Université de Montréal

Facteurs associés à l'efficacité et à l'utilisation problématique des opioïdes lors d'une utilisation à long terme pour la douleur chronique non-cancéreuse

par

Bénéwendé Jean-Luc Kaboré

Département de pharmacologie et de physiologie

Faculté de médecine

Thèse présentée

en vue de l'obtention du grade de docteur

en pharmacologie

option pharmacologie clinique

Avril 2021

Université de Montréal

Département de pharmacologie et de physiologie, Faculté de médecine

---

Cette thèse intitulée

Facteurs associés à l'efficacité et à l'utilisation problématique des opioïdes lors d'une utilisation à long terme pour la douleur chronique non-cancéreuse

Présentée par

Bénéwendé Jean-Luc Kaboré

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes

Audrey Claing, PhD

Présidente – rapporteure

Manon Choinière, Ph.D.

Directrice de recherche

M Gabrielle Pagé, Ph.D.

Co-directrice de recherche

Anick Bérard, Ph.D., FISPE

Membre du jury

Michel Perreault, Ph.D.

Examinateur externe

Graciela Pineyro, M.D., Ph.D.

Représentante du doyen

Résumé

La douleur chronique non-cancéreuse (DCNC) est un problème de santé qui touche environ une personne sur cinq au Canada. Elle est associée à une dégradation de la qualité de vie physique et mentale et occasionne des coûts économiques importants. Pour lutter contre la DCNC, les opioïdes ont été largement recommandés et prescrits malgré l'absence de preuves de leur efficacité à long terme, entraînant une augmentation des surdoses. Ces surdoses mais surtout celles causées par le fentanyl illicite ont fait naître une crise sanitaire, la crise des opioïdes. Pour juguler cette crise, des lignes directrices ont été émises pour encadrer de façon plus stricte la prescription d'opioïdes pour la DCNC. Cependant ces mesures peuvent constituer des barrières d'accès aux traitements pour les personnes vivant avec de la DCNC. Il est donc important de garantir un accès sécuritaire aux opioïdes à ceux qui en ont besoin pour fonctionner tout en limitant l'accès inapproprié qui alimente la crise des opioïdes. L'objectif de cette thèse était d'identifier les personnes susceptibles de bénéficier d'une utilisation efficace et sécuritaire des opioïdes à long terme et de mieux comprendre la douleur et les difficultés d'accès au traitement chez les personnes utilisatrices de drogues (PUD). Une première étude, visant à identifier les prédicteurs de l'efficacité des opioïdes à long terme, n'a pas permis de faire ressortir des caractéristiques des personnes susceptibles d'en bénéficier. Deux autres études ont permis d'étudier le nomadisme médical (*doctor shopping)*, un indicateur d'utilisation problématique d'opioïdes, qui consiste à obtenir des ordonnances qui se chevauchent de plusieurs médecins et à les faire dispenser dans différentes pharmacies. Les résultats ont montré que cette pratique est rare chez les personnes vivant avec de la DCNC mais qu'elle peut être associée à la survenue de surdose. Les caractéristiques des personnes à risque de faire du nomadisme médical ont été identifiées permettant ainsi un meilleur suivi. Enfin, une dernière étude a montré que la DCNC est très fréquente chez les PUD et qu'une proportion importante de cette population a recours à des drogues illicites pour soulager leur douleur, courant ainsi le risque de faire une surdose. Ces études montrent la nécessité d'une médecine personnalisée tenant compte des caractéristiques et situations individuelles afin de prescrire le bon médicament à la bonne personne. En somme, ces résultats ont permis d'accroître les connaissances scientifiques sur l'utilisation des opioïdes pour la DCNC.

Mots-clés : opioïdes, douleur chronique non-cancéreuse, nomadisme médical, surdose, drogues illicites.

Abstract

Chronic non-cancer pain (CNCP) is a health problem that affects about one in five people in Canada. CNCP is associated with a deterioration of physical and mental health-related quality of life and incurs significant economic costs. To better manage CNCP, opioids have been widely recommended and prescribed despite the lack of evidence on their long-term effectiveness, leading to an increase in opioid overdoses. These overdoses but mainly those caused by illicit fentanyl have led to the opioid crisis. To address this crisis, guidelines have been issued to tighten the prescribing of opioids for CNCP. However, these measures can exacerbate barriers of access to treatment for people living with CNCP. Therefore, it is important to ensure safe access to opioids for those who need this medication to improve function while reducing inappropriate access that contributes to the opioid crisis. The aim of this thesis was to identify the characteristics of patients who may benefit from effective and safe long-term opioid therapy and to better understand pain and treatment access difficulties among people who use drugs (PWUD). An initial study, which aimed at examining predictors of long-term opioid efficacy, failed to identify characteristics of those likely to benefit from opioid therapy. Two other studies investigated doctor shopping, an indicator of problematic opioid use, which consists of obtaining overlapping prescriptions from several doctors and pharmacies. The results showed that this practice is rare among people living with CNCP but may be associated with the occurrence of opioid overdose. The characteristics of people at high-risk to engage in opioid doctor shopping were identified, thus allowing better monitoring. Finally, a last study showed that CNCP is very frequent among PWUD and that a significant proportion of this population uses illicit drugs to relieve their pain, which can increase the risk of overdose. These studies show the need for personalized medicine considering individual characteristics and specific situations to prescribe the right drug to the right person. In summary, these results have increased the scientific knowledge about the long-term opioid use in CNCP.

Keywords: opioids, chronic non-cancer pain, doctor shopping, overdose, illicit drugs

Table des matières

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des sigles

ATC	Anatomical Therapeutic Chemical	INN	International non-proprietary name
BDI	Beack Depression Inventory	IPTW	Inverse-probability-of-treatment weights
BPI	Brief Pain Inventory	mQoL	Mental health-related quality of life
CAI	Commission d'accès à l'information	MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal	MUHC	McGill University Health Centre
CHUQ	Centre hospitalier universitaire de Québec	NOUGG	National Opioid Use Guideline Group
CHUS	Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke	NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
CIHR	Canadian Institutes of Health Research	OR	Odds ratio
CNCP	Chronic non-cancer pain	PCS	Pain Catastrophizing Scale
COVID-19	Maladie à coronavirus 2019	PEG	Pain, Enjoyment of Life and General Activity
Cox-MSM	Marginal Structural Cox Models	pQoL	Physical Quality of Life
CRF	Case Report Form	PWUD	People who use drugs
DCNC	Douleur chronic non-cancéreuse	QPR	Québec Pain Registry
DN4	Douleur Neuropathique 4	QPRN	Réseau québécois de recherche sur la douleur
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5th edition	RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
FRQS	Fonds de recherche du Québec – Santé	REB	Research Ethics Board
HCV	Hepatitis C virus	RNA	Ribonucleic acid
HDL	Hôtel-Dieu de Lévis	ROC	Receiver Operating Characteristic
HR	Hazard ratio	SIDA	Syndrome de l'immunodéficicience humaine
IASP	International Association for the Study of Pain	PUD	Personnes utilisatrices de drogues
ICD	International Classification of Diseases	USA	United States of America
IMMPACT	Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials	VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
INESSS	Institut national d'excellence en santé et services sociaux	WHO	World Health Organization

Liste des abréviations

e.g. : exempli gratia

etc. : et cætera

i.e. : id est

À papa et à maman, qui veillent sur moi de là-haut !

À tous ces anges gardiens qui m'ont porté jusque-là !

Remerciements

Toute ma gratitude envers ma directrice de thèse, Professeure Manon Choinière, qui m'a donné l'opportunité de réaliser mon rêve et de bâtir mon plan de carrière. Merci pour le partage d'expérience, l'encadrement, la disponibilité, la patience et la rigueur scientifique, mais aussi pour l'ambiance conviviale et familiale. Ma gratitude à ma co-directrice de thèse, Professeure M. Gabrielle Pagé, pour sa disponibilité, son encadrement et ses conseils judicieux qui ont nourri ma réflexion scientifique et forgé mon sens critique. Chères directrices de thèse, j'ai beaucoup appris de vous intellectuellement, mais aussi humainement : merci pour tout ! Ma reconnaissance à mon ancienne co-directrice, Professeure Élise Roy, pour sa disponibilité et son encadrement !

Merci à la Docteure Lise Dassieu, avec qui j'ai beaucoup collaboré et appris. Un grand merci à Jocelyne Gagné, Hélène Lanctôt, Lucie Germain, Hichem Saïdi, et à tous les membres de l'équipe au CRCHUM qui m'ont accueilli et intégré dans la joie et la bonne humeur. Avec vous, c'est plus qu'une équipe, c'est une famille !

Mes remerciements aux membres du Jury qui ont accepté généreusement de donner de leur temps pour évaluer ce travail et prodiguer de judicieuses suggestions.

Mes remerciements aux professeurs René Cardinal et Pierre Beaulieu, membres de mon comité de suivi de thèse. Merci pour la disponibilité, les conseils et les orientations !

Mes remerciements aux docteurs Denis Roy, Mike Benigeri, Carl Drouin, ainsi que tous les collaborateurs de l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux qui m'ont accueilli et guidé pour la réalisation de mon stage et de mes travaux de recherche.

Mes remerciements aux professeurs Anaïs Lacasse, Julie Bruneau, Didier Jutras-Aswad et à tous les collaborateurs ayant donné de leur temps pour m'accompagner dans mes travaux. Merci de votre disponibilité, pour vos suggestions et votre contribution incommensurable !

Toute ma reconnaissance aux docteurs Nicolas Authier, Chouki Chenaf et Jessica Delorme, avec qui j'ai fait mes premiers pas dans la recherche en France et dont les travaux m'ont servi de tremplin pour me lancer dans la recherche sur la douleur et les opioïdes.

À ma famille, pour son soutien sans faille et son amour inconditionnel, merci !

À mes amis et amies, pour la présence et le soutien indéfectible, merci !

INTRODUCTION

La douleur chronique non-cancéreuse (DCNC) est un problème de santé qui touche environ 20 % de la population générale (1–3), s'accompagne d'une dégradation de la qualité de vie physique et mentale (4,5) et dont le coût économique est estimé entre 38 et 40 milliards de dollars par an au Canada (6). Malgré sa forte prévalence, son impact sur la qualité de vie et son coût économique important, la douleur chronique est sous-traitée. L'une des réponses au traitement insuffisant et inadéquat de la douleur a été de promouvoir le concept selon lequel la douleur est une maladie en soi et son soulagement une priorité de santé et un droit humain fondamental (7–9). Ainsi, de 1990 à 2010, les opioïdes ont largement été recommandés pour soulager la DCNC malgré l'absence de preuves de leur efficacité à long terme pour une telle indication (10–13). Ces recommandations conjuguées à la publicité de compagnies pharmaceutiques ont contribué à une augmentation fulgurante des prescriptions d'opioïdes, mais aussi des cas de troubles d'utilisation et de surdoses (9,14–16). C'est ainsi que la crise des opioïdes a émergé au cours des années 2010 avant de devenir une urgence de santé publique depuis 2016 en particulier aux États-Unis et au Canada (14,15). Aux États-Unis, entre 1999 et 2019, environ 500 000 décès impliquant des opioïdes ont été recensés (17), tandis qu'au Canada, entre janvier 2016 et juin 2020, on a dénombré 21 824 hospitalisations et 17 602 décès liés à des intoxications aux opioïdes (18). Pour juguler cette crise, des guides de pratiques ont été émis aux États-Unis (19) et au Canada (20) dans le but de réduire les prescriptions et l'obtention inappropriées d'opioïdes comme le nomadisme médical (doctor shopping). Le nomadisme médical consiste à obtenir de grandes quantités d'opioïdes en se faisant délivrer dans différentes pharmacies des ordonnances obtenues de plusieurs médecins. Cette pratique se présente comme un proxy d'une utilisation problématique d'opioïdes. L'ampleur du nomadisme médical est variable selon les définitions et les pays (21,22) et peu d'études ont pu caractériser les personnes qui s'adonnent à cette pratique. Les causes d'une telle pratique demeurent également inconnues, certains suggérant qu'il s'agit d'une obtention d'opioïdes pour un usage non-médical, d'autres suggérant qu'il peut être pratiqué pour des raisons légitimes comme une douleur insuffisamment soulagée, une indisponibilité du médecin ou par convenance personnelle (23,24). Finalement, les conséquences du nomadisme médical, en particulier son lien avec la survenue de surdoses n'est pas clairement établi. Cependant, plusieurs États et provinces ont mis en place des programmes de surveillance des prescriptions afin de limiter le nomadisme

médical et les prescriptions inappropriées d'opioïdes en général. Ces mesures restrictives combinées à la surmédiatisation de la crise des surdoses d'opioïdes ont eu un impact négatif sur l'accès au traitement pour les personnes vivant avec la DCNC (25–27). En effet, les recommandations ont conduit à des diminutions de dose et des arrêts forcés ainsi qu'à des refus de prescriptions (25–27). En Colombie-Britannique où la crise est plus sévère, les incitations à cesser la prise d'opioïdes ainsi que la diminution des doses d'opioïdes ont été plus fréquentes en comparaison au Québec où la crise s'est fait moins sentir (27). Cependant, la réduction forcée de la dose d'opioïdes et l'arrêt des prescriptions peuvent entraîner un déclin fonctionnel, une résurgence de la douleur, et une détresse émotionnelle chez les personnes vivant avec de la DCNC (28,29). La lutte contre la crise des opioïdes ne devrait pas constituer une barrière d'accès à une prise en charge adéquate de la douleur. En effet lorsqu'ils sont bien utilisés, les opioïdes constituent des options thérapeutiques permettant de traiter des douleurs non suffisamment soulagées par des médicaments non-opioïdes. Il est aussi évident que ces médicaments ne peuvent plus être prescrits à large échelle, car leur utilisation n'est pas sans risque. En effet, les opioïdes peuvent causer des effets indésirables comme la constipation, les chutes, les fractures et des évènements cardiovasculaires pouvant entrainer une dégradation importante de la qualité de vie (12). L'utilisation prolongée des opioïdes peut aussi induire une tolérance et une hyperalgésie (30–33) compromettant ainsi l'efficacité du traitement; la tolérance et l'hyperalgésie peuvent aussi mener à une augmentation des doses (30–33) exposant davantage l'utilisateur à des effets indésirables graves. Par ailleurs, comme le montre la crise des opioïdes, l'utilisation des opioïdes peut mener à des troubles d'utilisation et à des surdoses mortelles. Les opioïdes doivent donc être utilisés avec prudence et parcimonie. La lutte contre la crise des opioïdes passe donc en partie par une prescription personnalisée de ce type de médicament--i.e., prescrire le bon médicament à la bonne personne. Il est donc nécessaire de développer des outils permettant au clinicien d'identifier les personnes pour qui les opioïdes seront efficaces et sécuritaires à long terme. Déterminer les caractéristiques biopsychosociales des personnes susceptibles de bénéficier des opioïdes à long terme constitue une avenue pour optimiser la prescription des opioïdes. Cependant, peu d'études ont tenté d'identifier les prédicteurs de l'efficacité à long terme des opioïdes et leurs résultats n'ont pas été concluants (34–37). Aucune donnée probante ne permet jusqu'à présent de prédire si les opioïdes pourront soulager la douleur à long terme. Ce manque de données expose donc les personnes vivant avec de la DCNC à des médicaments qui ne sont pas efficaces et dont les effets

indésirables pourront dégrader leur qualité de vie. Identifier les facteurs associés à la survenue de troubles d'utilisation permet d'éviter d'exposer les personnes à risque aux médicaments opioïdes. Les prédicteurs communément identifiés comprennent les antécédents de troubles d'utilisation de substance et les troubles de santé mentale (38,39), mais davantage de recherche est nécessaire pour dresser un profil plus complet des personnes à risque d'utilisation problématique d'opioïdes. La prévalence de la DCNC qui est de 20 % dans la population générale est appelée à augmenter avec le vieillissement de la population. Il est donc important de mieux optimiser la prise en charge de la douleur en prescrivant des médicaments efficaces et sécuritaires.

Cette thèse se veut donc une contribution à l'avancée des connaissances scientifiques, en permettant de mieux caractériser les personnes pour qui les opioïdes sont efficaces et celles susceptibles d'avoir des troubles d'utilisation et de faire des surdoses. Cette caractérisation permettra de mieux outiller les cliniciens pour prescrire ce type de médicament. Les différentes recherches menées dans le cadre de cette thèse incluent des population diverses et variées, comprenant, des personnes suivies en soins tertiaires dont les douleurs sont complexes et réfractaires, des personnes utilisatrices de drogues (PUD) et des membres de la population en général. Ces études permettent ainsi d'avoir un portrait complet de la complexité de la prise en charge de la DCNC et de mieux comprendre les spécificités et complexités des différentes populations. Outre la caractérisation des personnes susceptibles de bénéficier des opioïdes à long terme, une meilleure compréhension de la douleur et de ses traitements chez les personnes utilisatrices de drogues (PUD) est nécessaire pour contribuer la juguler la crise des opioïdes. La crise des opioïdes implique des drogues illicites, principalement le fentanyl illicite. De ce fait, les PUD, en particulier ceux vivant avec de la DCNC constituent une population à risque élevé de surdose. Cette population chez qui la prévalence de la douleur est plus du double de celle observée dans la population générale, rencontre des barrières d'accès au traitement de la douleur à cause des préjugés et de la stigmatisation (40–42). En effet, les PUD font face à des refus de prescriptions pour soulager la douleur, ce qui pourraient mener certains d'entre eux à avoir recours aux drogues et médicaments de rue, augmentant ainsi le risque de surdose (40,42,43). Il est donc important de trouver l'équilibre entre lutter contre la crise des opioïdes et soulager adéquatement la douleur, car les opioïdes demeurent des médicaments efficaces et indispensables pour certaines personnes vivant avec de la DCNC. Une meilleure compréhension de la douleur chez les PUD pourrait par ailleurs permettre de combattre les préjugés et de favoriser une prise en charge adéquate de la

douleur et une réduction du recours aux opioïdes illicites qui alimentent la crise des opioïdes. La pandémie de la COVID-19 a entraîné une diminution des services médicaux et une résurgence de la crise des opioïdes (44–47), mettant en exergue l'urgence de développer des outils permettant un meilleur accès au traitement de la douleur. Il est donc nécessaire de mener davantage de recherche permettant d'optimiser la prescription des opioïdes pour la DCNC afin de juguler la crise des opioïdes tout en garantissant une prise en charge optimale de la douleur. Plusieurs questions ayant trait à l'efficacité des opioïdes à long terme, au nomadisme médical et à la douleur chez les PUD demeurent sans réponse claire (Tableau I). Cette thèse vise à apporter des réponses à ces questions dans le but de contribuer à une meilleure prescription des opioïdes et à une meilleure prise en charge de la douleur chronique.

OBJECTIFS

Les objectifs généraux de cette thèse étaient de caractériser les personnes vivant avec de la DCNC susceptibles de bénéficier d'une utilisation efficace et sécuritaire des opioïdes à long terme et de fournir une meilleure compréhension de la douleur chez les personnes utilisatrices de drogues afin de favoriser une meilleure prise en charge de leur douleur et prévenir ainsi le recours à des opioïdes illicites à des fins de soulagement.

Après avoir révisé la littérature scientifique concernant la DCNC et l'utilisation des opioïdes à des fins de soulagement (chapitre 1 de la présente thèse), les chapitres 2 à 4 présentent les résultats de quatre études qui ont été menées dans le cadre du présent doctorat et dont les objectifs spécifiques étaient respectivement les suivants:

- Identifier les prédicteurs de l'efficacité à long terme des opioïdes pour la DCNC (Étude 1)

- Estimer l'incidence du nomadisme médical *(doctor shopping)*, ses facteurs concomitants et son association avec la survenue de surdoses (Études 2 et 3)

- Estimer la prévalence de la DCNC chez les personnes utilisatrices de drogues, ses facteurs associés et documenter les stratégies de traitement (Étude 4)

CHAPITRE 1. DOULEUR CHRONIQUE NON-CANCÉREUSE (DCNC) ET OPIOÏDES

1.1. Douleur chronique non cancéreuse (DCNC)

1.1.1. Définition de la douleur

La douleur est définie par l'Association internationale d'étude de la douleur (*International Association for the Study of Pain* (IASP)) comme une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée ou ressemblant à celle associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle (48). C'est une expérience personnelle, influencée assez largement par des facteurs biologiques (comme le sexe ou l'âge), des facteurs psychologiques et sociaux (48).

1.1.2. Mécanismes de la douleur

Le mécanisme de survenue de la douleur par excès de nociception est le résultat d'un processus mettant en œuvre plusieurs mécanismes depuis la lésion tissulaire ou l'inflammation jusqu'à sa perception. Ce processus commence par l'activation des récepteurs de la douleur appelés nocicepteurs lors de la lésion tissulaire et se termine par l'arrivée du message nerveux nociceptif dans le cortex cérébral (49). On parle alors de douleur par excès de nociception. Le mécanisme de la douleur par excès de nociception comprend quatre grandes étapes : la transduction, la transmission, la modulation et la perception (Figure 1).

▪ **Transduction**

La transduction est la conversion du stimulus douloureux en influx nerveux par les nocicepteurs qui sont des récepteurs répondant de façon sélective aux stimuli engendrés par les lésions tissulaires. La lésion tissulaire ou l'inflammation entraînent une libération de molécules de signalisation qui comprennent entre autres la sérotonine, l'histamine, le glutamate, l'adénosine, la substance P, la bradykinine, les prostaglandines, les thromboxanes, les leucotriènes, les endocannabinoïdes, le facteur de croissance nerveuse,

le facteur de nécrose tumorale α (TNF-α), l'interleukine 1β (IL-1β) et les protéases extracellulaires (49–52). Ces molécules vont se lier à un ou plusieurs récepteurs de surface cellulaire des nocicepteurs, dont les récepteurs couplés aux protéines G (49–52). Cette liaison va entraîner une entrée intracellulaire de calcium (Ca^{2+}) et de sodium (Na^+), créant ainsi une dépolarisation membranaire et la naissance d'un potentiel d'action (49–52).

- **Transmission**

La transmission est la conduction de l'influx nerveux nociceptif des neurones afférents primaires vers le cortex. Le message est d'abord transmis de la périphérie des neurones afférents primaires vers la corne dorsale de la moelle épinière (49–52). L'arrivée de l'influx nerveux nociceptif au niveau des terminaisons des neurones afférents primaires entraîne une libération de neurotransmetteurs tels que le glutamate et la substance P qui vont activer un second neurone (49–52). Le message nociceptif est alors conduit vers le thalamus puis transmis au cortex (49–52). Deux types de fibres sont impliqués dans cette transmission du message nociceptif :

- Les fibres Aδ qui sont fines, peu myélinisées et ont une conduction rapide (49–52). Ces fibres sont des mécanorécepteurs et vont transmettre une douleur brève, bien localisée, e.g., une piqûre (49–52)

- Les fibres C qui sont non myélinisées et multimodales--i.e., sensibles aux stimuli de type thermique, mécanique et chimique (49–52). Ces fibres qui constituent la majorité des nocicepteurs sont à l'origine de la sensation retardée, de la perception diffuse de la douleur, e.g., brûlure, inconfort (49–52).

- **Modulation**

La modulation est l'ensemble des mécanismes qui régulent l'intensité de la douleur lors du parcours de l'information de la périphérie des neurones afférents primaires vers le cortex (49–52). L'intensité du message nociceptif peut être augmentée, réduite, voire totalement interrompue par différents systèmes régulateurs situés principalement dans la moelle épinière et le cortex cérébral (49–52).

La théorie du portillon de Melzack et Wall publiée en 1965 décrit un de ces systèmes de modulation (53). Cette théorie stipule que des stimuli non-nociceptifs interfèrent avec les stimuli nociceptifs au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière, menant à une diminution de la transmission du message nociceptif (53). Les stimuli non-nociceptifs sont conduits par les Aα et Aβ, des fibres afférentes primaires de larges diamètres et myélinisées qui vont stimuler les interneurones inhibiteurs au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière; les fibres nociceptives, Aδ at C vont inhiber ces interneurones (50,52,53). L'activation des fibres Aα et Aβ ferme la porte à la transmission du message nociceptif vers les voies supra-spinales tandis que l'activation des fibres Aδ et C ouvre la porte à la transmission du message nociceptif vers les voies supra-spinales (50,52,53).

La modulation de la douleur se fait aussi à travers l'activation des voies descendantes inhibitrices. Les voies descendantes prennent leur origine dans différentes zones du tronc cérébral avec des neurones qui se projettent jusqu'à la corne dorsale de la moelle épinière via la moelle rostroventromédiale (49,51). L'activation des neurones des voies descendantes va entraîner une libération de sérotonine, de noradrénaline et d'enképhalines par les interneurones qui vont inhiber la transmission du signal nociceptif au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière par action pré- et post-synaptique (49,51). Il en résulte une diminution de la transmission du message nociceptif.

