	30mg
02184443	Kadian	50mg	02014297	MS Contin	30mg
02184451	Kadian	100mg	02350912	Morphine SR	60mg
02009773	M.O.S. - Sulfate-5	5mg	02302780	Novo-Morphine SR	60mg
00594652	Statex	5mg	02245286	pms-Morphine sulfate SR	60mg
02014203	MS-IR	5mg	02244792	Sandoz Morphine SR	60mg
02009765	M.O.S. - Sulfate-10	10mg	00776203	M.O.S.-S.R.	60mg
00594644	Statex	10mg	02014300	MS Contin	60mg
02014211	MS-IR	10mg	02350920	Morphine SR	100mg
02014238	MS-IR	20mg	02302799	Novo-Morphine SR	100mg
02009749	M.O.S. - Sulfate-25	25mg	02014319	MS Contin	100mg
00594636	Statex	25mg	02350947	Morphine SR	200mg
02014254	MS-IR	30mg	02302802	Novo-Morphine SR	200mg

02009706	M.O.S. - Sulfate-50	50mg	02014327	MS Contin	200mg
00675962	Statex	50mg	02323206	Oxycontin	30mg
02258129	Oxycontin	5mg	02394774	Apo-Oxycodone CR	30mg
02394170	ACT Oxycodone CR	5mg	02372541	OxyNEO	30mg
02366746	Apo-Oxycodone CR	5mg	02202476	Oxycontin	40mg
02202441	Oxycontin	10mg	02394200	ACT Oxycodone CR	40mg
02394189	ACT Oxycodone CR	10mg	02306530	Apo-Oxycodone CR	40mg
02366754	Apo-Oxycodone CR	10mg	02309904	pms-Oxycodone CR	40mg
02309882	pms-Oxycodone CR	10mg	02372568	OxyNEO	40mg
02372525	OxyNEO	10mg	02323214	Oxycontin	60mg
02323192	Oxycontin	15mg	02394782	Apo-Oxycodone CR	60mg
02394766	Apo-Oxycodone CR	15mg	02372576	OxyNEO	60mg
02372533	OxyNEO	15mg	02202484	Oxycontin	80mg
02202468	Oxycontin	20mg	02394219	ACT Oxycodone CR	80mg
02394197	ACT Oxycodone CR	20mg	02366789	Apo-Oxycodone CR	80mg
02366762	Apo-Oxycodone CR	20mg	02309912	pms-Oxycodone CR	80mg
02309890	pms-Oxycodone CR	20mg	02372584	OxyNEO	80mg
02372797	OxyNEO	20mg			

### Liste des DINs des opioïdes à courte action

DIN	Nom	Force	DIN	Nom	Force
02009757	Codéine	30mg	00544884	Codéine	30mg/ml
00593451	ratio-Codéine	30mg	00050024	Codéine	25mg/5ml
02364115	Apo-Hydromorphone	1mg	02085895	Dilaudid	250mg
00705438	Dilaudid	1mg	00786535	Dilaudid	1mg/ml
00885444	pms-Hydromorphone	1mg	01916386	pms-Hydromorphone	1mg/ml
02319403	Teva-Hydromorphone	1mg	00627100	Dilaudid	2mg/ml
02364123	Apo-Hydromorphone	2mg	02145901	Hydromorphone	2mg/ml