- **Perception**

La perception est l'expérience sensorielle et émotionnelle désagréable de la douleur. Cette expérience s'accompagne de comportements ou de réflexes visant à éliminer ou atténuer la douleur (49–52). L'information nociceptive est traitée au niveau du cortex cérébral par l'activation de régions cérébrales comme le cortex cingulaire antérieur et dorsal de même que le cortex préfrontal (49,54). La perception de la douleur permet de distinguer deux aspects de la douleur : l'aspect sensoriel et l'aspect émotionnel (49–52). L'aspect sensoriel se réfère à la localisation, à l'intensité de la douleur et à sa cause. C'est ce qui permet par exemple de décrire la douleur comme une piqûre au bras gauche (49–52). L'aspect affectif ou désagréable est lié au comportement vis-à-vis de la douleur, comme la volonté de mettre fin à cette dernière (49–52). C'est l'aspect affectif qui amène

à décrire la douleur comme atroce, insupportable etc. L'expérience de la douleur est donc influencée par le contexte dans lequel elle se produit mais aussi par les expériences antérieures et les facteurs psychologiques et sociaux qui peuvent amplifier ou atténuer la douleur (49–52).
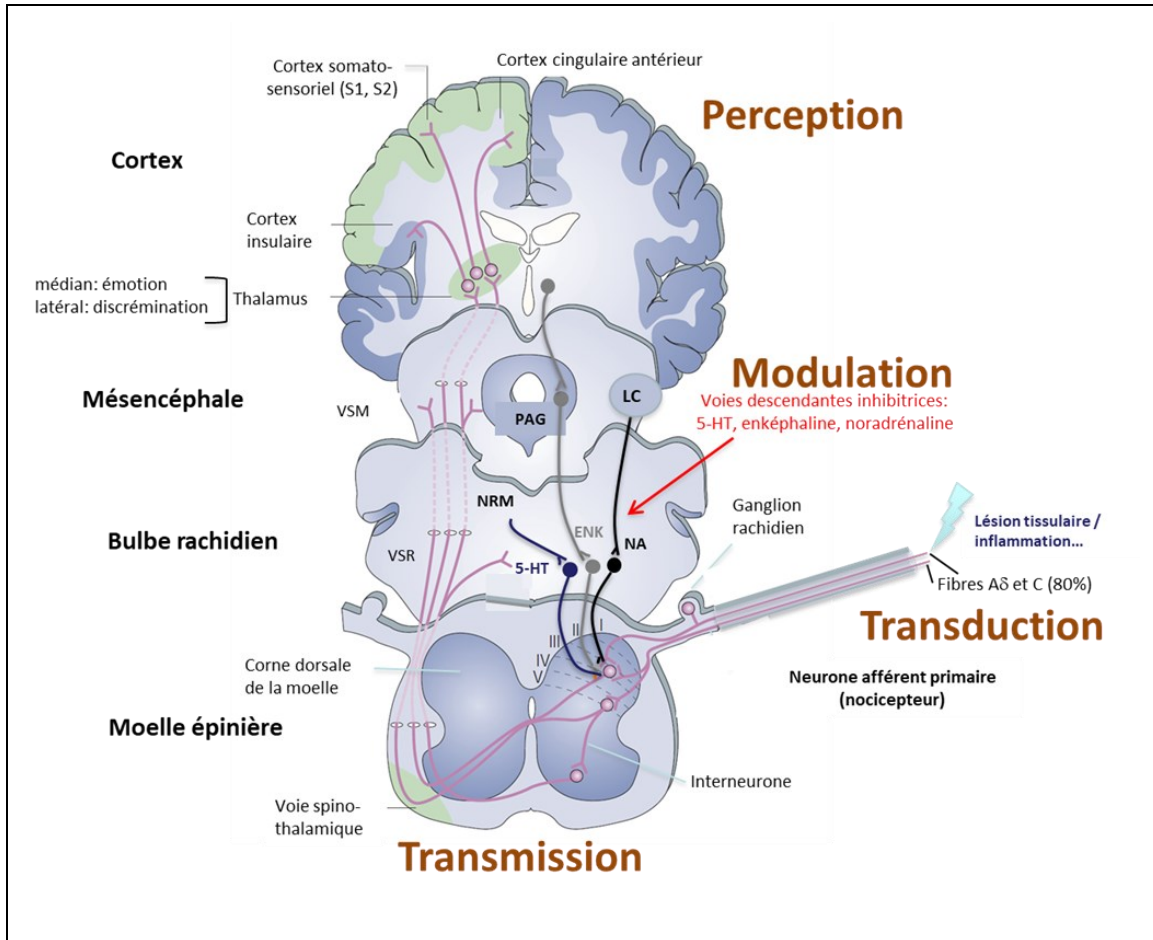
Figure 1. Mécanismes et voies de la douleur

Source : Beaulieu, Pierre. La Douleur: Guide Pharmacologique Et Thérapeutique. Presses De l'Université De Montréal, 2013.

Description : La lésion tissulaire ou l'inflammation va activer les neurones afférents primaires (Transduction) qui vont conduire le message nociceptif à la corne dorsale de la moelle épinière (Transmission). Un second neurone prend le relai pour conduire l'information vers le thalamus qui contient des neurones qui se projettent vers le cortex pour la perception de la douleur (Perception). L'information nociceptive peut être modulée notamment par les voies descendantes inhibitrices sérotoninergiques, noradrénergiques et enképhalinergiques qui exercent une action sur la transmission spinale des messages nociceptifs (Modulation).

1.1.3. Douleur chronique

La douleur peut être un signal d'alarme qui informe de la présence d'une lésion tissulaire ou d'une maladie sous-jacente. Elle est censée donc disparaître lorsque la cause est éliminée. Cependant, elle peut perdre cette notion de signal d'alarme et devenir chronique. La douleur chronique peut résulter d'une stimulation excessive et continue des récepteurs de la douleur. Elle peut aussi être due à une affection du système somato-sensoriel ou encore à un dysfonctionnement des mécanismes de contrôle de la douleur.

La douleur est qualifiée de douleur chronique lorsqu'elle est persistante ou récurrente depuis plus de 3 mois--i.e., lorsqu'elle dure au-delà du délai normal de guérison ou lorsqu'elle est associée à une maladie chronique (e.g., arthrite rhumatoïde) (55,56). La douleur chronique peut être une maladie en soi (douleur chronique primaire) ou le symptôme d'une maladie sous-jacente (douleur chronique secondaire). Il existe plusieurs types de douleur chronique.

- **Douleur chronique primaire** (55,56)

Il s'agit d'une douleur qui persiste au-delà du délai normal de guérison--i.e., plus de 3 mois, qui est associée à une détresse émotionnelle importante, interfère avec les activités de la vie quotidienne et qui ne peut être expliquée par aucune autre maladie chronique. C'est notamment le cas pour les douleurs chroniques dont on ignore l'étiologie. On classe dans cette catégorie :

- o la douleur diffuse : la fibromyalgie

- o le syndrome régional complexe

- o les céphalées et douleurs orofaciales primaires : migraine chronique

- o la douleur viscérale primaire : syndrome du côlon irritable

- o les douleurs musculosquelettiques primaires : lombalgies sans cause spécifiée.

- **Douleur chronique secondaire** (55,56)

La douleur chronique secondaire est une douleur qui est caractérisée comme le symptôme d'une affection spécifiée. C'est une douleur causée par une maladie, un traumatisme ou une intervention. On distingue dans cette catégorie :

- o La douleur chronique cancéreuse : Il s'agit de la douleur chronique causée par le cancer lui-même, e.g., les tumeurs et les métastases ou causée par le traitement du cancer e.g., chimiothérapie, radiothérapie, etc. Cette douleur peut être viscérale, musculosquelettique ou neuropathique.

- o La douleur chronique post-chirurgie ou post-traumatique : C'est lorsque la douleur persiste au-delà du temps normalement requis pour la guérison selon la chirurgie ou le traumatisme. Ce délai de guérison est habituellement estimé à plus que 3 mois.

- o La douleur neuropathique : C'est une douleur causée par une lésion et une maladie du système nerveux somatosensoriel.

- o Les céphalées chroniques et la douleur orofaciale secondaires : Ce sont des céphalées ou des douleurs orofaciales qui durent plus de 2 heures par jour pour au moins 50% des jours pour une période > 3 mois.

- o La douleur chronique viscérale secondaire : C'est une douleur persistante ou récurrente des organes internes des régions de la tête et du cou, du thorax, de l'abdomen ou de la cavité pelvienne. Le mécanisme à l'origine de cette douleur peut être mécanique (traction, obstruction), vasculaire (ischémie, thrombose) ou inflammatoire.

- o Les douleurs musculosquelettiques : Il s'agit d'une douleur persistante ou récurrente qui est causée par une affection des os, des articulations, des muscles ou des tissues moues, e.g., arthrite rhumatoïde, ostéoarthrose, etc.

1.1.4. Douleur chronique non-cancéreuse

Lorsque la douleur chronique n'est pas causée par un cancer (tumeur, métastases) ou par ses traitements, on parle de douleur chronique non-cancéreuse (DCNC) (55,56). La DCNC inclut donc les douleurs chroniques primaires et les douleurs chroniques secondaires à l'exception de la douleur chronique cancéreuse. La DCNC est une douleur persistante ou récurrente qui dure depuis plus de 3 mois et qui interfère avec les activités de la vie quotidienne (28, 29).

La DCNC est un problème de santé qui touche environ 20 % de la population générale dans les pays développés (2,57,58). Au Canada, une étude récente a rapporté une prévalence de la DCNC estimée à 21 % dans la population générale (2). Parmi les Canadiens qui vivent avec de la DCNC, environ une personne sur deux vit avec la douleur depuis plus de 10 ans et environ une personne sur trois rapporte des scores de douleur d'intensité sévère (1). La prévalence de la DCNC est plus élevée chez les personnes âgées et chez les femmes (1,2) et chez certaines populations comme celles des personnes utilisatrices de drogues (PUD) (59–62). Chez les PUD, la DCNC reste peu étudiée et la plupart des études restent focalisées sur les personnes enrôlées dans des programmes de traitement agonistes aux opioïdes. Les études disponibles rapportent des prévalences 2 à 3 fois supérieures à celles observées dans la population générale (60,62–73) mais la prévalence chez les PUD dans leur ensemble mérite plus ample investigation. De plus, peu d'information existe sur les facteurs pouvant expliquer cette forte prévalence de la douleur. Il ressort néanmoins de la littérature que la présence et la sévérité de la DCNC sont des résultantes d'interactions multiples et réciproques entre des facteurs biologiques, psychologiques et sociaux, lesquelles interactions sont articulées dans le modèle biopsychosocial de la douleur.

1.1.5. Modèle biopsychosocial de la douleur

Le modèle biopsychosocial, qui fait consensus dans le monde scientifique, reconnait que la douleur est une expérience multidimensionnelle mettant en jeu divers facteurs biologiques, psychologiques et sociaux (74) (Figure 2). Ces facteurs interagissent entre eux et vont moduler le développement et la sensation de la douleur (74). Les facteurs

biologiques (e.g., type et étendue de la lésion, âge, sexe, composantes génétiques, hormones, etc.), psychologiques (e.g., santé mentale, croyances, comportements, attentes) et sociaux (e.g., relations interpersonnelles, culture, statut socio-économique, travail, milieu de vie) vont non seulement avoir une influence sur la sensation douloureuse, mais auront aussi un impact sur l'efficacité des traitements (74,75). La douleur va aussi avoir un impact sur ces différents facteurs et engendrer ainsi des conséquences négatives sur le plan physique, psychologique et social pour les personnes vivant avec de la DCNC (5).
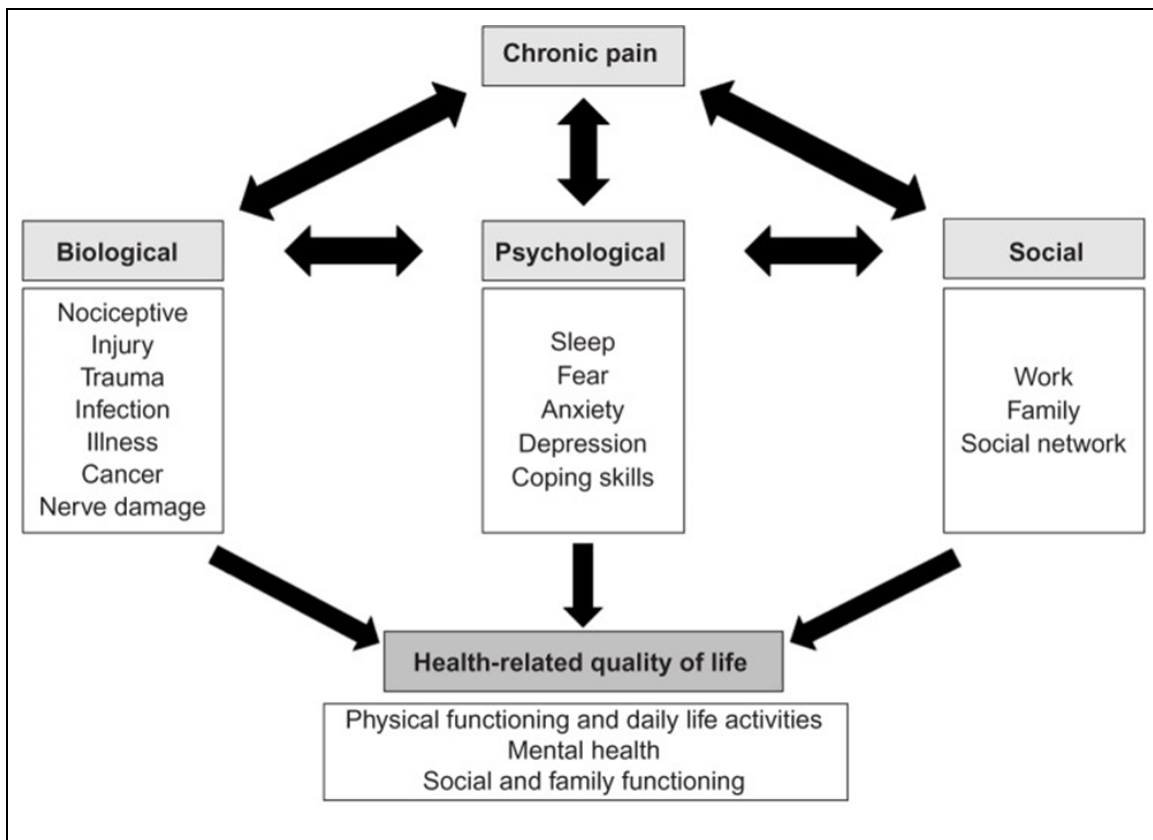
Figure 2. Modèle biopsychosocial de la douleur et impact sur la qualité de vie

Source : Dueñas M, Ojeda B, Salazar A, Mico JA, Failde I. A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. J Pain Res. 2016;9:457-467. Published 2016 Jun 28. doi:10.2147/JPR.S105892

Description : Les facteurs biologiques, psychologiques et sociaux interagissent entre eux et modulent la douleur chronique. Ces composantes vont aussi avoir un impact sur plusieurs dimensions de la qualité de vie reliée à la santé (qualité de vie physique, mentale et sociale) pour la personne vivant avec de la douleur chronique.

1.1.6. Conséquences biopsychosociales et économiques de la DCNC

- **Conséquences biopsychosociales**

La DCNC peut entraîner une dégradation de la qualité de vie physique et mentale. En effet, l'intensité, la durée et la localisation de la douleur peuvent interférer avec la capacité de la personne à accomplir les activités de la vie quotidienne, limitant ainsi son fonctionnement (76–78). Outre ces conséquences physiques, la DCNC est associée à la présence d'anxiété, de dépression et à des problèmes de sommeil (76–79). Par ailleurs, la limitation fonctionnelle de la douleur peut mener à une diminution des interactions sociales et familiales de même qu'à des limitations des activités récréatives (76–79). Au Canada, environ une personne sur deux vivant avec de la DCNC rapporte que la douleur l'empêche de participer à des évènements sociaux et familiaux (80). La douleur a aussi un impact sur le travail en causant de l'absentéisme, une baisse de la productivité ou une invalidité temporaire ou permanente menant à un arrêt de travail (58,81,82). Cette perte de productivité et les coûts médicaux font de la DCNC un problème de santé au lourd fardeau économique.

- **Conséquences économiques**

Le coût économique de la DCNC inclut les coûts médicaux directs et les coûts indirects. Les coûts médicaux directs comprennent les coûts des hospitalisations, des visites chez le médecin et des médicaments. Au Canada, ces coûts étaient estimés entre 15,1 et 17,2 milliards de dollars par an en 2019 (6). Quant aux coûts indirects, ils comprennent les coûts liés à a perte de productivité et à l'absentéisme et sont estimés à 23,2 milliards de dollars par an (6). Au total, le coût économique associé à la DCNC a été estimé entre 38,3 et 40,4 milliards de dollars en 2019 au Canada (6). Environ 2/3 des coûts médicaux directs sont dus aux hospitalisations (6). Une meilleure prise en charge de la DCNC est donc nécessaire pour réduire ces coûts exorbitants et permettre aux personnes de bien fonctionner.

La DCNC est donc un problème de santé qui entraîne une dégradation de la qualité de vie physique, mentale et sociale et génère des coûts économiques importants. C'est un problème de santé complexe et multifactoriel dont la prise en charge requiert une équipe

multidisciplinaire pour gérer les facteurs biopsychosociaux à l'aide de traitements pharmacologiques et non-pharmacologiques (5,6).

1.1.7. Traitements pharmacologiques de la DCNC

Les traitements pharmacologiques comprennent l'ensemble des médicaments administrés afin de soulager la douleur et améliorer la fonction chez les personnes vivant avec de la DCNC. Ces traitements pharmacologiques incluent plusieurs classes de médicaments dont le choix dépend du profil de la personne et des caractéristiques de la douleur (49,51,83,84).

Tableau I. Liste des médicaments couramment utilisés pour soulager la douleur

Classe	Molécule	Indication
Opioïdes	Buprénorphine, Butorphanol, Codéine, Dihydrocodéine, Fentanyl, Hydrocodone, Hydromorphone, Mépéridine, Méthadone, Morphine, Nalbuphine, Opium, Oxycodone, Pentazocine, Tapentadol, Tramadol	Douleur modérée à sévère non suffisamment soulagée par les non-opioïdes
Acétaminophène		Douleur musculosquelettique
AINS classiques	Diclofénac, Kétorolac, Kétoprofène, Ibuprofène, Naproxène, Flurbiprofène, Indométhacine, Piroxicam	Douleur musculosquelettique
COXIB	Célécoxib, Étoricoxib, Lumiracoxib, Parécoxib	Douleur musculosquelettique
Anticonvulsivants	Gabapentine, Prégabaline, Lamotrigine, Carbamazépine, Oxcarbamazépine, Topiramate, Acide valproïque, Lévétiracétam, Clonazépam	Douleur neuropathique
Antidépresseurs	Venlaflaxine, Imipramine, Duloxétine, Bupropion, Amitriptyline, Mirtazapine, Escitalopram	Douleur neuropathique
Anesthésiques locaux	Bupivacaïne, Ropivacaïne, Lévobupivacaïne, Lidocaïne	Douleur musculosquelettique
Analgésiques topiques	Capsaïcine, Lidocaïne, Zucapsaïcine	Douleur musculosquelettique
Cannabinoïdes	Cannabidiol, Nabilone, Dronabinol	Douleur musculosquelettique
Triptans	Sumatriptan	Céphalées et douleur orofaciale
Antagonistes des récepteurs NMDA	Kétamine	Douleur neuropathique

Note : Cette liste n'est pas exhaustive et les indications portent sur l'indication principale uniquement.

- **Médicaments non-opioïdes**

Les médicaments non-opioïdes comprennent l'ensemble des médicaments utilisés pour la soulager la douleur dont le principe actif n'est pas un opioïde.

  o Acétaminophène

L'acétaminophène aussi appelé paracétamol est un médicament aux propriétés analgésiques et antipyrétiques (49,51). Il est utilisé pour soulager la douleur faible à modérée. Cependant son efficacité pour contrer la douleur et améliorer la fonction dans la DCNC reste limitée (85). Il est associé à peu d'effets indésirables pouvant mener à un arrêt de traitement (85). Le principal effet indésirable grave est sa toxicité hépatique (49,51).

  o Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS)

Les AINS sont des médicaments avec des propriétés analgésiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques, utilisés pour les douleurs faibles à modérées (49,51). Ils sont associés à une amélioration de la douleur et de la fonction dans l'ostéoarthrose et l'arthrite inflammatoire (85). Les principaux effets indésirables des AINS sont de type gastrique et coronarien (49,51). Le risque d'arrêt de traitement est faible à modérée selon le médicament notamment pour l'ibuprofène, le diclofénac et le naproxène (85). Les risques de survenue d'évènements coronariens sont élevés avec le diclofénac, le célécoxib et l'ibuprofène (85). Les évènements gastro-intestinaux sont aussi élevés avec le diclofénac, l'ibuprofène et surtout le naproxène (85). Des problèmes hépatiques sont aussi observés avec le diclofénac et le naproxène (85).

  o Antidépresseurs et anticonvulsivants

Les antidépresseurs et les anticonvulsivants sont utilisés pour la douleur ayant une composante neuropathique (83,85). L'utilisation de ce type de médicaments a été associée à une amélioration de la douleur neuropathique et la fibromyalgie (85).. L'incidence des effets indésirables graves était faible que ce soit avec les antidépresseurs ou avec les anticonvulsivants alors les arrêts de traitements dus aux effets indésirables étaient rares (85). Les principaux effets indésirables associés aux antidépresseurs sont les nausées et la sudation excessive tandis qu'avec les anticonvulsivants les principaux effets indésirables sont la vision floue, les vertiges, un gain de poids et de la confusion (49,51,85).

Outre les médicaments non-opioïdes listés précédemment, il existe d'autres agents comme les antimigraineux (e.g. les triptans), les anesthésiques locaux (e.g., lidocaïne) et les cannabinoïdes (e.g., nabilone), qui s'ajoutent à l'arsenal thérapeutique de la douleur (49,51). Des techniques invasives comme les infiltrations sont aussi des méthodes de traitement utilisées pour soulager la douleur.

Les médicaments non-opioïdes, en particulier l'acétaminophène et les AINS, constituent les traitements de première ligne dans la douleur chronique. Lorsqu'ils ne procurent pas un soulagement adéquat de la douleur malgré une utilisation optimale, les opioïdes peuvent être proposés comme alternatives ou en combinaison avec d'autres médicaments ou modalités thérapeutiques. Il est donc important de garantir un accès sécuritaire aux opioïdes qui demeurent des options importantes dans l'arsenal thérapeutique restreint des médicaments pouvant soulager la douleur.

- **Médicaments opioïdes**

Les médicaments opioïdes qui sont des analgésiques puissants utilisés pour soulager la douleur modérée à sévère (Tableau II). La présente thèse se concentre sur ces médicaments, longtemps réservés pour le traitement de la douleur liée au cancer et lors des soins palliatifs, mais qui sont largement utilisés pour traiter la DCNC depuis les années 1980. Pour plus de détails, voir la section 1.2. ci-après.

En somme, les traitements pharmacologiques ont une efficacité limitée pour soulager la douleur et améliorer la qualité de vie chez les personnes vivant avec de la DCNC. Ils ne constituent donc pas la panacée pour le soulagement adéquat de la douleur. La combinaison de ces traitements avec des traitements non-pharmacologiques est donc nécessaire pour mieux soulager la douleur mais aussi diminuer les doses de médicaments et par conséquents les effets adverses associés.

1.1.8. Traitements non-pharmacologiques de la DCNC

Les traitements non-pharmacologiques comprennent les modalités non-médicamenteuse visant à soulager la douleur. Il s'agit d'un ensemble de méthodes variées pouvant être classées en méthodes physiques et psychologiques qui peuvent être utilisées

en combinaison avec les méthodes pharmacologiques afin de procurer un soulagement optimal de la douleur.

o **Les méthodes physiques**

Ces méthodes regroupent des techniques comme les exercices physiques, l'acupuncture et les thérapies manuelles.

Les exercices consistent en des mouvements structurés, répétitifs et adaptés au type de douleur et à la capacité de la personne. La règle est de commencer doucement et d'augmenter la cadence selon la capacité de la personne. La pratique régulière d'exercices est associée à une légère baisse de la douleur et une légère amélioration fonctionnelle (86,87). L'effet analgésique des exercices physiques pourrait résulter d'une production d'opioïdes endogènes, menant ainsi à une diminution de la sensation de la douleur (86). Les exercices physiques peuvent être efficaces pour soulager des douleurs comme les douleurs cervicale et lombaire, l'ostéoarthrose de la hanche et du genou ainsi que la fibromyalgie (87).

L'acupuncture est une méthode de traitement médical provenant de la médecine traditionnelle chinoise qui consiste à appliquer de petites aiguilles ou des pressions sur des points spécifiques du corps (88). Le mécanisme de l'analgésie induite par l'acupuncture reste inconnu, mais l'hypothèse est que cette analgésie résulterait d'une libération d'opioïdes endogènes au niveau spinal et supraspinal (88). Cette pratique peut apporter une amélioration de la douleur et de la fonction dans les cas de douleurs cervicales, lombaires, et ainsi que dans la fibromyalgie (87).

Les thérapies manuelles comprennent l'ensemble des manipulations physiques réalisées sur des parties précises du corps par une tierce personne dans le but de soulager la douleur (89). Ces thérapies manuelles incluent entre autres les massages et la physiothérapie. Ces thérapies manuelles peuvent être efficaces pour la douleur lombaire, la douleur cervicale, l'ostéoarthrose de la hanche, la fibromyalgie et les migraines (87).

o **Méthodes psychologiques**

Les méthodes psychologiques regroupent des pratiques comme la méditation pleine conscience et les thérapies cognitivo-comportementales.

La méditation pleine conscience se réfère à plusieurs pratiques de méditations et consiste à focaliser son attention sur le moment présent, sans revivre le passé ou anticiper l'avenir (90). L'effet analgésique de la méditation pourrait résulter d'une amplification du contrôle inhibiteur nociceptif des voies descendantes de la douleur (90). La méditation pleine conscience peut aider à soulager la douleur et semble efficace dans les douleurs lombaires et la fibromyalgie (87).

La thérapie cognitivo-comportementale est une approche psychologique qui aide à modifier les pensées et les comportements pour mieux faire face à la douleur. Les stratégies cognitivo-comportementales comprennent entre autres, la restructuration cognitive, les techniques de relaxation, l'hypnose et l'hygiène du sommeil (91,92). Ces approches aident à réduire la perception de la douleur et la détresse psychologique en améliorant la capacité d'une personne à faire face à sa douleur (91,92). Les thérapies cognitivo-comportementales peuvent être efficaces pour les douleurs lombaires, l'ostéoarthrose et la fibromyalgie (87).

o **Méthodes mixtes**

Les méthodes mixtes comprennent des pratiques qui intègrent à la fois les méthodes physiques et psychologiques. Parmi ces méthodes on peut mentionner le yoga qui est une pratique comprenant une succession de postures, de mouvements, mais aussi un contrôle de la respiration (93). Il peut aussi inclure la méditation et un recentrage sur soi. Il peut permettre de soulager des douleurs comme les douleurs lombaires (87,93).

Outre les méthodes citées, il existe d'autres méthodes non-pharmacologiques visant à soulager la douleur et améliorer la qualité de vie des personnes vivant avec la DCNC comme l'ergothérapie, ainsi que diverses techniques d'autogestion de la douleur.

Ces méthodes non-pharmacologiques, physiques et psychologiques, peuvent être combinées entre elles de même qu'avec les traitements pharmacologiques afin d'obtenir un soulagement optimal de la douleur. Leur combinaison avec les thérapies opioïdes peut aider à optimiser l'efficacité des traitements. Par ailleurs, leur combinaison avec une thérapie opioïde peut aider à diminuer les doses d'opioïdes et par conséquent les effets indésirables associés.

1.2. Médicaments opioïdes

1.2.1. Définition

Les opioïdes constituent une classe de médicaments dont la structure s'apparente à celle des dérivés naturels de l'opium, une résine extraite du pavot (papaver somniferum) (49,51,94).

Selon l'affinité aux récepteurs, les opioïdes peuvent être classés en agonistes forts, agonistes faibles, agonistes partiels ou agonistes-antagonistes, et antagonistes (49,51,94). Selon leur activité analgésique, on distingue les opioïdes forts et les opioïdes faibles (49,51,94) (Tableau III).

Tableau II. Liste des opioïdes couramment utilisés pour soulager la douleur (49,84)

Molécule	Origine	Propriété	Activité
Buprénorphine	Semi-synthétique	Agoniste partiel	Forte
Butorphanol	Synthétique	Agoniste-antagoniste	Forte
Codéine	Naturel	Agoniste partiel	Faible
Dihydrocodéine	Semi-synthétique	Agoniste partiel	Faible
Fentanyl	Synthétique	Agoniste pur	Forte
Hydrocodone	Semi-synthétique	Agoniste pur	Forte
Hydromorphone	Semi-synthétique	Agoniste pur	Forte
Mépéridine	Synthétique	Agoniste pur	Forte
Méthadone	Synthétique	Agoniste pur	Forte
Morphine	Naturel	Agoniste pur	Forte
Nalbuphine	Synthétique	Agoniste-antagoniste	Forte
Opium	Naturel	Agoniste partiel	Faible
Oxycodone	Semi-synthétique	Agoniste pur	Forte
Pentazocine	Synthétique	Agoniste-antagoniste	Forte
Tapentadol	Synthétique	Agoniste partiel	Faible
Tramadol	Synthétique	Agoniste partiel	Faible

1.2.2. Mécanisme d'action des opioïdes

Les opioïdes agissent en se fixant sur des récepteurs spécifiques à la surface des cellules, les récepteurs opioïdes μ [mu], κ [kappa] et δ [delta] (49,51,94). Ces récepteurs se trouvent principalement dans le système nerveux central, la moelle épinière, les terminaisons périphériques des neurones afférents primaires, mais aussi sur les cellules vasculaires, cardiaques, pulmonaires et intestinales (49,51,94).

Les opioïdes vont exercer des actions au niveau du tronc cérébral, de la moelle épinière et au niveau des terminaisons nerveuses périphériques des neurones afférents primaires pour produire l'analgésie.

- **Mécanisme d'action central**

Les récepteurs opioïdes sont activés au niveau du mésencéphale. L'action analgésique centrale des opioïdes passe par un renforcement du contrôle inhibiteur des voies descendantes de la douleur. Les opioïdes se lient aux récepteurs μ (MOR) et bloquent la libération du neurotransmetteur inhibiteur GABA (acide gamma-aminobutyrique) au niveau de la substance grise périaqueducale ce qui va activer des neurones dans le noyau du raphé magnus (NRM) qui régulent l'activité des projections neuronales vers la moelle épinière (49,51,95). Le NRM possède des cellules « ON »et « OFF » qui, respectivement, facilitent et inhibent le message nociceptif au niveau médullaire (49). La stimulation des cellules ON au niveau du NRM active la libération de noradrénaline et de sérotonine au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière ce qui va atténuer l'excitabilité des neurones et la transmission du message nociceptif (49,51,95). (Figure 3).
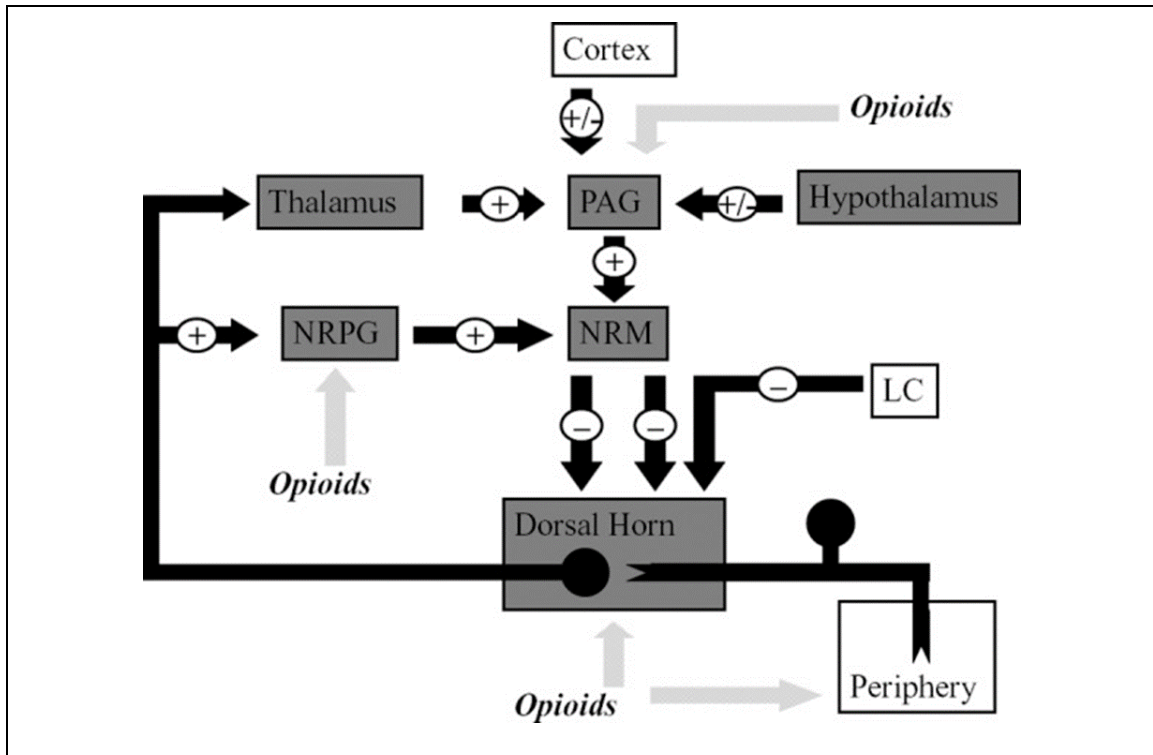
Figure 3. Mécanisme d'action central des opioïdes

Description : Les opioïdes produisent l'analgésie par action centrale en augmentant indirectement le trafic neuronal des voies descendantes au niveau du noyau réticulé paragigantocellulaire (NRPG) et de la substance grise périaqueducale (PAG). Le noyau du raphé magnus (NRM) et le locus coeruleus (LC) vont exercer une inhibition de la transmission du signal nociceptif au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière.

- **Mécanisme d'action spinale**

Les opioïdes peuvent aussi agir en inhibant la transmission des impulsions nociceptives au niveau de la moelle épinière (49,51,95). Au niveau pré-synaptique, les opioïdes vont inhiber l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendents. Cette inhibition va empêcher la libération de neurotransmetteur comme la substance P dans la fente synaptique et donc la transmission du message nociceptif (49,51,95). Au niveau post-synaptique, les opioïdes vont activer les canaux potassiques et entraîner une hyperpolarisation cellulaire, une diminution de l'excitabilité des neurones ce qui résulte en une diminution de la transmission du message nociceptif (49,51,95). (Figure 4)
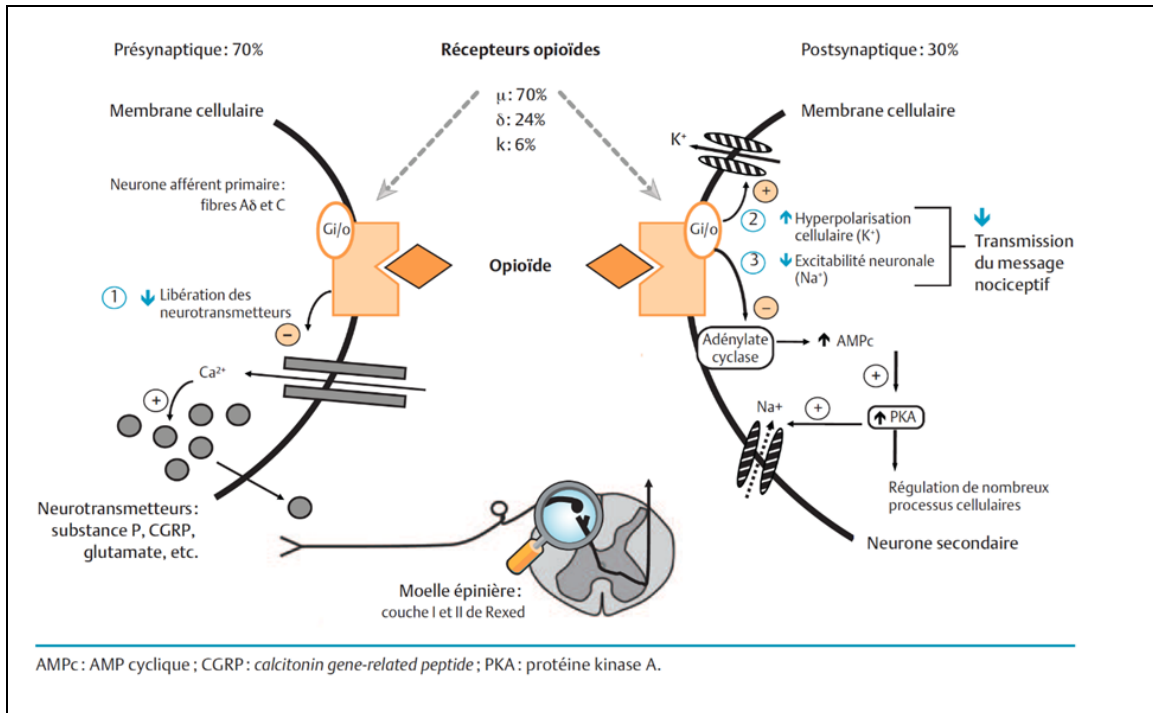
Figure 4. Mécanisme d'action spinal de l'analgésie induite par les opioïdes

Source : Beaulieu, Pierre. La Douleur: Guide Pharmacologique Et Thérapeutique. Presses De l'Université De Montréal, 2013.

Description : Au niveau présynaptique : les opioïdes en se fixant sur leurs récepteurs vont inhiber les canaux calciques, ce qui va inhiber la libération de neurotransmetteurs nociceptifs comme la substance P, le CGRP (calcitonin gene-related peptide) et le glutamate. Au niveau post-synaptique : les opioïdes vont activer les canaux potassiques et inhiber l'adénylate cyclase. Il en résulte une hyperpolarisation cellulaire et une diminution de l'excitabilité neuronale. Ces mécanismes pré et post-synaptiques ont pour résultat une diminution de la transmission de l'influx nerveux nociceptif.

- **Mécanisme d'action périphérique**

Au niveau périphérique, les opioïdes vont se fixer sur les récepteurs situés sur les terminaisons périphériques des neurones afférents primaires et inhiber la libération calcium dépendant des neurotransmetteurs pro-nociceptifs et pro-inflammatoire comme la substance P (49,95–97). Des peptides endogènes peuvent aussi être libérés localement et entraîner une analgésie (49,95–97). (Figure 5)
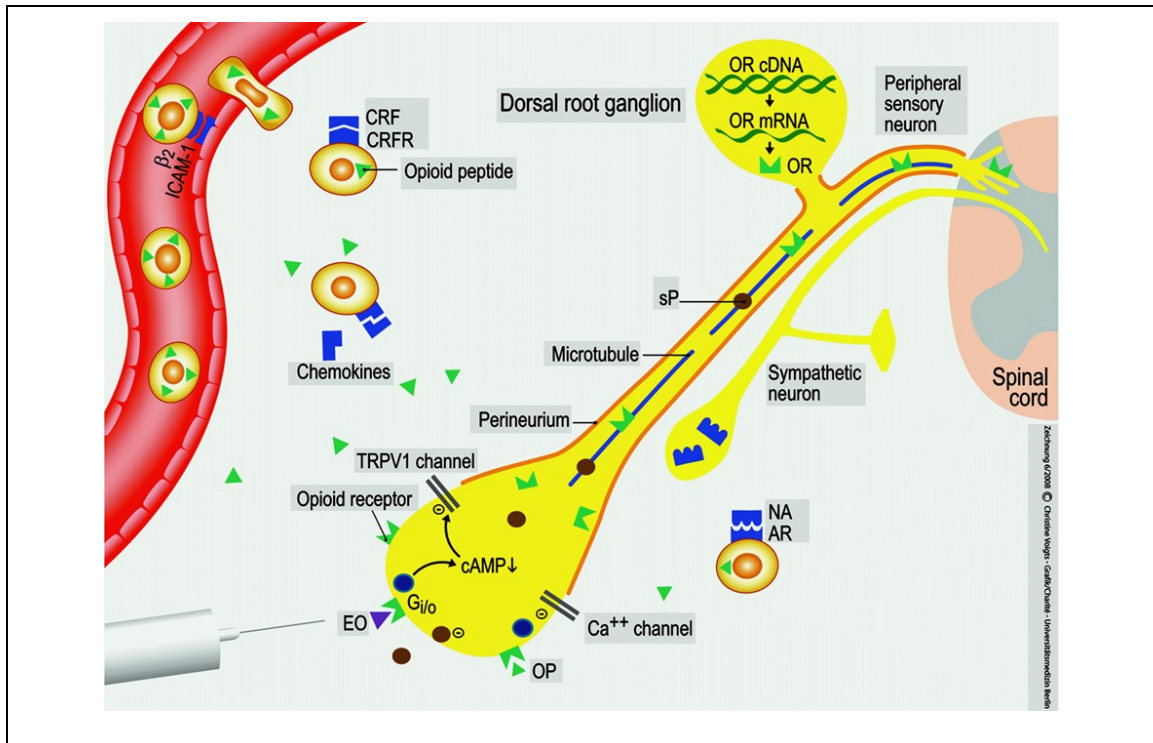
Figure 5. Mécanisme d'action périphérique des opioïdes

Source : Stein C, Zöllner C. Opioids and Sensory Nerves. Handb Exp Pharmacol. 2009;(194):495-518. doi: 10.1007/978-3-540-79090-7_14. PMID: 19655116.

Description : Les récepteurs opioïdes sont synthétisés au niveau du ganglion rachidien (dorsal root ganglion) puis acheminés au niveau périphérique et central. L'inflammation locale va conduire à une sécrétion d'opioïdes endogènes. Ces opioïdes endogènes (endogenous opioid peptides (OP)), symbolisés par les triangles verts ainsi que les opioïdes exogènes (Exogenous opioids (EO)), symbolisés par un triangle bleu, vont se lier aux récepteurs opioïdes situés sur la périphérie du neurone afférent primaire. Cette liaison va entraîner une inhibition des canaux calciques Ca^{2+} et TRPV-1; il en résulte une inhibition de la libération de neurotransmetteurs nociceptifs comme la substance P (sP) conduisant ainsi à une diminution de la transmission du message nociceptif.

1.2.3. Tolérance aux opioïdes

La tolérance aux opioïdes est un état d'adaptation dans lequel l'exposition aux opioïdes entraîne une diminution de l'effet analgésique avec le temps (33,49,51). Le mécanisme de la tolérance aux opioïdes implique une désensibilisation des récepteurs opioïdes et une diminution du nombre de récepteurs opioïdes (33,49,51).

L'administration prolongée des opioïdes peut mener à une désensibilisation--i.e., une diminution de la réponse d'un récepteur à la suite d'une stimulation. L'administration prolongée d'opioïdes augmente aussi l'expression de la β-arrestine qui entraîne le découplage des récepteurs avec la protéine G ainsi que leur internalisation par endocytose (33). Il en résulte une diminution de la densité des récepteurs opioïdes à la surface cellulaire avec pour conséquence une diminution des effets anti-nociceptifs des opioïdes (33). (Figure 6)

L'administration prolongée d'opioïde comme dans le cas de la DCNC expose l'utilisateur à développer de la tolérance et donc à voir l'efficacité du traitement opioïde diminuer au cours du temps. Le développement de la tolérance va conduire à une augmentation des doses d'opioïdes afin d'obtenir un soulagement adéquat de la douleur augmentant ainsi les effets indésirables et le risque de surdoses. La tolérance peut aussi se développer avec une administration aiguë d'opioïde et en parallèle avec une hyperalgésie induite par les opioïdes.

Le développement de la tolérance affecte beaucoup plus l'analgésie que la dépression respiratoire, ce qui expose la personne qui augmente les doses d'opioïdes pour obtenir le même soulagement de la douleur à un risque de surdose (98). Ainsi, des comportements comme le nomadisme médical, même s'ils visent à obtenir de grandes quantités d'opioïdes à cause du développement d'une tolérance, demeurent des pratiques dangereuses.

La tolérance aux opioïdes n'est pas un phénomène exclusivement observé avec les opioïdes, mais peut survenir avec d'autres médicaments comme les benzodiazépines. La cessation de la prise des médicaments pendant un certain temps peut permettre de renverser le développement de la tolérance.
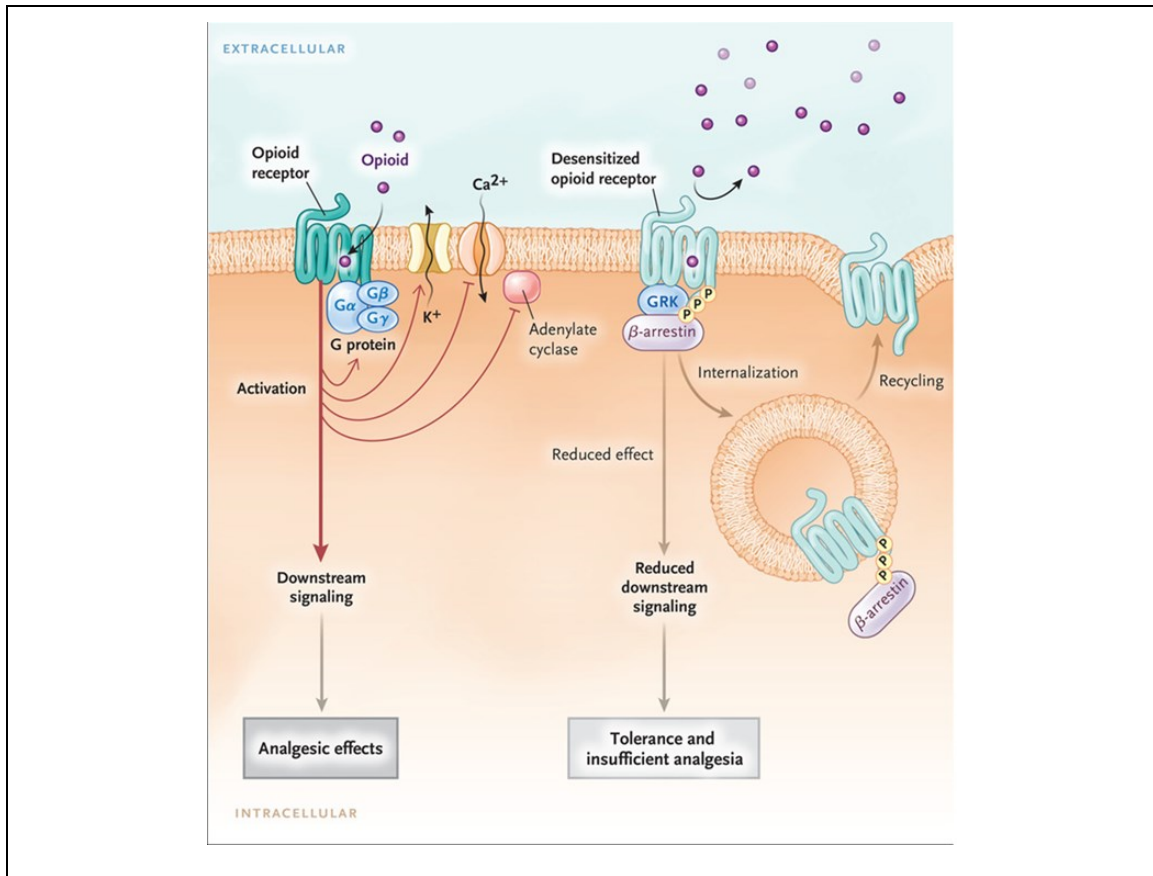
Figure 6. Mécanisme de tolérance aux opioïdes

Source : Martyn JAJ, Mao J, Bittner EA. Opioid Tolerance in Critical Illness. N Engl J Med. 2019;380(4):365-378. doi:10.1056/NEJMra1800222

Description : Lorsqu'un opioïde se lie au récepteur mu-opioïde, la protéine Gαβγ associée au récepteur se dissocie en sous-unités Gα et Gβγ. Parallèlement, le récepteur μ est phosphorylé par la kinase du récepteur couplé à la protéine Gβ, qui recrute la protéine β-arrestine et la lie au récepteur, ce qui peut mener à son internalisation. Ces processus donnent lieu à la désensibilisation des récepteurs. Les récepteurs désensibilisés récupèrent au fil du temps après le retrait du stimulus, et les récepteurs endocytés sont recyclés vers la membrane plasmique dans un état re-sensibilisé.