00125083	Dilaudid	2mg	02460602	Chlorhydrate d'hydromorphone	2mg/ml
00885436	pms-Hydromorphone	2mg	02145901	Hydromorphone	2mg/ml
02319411	Teva-Hydromorphone	2mg	02460610	Chlorhydrate d'hydromorphone HP10	10mg/ml
02364131	Apo-Hydromorphone	4mg	00622133	Dilaudid-HP	10mg/ml
00125121	Dilaudid	4mg	02145928	Hydromorphone HP 10	10mg/ml
00885401	pms-Hydromorphone	4mg	02146118	Dilaudid-HP-Plus	20mg/ml
02319438	Teva-Hydromorphone	4mg	02145863	Dilaudid-XP	50mg/ml
02364158	Apo-Hydromorphone	8mg	02145936	Hydromorphone HP 20	20mg/ml
00786543	Dilaudid	8mg	02146126	Hydromorphone HP 50	50mg/ml
00885428	pms-Hydromorphone	8mg	99003163	Hydromorphone HP 50	50mg/ml
02319446	Teva-Hydromorphone	8mg	01916394	pms-hydromorphone	3mg
02138018	Demerol	50mg	00725757	Mépéridine	75mg/ml
00725765	Mépéridine	50mg/ml	00725749	Mépéridine	100mg/ml
02009773	M.O.S. - Sulfate-5	5mg	02009773	M.O.S. - Sulfate-5	5mg
00594652	Statex	5mg	00594652	Statex	5mg
02014203	MS-IR	5mg	02014203	MS-IR	5mg
02009765	M.O.S. - Sulfate-10	10mg	02009765	M.O.S. - Sulfate-10	10mg
00594644	Statex	10mg	00594644	Statex	10mg
02014211	MS-IR	10mg	02014211	MS-IR	10mg
00614491	Doloral 1	1mg/ml	00392588	Morphine (sulfate de)	10mg/mL
00607762	ratio-morphine	1mg/ml	02383004	Morphine	15mg/ml
00591467	Statex	1mg/ml	00392561	Morphine (sulfate de)	15mg/ml
00614505	Doloral 5	5mg/ml	00676411	Morphine H.P. 25	25mg/ml
00607770	ratio-morphine	5mg/ml	00617288	Morphine H.P. 50	50mg/mL
00591475	Statex	5mg/ml	00690791	ratio-morphine	20mg/ml
00690783	ratio-morphine	10mg/mL	00621935	Statex	20mg/ml
00705799	Statex	50mg/ml	00632201	Statex (supp)	10mg

02242484	Morphine (sulfate de)	2mg/mL	00596965	Statex (supp)	20mg
02382997	Morphine	10mg/ml	00639389	Statex (supp)	30mg
02325950	Oxycodone	5mg	02325977	Oxycodone	20mg
02319977	pms-Oxycodone	5mg	02319993	pms-Oxycodone	20mg
00789739	Supeudol	5mg	02262983	Supeudol 20	20mg
02325969	Oxycodone	10mg	02240132	Oxy IR	20mg
02319985	pms-Oxycodone	10mg	00392480	Supeudol (supp)	10mg
00443948	Supeudol	10mg	00392472	Supeudol (supp)	20mg
02240131	Oxy IR	10mg	02247698	Metadol	1mg
02247699	Metadol	5mg	02241377	Metadol	10mg/ml
02247700	Metadol	10mg	02244290	Metadol-D	10mg/ml
02247701	Metadol	25mg	02394596	Methadose	10mg/ml
02247694	Metadol	1mg/ml	02394618	Methadose (SS)	10mg/ml

## Annexe 3 - Codes de services médicaux ou diagnostics correspondant aux indications potentielles

Catégories d'indication	Indications potentielles	Codes
Accident, fractures ou chirurgies	Chirurgie	Code de services médicaux : 05004; 05054; 05067; 05100; 05101; 05168; 05201; 05203; 05208; 05209; 05455; 05459; 05460; 05462; 05469; 05471; 05900-05918; 05920-05925; 05928-05980; 05987-05998; 06912; 06913; 06946 Ou diagnostic CIM-9 : 540.x – 543.x 550.x – 553.x; 669.7; 722.0 – 722.2
	Accident	Code CIM-9 851 à 959.9 présent avec un code d'établissement de l'urgence (CH35)
	Fracture	Code CIM-9 800 à 848.9 présent avec un code d'établissement de l'urgence (CH35)
Diagnostic associé à la douleur chronique	Arthrite	CIM-9 : 714 – 715.9
	Sténose spinale	CIM-9 : 724.x
	Fibromyalgie	CM-9 : 729.1
	Ostéoporose	CIM-9 : 733.0
	Déformation de la colonne vertébrale	CIM-9 737.x
	Neuropathie	CIM-9 : 053.1; 356.x; 357.2
	Douleur aux membres	CIM-9 : 353.6; 729.5
	Douleur aux cou	CIM-9 : 723.1
Autre type de douleur	Douleur abdominale	CIM-9 : 789.0
	Douleur thoracique	CIM-9 : 786.5
	Abcès	CIM-9 : 682.x
	Douleur tendineuse	CIM-9 : 726.x
	Douleur reliée au système digestif	CIM-9 : 562.x; 574.x – 575.1; 576.5; 577.0; 592.x; 788.0
Hospitalisation ou visite à l'urgence sans	Visite à l'hôpital ou à l'urgence dans les sept	Code d'établissement CHx pour au minimum 1 journée dans les 7 jours précédant la date index

diagnostic de douleur aiguë ou chronique	jours précédant la date index	
---	----------------------------------	--