1.2.4. Hyperalgésie

L'hyperalgésie se définit comme une douleur amplifiée par un stimulus qui provoque normalement une douleur moindre (49,51). L'hyperalgésie induite par les opioïdes est un abaissement du seuil de la douleur à la suite de l'utilisation d'opioïdes,

habituellement une utilisation prolongée (49,51). Elle se caractérise par le fait que la personne qui reçoit des opioïdes devient plus sensible aux stimuli douloureux. Elle peut se manifester par une augmentation de la douleur malgré une augmentation de la dose des opioïdes, s'apparentant ainsi à la tolérance aux opioïdes ou encore par l'apparition de l'allodynie--i.e., une sensibilité à de la douleur par des stimuli normalement non douloureux (49). Le mécanisme de survenue de l'hyperalgésie induite par les opioïdes n'est pas complètement élucidé. Plusieurs mécanismes sont proposés pour expliquer ce phénomène. (Figure 7)

Un des mécanismes de survenue de l'hyperalgésie induite par les opioïdes implique le système glutamatergique central. En effet, le blocage des récepteurs NMDA par des antagonistes, e.g., la kétamine, empêche le développement de l'hyperalgésie, ce qui signifierait que ces récepteurs NMDA sont impliqués dans son mécanisme de survenue (30,31,99). L'hyperalgésie pourrait résulter d'une inhibition du système de transport du glutamate, augmentant ainsi la disponibilité de glutamate pour les récepteurs NMDA (30). L'activation des récepteurs NMDA s'accompagne d'une synthèse et d'une libération de neurotransmetteurs pro-nociceptifs qui vont causer une sensibilisation à la douleur (30). L'activation des récepteurs NMDA peut aussi entraîner une apoptose des interneurones GABAergiques de la corne dorsale de la moelle épinière, ce qui entraînerait une diminution de l'activité inhibitrice de ces neurones et par conséquent une hypersensibilité à la douleur (30).

L'hyperalgésie induite par les opioïdes pourrait aussi résulter d'une augmentation de la dynorphine au niveau spinal (30,100). La dynorphine est un opioïde endogène synthétisé au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière. Une exposition prolongée aux opioïdes entraîne une augmentation de la libération de dynorphine qui à son tour entraîne une augmentation de la libération de neurotransmetteurs pro-nociceptifs comme le CGRP (calcitonin gene-related peptide) et de la substance P au niveau des terminaisons des fibres afférentes primaires (30,100). Dans ce cas de figure, l'hyperalgésie se manifeste par une facilitation de la synthèse et de la libération de neurotransmetteurs nociceptifs lorsque survient un stimulus nociceptif (30,100).

Il est aussi stipulé que l'hyperalgésie induite par les opioïdes pourrait résulter d'une activation des mécanismes descendants facilitateurs de la nociception au niveau de la moelle rostroventromédiale (RVM) (30,99,100). D'autres mécanismes comme la sensibilisation des neurones afférents primaires, l'augmentation de la production et de la libération de neurotransmetteurs excitateurs sont proposées pour expliquer la survenue de l'hyperalgésie induite par les opioïdes (30).
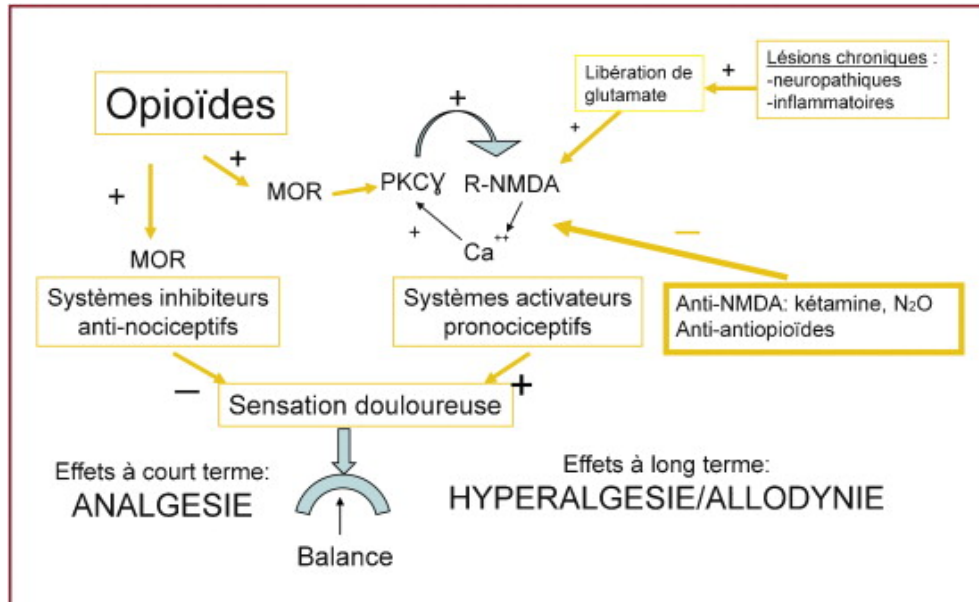
Figure 7. Mécanisme de l'hyperalgésie induite par les opioïdes

Source : Calvino B. L'hyperalgésie induite par les opioïdes. Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement. 1 oct 2013;14(5):226-33.

Description : Lorsque les opioïdes stimulent les systèmes inhibiteurs anti-nociceptifs, ils inhibent la sensation douloureuse et la balance des effets se déplace du côté de l'analgésie. Lorsque les opioïdes stimulent les systèmes facilitateurs de la nociception (systèmes activateurs pronociceptifs), ils augmentent la sensation douloureuse et la balance des effets se déplace du côté de l'hyperalgésie/allodynie. La mise en jeu de ces systèmes pronociceptifs se prolonge au-delà de la durée de la stimulation nociceptive du fait de l'activation d'une boucle de rétrocontrôle positif impliquant les récepteurs NMDA. La stimulation des récepteurs μ (MOR) par un agoniste opioïde peut également mettre en jeu les systèmes activateurs pronociceptifs par activation de la protéine-kinase Cγ, la PKCγ, qui active les récepteurs NMDA. L'activité de la PKCγ est à son tour amplifiée par l'entrée de calcium du fait de l'activation du récepteur NMDA. Le blocage des récepteurs

NMDA par des antagonistes du récepteur NMDA comme la kétamine, empêche le développement de l'hyperalgésie et potentialise l'effet analgésique des opioïdes.

L'hyperalgésie induite par les opioïdes peut contribuer à diminuer l'efficacité des opioïdes au cours du temps. Elle peut mener également à une augmentation des doses d'opioïdes, exposant l'utilisateur à des effets indésirables graves et au risque de surdose.

La prévention de l'hyperalgésie pourrait passer par une diminution ou un arrêt des opioïdes, une rotation avec d'autres molécules, l'ajout d'un médicament non-opioïde, ou l'ajout d'un antagoniste des récepteurs NMDA comme la kétamine (33,49).

1.2.5. Efficacité

Les études qui ont évalué l'efficacité des opioïdes à moyen (6 à 12 mois) et long (12 mois et plus) terme chez les personnes vivant avec de la DCNC sont rares. La majorité des études sont des études à court terme (1 à 6 mois). Les méta-analyses ayant compilé les résultats de ces études (essais contrôlés randomisés et études observationnelles) ont montré que l'administration d'opioïdes à long terme apportait un faible soulagement de la douleur et une amélioration minimale du fonctionnement lorsque comparée à l'administration d'un placebo (11,12,101). Certaines études rapportent également qu'il n'y a pas de différence entre les opioïdes et les non-opioïdes dans le soulagement de la douleur, l'amélioration du fonctionnement ou de la qualité de vie (11,12,101). Un essai pragmatique contrôlé randomisé sur une période de plus de 12 mois, a rapporté que non seulement les opioïdes n'amélioraient pas le fonctionnement par rapport aux non-opioïdes, mais que la réduction de l'intensité de la douleur était supérieure dans le groupe recevant un non-opioïde (102). En d'autres termes, en comparant les moyennes des scores de réduction de la douleur et d'amélioration du fonctionnement, les médicaments opioïdes ne démontrent pas une supériorité par rapport aux non-opioïdes dans un traitement à long terme chez les personnes vivant avec de la DCNC. Ces médicaments ne peuvent donc pas être largement prescrits compte tenu de leur efficacité limitée, mais aussi de leurs effets indésirables. De précédentes études ont montré qu'une sous-population peut bénéficier des opioïdes (103,104), mais les caractéristiques permettant de la cibler demeurent inconnues. Cependant, identifier ces personnes permettrait d'éviter de donner des médicaments qui

non seulement ne vont pas soulager leur douleur, mais qui les exposent à des effets indésirables pouvant dégrader davantage leur qualité de vie.

1.2.6. Facteurs associés à l'efficacité à long terme des opioïdes

Les études sur ce sujet sont rares, mais suggèrent que la réponse au traitement opioïde pourrait varier selon la génétique, le type de douleur, les comorbidités, les co-prescriptions ainsi que les facteurs psychologiques (34,105,106). Quelques études ont identifié des caractéristiques individuelles associées à la réponse au traitement par opioïdes (35,105,107–109) suggérant qu'il serait possible de personnaliser le traitement de la douleur chronique à base d'opioïdes. Ainsi, une revue systématique a évalué les différences de sexe dans l'effet des opioïdes sur la douleur aiguë et expérimentale (36). Les résultats ont montré que les femmes présentaient une analgésie plus importante comparée aux hommes (36). D'autres études suggèrent que l'expression du système opioïde endogène tel que les récepteurs opioïdes, les sous-unités des protéines G et la régulation de la signalisation pourraient subir des modifications avec l'âge, affectant la qualité de l'analgésie (110,111). Une autre étude a montré que des variables psychosociales telles que la dépression, l'anxiété et la tendance à la catastrophisation face à la douleur prédisaient la réponse à la prise de morphine chez les patients souffrant de lombalgie, et que ces relations s'expliquaient par le système opioïde endogène (112). Ces différentes études suggèrent donc que des facteurs biopsychosociaux peuvent prédire l'efficacité des opioïdes et permettre ainsi de limiter la prescription des opioïdes aux personnes chez qui ces médicaments sont efficaces. Cependant, aucune étude observationnelle n'a identifié de facteurs prédisant l'efficacité à long terme des opioïdes.

1.2.7. Effets indésirables

La présence de récepteurs opioïdes sur différents systèmes autre que le système nerveux peut causer des effets indésirables pouvant mener à l'arrêt du traitement. Les effets indésirables les plus fréquents sont de la somnolence, des vertiges et des troubles gastro-intestinaux comme la nausée, les vomissements et la constipation (11,12,101). Les opioïdes peuvent aussi provoquer des chutes, des fractures et de l'infarctus du myocarde (11,12,101). D'autres effets indésirables comme l'euphorie, une bradycardie, une

dépression respiratoire, du prurit et du myosis (84) peuvent survenir. L'utilisation à long terme des opioïdes peut aussi entraîner une tolérance et de l'hyperalgésie (84). Outre ces effets indésirables, les opioïdes peuvent mener à des troubles d'utilisation et à des surdoses (11,12).

1.2.8. Dépendance physique

L'utilisation à long terme d'opioïdes comme la morphine entraîne une dépendance physique qui se manifeste par des symptômes de sevrage caractéristiques qui peuvent se développer après un arrêt brutal de l'administration du médicament, de la réduction rapide de la posologie, ou de l'administration d'un antagoniste aux opioïdes comme la naloxone (49,51). Les symptômes de sevrage chez l'homme comprennent une sensation de malaise général, l'écoulement nasal, la toux, les douleurs abdominales, la diarrhée, l'anorexie, l'anxiété et d'autres effets (49,51). La dépendance physique n'est pas propre aux opioïdes, mais peut survenir avec d'autres médicaments. Pour éviter les symptômes de la dépendance physique, l'arrêt des opioïdes devra se faire de façon progressive.

1.2.9. Troubles liés à l'utilisation d'opioïdes

La prise d'opioïdes peut aussi mener à une dépendance psychologique qui est caractérisée par une perte de contrôle, un état de manque, une utilisation compulsive d'une drogue, malgré des conséquences négatives pour l'individu (49). Le terme « dépendance psychologique » est maintenant abandonné au profit du terme « troubles d'utilisation » d'opioïdes.

Le terme « troubles liés à l'utilisation d'opioïdes » se définit selon le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux 5e Édition (DSM-V) comme un mode d'utilisation problématique des opioïdes menant à une altération du fonctionnement ou une souffrance cliniquement significative (113). Cette définition remplace les catégories antérieures d'« abus d'opioïdes » et de « dépendance aux opioïdes » (113). Lorsqu'une personne est aux prises avec un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes, elle sent le besoin de prendre le médicament et continue de l'utiliser malgré les effets nocifs; le médicament devient le centre de ses émotions, de ses pensées et de ses activités (114). Ces troubles résulte d'un dérèglement du circuit de la récompense méso-cortico-limbique (115,116).

Le système de récompense se réfère à plusieurs structures du cerveau comprenant le noyau accumbens, l'aire tegmentale ventral et le cortex cérébral qui jouent un rôle dans la sensation et la recherche du plaisir ainsi que dans la dépendance. Le neurotransmetteur clé de ce circuit de la récompense est la dopamine. La dopamine est produite dans l'aire tegmentale ventrale pour être libérée dans le noyau accumbens qui est le centre du plaisir. Le cortex préfrontal est quant à lui responsable des émotions, de l'apprentissage et du contrôle des impulsions et permet à la personne d'apprendre et de répéter les comportements sources de récompense (115,116). L'effet de récompense des opioïdes est associé à la stimulation des récepteurs opioïdes μ localisés au niveau des récepteurs GABAergiques de l'aire tegmentale ventrale (115,116). Cette stimulation inhibe la libération de GABA qui, à son tour, désinhibe les neurones dopaminergiques et conduit à la libération de dopamine dans le noyau accumbens qui induit des sentiments d'euphorie. (115,116). Une longue exposition à des opioïdes peut faire en sorte que les neurones GABAergiques de l'aire tegmentale ventrale vont perdre leur capacité à désinhiber les cellules dopaminergiques (115,116). Au fur et à mesure du dérèglement, le contrôle sur le comportement et la sensation de plaisir vont s'amenuiser au profit du développement de la motivation à se procurer le produit ou à reproduire le comportement (115,116). (Figure 8)

La tolérance, les symptômes de sevrage, la recherche du plaisir et la volonté compulsive de consommer des opioïdes vont amener la personne à chercher davantage de grandes quantités d'opioïdes. Un des moyens d'obtention peut consister à consulter plusieurs médecins pour obtenir des ordonnances d'opioïdes. Pour ne pas se faire repérer, la personne va aller dans différentes pharmacies pour se faire dispenser ses médicaments. C'est ainsi qu'on parle de « nomadisme médical », une pratique qui peut permettre d'identifier les personnes avec des troubles d'utilisation d'opioïdes. Le nomadisme médical a donc été choisi comme indicateur d'utilisation problématique d'opioïdes dans cette thèse. Il s'est agi de documenter son incidence et de dresser le profil des personnes qui sont le plus à risque de s'adonner à une telle pratique.
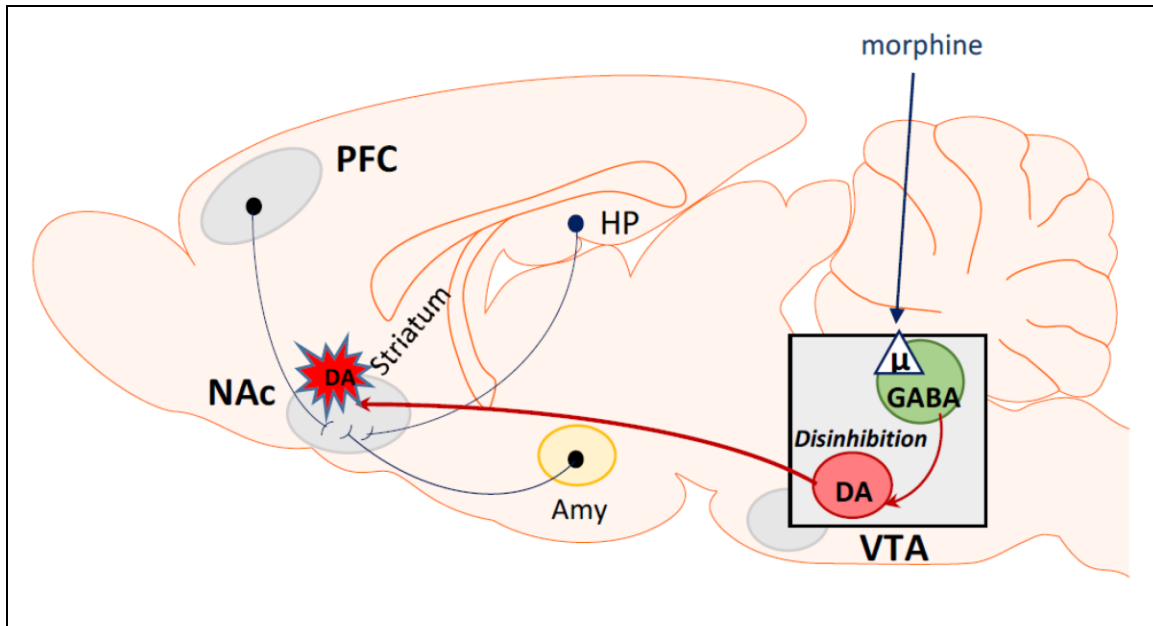
Figure 8. Mécanisme d'action du système de récompense

Source : Listos J, Łupina M, Talarek S, Mazur A, Orzelska-Górka J, Kotlińska J. The Mechanisms Involved in Morphine Addiction: An Overview. Int J Mol Sci. 2019 Sep 3;20(17):4302. doi: 10.3390/ijms20174302. PMID: 31484312; PMCID: PMC6747116.

Description : Mécanismes de l'effet renforçant induit par la morphine. L'effet renforçant de la morphine est associé à la stimulation des récepteurs opioïdes μ localisés au niveau des terminaisons GABAergiques dans l'aire tegmentale ventrale (VTA). Elle inhibe la libération de GABA et désinhibe les neurones dopaminergiques dans le noyau accumbens (NAc) et le cortex préfrontal (PFC) (HP (hypothalamus) ; Amy (amygdale); DA (dopamine)).

Chez les personnes vivant avec de la DCNC et débutant un traitement à base d'opioïdes, le risque de développer des troubles liés à l'utilisation de ce type de médicament est estimé à 5,5 % (IC 95 % : 3,9 – 7,0) (20). Plusieurs facteurs biopsychosociaux ont été identifiés comme facteurs associés à la survenue de troubles d'utilisation d'opioïde. Parmi ces facteurs on rapporte le sexe masculin, le jeune âge, les antécédents d'utilisation de substance ainsi que des problèmes de santé mentale (117). Identifier les personnes à risque de développer ces troubles d'utilisation, permet d'éviter de prescrire des opioïdes à ces personnes ou de mieux surveiller leur utilisation dans le cas où les opioïdes sont indispensables pour soulager la douleur et leur permettre de fonctionner. Cette prévention de la survenue des troubles d'utilisation d'opioïdes est

importante car ils peuvent conduire à des surdoses d'opioïdes qui peuvent être fatales. Le diagnostic de ce type de trouble est posé lors d'une visite chez le médecin, d'une visite à l'urgence ou lors d'une hospitalisation. Ces diagnostics peuvent donc représenter les cas plus graves et sous-estimer les cas d'utilisation problématique. Un des moyens d'approximer l'utilisation problématique d'opioïdes est d'étudier le nomadisme médical pour l'obtention d'opioïdes de prescription.

1.2.10. Nomadisme médical

Le nomadisme médical pour l'obtention de médicaments consiste à consulter plusieurs médecins pour se procurer des ordonnances pour un même médicament (21,22). C'est une pratique qui est notamment utilisée pour l'obtention de médicaments dispensés uniquement sur prescription comme les benzodiazépines, les stimulants, mais surtout les opioïdes (118–122). Il existe plusieurs définitions du nomadisme médical qui peuvent prendre en compte le nombre de médecins et de pharmacies ainsi que le chevauchement des durées d'ordonnances (21,22). Le nomadisme médical donc peut se définir uniquement par le nombre de médecins consultés dans un laps de temps donné comme dans l'étude de Schneberk T et al. (123), où il est défini comme le fait d'obtenir des prescriptions d'au moins 6 médecins différents en l'espace de 6 mois. Certains auteurs comptabilisent à la fois le nombre de médecins et le nombre de pharmacies, à l'exemple d'Esposito et al. (23) qui définissent le nomadisme sévère comme le fait de consulter plus de 4 prescripteurs et plus de 2 pharmacies en 18 mois ainsi que Delcher et al. (124) qui le définissent comme le fait de consulter au moins 5 prescripteurs et au moins 5 pharmacies en 90 jours. Finalement, d'autres auteurs prennent en compte le chevauchement d'ordonnances en plus du nombre de médecins et de pharmacies. Ainsi, Cepeda MS et al. (122,125,126) définissent le nomadisme médical comme le chevauchement d'ordonnances d'au moins un jour, prescrites par au moins 2 médecins différents et délivrées dans au moins 3 pharmacies différentes. Dépendamment des méthodologies et des définitions utilisées dans les différentes études, le taux de nomadisme médical diffère d'une étude à une autre. Ainsi les précédentes études ont rapporté des taux de nomadisme médical qui varient de 0,01 % à 11 % (23,124). Par ailleurs, les différences entre pays dans l'utilisation des opioïdes rendent nécessaire de mener des études propres à chaque pays pour mieux comprendre

l'ampleur de ce phénomène. Cependant, aucune étude au Québec n'a porté sur le nomadisme médical dont la prévalence demeure inconnue.

Quelques études ont identifié les facteurs associés au nomadisme médical. Il ressort que les personnes susceptibles de s'adonner à cette pratique sont de jeune âge, très souvent des hommes et des personnes à faibles revenus (127–132). Certaines comorbidités sont aussi associées à un risque élevé de faire du nomadisme médical, parmi lesquels figurent les troubles de santé mentale en général et plus spécifiquement, les antécédents de troubles d'utilisation de substance et d'opioïdes et les troubles de l'humeur (127–132). Les comorbidités de cancer ainsi que la douleur lombaire étaient aussi associées à un risque plus élevé de survenue du nomadisme médical (127,131). Les études ont également rapporté que les co-prescriptions incluant des benzodiazépines, des hypnotiques, de la morphine ou des opioïdes faibles étaient associées à un risque plus élevé de survenue du nomadisme médical (127–132). D'autres auteurs ont rapporté que certaines personnes qui pratiquent le nomadisme médical étaient plus enclines à payer comptant leurs médicaments (120). Par ailleurs, il a aussi été rapporté que le phénomène du nomadisme médical est plus fréquent dans les zones urbaines que dans les zones rurales (133). Cependant, davantage d'études sont nécessaires pour confirmer ces résultats et mieux caractériser les personnes susceptibles de s'adonner à cette pratique.

Par ailleurs, si le nomadisme médical est perçu comme un proxy d'utilisation problématique d'opioïdes, les conséquences d'une telle pratique sont peu connues notamment le lien entre cette pratique et la survenue de surdose d'opioïdes. Cepeda et al. ont mis en évidence une association entre le nomadisme médical et la présence de troubles d'utilisation de substance (127). Deux autres études ont montré une association entre nomadisme médical et survenue de surdoses (134,135). Mais cette association demande à être confirmée et donc davantage d'études sont nécessaires.

1.2.11. Surdose d'opioïdes

Une surdose d' opioïdes se manifeste par une dépression des voies respiratoires causée par une diminution des réponses aux stimuli hypoxémiques et hypercapniques, une bradypnée voire une apnée, et une bronchoconstriction (84).

Les opioïdes abaissent la fréquence de respiration par l'intermédiaire des récepteurs µ qui altèrent la réponse ventilatoire à l'augmentation du CO_2 et à l'hypoxie (49,51,136). En d'autres termes, ils vont diminuer les réponses des centres bulbaires à la diminution du taux d'oxygène et à l'augmentation du taux de CO_2. Par ailleurs, les opioïdes peuvent entraîner une bronchoconstriction des voies respiratoires supérieures et une rigidité de la paroi thoracique (49,51,136). (Figure 9)

L'administration d'un opioïde antagoniste tel la naloxone permet de renverser l'effet des opioïdes sur les centres respiratoires (137,138). La naloxone agit en bloquant les effets des opioïdes en les déplaçant des récepteurs opioïdes. Contrairement aux agonistes opioïdes, la naloxone ne cause pas de dépression respiratoire (137,138). Elle ne produit pas non plus ni tolérance ni de dépendance physique ou psychologique (137,138). La naloxone est distribuée rapidement dans l'organisme à la suite de son administration parentérale (138). C'est ainsi que les trousses de naloxone sont distribuées afin d'inverser rapidement les effets des opioïdes et lutter contre les surdoses d'opioïdes.