## Annexe 4 - Codes de dénominations communes des AINS, corticostéroïdes, acétaminophènes et anticonvulsivants

Médicament	Dénominations communes séparées par classe	Code
AINS	célécoxib	47327
	diclofénac (potassique ou sodique)	47078
	diclofénac sodique/misoprostol	47059
	Diflunisal	43150
	étodolac	47122
	flurbiprofène	44749
	ibuprofène	04745
	indométhacine	04810
	kétoprofène	38691
	méloxicam	47385
	nabumétone	47084
	naproxène	46626
	naproxène/ésoméprazole	47890
	piroxicam	42019
	sulindac	40381
	tenoxicam	45592
tiaprofénique (acide)	45407	
Corticostéroïdes	bétaméthasone (acétate de)/ bétaméthasone (phosphate sodique de)	00923
	cortisone (acétate de)	02197
	dexaméthasone	02587
	fludrocortisone (acétate de)	03952
	hydrocortisone	04550
	méthylprednisolone méthylprednisolone (succinate sodique de)	06175 06201

	méthylprednisolone (acétate de)/ lidocaïne (chlorhydrate de)	14352
	prednisolone (phosphate sodique de)	08008
	prednisone	08021
	triamcinolone (acétonide de)	09737
	triamcinolone (hexacétonide de)	33790
Acétaminophène	acétaminophène	00039
Acétaminophène/codéine	acétaminophène/ codéine (phosphate de)	38496
Gabapentinoïdes	gabapentine	46229
	prégabaline	47571

## Annexe 5 - Calcul de l'index de comorbidité de Charlson

Comorbidités considérées dans le calcul de l'index de comorbidité de Charlson

(1 point par facteur sauf si indiqué différemment) :

<b>Comorbidité</b>	<b>Score</b>
Infarctus du myocarde	1 point
Insuffisance cardiaque congestive	1 point
Maladie vasculaire périphérique	1 point
Démence	1 point
Maladie pulmonaire obstructive	1 point
Maladie du tissu conjonctif	1 point
Ulcère gastroduodéal	1 point
Diabète sucré	1 point si aucune complication; 2 point si dégradation des organes
Insuffisance rénale modérée à sévère	2 points
Hémiplégie	2 points
Maladie hépatique	1 point si bénigne, 3 points si modérée à sévère
SIDA/VIH	6 points

Les points attribués pour le groupe d'âge doivent être ajoutés aux points calculés à partir des comorbidités présentées précédemment.

- I. Âge < 50 ans : 0 point
- II. Âge 50-59 ans : 1 point
- III. Âge 60-69 ans : 2 points
- IV. Âge 70+ : 3 points

Les codes diagnostiques CIM-9 suivant seront utilisés pour identifier les comorbidités incluses dans le calcul du score de comorbidité de Charlson cité ci-haut :

1. Infarctus du myocarde : 410, 412
2. Insuffisance cardiaque congestive : 398.9, 402.0, 402.1, 402.9, 404.0, 404.1, 404.9, 425.4, 425.5, 425.7, 425.8, 425.9, 428
3. Maladie vasculaire périphérique : 093.0, 437.3, 440, 441, 443.1, 443.2, 443.8, 443.9, 447.1, 557.1, 557.9, V43.4
4. Maladie vasculaire cérébrale : 362.3, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438
5. Démence : 290, 294.1, 294.2, 331.2
6. Maladie pulmonaire obstructive chronique : 416.8, 416.9, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506.4, 508.1, 508.8
7. Maladie du tissu conjonctif : 446.5, 710.0, 710.1, 710.2, 710.3, 710.4, 714.0, 714.1, 714.2, 714.8, 725
8. Ulcère gastroduodénal : 531, 532, 533, 534
9. Diabète sucré (sans complication) : 250.0, 250.1, 250.2, 250.3, 250.8, 250.9 ; diabète sucré (avec dégradation des organes) : 250.4, 250.5, 250.6, 250.7
10. Insuffisance rénale chronique modérée à sévère : 403.0, 403.1, 403.9, 404.0, 404.1, 404.9, 582, 583.0, 583.1, 583.2, 583.4, 583.6, 583.7, 585, 586, 588.0, V42.0, V45.1, V56
11. Hémiplégie : 334.1, 342, 343, 344.0, 344.1, 344.2, 344.3, 344.4, 344.5, 344.6, 344.9
12. Maladie hépatique (bénigne) : 070.2, 070.3, 070.4, 070.5, 070.6, 070.9, 570, 571, 573.3, 573.4, 573.8, 573.9, V42.7 ; maladie hépatique (modérée à sévère) : 456.0, 456.1, 456.2, 572.2, 572.3, 572.4, 572,8
13. SIDA/VIH : 042, 043, 044.