Le taux des surdoses non fatales est estimé entre 0,2 et 1,8 % tandis que le taux de surdoses fatales est estimé entre 0,1 et 0,23 % dépendamment de la dose d'opioïdes (20). L'utilisation des opioïdes est donc associée à des risques importants, d'où la nécessité d'identifier les caractéristiques des personnes atteintes de DCNC pour qui ces médicaments sont efficaces et sécuritaires. Les surdoses d'opioïdes surviennent principalement chez les hommes jeunes. Au Canada, en 2020, les hommes représentaient 77 % des personnes décédées par suite d'une surdose d'opioïde. Aussi, la plupart des personnes décédées, hommes et femmes confondues, étaient âgés de moins de 40 ans (18).
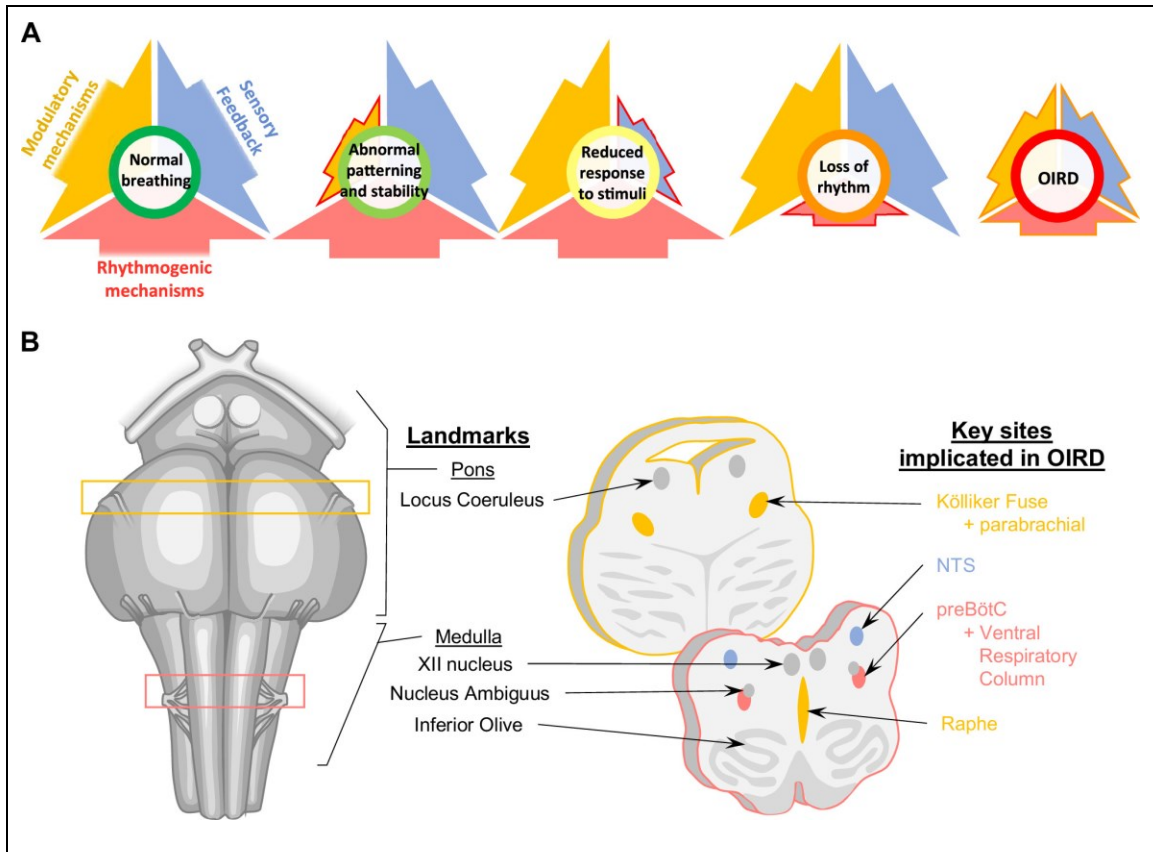
Figure 9. Mécanisme de l'arrêt respiratoire causé par les opioïdes

Source: Ramirez JM, Burgraff NJ, Wei AD, Baertsch NA, Varga AG, Baghdoyan HA, Lydic R, Morris KF, Bolser DC, Levitt ES. Neuronal Mechanisms Underlying Opioid-induced Respiratory Depression: Our Current Understanding. J Neurophysiol. 2021 May 1;125(5):1899-1919. doi: 10.1152/jn.00017.2021. Epub 2021 Apr 7. PMID: 33826874.

Description : A : En situation normale, la respiration nécessite l'intégration de mécanismes de rétroaction rythmogènes, modulateurs et sensoriels. Un surdosage en opioïdes peut supprimer tous ces mécanismes importants de contrôle respiratoire, ce qui entraîne une dépression respiratoire (Oipioid-Induced Respiratory Depression (OIRD)). B : schéma du tronc cérébral illustrant les sites clés qui interviennent dans la dépression respiratoire. Une vue ventrale est présentée à gauche, et des coupes transversales sont présentées à droite. Les couleurs dans B correspondent aux mécanismes décrits dans A. (NTS, nucleus tractus solitarius).

Pour prévenir les surdoses, notamment celles causées par les opioïdes de prescription, objet de notre thèse, il est important d'identifier les personnes à risque de

développer des troubles d'utilisation d'opioïdes, en particulier celles susceptibles de se procurer de grandes quantités d'opioïdes. Identifier les facteurs associés au nomadisme médical apparaît donc comme une avenue pour dresser le profil de ces personnes à risque et permettre un suivi et une évaluation des bénéfices et risques associés à la thérapie à long terme par des opioïdes.

1.3. Résumé de l'état des connaissances

Tableau III. Résumé de l'état des connaissances sur les opioïdes et la douleur chez les PUD

Sujet	Ce qui est connu	Questions
Efficacité des opioïdes à long terme	- Les médicaments opioïdes ne sont pas plus efficaces que les médicaments non-opioïdes pour soulager la douleur à long terme mais une sous-population des personnes traitées avec des opioïdes s'améliore à long terme - Des études expérimentales suggèrent que certains facteurs biopsychosociaux pourraient prédire l'efficacité des opioïdes à long terme	Quels sont les caractéristiques des personnes pour qui les opioïdes sont efficaces à long terme ?
Nomadisme médical pour l'obtention des opioïdes	- Aucune étude n'évalue le taux de nomadisme médical au Québec - Quelques études ont identifié des facteurs associés au nomadisme médical - Seules deux études ont mis en évidence une association entre nomadisme médical et survenue de surdoses d'opioïdes.	- Quel est l'ampleur du nomadisme médical pour l'obtention d'opioïdes au Québec ? - Qui sont les personnes à risque de faire du nomadisme médical ? - Est-ce que le nomadisme médical est associé à la survenue de surdose d'opioïde ?
Douleur chez les personnes utilisatrices (PUD)	- La prévalence de la douleur chez les personnes sous traitement agonistes aux opioïdes est de 2 à 3 fois supérieure à celle rapportée dans la population générale. - Les comorbidités, les conditions de vie, les modes de consommation de drogues peuvent expliquer cette prévalence élevée de douleur	- Quelle est la prévalence de la douleur chez les utilisateurs de drogues en général (i.e., pas uniquement ceux sous traitement agonistes) ? - Qu'est-ce qui explique la prévalence élevée de douleur chez les utilisateurs de drogues ? - Comment les personnes utilisatrices de drogues soulagent leur douleur ?

CHAPITRE 2. MÉTHODOLOGIE

Plusieurs sources de données et différentes méthodologies ont été utilisées pour répondre aux différents objectifs de la thèse.

Les différentes études réalisées dans le cadre de cette thèse ont toutes obtenu l'autorisation du Comité d'éthique du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Les études exploitant les données de la Régie de l'assurance maladie du Québec (articles 2 et 3) ont obtenu, outre l'autorisation du Comité d'éthique du CHUM, l'autorisation de la Commission d'accès à l'information (CAI) du Québec.

2.1. Prédicteurs de l'efficacité des opioïdes dans la DCNC

2.1.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective de personnes vivant avec de la DCNC, traitées avec des opioïdes et enrôlées dans le Registre Québec douleur (RQD) entre 2008 et 2011.

2.1.2. Source des données

Les données pour cette étude proviennent du RQD.

- **Registre Québec douleur**

Le RQD (http://www.quebecpainregistry.com) est une banque de données qui contient les informations d'une cohorte de personnes vivant avec de la douleur chronique au Québec. Le RQD a été implanté dans 5 cliniques de traitement multidisciplinaire de la douleur avec affiliation universitaire que sont les celles du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS), du Centre universitaire de santé McGill (CUSM), du Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ), et de l'Hôtel-Dieu de Québec (HDQ). Le RQD avait un but clinique, i.e., faire le suivi des résultats cliniques des Centres d'expertise sur la douleur, et un but administratif i.e., obtenir des statistiques administratives pertinentes sur leur fonctionnement.

Les cliniques de la douleur sont désignées par le Ministère de la santé et des services sociaux comme centres d'expertise dans le domaine du traitement de la douleur. Il s'agit de structures de santé disposant d'équipe multidisciplinaire (médecins anesthésiologistes et algologues, psychologues, physiothérapeutes etc.) dont les expertises sont mises à contribution pour évaluer et prendre en charge la douleur. Les personnes suivies en clinique de la douleur sont pour la plupart des personnes pour lesquels les interventions conventionnelles de première et deuxième ligne se sont montrées insuffisantes pour soulager adéquatement la douleur.

Le RQD a enrôlé entre novembre 2008 et décembre 2014 les personnes vivant avec de la douleur chronique qui ont été vues dans une des cliniques de douleur citées ci-dessus. Pour être incluses, les personnes devaient être âgées de 18 ans et plus, capables de s'exprimer en français et/ou en anglais, et capables de donner un consentement éclairé à participer à l'étude. Les participants étaient enrôlés dans le RQD avant leur première visite à la clinique de douleur et étaient suivis à 6, 12 et 24 mois post-visite initiale. Après mars 2012, les mesures de suivi à 12 et 24 mois ont dû être cessées pour des raisons de coûts. L'enrôlement ainsi que le suivi ont dû être arrêtés en décembre 2014 par manque de financement. Le nombre total de personnes inscrites au RQD entre novembre 2008 et décembre 2014 était de 9363 parmi lesquelles 8650 personnes (92.4%) ont consenti à ce que leurs données colligées soient utilisées à des fins de recherche.

Les renseignements contenus dans le RQD ont été colligés par un questionnaire patient qui était auto-administré et un questionnaire administré par une infirmière. Ces renseignements comprenaient :

- o Caractéristiques de la douleur (durée, fréquence, intensité, etc.) et son impact sur divers aspects de la vie quotidienne, incluant le sommeil
- o Diagnostic de douleur établi par des cliniciens spécialisés en douleur
- o Bien-être psychologique (dépression, pensées suicidaires) et tendance à la catastrophisation face à la douleur
- o Qualité de vie reliée à la santé
- o Antécédents médicaux et habitudes de consommation (cigarette, alcool, drogues)

- o Traitements actuels et passés de la douleur (pharmacologiques et non-pharmacologiques)
- o Attentes du patient vis-à-vis du traitement de la douleur
- o Perception globale de changement de la douleur, du fonctionnement, et de la qualité de vie
- o Satisfaction par rapport aux traitements reçus pour la douleur
- o Caractéristiques sociodémographiques

Une description détaillée des procédures et du contenu du RQD a été publiée dans un article (139) qui est reproduit en annexe de la thèse (Annexe 1).

Comme le RQD contient des informations longitudinales sur la sévérité de la douleur et la qualité de vie reliée à la santé ainsi que des renseignements sur les médicaments utilisés, il a été possible de mener notre étude visant à identifier les prédicteurs de l'efficacité à long terme des opioïdes.

2.1.3. Population à l'étude

L'étude a inclus les personnes vivant avec de la DCNC inscrites au RQD et qui ont commencé un traitement opioïde après leur premier rendez-vous dans une clinique multidisciplinaire de la douleur et ont poursuivi ce traitement jusqu'au suivi à 12 mois. La douleur chronique a été définie comme une douleur qui dure depuis plus de 3 mois (55) et le diagnostic précis de la douleur a été établi par un médecin lors de la première visite à la clinique multidisciplinaire de la douleur. Les personnes qui ne prenaient pas d'opioïdes avant leur première visite à la clinique de la douleur, mais qui ont rapporté prendre des opioïdes aux visites de suivi à 6 et 12 mois ont été incluses comme des utilisateurs à long terme d'opioïdes. L'information sur l'utilisation des opioïdes provenait du questionnaire administré par l'infirmière. Pour des raisons financières, seules les personnes inscrites entre 2008 et 2011 et provenant des cliniques de la douleur du CHUM, du CHUS et du CUSM qui disposaient de données de suivi à 6 et 12 mois permettant d'identifier celles avec un traitement opioïde à long terme ont été incluses dans notre étude.

2.1.4. Critères d'évaluation

La diminution de la sévérité de la douleur et l'amélioration de la qualité de vie mentale reliée à la santé ont été les critères d'évaluations de l'étude.

- **La réduction de la sévérité de la douleur**

L'intensité et l'interférence de la douleur ont été évaluées dans le RQD avec l'échelle du *Brief Pain Inventory* (BPI) contenu dans le questionnaire patient auto-administré. Le BPI qui est largement utilisé a fait l'objet de nombreuses études et se révèle fiable et valide pour évaluer différents types de douleur chronique (140). Il permet d'évaluer à l'aide d'une échelle numérique de 0 (aucune douleur) à 10 (la pire douleur possible) l'intensité de la douleur ressentie en moyenne et à son plus fort au cours des 7 derniers jours de même qu'au moment présent. Une version modifiée des items d'interférence du BPI (10 items plutôt que 7) (141) a été utilisée pour évaluer l'impact de la douleur dans diverses sphères de la vie quotidienne et ce, à l'aide d'une échelle de 0 à 10 (0 = n'interfère pas, 10 = interfère complètement).

Pour notre étude, afin d'avoir un score de la sévérité tenant compte à la fois de l'intensité et de l'interférence de la douleur, nous avons utilisé l'échelle du PEG qui combine des questions du BPI (142). Il comprend trois questions dans lesquelles on demande d'évaluer au cours des 7 derniers jours, l'intensité de la douleur en moyenne *(Pain on the average (P)),* jusqu'à quel point la douleur a un impact sur la joie de vivre *(Interference with Enjoyment of life (E))* et jusqu'à quel point elle interfère avec l'activité générale *(Interference with General activity (G))* (142). Pour chaque question, la personne doit donner un score allant de 0 à 10, 0 étant l'absence de douleur ou d'interférence, et 10 étant la pire douleur possible ou une interférence complète. L'échelle du PEG a montré une bonne fidélité et une bonne validité pour évaluer la sévérité de la douleur et discriminer entre les personnes qui voyaient leur douleur diminuer et celles qui ne s'amélioraient pas (142). Afin de constituer l'échelle du PEG, les 3 questions ont été extraites du BPI et la moyenne des scores de ces 3 questions a été calculée, obtenant ainsi un score de la sévérité de la douleur allant de 0 à 10.

Pour déterminer la réduction significative de la sévérité de la douleur sur le plan clinique, nous avons suivi les recommandations du groupe IMMPACT *(Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials)* chargé d'établir un consensus et de faire des recommandations sur la conception, la réalisation et l'interprétation des essais cliniques sur les traitements de la douleur. Selon la recommandation du groupe IMMPACT (143), une réduction de la sévérité de la douleur a été considérée comme cliniquement significative si elle correspondait à une diminution d'au moins 2 points sur une l'échelle allant de 0 à 10.

- **Amélioration de la qualité de vie mentale reliée à la santé**

La qualité de vie physique et mentale a été évaluée dans le RQD par le questionnaire SF-12v2® contenu dans le questionnaire patient auto-administré. Le questionnaire SF-12v2® est la forme abrégée du questionnaire SF-36 et est composé de 12 questions qui évaluent la qualité de vie reliée à la santé (144–146).

Les 12 questions du questionnaire SF-12v2® portent sur 8 domaines de la santé qui peuvent être répartis en 2 composantes à savoir la qualité de vie physique et la qualité de vie mentale (144–146). La qualité de vie physique est évaluée par 6 questions portant sur les 4 domaines que sont le fonctionnement physique, les limitations dues à des problèmes de santé physique, la douleur physique et l'état de santé général (144–146). La qualité de vie mentale est évaluée par les 6 autres questions qui portent sur la vitalité (énergie/fatigue), le fonctionnement social, les limitations dues à des problèmes émotionnels, et la santé mentale (détresse et bien-être psychologique) (144–146). Pour la qualité de vie physique tout comme pour la qualité de vie mentale reliée à la santé, un score standardisé et normalisé est obtenu, la moyenne étant de 50 avec un écart-type de 10 (144,145). Plus le score est élevé, meilleure est la qualité de vie.

Pour identifier les personnes dont la qualité de vie reliée à la santé s'améliorait, une augmentation d'au moins un écart-type du score moyen normalisé dans la population générale a été définie comme une amélioration cliniquement significative (103,147). En effet, une revue systématique (147) a suggéré que le seuil de discrimination pour les changements dans la qualité de vie reliée à la santé pour les maladies chroniques semble être d'environ la moitié d'un écart-type. Pour être plus conservateurs, nous avons choisi un

changement d'un écart-type par rapport au score moyen normalisé, c'est-à-dire une augmentation de 10 points, comme étant un changement cliniquement significatif.

Le questionnaire SF-12v2® a démontré une bonne fidélité, de la cohérence interne, et une bonne validité chez les personnes vivant avec de la douleur (144–146,148). Le SF-12v2® est recommandé pour diverses études comme les enquêtes populationnelles, les essais cliniques, et les recherches sur l'efficacité des traitements (145). Il peut aussi être utilisé pour comparer des populations, le fardeau relatif des maladies, le bénéfice des traitements, mais aussi pour prédire les coûts des soins et la mortalité (145).

Pour cette étude, seulement 9 participants ont présenté une augmentation significative de leur qualité de vie physique reliée à la santé, un nombre insuffisant pour identifier des prédicteurs. L'étude s'est donc focalisée sur les personnes qui avaient une amélioration significative de leur qualité de vie mentale reliée à la santé.

2.1.5. Variables

- **Caractéristiques sociodémographiques**

Les données sociodémographiques ont été colligées avec le questionnaire patient. Parmi ces variables, celles incluses dans notre analyse comprenaient l'âge, le sexe et le niveau de scolarité, et le statut de travail.

- **Caractéristiques de la douleur**

Les informations sur les caractéristiques de la douleur comprenaient la durée de la douleur, la fréquence de la douleur et le type de douleur. L'intensité et l'interférence de la douleur ont été évaluées par le BPI comme expliqué dans la section portant sur la sévérité de la douleur.

Le type de douleur a été établi en combinant le diagnostic du médecin de la Clinique de douleur avec les réponses d'un questionnaire évaluant la présence d'une douleur neuropathique. Le diagnostic a été établi selon une grille de diagnostics élaborée spécifiquement pour le RQD par des médecins expérimentés en matière de douleur (139).

La composante neuropathique de la douleur a été évaluée par le questionnaire sur la douleur neuropathique (DN4). Il s'agit d'un questionnaire composé de 4 questions avec

un total de 10 items. Un score de 1 est attribué lorsque la réponse est « oui » et un score de 0 lorsque la réponse est « non ». Le score total va de 0 à 10 et un score de 4/10 ou plus traduit la présence d'une douleur neuropathique (149). Le DN4 a montré une bonne validité et fidélité pour le diagnostic de la douleur neuropathique (150). Pour notre étude, le type de douleur a été catégorisé en douleur non-neuropathique, douleur neuropathique et douleur avec évidence mixte de neuropathie. Pour ce faire, nous avons pris en compte le diagnostic du médecin, mais aussi les réponses au DN4. Ainsi, la douleur a été classée comme neuropathique si le diagnostic du médecin a conclu à la présence d'une douleur neuropathique et que le score DN4 ≥ 4; La douleur a été classée comme non-neuropathique si le diagnostic a conclu à une douleur non-neuropathique et que le score DN4 < 4; la douleur a été classée comme mixte lorsqu'on est en présence d'un diagnostic de douleur non neuropathique avec un score DN4 ≥ 4, ou un diagnostic de douleur neuropathique avec un score DN4 < 4 (139).

- **Tendance à la catastrophisation face à la douleur**

La tendance à la catastrophisation face à la douleur est définie comme un ensemble de pensées négatives durant l'expérience actuelle ou anticipée de la douleur (151). L'échelle de catastrophisation face à la douleur évalue 3 dimensions de la pensée à savoir la rumination, l'amplification et l'impuissance (151). La tendance à la catastrophisation face à la douleur peut affecter la sévérité de la douleur, la consommation de médicaments analgésiques ainsi que la dépression et l'anxiété (151). L'échelle de la catastrophisation est composée de 13 questions avec chacune 5 choix de réponses cotés de 0 à 4 (151). Le score total va de 0 à 52 et plus le score est élevé, plus la tendance à la catastrophisation est forte (151). L'échelle de la catastrophisation est très largement utilisée et sa validité est largement documentée tout comme l'est sa fidélité (152).

- **Dépression**

La symptomatologie dépressive a été évaluée par le *Beck Depression Inventory-1* (BDI). Le BDI est composé de 21 questions qui évaluent les caractéristiques et l'intensité de la dépression (153). Chacune des 21 questions comprend 4 énoncés avec des cotes de 0 à 3 qu'il faut encercler. Le score total est compris entre 0 (pas de dépression) et 63 (extrême dépression) (153). Les propriétés psychométriques du BDI ont été évaluées par différentes

études qui ont montré une bonne validité et fidélité chez diverses populations y compris les personnes vivant avec de la douleur chronique (154–156).

- **Problèmes d'alcool et de drogues**

La consommation problématique d'alcool et de drogues a été évaluée par le *Cut down, Annoyed, Guilty, Eye-opener Questionnaire - Adapted to include drugs* (CAGE-AID). Le questionnaire CAGE a été développé pour dépister les problèmes de consommation excessive d'alcool et l'alcoolisme. Ce questionnaire a ensuite été modifié pour dépister à la fois les problèmes d'alcool et de drogues donnant lieu au CAGE-AID (*CAGE Questionnaire Adapted to Include Drugs*) (157,158). Le CAGE-AID comprend 4 questions dont les réponses sont cotées 0 pour « non » et 1 pour « oui », avec un score total allant de 0 à 4 (157). Un score total de deux ou plus est considéré comme cliniquement significatif et associé à des troubles liés à la consommation d'alcool et de drogues (157). Le CAGE-AID présente une bonne validité et une bonne fidélité (157,158). Dans le RQD, les questions sur la consommation d'alcool et de drogues ont été évaluées séparément et non ensemble comme dans le CAGE-AID afin d'augmenter la précision des informations recueillies. Pour nos analyses, nous avons donc combiné les réponses pour le dépistage des problèmes de consommation d'alcool avec les réponses pour le dépistage des problèmes de consommation de drogues, recréant ainsi le questionnaire CAGE-AID.

2.1.6. Analyses statistiques

Une partie de l'échantillon étudié avait des données manquantes pour les variables d'intérêt qu'étaient la sévérité de la douleur et la qualité de vie reliée à la santé. Les personnes avec des données manquantes pour ces variables ont donc été exclues. Afin de déterminer si les personnes exclues étaient différentes ou non des personnes incluses, nous avons comparé leurs caractéristiques de base en utilisant le test de Student pour comparer les moyennes, le test de Mann-Whitney pour comparer les médianes et le test du Chi 2 pour comparer les fréquences.

La sélection des variables indépendantes a été basée sur la revue de la littérature et leur pertinence clinique. Des analyses de régression logistique multivariable ont été

utilisées pour identifier les prédicteurs : un premier modèle avec la sévérité de la douleur comme variable dépendante et un deuxième modèle avec la qualité de vie mentale reliée à la santé comme variable dépendante. Compte tenu du faible nombre d'évènements dans notre échantillon et la revue de la littérature n'ayant pas permis d'avoir un nombre plus restreint de variables, nous avons procédé à une sélection statistique des variables. Ainsi, une régression univariable a permis de sélectionner les variables significatives au seuil de $p < 0,25$ pour être incluses dans le modèle multivariable. Une élimination pas-à-pas descendante a ensuite permis d'enlever les variables non significatives au seuil de $p < 0,05$ si leur retrait ne modifiait pas les coefficients des variables restantes de plus 20 %. L'âge et le sexe ont été maintenus dans le modèle multivariable comme variables forcées. Finalement, les variables qui n'ont pas atteint le seuil de significativité de $p < 0,25$ dans l'analyse univariable ont été rajoutées une à une dans le modèle multivariable et retenues dans le modèle final si elles étaient significatives au seuil de $p < 0,05$. Cette étape permet d'identifier les variables qui, par elles-mêmes, ne sont pas statistiquement significatives, mais le deviennent en présence d'autres variables. Seules les variables statistiquement significatives à $p < 0,05$ ont été retenues dans le modèle final. Cette approche est décrite comme un moyen de sélection rigoureuse lorsqu'on a un grand nombre de variables pour un modèle; elle permet aussi de retenir les variables significatives ainsi que les facteurs de confusion importants (159).

Les rapports de cote (*odds ratios* (OR)) et leur intervalle de confiance (IC) à 95 % ont été rapportés. Le test de Hosmer-Lemeshow a été effectué pour évaluer la qualité de l'ajustement du modèle prédictif final. La sensibilité, la spécificité et l'aire sous la courbe (AUC) ont également été calculées. Les analyses ont été réalisées à l'aide de Stata 15.1 pour Windows, StataCorp LLC, College Station, TX, USA.

2.2. Nomadisme médical pour l'obtention d'opioïdes (*doctor shopping*)

Le nomadisme médical pour l'obtention d'opioïdes a été étudié dans 2 des études de la présente thèse : une première étude réalisée exclusivement à partir des données de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) (article 2) et une seconde étude réalisée à partir des données du RQD jumelées à celles de la RAMQ (article 3). Ces deux études visaient à répondre aux objectifs 3 et 4 du projet PAIR financé par les Instituts de recherche en santé du Canada dont le protocole est joint en annexe (Annexe 2). Cette section présente la méthodologie des analyses réalisées exclusivement à partir des données de la RAMQ (article 2).

2.2.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective de personnes vivant avec une douleur chronique non cancéreuse (DCNC) et traitées avec des opioïdes pendant au moins 6 mois entre 2006 et 2017 dans la province du Québec (Canada).

2.2.2. Sources des données

- **Le système d'assurance maladie et d'assurance médicament du Québec**

Le Québec dispose d'un régime public d'assurance maladie qui couvre l'ensemble de sa population pour les hospitalisations et les services médicaux. Le Québec dispose également d'un système d'assurance médicament obligatoire, mais qui se répartit entre le public et le privé. Le Régime public d'assurance médicament couvre les personnes âgées de 65 ans et plus, les personnes qui bénéficient de l'aide sociale ainsi que les personnes qui n'ont pas de couverture privée et les membres de leur famille (adhérents). Ainsi en 2017, dernière année de notre étude portant sur le nomadisme médical, environ 45 % de la population du Québec était couverte par le Régime public de l'assurance médicament de la RAMQ, soit 34 % des moins de 65 ans et 90 % des 65 ans et plus, pour une population totale admissible de 8 083 857 de personnes (160). Parmi les personnes couvertes par le Régime public de l'assurance médicament de la RAMQ, 62 % étaient âgées de moins de 65 ans (50 % (N = 1 818 653) d'adhérents et 12 % (N = 436 125) de bénéficiaires de

l'aide sociale) tandis que les 38 % (N = 1 367 304) restants étaient les personnes âgées de 65 ans et plus (160).

Les données contenues dans les banques médico-administratives du Québec proviennent du système de facturation à ces deux régimes d'assurance. Compte tenu du fait que le Régime public d'assurance maladie couvre toute la population du Québec, les données d'hospitalisation et de services médicaux sont disponibles pour toute la population. En revanche, vu que le régime public d'assurance médicament couvre 45 % de la population, seules les données médicaments d'une partie de la population sont disponibles.

Les banques médico-administratives utilisées dans cette étude appartiennent à la RAMQ et au Ministère de la santé et des services sociaux (MSSS). Les banques de données de la RAMQ comprenaient le fichier d'inscription des personnes assurées (FIPA), le fichier des services pharmaceutiques (SMED) et le fichier des services médicaux (SMOD). Les banques de données du MSSS comprenaient la banque de données des urgences (BDCU) et la banque de données des hospitalisations (MED-ECHO).

- **Fichier d'inscription des personnes assurées (FIPA)**

Ce fichier contient l'historique de l'admissibilité au Régime public d'assurance maladie et au régime public d'assurance médicament de la RAMQ. Elle contient également quelques caractéristiques sociodémographiques comme la date de naissance, le sexe et la date de décès.

- **Services médicaux des pharmaciens rémunérés (SMED)**

Cette banque contient les informations sur chacune des prescriptions de médicament fournies par un pharmacien aux personnes couvertes par le Régime public d'assurance médicaments de la RAMQ (les prescriptions des personnes assurées par un régime privé ne sont donc pas incluses dans cette banque). Pour chacune des prescriptions, on retrouve, entre autres, la date de la prescription, le médecin prescripteur et les informations sur les médicaments (nom, code DIN, dose, durée du traitement, coût, etc.). Pour notre étude, les informations colligées sur les médicaments prescrits comprenaient la date de dispensation, la dénomination commune internationale (DCI) avec le code correspondant, la dose et la durée du traitement. L'identifiant unique anonyme du prescripteur ainsi que l'identifiant unique anonyme de la pharmacie où le médicament a été délivré ont également été extraites.

- **Services médicaux rémunérés à l'acte (SMOD)**

Cette banque de données contient les renseignements sur les services médicaux rémunérés à l'acte dans le cadre du Régime public d'assurance maladie. Il s'agit de renseignements liés à la facturation à l'acte des professionnels de la santé provenant des demandes de paiements soumises à la RAMQ. Pour chacun des actes, la banque contient l'information sur la spécialité du médecin traitant, le lieu de dispensation, le code de l'acte médical, le diagnostic ainsi que le coût payé par la RAMQ au médecin. Les diagnostics dans ce fichier sont codifiés selon la 9ème version de la classification internationale des maladies (CIM-9) et depuis 2019 on retrouve des codes de diagnostics selon la CIM-10.

- **Banque de données communes des urgences (BDCU)**

Cette banque de données est alimentée par le Système d'information de gestion des départements d'urgence (SIGDU), qui appartient au MSSS mais qui est hébergé par la RAMQ. Elle contient des renseignements sur les admissions aux urgences et les épisodes de soins et de services prodigués à une personne inscrite à l'urgence d'un établissement du Québec. On y retrouve, entre autres, les dates d'admission et de départ ainsi que les codes CIM-10 des diagnostics associés à chaque admission. Les données de la BDCU sont exploitables à partir de 2012.

- **Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière (MED-ÉCHO)**

La banque MED-ÉCHO contient les données relatives aux séjours hospitaliers survenus dans un centre hospitalier du Québec dispensant des soins généraux ou spécialisés. Ces données, compilées par les centres hospitaliers, concernent les soins de courte durée (physiques et psychiatriques) et les chirurgies d'un jour. Ces données appartiennent au MSSS et sont hébergées par la RAMQ. On y trouve, entre autres, les caractéristiques de l'usager (date de naissance, sexe, lieu de résidence, etc.), les dates d'entrée et de sortie de l'hôpital, les services par lesquels le patient est passé, les diagnostics associés à l'hospitalisation, les traitements reçus et, le cas échéant, les informations sur le décès. Les diagnostics dans ce fichier sont codifiés selon la CIM-10. Les médicaments administrés à l'hôpital ne sont pas disponibles dans cette banque de données.

Ces différentes banques de données médico-administratives contiennent des informations sur la dispensation des médicaments, les médecins prescripteurs et les pharmacies dispensatrices

permettant ainsi d'explorer le nomadisme médical. De plus, elles disposent des informations sur des facteurs sociodémographiques, les comorbidités et les co-prescriptions, permettant ainsi d'identifier les facteurs associés au nomadisme. Ces sources de données sont donc appropriées pour mener les analyses pouvant répondre aux objectifs de la présente étude.

2.2.3. Population

La population à l'étude était composée de personnes vivant avec de la DCNC, couvertes par le Régime public de l'assurance médicament de la RAMQ et traités par des opioïdes sur une base à long terme. Les personnes âgées de 18 ans et plus et traitées de manière continue avec des opioïdes pendant au moins 6 mois consécutifs (183 jours) entre 2006 et 2017 ont été incluses comme des personnes vivant avec de la douleur chronique. Un traitement continu était défini comme un traitement sans interruption de plus 7 jours, i.e., pas plus de 7 jours entre la fin d'une prescription et le début de la suivante, comme utilisé dans de précédentes études (129,130). La date index a été définie comme la date de délivrance de la première prescription de la séquence continue d'au moins 6 mois de traitement opioïde. Les personnes ayant utilisé des opioïdes dans les 6 mois précédant la date de l'index ont été exclues et les personnes restantes ont été considérées comme des cas incidents débutant un nouveau traitement opioïde. De plus, toutes les personnes incluses devaient avoir au moins 12 mois de suivi après la date index. Ainsi, les personnes non couvertes par le Régime public d'assurance médicament de manière continue entre 6 mois avant la date index et 12 mois après la date index ont été exclues. Par ailleurs, les personnes avec au moins un code CIM-9 ou CIM-10 de cancer lors de visite chez le médecin, de visite aux urgences ou d'hospitalisation dans les 5 années précédant la date index ont été exclues. Les personnes restantes ont ensuite été qualifiées comme des personnes vivant avec de la DCNC.

L'identification des personnes vivant avec de la douleur chronique à partir de leur utilisation d'opioïdes constitue une alternative à l'utilisation des codes de diagnostic de douleur chronique qui sont sous-déclarés dans les banques de données médico-administratives (161). La douleur chronique est souvent considérée comme un symptôme d'une maladie, la conséquence d'un traumatisme ou quelque chose de normal dans la vie, ce qui contribue à ce qu'elle soit sous-diagnostiquée (5,162). De plus, la subjectivité de la douleur et l'absence d'une mesure objective comme peuvent l'être des maladies comme le diabète, font que les codes de diagnostic de douleur chronique sont sous-rapportés (162) sauf pour les cas nécessitant des visites à l'hôpital. Ainsi, pour

les personnes suivies en soins tertiaires, il a été démontré que les codes de diagnostics contenus dans la RAMQ présentaient une bonne spécificité (58 % à 98 %) pour identifier différents types de douleur chronique, mais une sensibilité moins élevée et variable (4 % à 71 %) (163). Pour mieux identifier les personnes vivant avec de la DCNC et prenant des opioïdes à long terme, nous avons donc choisi d'utiliser un algorithme basé sur l'utilisation des médicaments opioïdes.

La douleur chronique étant définie comme une douleur qui dure depuis plus que 3 mois (55), l'utilisation chronique d'opioïdes, médicaments exclusivement dédiés au soulagement de la douleur, pourrait traduire une douleur qui dure depuis le moment que la personne utilise ce type de médicaments. Une précédente étude a par ailleurs montré que l'utilisation d'opioïdes depuis 3 mois (réception d'au moins 90 jours de médicaments opioïdes) présentait une spécificité élevée (~100%) pour identifier les personnes vivant avec une douleur chronique (164). Pour être plus conservateurs, nous avons choisi une utilisation continue de 6 mois d'opioïdes pour identifier les personnes vivant avec de la douleur chronique et traitées avec des opioïdes.

2.2.4. Critère d'évaluation

- **Nomadisme médical**

Le critère d'évaluation était la survenue du nomadisme médical, lequel était défini comme le recours à plusieurs médecins et pharmacies dans un laps de temps court pour obtenir des prescriptions de grandes quantités d'opioïdes pouvant servir à un usage non-médical (21,122,125,129,130). Il existe plusieurs définitions du nomadisme médical dont la plupart consistent à compter le nombre de médecins et/ou de pharmacies (21,22). La définition utilisée dans la présente étude considère le nomadisme médical comme le chevauchement d'ordonnances d'au moins un jour, prescrites par au moins 2 médecins différents et délivrées dans au moins 3 pharmacies différentes (125,165). Cette définition a fait l'objet d'une analyse de sensibilité qui a montré que l'utilisation de ce critère permettait de différencier les opioïdes des benzodiazépines et des diurétiques (125,165). Ainsi, dans l'étude américaine de Cepeda et al (165), seulement 0,03 % des sujets exposés aux diurétiques présentaient du nomadisme médical contre 0,18 % des sujets exposés aux opioïdes et 0,10 % des sujets exposés aux benzodiazépines (165). D'autres analyses de sensibilité réalisées en France ont montré que cette même définition permettait de discriminer les opioïdes des diurétiques (non connus pour faire l'objet d'abus) et de la buprénorphine (connue

pour être un de mes médicaments faisant le plus objet d'abus) (129,130,132). Par ailleurs, il a été démontré que cet indicateur est associé à un diagnostic clinique de troubles d'utilisations d'opioïdes (127). Cette définition du nomadisme médical apparaît donc un proxy pertinent de l'utilisation problématique d'opioïdes d'ordonnance (22,23,132).

2.2.5. Variables

- **Comorbidités**

Les comorbidités ont été identifiées à partir des codes de diagnostic CIM-9 dans le fichier des services médicaux (SMED), et des codes CIM-10 contenus dans les données d'hospitalisations (MED-ECHO) et de visites aux urgences (BDCU). L'identification des comorbidités à partir des codes de diagnostics contenus dans les banques de données médico-administratives permet d'avoir des informations sur le type de comorbidités. Ces données étant colligées en temps réel, elles permettent de s'affranchir du biais de mémoire et de désirabilité sociale qui peuvent survenir avec les données auto-rapportées. Des études ont montré que les codes de diagnostics de la RAMQ présentaient une spécificité élevée pour l'identification des comorbidités, mais une sensibilité moins élevée et variable selon la maladie (162,163,166,167). Ainsi, la dépression et l'anxiété présentaient une spécificité de 92 % et 90 %, mais une sensibilité de 27 % et 31 % respectivement (166). Il peut donc y avoir une sous-déclaration des codes de diagnostics, mais qui touche uniformément tous les patients. La faible sensibilité des codes de diagnostics pour l'identification des maladies introduit donc un biais de classification non différentiel qui pourrait atténuer l'association entre la maladie et l'évènement d'intérêt. Par ailleurs, les codes de diagnostics présents dans les données pourraient représenter les cas les plus graves comme des maladies nécessitant une hospitalisation, une visite à l'urgence ou une visite chez le médecin.

Les comorbidités identifiées incluaient les troubles de santé mentale (codes CIM-9 : 2900 à 3199 ; codes CIM-10 : F00.0 à F99.9) et les sous-catégories telles que les troubles liés à l'utilisation de substances (codes CIM-9 : 3030 à 3059 ; codes CIM-10 : F10.0 à F19.9), la dépression (codes CIM-9 : 2962, 2963, 2966 à 2968, 2980, 3004, 3090, 3091, 310 à 3119; codes CIM-10 : F30.0 à F39.9), les troubles anxieux (codes CIM-9 : 3000 à 3003; codes CIM-10 : F064, F408 à F413, F418, F419, F931, F932). Les antécédents de comorbidité ont été identifiés par la

présence d'au moins un code de diagnostic CIM-9 ou CIM-10 au cours des 12 derniers mois précédant la date index.

- **Co-prescriptions**

Les médicaments ont été identifiés à l'aide des codes de dénomination commune. Pour lister les médicaments issus des différentes classes, nous avons d'abord listé ces médicaments à partir de la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Les codes de dénominations communes correspondant à chaque dénomination commune ont ensuite été listés à partir de la liste des médicaments de la RAMQ. Les opioïdes incluaient la codéine (y compris la combinaison avec l'acétaminophène), le dextropropoxyphène (retiré du marché depuis 2010), le fentanyl, l'hydromorphone, l'hydrocodone (sauf la combinaison avec la phényléphrine et la phényltoloxamine, couramment prescrite pour traiter la toux), la mépéridine, la morphine, l'oxycodone (y compris en combinaison avec l'acétaminophène, l'acide acétylsalicylique ou la naloxone), le tapentadol, le tramadol (y compris en combinaison avec l'acétaminophène), le butorphanol et la pentazocine. La méthadone et la buprénorphine ont été exclues de la liste des opioïdes utilisés comme analgésiques, car elles sont couramment utilisées comme agonistes opioïdes pour traiter les troubles liés à l'utilisation d'opioïdes. Les co-prescriptions de médicaments, définies comme au moins une prescription d'un médicament au cours des 3 mois précédant la date index ont été colligées. Ces médicaments comprenaient les benzodiazépines, les antidépresseurs, les antipsychotiques, les thymorégulateurs, les anticonvulsivants, les psychostimulants et les relaxants musculaires.

2.2.6. Analyses statistiques

Les caractéristiques sociodémographiques, les antécédents de comorbidités et de co-prescriptions ont été décrits et comparés entre ceux qui pratiquaient le nomadisme médical et ceux qui ne le pratiquaient pas. Les données quantitatives ont été exprimées en moyenne ± écart-type tandis que les données catégorielles ont été exprimées en fréquence et pourcentage. Des tests de Student et de Chi2 ont été utilisés pour comparer les utilisateurs d'opioïdes qui avaient eu au moins un épisode de nomadisme médical avec les utilisateurs d'opioïdes qui n'en avaient eu aucun. La différence était considérée comme statistiquement significative si la valeur de p était < 0,05.

- **Incidence du nomadisme médical**

L'incidence à 1 an du nomadisme médical a été estimée par la méthode de Kaplan Meier. La date d'index était la date de la première prescription d'opioïdes pendant la période de suivi de 12 mois et la date de fin était la date du premier épisode de nomadisme médical (ou la date de la dernière information - c'est-à-dire le décès, la fin du traitement opioïde, le passage à un autre analgésique ou la fin du suivi).

- **Facteurs associés au nomadisme médical**

Des modèles à risques proportionnels de Cox ont été utilisés afin d'identifier les facteurs associés au nomadisme médical. Les variables pertinentes ont été sélectionnées et incluses dans l'analyse à la suite d'une revue de la littérature et en fonction de leur pertinence clinique. Une analyse univariable a été réalisée pour étudier la relation entre chaque variable indépendante et la variable dépendante (nomadisme médical). Une analyse multivariable a ensuite été réalisée pour étudier l'association entre chaque facteur et le nomadisme médical, en ajustant pour les autres co-variables. Les rapports de risque et leurs intervalles de confiance à 95 % ont été rapportés.

- **Association entre le nomadisme médical et la survenue de surdoses**

Pour estimer le lien de causalité entre le nomadisme médical et la survenue de surdose d'opioïdes, des modèles structurels marginaux de Cox (Cox-MSM) (168–171) ont été utilisés. Les données sur les visites aux urgences étant disponibles depuis 2012, nous n'avons inclus que les patients dont la date index commençait en 2013 afin de disposer d'une année pour dépister une surdose d'opioïdes antérieure. Les patients ayant eu une surdose d'opioïdes au cours de l'année précédente ont été exclus, car il s'agit d'un facteur prédictif important de la survenue d'un nouvel épisode de surdose. Le suivi a été divisé en 4 intervalles de temps de 3 mois chacun. Le nomadisme médical, les surdoses, les co-prescriptions et les comorbidités ont été colligés dans chaque intervalle de temps. La fin de la période de suivi était la date de survenue du premier épisode de surdose d'opioïde.

À chaque intervalle de temps, une régression logistique a été utilisée pour estimer la probabilité de faire du nomadisme médical en fonction des valeurs précédentes des co-variables (co-prescriptions, comorbidités, données sociodémographiques), y compris les facteurs de confusion potentiels variant dans le temps. L'inverse de ces probabilités a été généré pour obtenir

les poids de probabilité inverse du traitement (*Inverse Probability Treatment Weighting* (IPTW)). A chaque intervalle de temps, une régression logistique a également été utilisée pour estimer la probabilité de faire du nomadisme médical en considérant l'épisode précédent du nomadisme médical. Cette probabilité a été utilisée pour multiplier les IPTW générés précédemment afin d'obtenir des poids stabilisés en réduisant leur variabilité. Considérant que tous les patients ont complété un suivi de 12 mois, et qu'aucun n'a été perdu durant le suivi (pas de censure), les poids de censure n'ont pas été estimés. Ainsi, seuls les IPTW stabilisés générés précédemment ont été utilisés pour ajuster le modèle final de Cox-MSM modélisant l'effet causal du nomadisme médical sur la survenue d'une surdose d'opioïdes. Les rapports de risque et leurs intervalles de confiance à 95 % ont été rapportés.

Les analyses ont été réalisées à l'aide de Stata 15.1 pour Windows, StataCorp LLC, College Station, TX, USA.

2.3. Nomadisme médical chez les patients en soins tertiaires

Cette section présente la méthodologie utilisée dans l'article 3 de la thèse. Les analyses ont été réalisées à partir des données jumelées du RQD et de la RAMQ.

2.3.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective de personnes vivant avec de la DCNC et inscrites au RQD entre 2008 et 2014 et dont les données ont pu être jumelées avec celles de la RAMQ.

2.3.2. Sources des données

Les données provenaient du RQD et des banques médico-administratives de la RAMQ et du MSSS. Les données du RQD ont été jumelées avec les celles de la RAMQ en utilisant le numéro de l'assurance maladie et en faisant un jumelage probabiliste basé sur le nom, la date de naissance et le sexe pour les personnes dont on ne disposait pas de numéro d'assurance maladie. Le RQD et les banques de données de la RAMQ ont été décrits au point 2.2.

Le jumelage des données du RQD avec celles de la RAMQ a permis d'avoir des informations complètes sur l'utilisation des médicaments par les patients suivis en soins tertiaires permettant ainsi d'estimer la prévalence du nomadisme médical au sein de cette population. Ce jumelage de données permettait par ailleurs d'obtenir une banque contenant à la fois des renseignements précis sur les caractéristiques de la douleur et sur la prescription des médicaments, donnant ainsi l'opportunité d'étudier les associations entre les caractéristiques de la douleur et la survenue du nomadisme médical.

2.3.3. Population

La population comprenait les personnes âgées de 18 ans et plus, enrôlées dans le RQD entre 2008 et 2014, qui étaient assurées par le Régime public de l'assurance médicament de la RAMQ, et dont les données du RQD ont pu être jumelées avec celles de la RAMQ.

La date index était la date de la première visite à la clinique multidisciplinaire de la douleur. Pour être incluse dans la présente étude, la personne vivant avec de la douleur chronique devait avoir eu au moins une dispensation d'opioïdes au cours des 12 mois suivant la date index. Les

opioïdes comprenaient la codéine, le dextropropoxyphène, le fentanyl, l'hydromorphone, la mépéridine, la morphine, l'oxycodone, le tapentadol, le tramadol, le butorphanol et la pentazocine. La méthadone et la buprénorphine ont été exclues de la liste des opioïdes utilisés comme analgésiques, car elles sont couramment utilisées comme agonistes opioïdes pour traiter les troubles de l'usage des opioïdes.

Les personnes non couvertes de façon continuelle par le Régime public d'assurance médicament au moins 6 mois avant la date index et 12 mois après la date index ont été exclues. Les personnes qui avaient reçu un diagnostic de douleur chronique cancéreuse lors de leur visite à la clinique de la douleur ainsi que celles ayant reçu un diagnostic de cancer dans les 5 dernières années ont été exclues afin de n'inclure que des personnes vivant avec de la DCNC traitée par opioïdes. Le diagnostic de cancer a été identifié par la présence d'au moins un code CIM-9 ou CIM-10 de cancer lors de visite chez le médecin, de visite aux urgences ou d'hospitalisation dans les 5 années précédant la date index.

2.3.4. Critère d'évaluation

L'évènement était la survenue d'au moins un épisode de nomadisme médical (déjà défini plus haut) au cours des 12 mois de suivi.

2.3.5. Variables

Les variables de cette étude sont issues du RQD et des banques de données médico-administratives de la RAMQ déjà décrites plus haut.

2.3.6. Analyses statistiques

Des analyses descriptives ont été réalisées en calculant des fréquences et des pourcentages. La prévalence du nomadisme médical a été calculée comme le quotient entre le nombre de personnes ayant eu au moins un épisode de nomadisme médical et le nombre total de personnes incluses.

Les analyses ont été réalisées à l'aide de Stata 15.1 pour Windows, StataCorp LLC, College Station, TX, USA.

2.4. DCNC chez les personnes utilisatrices de drogues

2.4.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude transversale nichée dans la cohorte HEPCO, une cohorte prospective de personnes utilisatrices de drogues par injection, établie à Montréal.

2.4.2. Source des données

- **Cohorte HEPCO**

La Cohorte HEPCO, anciennement appelé cohorte St-Luc est une cohorte de personnes qui se sont injecté des substances psychoactives. La cohorte a été lancée en 1987 pour recruter des utilisateurs de drogues par injection avec pour objectif de mieux comprendre les facteurs individuels et contextuels de la transmission du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Depuis 2004, les objectifs de la cohorte ont été révisés pour inclure des études sur l'histoire naturelle de l'infection et de la réinfection au virus de l'hépatite C (VHC). En 2015, un volet santé mentale a été ajouté dans le but d'étudier les relations entre les problèmes de santé mentale, incluant les diagnostics psychiatriques et les états mentaux, et la transmission du VHC et du VIH. En 2017 un questionnaire douleur a été ajouté afin d'étudier la prévalence et les caractéristiques de la douleur chronique.