# Annexe 6 - Affiche présentée à l'ICPE 35<sup>th</sup> 2019



## Incidence of chronic opioid use in seniors

A. Bélliveau<sup>1</sup>, A-M. Castilloux<sup>1</sup>, C. Tanenbaum<sup>1,2</sup>, P. Vincent<sup>1,3</sup>, C. Soares de Moura<sup>4</sup>, S. Bernatsky<sup>4</sup>, I. Pujade<sup>5</sup>, Y. Moride<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Canada; <sup>2</sup> Institut de Gériatrie de Montréal, Canada; <sup>3</sup> Department of Pharmacy, Institut universitaire de santé-vieillesse de Montréal (IUSVM), Canada; <sup>4</sup> Division of Clinical Epidemiology, McGill University, Canada; <sup>5</sup> Department of Clinical Pharmacology, University Hospital of Bordeaux, France; <sup>6</sup> Rutgers, The State University of New Jersey, New Brunswick, NJ, USA

### BACKGROUND

- Although opioids provide pain relief, harms of prolonged use include addiction, misuse, abuse and accidental overdose, including death.
- Chronic opioid use in non-cancer patients is a well-known predictor of opioid-related harms.
- Patterns of opioid usage in vulnerable populations, such as seniors, remain scarce.

### OBJECTIVES

- To estimate the incidence of chronic opioid use in seniors (age ≥ 65)
- To compare the characteristics of chronic and non-chronic opioid users

### METHODS

**Chronic use**  
≥90 consecutive days or ≥120 cumulative days over a 12-month period

**Design:** Retrospective cohort study.  
**Data source:** Quebec claims databases (RAMQ).  
**Study period:** 1<sup>st</sup> Jan. 2012-31<sup>st</sup> Dec. 2017.

**Study population:**  
Random sample of 50,536 non-cancer outpatients age ≥65 new (incident) users of opioids.

**Incident opioid use:**

- First dispensing of opioids, including methadone, between 1<sup>st</sup> Jan. 2012 and 31<sup>st</sup> Dec. 2016
- Absence of opioid dispensing, incl. methadone, in the 12 months preceding index date

**Inclusion criteria:**

- At least 12 months of continuous enrolment in the public drug plan before and after opioid initiation.
- Absence of physician billing code for cancer throughout the study period.

**Index date:** Date of initiation of opioid treatment.

**Follow-up:** 12 months after opioid initiation.

**Opioid usage:**

- Duration of use (number of days)
- Mean daily dose (MME/day)
- Number of different opioids

**Characteristics of index opioid dispensing:**

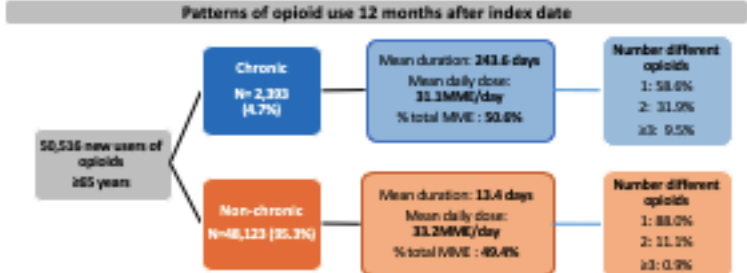
- Product at index date
- Multiple concomitant opioid dispensing
- Mode of action (long- vs. short-acting)
- Initial daily dose (MME/day)
- Dispensing duration
- Potential indication for opioid prescription