Les procédures de recrutement et de suivi de la cohorte ont été décrites dans des études antérieures (172,173). La cohorte inclut des participants hommes ou femmes âgés de 18 ans et plus, capables de s'exprimer en anglais et/ou en français et de donner un consentement éclairé à participer à l'étude; pour être enrôlé dans la cohorte, le participant devait s'être injecté de la drogue au cours des 6 derniers mois.

Un questionnaire (Annexe 3) documentant les données sur les infections par le VIH et le VHC est administré lors de la visite initiale et tous les 3 mois par la suite. Au cours des visites, un prélèvement sanguin est effectué pour des analyses de dépistage du VIH et du VHC. Le questionnaire douleur (Annexe 4) a été introduit en février 2017 pour évaluer la présence et les caractéristiques de la douleur chronique ($\geq$ 3 mois) ainsi que les stratégies utilisées pour soulager la douleur. Ce questionnaire est administré à chaque visite, mais seules les données recueillies lors de la première visite ont été incluses dans la présente étude. Les questionnaires étaient administrés

par des interviewers d'HEPCO. Tous les participants ont reçu une compensation de 15$ dollars canadiens pour leur temps.

La cohorte HEPCO contient les données d'une diversité d'utilisateurs de drogues dans la communauté, des personnes sous traitement agonistes et d'autres pas, des injecteurs actifs et inactifs. L'étude d'une telle cohorte permet de mieux comprendre la douleur chez les PUD dans leur ensemble et de compléter les précédentes études dont la majorité a porté uniquement des personnes sous traitement agoniste aux opioïdes.

2.4.3. Population

Les participants à l'étude comprenaient les personnes enrôlées dans la cohorte HEPCO et qui ont été vues entre février 2017 et janvier 2018 que ce soit pour une visite initiale ou une visite de suivi, et qui consentaient à participer à répondre au questionnaire douleur.

Bien que le critère d'inclusion dans la cohorte HEPCO soit l'injection de drogues, au moment de notre étude, tous les participants n'étaient plus des injecteurs actifs même s'ils étaient majoritaires à s'être injectés au moins une fois au cours des 6 derniers mois (69,8 %). Pour tenir compte de la diversité des modes de consommation de drogues parmi les participants à l'étude, nous avons choisi de qualifier nos participants de personnes utilisatrices de drogues (PUD) plutôt que d'utilisateurs de drogues illicites (UDI). Dans l'article scientifique publié en anglais, le terme « People who use drugs (PWUD) » a été utilisé plutôt que « People who inject drugs (PWID) ».

2.4.4. Critère d'évaluation

Le critère d'évaluation de cette étude était la présence de DCNC. Une question basée sur la définition de la douleur chronique—i.e., une douleur qui dure depuis plus de 3 mois (55), a été posée à chaque participant afin d'identifier les personnes vivant avec de la douleur chronique. La question posée par l'interviewer était formulée comme suit :

Au cours de notre vie, la plupart d'entre nous ressentent des douleurs un jour ou l'autre (mal de tête, rage de dents). À part ce type de douleurs, souffrez-vous de douleur(s) chronique(s), c'est-à-dire qui dure depuis au moins 3 mois (e.g., mal de dos persistant, arthrite, etc.)

(La douleur n'a pas besoin d'être présente 24 h sur 24 h, car certains types de douleur chronique sont intermittents. Le critère est que la douleur doit être présente depuis au moins 3 mois.)

Si le participant répondait « oui » à cette question, il était considéré comme une personne vivant avec de la douleur chronique. Le BPI était ensuite administré pour évaluer l'intensité et l'interférence de la douleur (19, 20) et d'autres questions étaient posées pour mieux comprendre les caractéristiques de la douleur et les stratégies de traitement. Ainsi, une question demandait d'indiquer les circonstances à l'origine de la douleur. Les personnes qui rapportaient une douleur durant ou à la suite d'un cancer étaient exclues lors des analyses et les personnes restantes étant considérées comme des PUD vivant avec de la DCNC.

2.4.5. Variables

Plusieurs variables ont été prises en compte dans cette étude et comprenaient les caractéristiques sociodémographiques, les habitudes de consommation de substances, l'état de santé, les caractéristiques de la douleur et les stratégies utilisées pour soulager la douleur.

- **Caractéristiques sociodémographiques**

Les données sociodémographiques comprenaient l'âge, le sexe, le niveau d'éducation (études secondaires terminées ou non) et le statut d'itinérance au cours des 3 derniers mois. Une personne était qualifiée d'itinérante si elle avait vécu au moins un jour dans la rue, dans des refuges ou dans des apparts-hôtels loués au cours des trois derniers mois.

- **Habitudes de consommation de drogues et de substances au cours du dernier mois**

Les données de consommation de plusieurs drogues et substances ont été colligées dont la cocaïne, les opioïdes (héroïne, usage non médical d'opioïdes sur ordonnance, y compris méthadone et buprénorphine/naloxone), le cannabis, les amphétamines, les tranquillisants et les drogues psychédéliques. Pour chacune de ces drogues, la voie et le mode d'administration (fumée, reniflée, injectée, prise par voie orale), ainsi que la fréquence d'utilisation au cours du dernier mois, ont été colligés.

La consommation excessive d'alcool (*binge drinking*) au cours du dernier mois a aussi été comptabilisée. Cette dernière a été définie comme la consommation de 5 verres ou plus pour les

hommes et de 4 verres ou plus pour les femmes en une seule occasion au cours du dernier mois (174–177). Un verre de boisson alcoolisée était défini comme un verre de vin, une bouteille de bière ou une once et demie d'alcool fort. La fréquence de ces consommations excessives a aussi été consignée.

- **État de santé**
  - Santé globale

L'état de santé perçu a été évalué à l'aide du Questionnaire d'auto-évaluation de la santé (178–180) qui comprend une seule question formulée comme suit :

« En général, comment est votre santé ? » avec des choix de réponses *« Excellente »*, *« Très bonne »*, *« Bonne »*, *« Passable » ou « Mauvaise »* (178). Ce questionnaire a montré une bonne validité et une bonne fidélité pour évaluer la santé globale d'un individu (30,31).

  - Santé mentale

La santé mentale des participants a été évaluée à l'aide de l'Échelle de détresse psychologique à 10 questions de Kessler (K10) qui mesure la fréquence des symptômes de détresse psychologique (181–183). Le score global varie de 10 à 50 et plus le score est élevé, plus grande est la détresse psychologique. Un score < 25 signifie que la détresse psychologique est absente ou faible tandis qu'un score ≥ 25 signifie une détresse psychologique modérée à sévère (183,184).

  - Sérologie

Le dépistage de l'infection par le VHC passe par la recherche d'anticorps anti-VHC et lorsque ces derniers sont détectés, une recherche qualitative de l'acide ribonucléique (ARN) du VHC est effectuée.

Le dépistage du VIH passe par un test combiné antigène-anticorps qui détecte la présence de l'antigène p24 (une partie spécifique du virus) et des anticorps VIH-1 (le type le plus courant de VIH) et le VIH-2.

o   Soins de santé

Le suivi d'un programme de traitement agoniste aux opioïdes (buprénorphine/naloxone ou méthadone) ainsi que le nombre et les raisons des visites aux urgences au cours des 3 derniers mois ont aussi été colligés.

- **Stratégies utilisées pour soulager la douleur**

Des informations étaient recueillies dans le but de documenter les stratégies utilisées au cours des trois derniers mois pour soulager la douleur. Ces informations portaient sur les visites médicales, l'utilisation de médicaments prescrits et non-prescrits, ainsi que la consommation d'alcool, de cannabis ou de drogues illicites pour soulager la douleur.

Des renseignements sur l'utilisation non-médicale des médicaments prescrits ont aussi été colligés et portaient sur l'utilisation des médicaments à fréquence et dose plus élevées par rapport à l'indication du médecin, l'administration par une autre voie que celle prescrite ainsi que la prise des médicaments pour des raisons autres que le soulagement de la douleur.

2.4.6. Analyses statistiques

Des statistiques descriptives ont été utilisées pour décrire les données. Les variables continues ont été décrites à l'aide de moyennes ±écart-types et/ou en médiane avec les intervalles interquartiles. Les variables catégorielles ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages.

Les facteurs associés à la présence de DCNC ont été identifiés dans un modèle de régression logistique. Les variables incluses dans le modèle multivariable ont été sélectionnées à partir de la littérature scientifique et leur pertinence clinique. Pour obtenir un modèle parcimonieux, une élimination pas-à-pas descendante (*Backward selection*) a été utilisée pour supprimer du modèle final les variables non statistiquement significatives; l'élimination d'une variable ne devait pas entraîner une variation d'un des coefficients des variables restantes de plus de 20 %. L'âge et le sexe étaient maintenus dans le modèle final comme variables forcées. Les rapports de cote (*odds ratio* (OR)) et leur intervalle de confiance à 95 % ont rapportés. Les analyses ont été réalisées à l'aide de Stata 15.1 pour Windows, StataCorp LLC, College Station, TX, USA.

CHAPITRE 3. PRÉDICTEURS DE L'EFFICACITÉ DES OPIOÏDES DANS LA DCNC

3.1. Contexte

Tel que mentionné dans le chapitre 1, des revues systématiques incluant des essais contrôlés randomisés et des études observationnelles ont montré qu'un traitement à long-terme à base d'opioïdes ne serait pas plus efficace qu'un traitement à base de non-opioïdes en termes de réduction de la douleur et d'amélioration de la fonction chez les personnes vivant avec de la DCNC (11,12,101).

Des études menées chez les personnes suivies en clinique multidisciplinaire de la douleur ont montré qu'environ 20 à 24 % des personnes traitées à long terme par des opioïdes présentaient une amélioration cliniquement significative de leur condition (103,104). Ces résultats suggèrent qu'un sous-groupe de personnes peut bénéficier des opioïdes, mais qu'une majorité est exposée aux opioïdes sans amélioration de leur condition douloureuse. Il est donc important de mieux personnaliser les traitements en ciblant les personnes pour qui ces médicaments seront efficaces et sécuritaires. Cependant, le profil de ces personnes demeure inconnu, les rares études sur le sujet n'ayant pas réussi à identifier des indicateurs pertinents (34–37). Davantage de recherche est donc nécessaire pour fournir des données pouvant éclairer le clinicien dans son choix de prescrire des opioïdes.

Prédire l'efficacité du traitement à long terme évite de prescrire un traitement non optimal et donc de gagner en temps en proposant au patient une meilleure option thérapeutique capable de procurer assez rapidement un soulagement adéquat de la douleur. Compte tenu du nombre de places limité dans les cliniques spécialisées de la douleur, l'identification des prédicteurs permet d'identifier rapidement le bon traitement pour le bon patient, ce qui diminue le temps de suivi ainsi que les coûts, et permet de soigner plus de personnes.

Considérant l'impact des facteurs biopsychosociaux sur la sévérité de la douleur, mais aussi sur l'efficacité des traitements (74), nous avons émis l'hypothèse que certains de ces facteurs pourraient prédire l'efficacité des opioïdes à long terme. Ainsi, l'objectif du premier article de la présente thèse était d'identifier les facteurs qui permettraient de mieux caractériser les personnes

susceptibles de bénéficier des opioïdes à long terme en termes de réduction de la douleur et d'amélioration de la qualité de vie reliée à la santé.

3.2. Article 1. Predictors of Long-Term Opioid Effectiveness in Patients with Chronic Non-Cancer Pain Attending Multidisciplinary Pain Treatment Clinics: A Quebec Pain Registry Study

Article publié

Predictors of long-term opioid effectiveness in chronic non-cancer pain patients attending multidisciplinary pain treatment clinics: A Quebec Pain Registry study

Authors :

Jean-Luc Kaboré, PharmD, MSc[1,2], Hichem Saïdi, PharmD, MSc[2], Lise Dassieu, PhD[2], Manon Choinière, PhD[2,3] M Gabrielle Pagé, PhD[2,3]

Author Affiliations:

[1] Department of Pharmacology and Physiology, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal (Quebec), Canada

[2] Research Centre of the Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Montreal (Quebec), Canada

[3] Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal (Quebec), Canada

Corresponding author: M Gabrielle Pagé, PhD, Research Centre of the Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Office S01.112, 850 Saint-Denis Street, Montreal (Quebec), H2X 0A9

Phone: +1 514-890-8000 ext. 31601

Fax: +1 514-412-7027

Email: gabrielle.page@umontreal.ca

ABSTRACT

Objective: This study aimed at identifying characteristics of individuals who are most likely to benefit from long-term opioid therapy in terms of reduction in pain severity and improved mental health-related quality of life (mQoL) without considering potential risks.

Methods: This was a retrospective cohort study of 116 patients (age=51.3 ±12.5 years, male=42.2%) enrolled in the Quebec Pain Registry between 2008 and 2011 and who initiated opioid therapy after their first appointment in a multidisciplinary pain clinic and persisted with this treatment for at least 12 months. Clinically significant improvement was defined as a 2-point decrease on the PEG 0-10 Scale of pain severity at 12-month follow-up and a 10-point increase on the SF-12v2 Mental Health-Related Quality of Life Summary Scale which corresponds to one standard deviation of the mean in the general population (Mean = 50, SD = 10).

Results: Clinically significant reduction in pain severity was observed in 26.7% of patients while improvement in mQoL was reported by 20.2% of patients on long-term opioid therapy. Older age (OR=1.04 (95% CI: 1.0 – 1.08), p=0.032) and alcohol or drug problems (OR=0.26 (95% CI: 0.07 – 0.96), p=0.044) were weakly associated with pain severity at 12-month follow-up. Baseline higher pain severity (OR=0.62 (95% CI: 0.43 – 0.91), p=0.014) and baseline higher mQoL (OR=0.89 (95% CI: 0.83 – 0.95), p=0.001) were associated with non-improvement in mQoL.

Conclusion: The analysis failed to identify clinically meaningful predictors of opioid therapy effectiveness making it difficult to inform clinicians about which CNCP patients are most likely to benefit from long-term opioid therapy.

INTRODUCTION

Chronic non-cancer pain (CNCP) is a public health burden affecting nearly 20% of the general population in developed countries (1, 2). CNCP can lead to decreased physical functioning and poor quality of life in addition to being associated with high direct (e.g., treatments) and indirect (e.g., lost work productivity) health care costs (3, 4). To manage this chronic condition, opioid analgesics have been widely prescribed over the past decades despite the limited evidence of their long-term effectiveness (5-7). Indeed, most of our knowledge on the efficacy of opioid treatment comes from randomized controlled trials with follow-up periods shorter than 1 year (7). Results of these studies suggest that opioid use in CNCP patients results in a small reduction in pain intensity compared to placebo, and similar pain relief and physical functional improvement compared to non-opioid medications (8-11). Furthermore, opioid therapy has been associated with high rates of discontinuation ranging from 10% to 23% due to insufficient pain relief and/or adverse events such as fractures, cardiovascular events, and bowel obstruction to name just a few (9, 12). Long-term opioid therapy has also been associated with negative long-term consequences such as opioid-induced hyperalgesia, tolerance, misuse, and addiction (8, 13).

Despite these challenges, some studies have shown that a subgroup of CNCP patients may benefit from long-term opioid therapy (14, 15). The difficulty is to differentiate responders from non-responders prior to treatment initiation, so that treatments are better tailored and potential harms associated with opioid prescriptions are minimized (16). The identification of suitable candidates should be grounded in the biopsychosocial model of pain (16). This model states that in order to fully understand a person's pain experience, the interrelationships among biological changes, psychological status, and the sociocultural context need to be considered (16, 17).

Experimental, clinical, and observational studies identified factors such as age, sex, depression, anxiety, and treatment expectations as playing an important a role in the effectiveness of short-term opioid therapy (15, 18-23). However, the predictors of the effectiveness of long-term opioid therapy remain unknown and further research is clearly needed to identify characteristics of patients most and least likely to benefit from this type of treatment. In a previous study on long-term opioid effectiveness, a research team showed that more than 20% of CNCP patients experienced a meaningful reduction in pain intensity and interference as well as improvement in mental health-related quality of life (mQoL) at 12-month follow-up (14). However, the phenotype

of this subgroup of patients has yet to be examined. The purpose of opioid therapy is to reduce pain and improve quality of life. As such, identifying the factors that can predict these outcomes could help to optimize opioid prescribing. The aim of the present study was therefore to identify predictors of reduction in pain severity and improvement in mQoL among CNCP patients on long-term opioid therapy.

METHODS

Study design

This was a retrospective cohort study of CNCP patients enrolled in the Quebec Pain Registry (QPR) between 2008 and 2011 and who consented for their QPR data to be used for research purpose.

QPR database

The QPR (https://quebecpainregistry.com) is a registry of ambulatory patients suffering from CNCP who were admitted for the first time to multidisciplinary treatment in one of three large university-affiliated pain clinics in the province of Quebec, Canada (24). Patients were enrolled in the QPR if they came for a first visit at one of the pain clinics, were fluent in spoken and written French and/or English, and were aged 18 years or above. Patients were excluded if they presented with cognitive impairment that prevented them from answering questionnaires (24). Questionnaires were administered for clinical and administrative purposes at baseline (initial visit at the pain clinic) and at 6-month follow-up for all patients, as well as at the 12- and 24-month follow-ups in those patients who had not been discharged from the pain clinic in the meantime.

The Research Ethics Boards of the Centre hospitalier de l'Université de Montréal, McGill University Health Center, and Centre hospitalier de l'Université de Sherbrooke approved the QPR project.

Participants

In this study, patients were included if they met criteria for long-term opioid use—i.e., they did not report opioid use in the past 6 months before the initial visit to the pain clinic, they started opioid medication within the first 6 months following their initial visit, and they continued taking opioids at 6- and 12-month follow-ups. Patients could have switched opioid prescriptions during the follow-up period and were included as long as they reported taking opioids at each of the follow-ups. Data collected at 24-month follow-up were not considered in the present study due to

84

too small a sample size at this time point, many patients having been discharged from the pain clinic in the meantime.

Procedures

Data collection and measurement tools

Baseline and follow-up data were collected with a patient self-administered and a nurse-administered questionnaires (24).

Patient self-administered questionnaire

Socio-demographic characteristics

Sociodemographic data included patients' age, sex, education level, and work status.

Pain severity index

Pain severity was computed using the PEG scale which contains three items assessing average pain intensity, emotional functioning, and physical functioning using the pain intensity score on the average in the past 7 days (P), interference with enjoyment of life (E) score, and interference with general activity (G) score provided by the Brief Pain Inventory Scale (25, 26). The scores on the three items were averaged and varied from 0 (no pain/no interference) to 10 (worst possible pain/pain interferes completely). The PEG is a reliable and valid measure of pain severity in CNCP patients; it has been shown to be sensitive to change and differentiated well between patients with and without pain improvement (25).

SF-12v2® Health Survey

The SF-12v2® Health Survey is a 12-item questionnaire used to assess health-related quality of life (27, 28). It covers eight domains of health outcomes and generates norm-based scores for each domain as well as two composite scores representing mental health-related quality of life (mQoL) and physical health-related quality of life (pQoL) that have a mean of 50 and a standard deviation of 10. Higher scores indicate better quality of life. This questionnaire demonstrated good internal consistency reliability, construct validity, and responsiveness in patients with pain (29).

Pain Catastrophizing Scale

The Pain Catastrophizing Scale is a 13-item scale assessing the extent to which individuals ruminate, magnify, and feel helpless in the presence of pain (30). It is one of the most widely used instruments for measuring catastrophic thinking related to pain and is used extensively in clinical practice and research (30). Each item is scored from 0 (not at all) to 4 (all the time) and the total score is comprised between 0 and 52 (30). Higher scores indicate a higher level of pain catastrophizing. The PCS has demonstrated good validity and reliability (31).

Beck Depression Inventory-I (BDI)

The Beck Depression Inventory-I (BDI-I) is a 21-item, self-rated scale that assesses depressive symptomatology (both psychological and somatic symptoms) (32-34). Each item is scored from 0 to 3 and the total summed score was ranged from 0 to 63. Higher scores indicate a higher level of depressive symptoms. The BDI-I was shown to have psychometric proprieties in a variety of medical populations (35).

CAGE alcohol and drugs

The CAGE questionnaire was developed to screen for excessive drinking and alcoholism while the CAGE-AID (CAGE Questionnaire Adapted to Include Drugs) is a version adapted to include drug use (36, 37). The CAGE-AID comprised 4 questions scored 0 for "no" and 1 for "yes" for a total score ranging from 0 to 4 (36). A total score of two or more is considered clinically significant for alcohol and drug use disorders (36). The CAGE-AID exhibited good validity and reliability (36, 37). In the QPR, questions about alcohol and drug use were assessed separately and not together as in the CAGE-AID to increase precision of the information collected. In our analysis, we merged responses to recreate the CAGE-AID.

Nurse-administered questionnaire

Pain history information and medication

The nurse-administered questionnaire was designed to collect information on patient's pain history (e.g., pain duration and frequency) and type(s) of medication currently used and used in the past 6 months to treat their pain at each time point (24).

Pain diagnosis

Patient pain diagnosis was established by the pain physician at the multidisciplinary clinic using a comprehensive grid of pain diagnoses elaborated by experienced pain physicians specifically for the QPR (24).

Questionnaire

The DN4 (Douleur Neuropathique 4) is a screening diagnostic tool that assesses the presence of neuropathic pain qualities through self-report and physical examination. It consists of 4 questions with a total of 10 items. A score of 1 is given when the answer is "yes" and a score of 0 when the answer is "no". The total score is calculated as the sum of all 10 items, and a total score of 4/10 or more suggests the presence of a neuropathic component (38).

The DN4 has good validity and reliability properties (39). For this study, we also considered the pain diagnosis made by the treating physician at the pain clinic. Thus, a physician diagnosis of neuropathic pain combined with a DN4 score $\geq$ 4 was classified as neuropathic type of pain; physician diagnosis of neuropathic pain and DN4 score < 4 or diagnosis of non-neuropathic pain with DN4 score $\geq$ 4 were classified mixed evidence of neuropathic pain while a diagnosis of non-neuropathic pain with DN4 score < 4 was classified as non-neuropathic pain.

Outcomes

The outcomes of long-term opioid therapy considered in the present study were pain severity and mQoL. As recommended by the IMMPACT Group (40), a statistically significant reduction in pain severity was considered as clinically meaningful if it was at least a 2-point decrease on the PEG 0-10 scale. With regards to mQoL, an improvement was considered as clinically meaningful if the norm-based score on the SF-12v2 Mental Health Summary Scale had increased by at least 1 standard deviation of the mean norm-based score in the general population (Mean = 50, SD = 10) (14, 41). A clinically significant improvement in physical functioning measured by the SF12v2 Physical Health Summary Scale was observed in only 8% of the participants. As such, this outcome was not considered in the present research.

Statistical analysis

Independent Student's tests, Mann-Whitney test, and Pearson's chi-square tests were employed to compare the baseline characteristics of patients with and without missing data on the outcome measures (PEG pain severity score, SF-12v2 Mental Health Summary Scale). The same tests were used to compare the baseline characteristics between patients who experienced improvement in pain severity and those who did not.

Multivariable logistic regression analyses were used to identify predictors of long-term opioid effectiveness (model 1- PEG pain severity; model 2 - mQoL) and purposeful selection process proposed by Bursac et al.(42) was used for variable selection. The following baseline biopsychosocial characteristics were considered for inclusion using the purposeful selection process (42): age, sex, education, work status, pain severity, pain duration, pain frequency, type of pain, pQoL, mQoL, pain catastrophizing, depression level, and alcohol or drug problems. These variables were first screened in univariable analyses and selected for inclusion in the multivariable model if their p-value was < 0.25. Backward elimination using all the variables entered in the multivariable model was then performed to build a more parsimonious model. Variables were removed from the model if they were not statistically significant at the threshold of p < 0.05 and if their removal did not change coefficient of any of the remaining variables by more than 20%. Age and sex were maintained in the final model as forced variables. Finally, variables that did not reach the significance level of p < 0.25 in univariable analysis were added back one at a time in the multivariable model and retained in the final model if they were significant at p<0.05. This step was helpful in identifying variables that, by themselves, are not significantly related to the outcome but make an important contribution in the presence of other variables (42). Only variables statistically significant at p < 0.05 were retained in the final model. Odds ratios (OR) and their 95% confidence intervals (CI) were calculated. The Hosmer–Lemeshow test was run to test the goodness of fit for the final predictive model. Sensitivity, specificity, and the area under curve (AUC) were also calculated. Analyses were performed using Stata 15.1 for Windows, StataCorp LLC, College Station, TX, USA. Finally, statistical power analyses were conducted using G*Power 3.1, Universität Kiel, Germany and revealed that the study was sufficiently powered to detect statistically significant predictors for each of the two outcomes.