**Patients characteristics:**

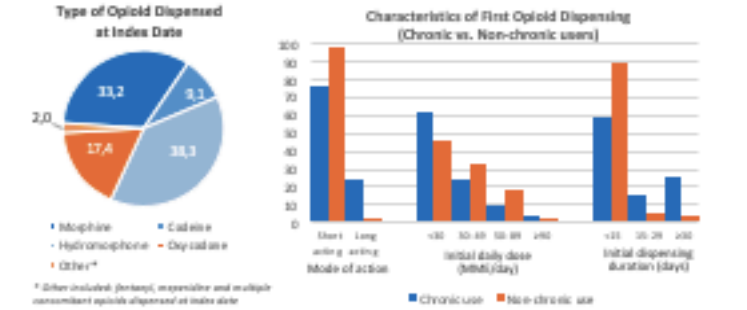
- Sociodemographic (age, gender, residence)
- Prior drug use

Approved by the Ethics Committee of Université de Montréal.  
Funding: Drug Safety and Effectiveness Network through the Canadian Institute for Health Research (CIHR)-Grant #2015-049322.

### RESULTS



### Characteristics of index opioid dispensings



### Sociodemographic characteristics

	Chronic users N= 2,393 n (%)	Non-chronic users N= 48,123 n (%)	Difference in proportion % [95%CI]
<b>Age group</b>			
65-74	851 (35.6)	27,891 (58.2)	28.7 (28.7 - 28.7)
75-84	852 (35.6)	18,277 (38.2)	6.8 (2.9 - 6.3)
≥85	690 (28.8)	1,961 (4.1)	16.1 (14.8 - 18.3)
<b>Gender</b>			
Male	845 (35.3)	18,961 (39.5)	12.8 (10.7 - 14.4)
Female	1,548 (64.7)	29,160 (60.5)	12.8 (10.7 - 14.4)
<b>Region</b>			
Urban	779 (32.6)	11,281 (23.5)	8.8 (5.8 - 2.1)
Semi-urban	606 (25.3)	14,889 (31.0)	0.8 (0.2 - 2.1)
Rural	474 (19.8)	11,779 (24.5)	0.8 (0.2 - 2.1)
Unknown	8 (0.3)	77 (0.2)	0.2 (0.2 - 0.4)

### Potential indications

	Chronic users N= 2,393 n (%)	Non-chronic users N= 48,123 n (%)	Difference in proportion % [95%CI]
<b>Potential indications for opioid initiation</b>			
Accident, fracture or surgery	230 (9.6)	14,817 (30.8)	18.8 (18.2 - 20.8)
Diagnosis associated with chronic pain	1,218 (51.3)	15,277 (31.8)	18.1 (17.0 - 21.2)
Other diagnosis associated with pain	208 (8.7)	5,041 (10.5)	2.8 (1.8 - 3.8)
Hospital visit for unknown diagnosis	387 (16.2)	8,846 (18.4)	5.8 (4.8 - 6.4)
Unknown indication	580 (24.2)	8,861 (18.5)	8.8 (7.2 - 10.8)

### Prior drug use

	Chronic users N= 2,393 n (%)	Non-chronic users N= 48,123 n (%)	Difference in proportion % [95%CI]
<b>Psychotropic drug use</b>			
Serotonergic agents	1,129 (47.2)	21,114 (43.9)	28.7 (27.7 - 29.8)
Antidepressants	503 (21.0)	2,148 (4.5)	8.0 (7.8 - 10.8)
Antipsychotics	608 (25.3)	5,188 (10.8)	8.1 (6.5 - 9.7)
Sedatives	8 (0.3)	80 (0.2)	0.1 (0.0 - 0.3)
<b>Cardiovascular use (30d days)</b>	201 (8.4)	2,118 (4.4)	4.4 (3.3 - 5.3)
Statins use (30d days)	879 (36.7)	3,188 (6.6)	6.2 (6.0 - 6.2)
<b>Acute myocardial infarction use (30d days)</b>	758 (31.7)	9,078 (18.9)	26.1 (24.8 - 27.2)
<b>Acute myocardial infarction use (30d days)</b>	77 (3.2)	389 (0.8)	3.8 (2.3 - 4.2)
<b>Subsequent use (30d days)</b>	536 (22.4)	2,120 (4.4)	8.0 (7.7 - 10.1)

### CONCLUSION

- Among seniors initiating opioids, only 4.7% transitioned to chronic use but accounted for 50.6% of the MME dispensed.
- Chronic users were older (≥85 years), female, with a diagnosis associated with chronic pain or an unknown potential indication for opioid initiation and, long-term use of any analgesics.