RESULTS

Participants' characteristics

A total of 160 patients classified as long-term opioid users were included. Forty-four of them were excluded from the analyses because they had missing data on pain severity at baseline or at 12-month follow-up. Comparisons between patients with and without missing data revealed no significant differences regarding all the variables included in the study (all $p > 0.05$).

Table IV depicts the baseline characteristics of patients on long-term opioid therapy according to whether they reported a clinically significant reduction in pain severity or not (improvers vs non-improvers) and for the total sample (N=116). Median pain duration was 4 (interquartile range: 2 – 10) years, and almost one third of sample (31.1%) suffered from neuropathic pain while 40.6% showed mixed evidence of neuropathic pain. Mean baseline pain severity score on the PEG scale was 6.3 ±1.8 while the norm-based mean scores were 28.8 ±8.2 for pQoL and 38.5 ±12.2 for mQoL. Mean baseline scores of 20.9 ±11.3 and 31.3 ±12.9 were reported for depression levels and on the Pain Catastrophizing Scale respectively. As shown in **Table II**, among the 116 patients included, 31 (26.7%) experienced a clinically meaningful reduction in pain severity at 12-month follow-up. Comparison of baseline characteristics between improvers in pain severity (N = 31, 26.7%) and non-improvers (N = 85, 73.3%) showed that improvers were older than non-improvers (55.2 ±14.0 vs 49.9 ±11.7 years, p-value = 0.045).

Tableau IV. Baseline characteristics of patients who did and did not report a clinically significant reduction in pain severity at 12-month follow-up (improvers vs non-improvers) and for the total sample.

Variable	Total	Improvers	Non-improvers	P-value
N (%)	116 (100)	31 (26.7)	85 (73.3)	-
Age				
Mean ±SD	51.3 ±12.5	55.2 ±14.0	49.9 ±11.7	0.045
Sex				
N (%) male	49 (42.2)	14 (45.2)	35 (41.2)	0.701
Education				
N (%) ≥ high school	55 (47.4)	16 (51.6)	39 (45.9)	0.584
Work status				
N (%) on temporary or permanent disability	49 (42.2)	12 (38.7)	37 (43.5)	0.642
Pain severity (PEG)				
Mean ±SD	6.3 ±1.8	6.4 ±1.9	6.2 ±1.8	0.685
Pain duration (years)				
Median (IQR)	4 (2 – 10)	6 (3 – 15)	3 (1 – 9)	0.061
Pain frequency				
N (%) with persistent pain	105 (90.5)	28 (90.3)	77 (90.6)	0.966
Type of pain (N (%))				
Non-neuropathic	30 (28.3)	9 (34.6)	21 (26.3)	
Mixed	43 (40.6)	10 (38.5)	33 (41.3)	0.698
Neuropathic	33 (31.1)	7 (26.9)	26 (32.5)	
Physical health-related QoL				
Mean ±SD	28.8 ±8.2	30.4 ±9.8	28.2 ±7.5	0.201
Mental health-related QoL				
Mean ±SD	38.5 ±12.2	38.5 ±11.7	38.5 ±12.5	0.994
Pain catastrophizing				
Mean ±SD	31.3 ±12.9	30.3 ±13.3	31.7 ±12.8	0.606
Depression level				
Mean ±SD	20.9 ±11.3	19.0 ±11.6	21.6 ±11.1	0.282
Alcohol or drug problems				
N (%) yes	26 (22.6)	4 (12.9)	22 (26.2)	0.131

Abbreviations: SD = Standard deviation; IQR = Interquartile range; QoL = quality of life.

* *Improvers were those who showed ≥ 20% decrease in the PEG pain severity score (2 units on the 0-10 scale) between baseline and 12-month follow-up.*

Baseline predictors of reduction in pain severity among long-term opioid users at 12-month follow-up

Results of the multivariable regression analysis revealed that age and alcohol or drug problems were significant predictors of a clinically meaningful reduction in pain severity at 12-month follow-up **(Table V)**. Older age was associated with higher likelihood of a reduction in pain severity at 12 months (OR = 1.039 (95% CI: 1.003 – 1.075), p = 0.032). Patients with alcohol and drug problems were less likely to report a reduction in pain severity at follow-up (OR = 0.26 (95% CI: 0.07 – 0.96), p = 0.044). Neither the type of pain nor the baseline pain characteristics (severity, duration, frequency) or psychological factors were identified as significant predictors. **(Table V)**

Tableau V. Results of the univariable and multivariable logistic regression analyses to identify predictors of a clinically meaningful reduction in pain severity at 12-month follow-up (N = 116).

Variable	Univariable regression analysis	logistic	Multivariable regression analysis	logistic
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
Age**				
Years	1.04 (1.0 – 1.07)	0.048	1.04 (1.0 – 1.08)**	0.032
Sex				
Male vs Female	1.18 (0.51 – 2.69)	0.701	1.56 (0.61 – 3.98)	0.354
Education				
≥ High school vs lower	1.26 (0.55 – 2.87)	0.585	-	-
Work status				
Disability vs no disability	0.82 (0.35 – 1.90)	0.642	-	-
Pain severity				
Score	1.05 (0.83 – 1.32)	0.682	-	-
Pain duration				
Years	1.02 (0.98 – 1.07)	0.369	-	-
Pain frequency				
Persistent vs intermittent	0.97 (0.24 – 3.92)	0.966	-	-
Type of pain				
Non-neuropathic	reference			
Mixed	0.71 (0.25 – 2.03)	0.519	-	-
Neuropathic	0.63 (0.20 – 1.97)	0.425	-	-
Physical health-related QoL***				
Score	1.03 (0.98 – 1.09)	0.202	1.05 (0.99 – 1.11)	0.075
Mental health-related QoL				
Score	1.0 (0.97 – 103)	0.994	-	-
Pain catastrophizing				
Score	0.99 (0.96 – 1.02)	0.602	-	-
Depression level				
Score	0.98 (0.94 – 1.02)	0.281	-	-
Alcohol or drug problems				
Yes vs No	0.42 (0.13 – 1.33)	0.139	0.26 (0.07 – 0.96)	0.044

Abbreviations: OR = Odds ratio; 95% CI = 95% Confidence interval; QoL = Quality of life;
A statistically significant reduction in pain severity was considered as clinically meaningful if the score on PEG scale decreased by at least 20% (2 units or more on the 0-10 scale) between baseline and 12-month follow-up.
** Odds ratio and confidence interval for the variable age rounded to 3 decimal points: OR = 1.039 (95% CI: 1.003 – 1.075)
*** The variable "Physical health-related QoL" was maintained in the multivariable model despite it was not statistically significant (p >0.05) because its backward elimination led to a change > 20% in the coefficient of the variable "alcohol or drug problems".
Backward elimination was performed to build a more parsimonious model and only variables with p<0.05 were maintained in the final model with age and sex as forced variables.

Post-hoc tests were performed to evaluate the quality of the prediction model. The p-value of the Hosmer–Lemeshow test was 0.718 suggesting adequate goodness of fit (43). The maximum likelihood R^2 of Cox & Snell was 0.083 which means that only 8.3% of the reduction in pain severity was related to our identified predictors. The sensitivity of the model was 19.4% while its specificity was 95.2%. The area under the ROC curve was 0.70 which indicated a low level of accuracy of the prediction model according to Swets guidelines (44). **(Figure 10 & 11)**

Area under ROC curve = 0.6965
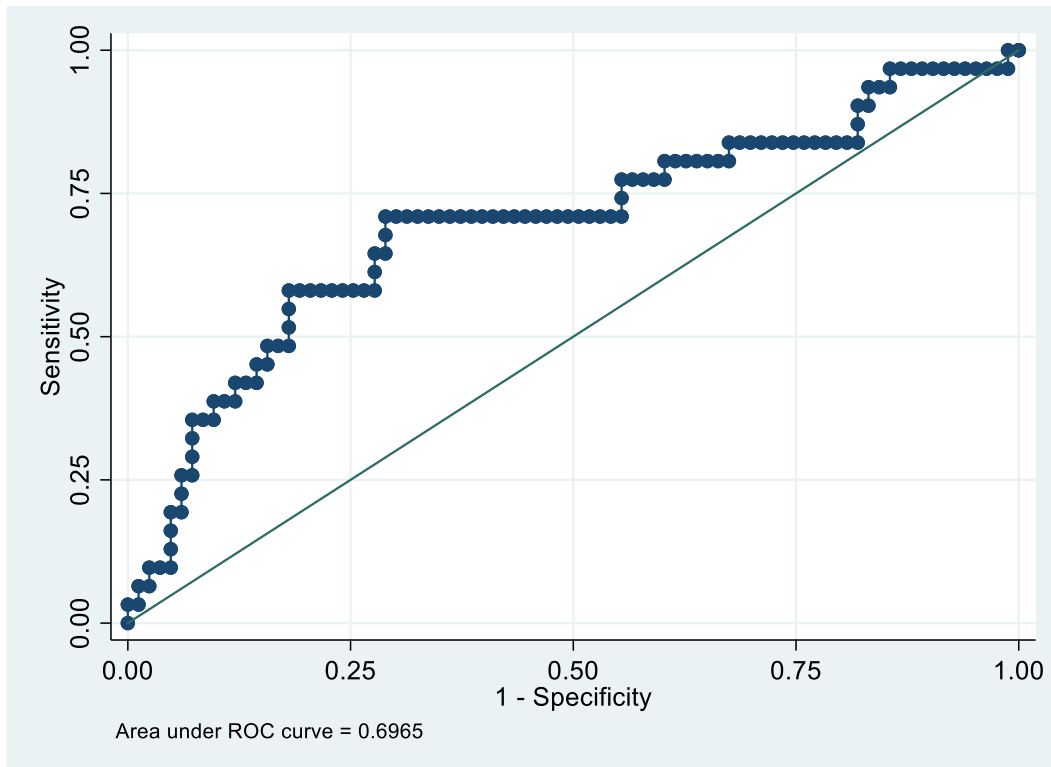
Figure 10. Area under ROC curve for the model predicting reduction in pain severity at 12-month follow-up.
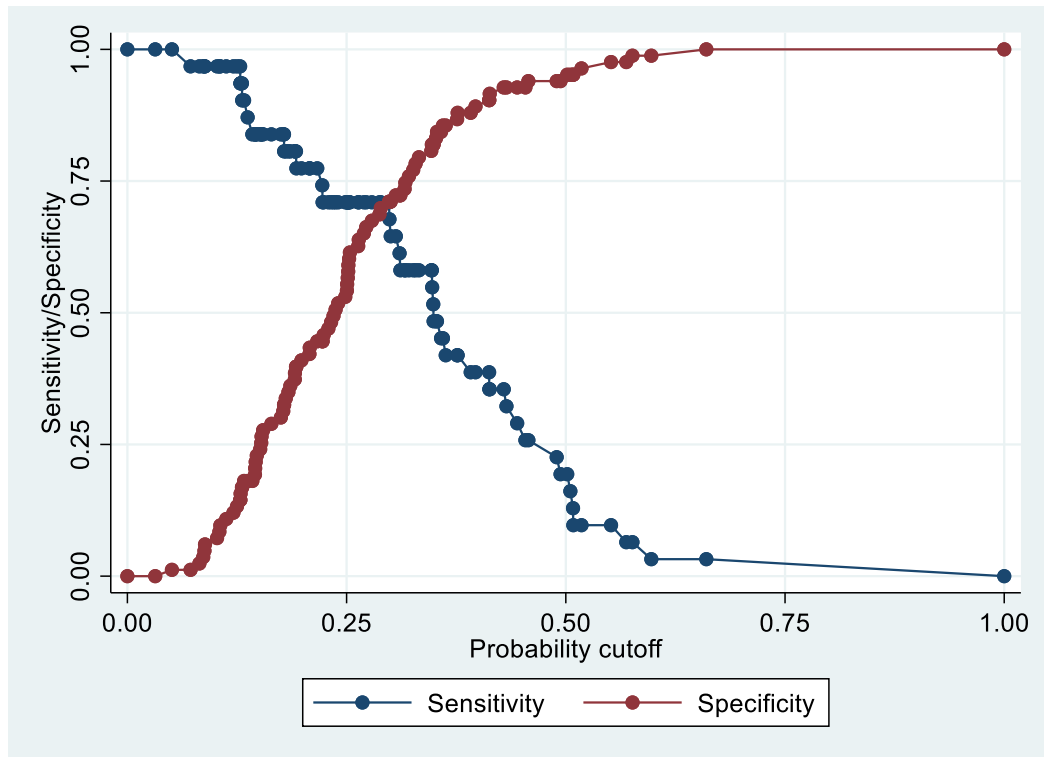
Figure 11. Graph sensitivity and specificity versus probability cutoff for the model predicting reduction in pain severity at 12-month follow-up.

Baseline predictors of improved mQoL among long-term opioid users at 12-month follow-up

Of the 114 patients without missing data on the SF-12v2 Mental Health-Related Quality of Life Summary Scale at baseline and 12-month follow-up, 23 (20.2%) reported a clinically meaningful improvement in mQoL at 12-month follow-up. As shown in **Table VI**, results of the multivariable regression analysis revealed that the more severe was the pain at baseline, the less likely the patients were to report improved mQoL at 12-month follow-up (OR = 0.62 (95% CI: 0.43 – 0.91), p = 0.014). Those who reported better mQoL at baseline were also less likely to exhibit improvement on this measure at follow-up (OR = 0.89 (95% CI: 0.83 – 0.95), p = 0.001). The baseline pain severity was correlated with baseline mQoL (*Pearson r = -0.626, p < 0.001*) which explains the high changes in p-values from univariable to multivariable analyses. These two variables were maintained in the final model because they measure two different constructs which are not interchangeable. Furthermore, the test of multicollinearity showed that the variance inflation factor was less than 10 and the tolerance higher than 0.1, which meant there was no evidence of high multicollinearity (45, 46).

94

Tableau VI. Results of the univariable and multivariable logistic regression analyses to identify predictors of a clinically meaningful improvement in mQoL at 12-month follow-up (N = 114).

Variable	Univariable regression analysis	logistic	Multivariable regression analysis	logistic
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
Age				
Years	1.0 (0.96 – 1.03)	0.872	1.01 (0.97 – 1.05)	0.562
Sex				
Male vs Female	0.53 (0.20 – 1.42)	0.209	0.56 (0.20 – 1.61)	0.284
Education				
≥ High school vs lower	0.63 (0.25 – 1.60)	0.330	-	-
Work status				
Disability vs no disability	0.86 (0.34 – 2.18)	0.747	-	-
Pain severity				
Score	1.0 (0.77 – 1.28)	0.974	0.62 (0.43 – 0.91)	0.014
Pain duration				
Years	1.01 (0.97 – 1.06)	0.554	-	-
Pain frequency				
Persistent vs intermittent	1.01 (0.20 – 5.12)	0.988	-	-
Type of pain				
Non-neuropathic	reference			
Mixed	1.30 (0.34 – 4.91)	0.699	-	-
Neuropathic	2.95 (0.81 – 10.74)	0.100	-	-
Physical QOL				
Score	1.02 (0.97 – 1.08)	0.455	-	-
Mental QOL				
Score	0.94 (0.89 – 0.99)	0.010	0.89 (0.83 – 0.95)	0.001
Pain catastrophizing				
Score	1.01 (0.98 – 1.05)	0.473	-	-
Depression level				
Score	1.0 (0.96 – 1.05)	0.841	-	-
Alcohol or drug problems				
Yes vs No	0.65 (0.20 – 2.12)	0.476	-	-

Abbreviations: OR = Odds ratio; 95% CI = 95% Confidence interval; Physical QOL = Physical quality of life; mQoL = Mental health-related quality of life.

A statistically significant improvement in mQoL was considered as clinically meaningful if the score on SV12v2 scale increased by at least one standard deviation of the mean norm-based scores in general population (10 units or more on the 0-100 scale) between baseline and 12-month follow-up.

**Pain severity were included in multivariable model despite it did not reach significant level in univariable analysis (p<0.25) because according to the purposeful selection non-selected variables were added back one at a time in the multivariable model and retained in the final model if variable was significant at p<0.05.

Backward elimination was performed to build a more parsimonious model and only variables with p<0.05 were maintained in the final model with age and sex as forced variables.

Examination of the quality of the final predictive model showed adequate goodness of fit as revealed by the Hosmer-Lemeshow test whose p-value was equal to 0.836 (43). The maximum likelihood R^2 of Cox & Snell was 0.129 suggesting that only 12.9% of the improvement in mQoL was explained by the multivariable model. Its sensitivity was 13% while its specificity was 97.8%. The area under the ROC curve was 0.765 which indicates a moderate level of accuracy of the prediction model according to Swets guidelines (44). (**Figure 12 & 13).**
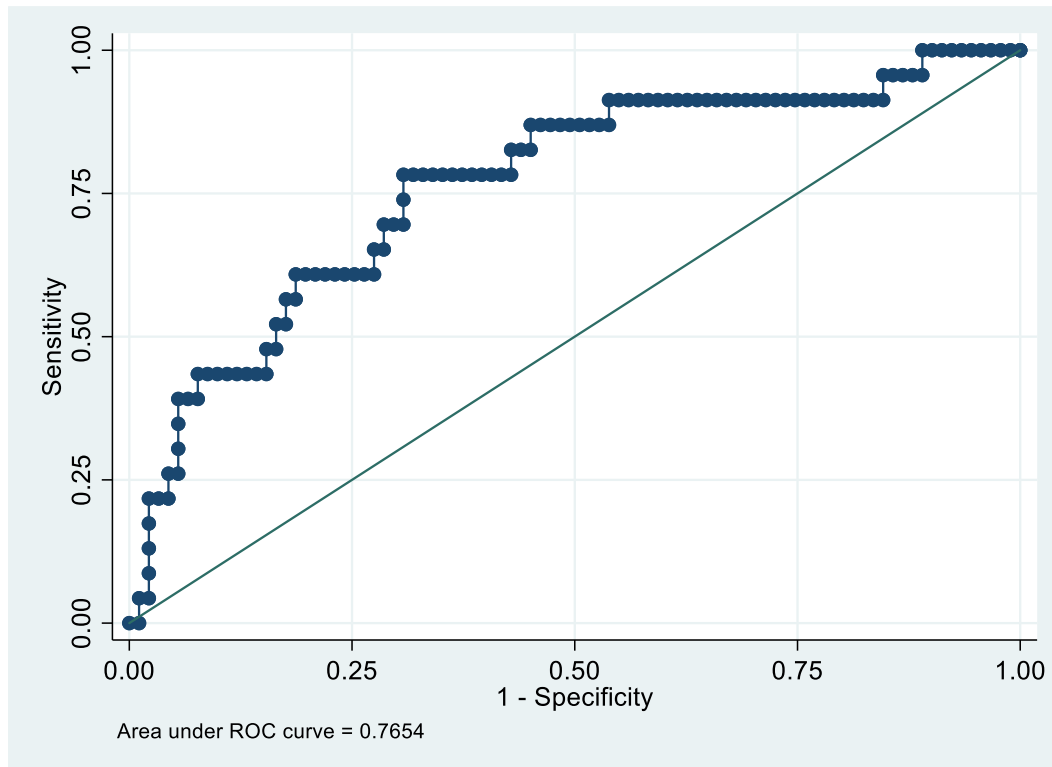
Figure 12. Area under ROC curve for the model predicting improvement in mental health-related quality of life at 12-month follow-up.
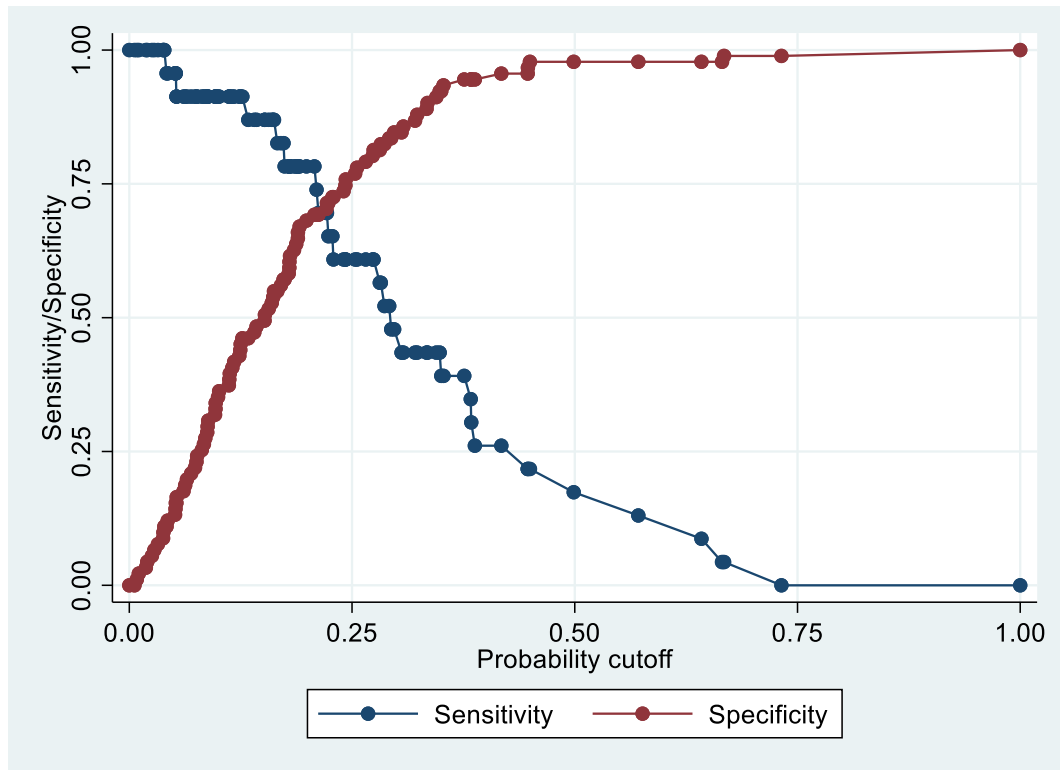
Figure 13. Graph sensitivity and specificity versus probability cutoff for the model predicting improvement in mental health-related quality of life at 12-month follow-up.

DISCUSSION

This real-life study showed that long-term opioid use is beneficial for a subgroup of patients, but also suggested that opioid effectiveness is difficult to predict from baseline biopsychosocial factors. We found that one-quarter of patients experienced a reduction in pain severity and 20% reported an improvement in mQoL. However, we failed to identify clinically meaningful predictors associated with this improvement, demonstrating the challenge in predicting treatment response to long-term opioid therapy in heterogeneous tertiary care pain population based on self-reports and diagnostic measures.

Our results contribute to the heterogeneous literature on predictors of opioid treatment response. Older age, for example, has been identified as a predictor of opioid treatment response in some studies(47-49) but not in others(21, 22, 49). These conflicting findings could result from the mixed changes that occur with ageing such as increased pain sensitivity, higher level of opioid active metabolites in plasma, and decrease in μ-opioid receptor densities accompanied by increase in affinity (50-52). In addition, a history of alcohol or drug problems has been shown to influence treatment response (53) or pain/opioid tolerance(54-56) which could result in decreased efficacy of pain treatment as reported in our study. Indeed, a previous study showed that CNCP patients with a history of a drug use disorder experienced poorer pain-related functioning and poorer pain treatment outcomes (53). Studies also reported that alcohol use disorder appeared to be associated with greater pain severity (57, 58) which could result from hyperalgesia and dysregulated nociception induced by the excessive use of alcohol (59-61). Furthermore, alcohol and drug problems were documented as risk factors of opioid abuse and can be a relative contraindication for opioid therapy (8, 62, 63). Given the mixed results found in the literature regarding the significance of these predictors and the directions of the effects, our lack of clinically meaningful predictors of long-term opioid therapy is not surprising.

Considering the impact of opioid therapy on quality of life, no clinically meaningful predictors were identified. The statistical association between baseline mQoL and changes at 12-month follow-up could result from regression to the mean which occurs when scores on a variable are extreme (very high or very low) at the first measure, it will be closer to the average at the next measure (64, 65). Thus, patients with low scores at baseline will present with higher scores closer to the average at 12-month follow-up which will artificially look as an improvement. Another

explanation could be a spurious statistical association called the horse-racing effect which occurs if what happened before the baseline visit is not adequately considered (66, 67). Indeed, the increase in mQoL scores in patients with lower scores might have started before the baseline visit at the pain clinic. In this case, adjusting the baseline scores in the prediction of change scores induces a spurious relation (67). Furthermore, the baseline pain severity was negatively and strongly correlated with baseline mQoL which may have induced the statistical significance between baseline pain severity and mQoL at 12-month follow-up. In addition, since opioids are prescribed with the goal to decrease pain, increase function, and improve quality of life, these findings do not provide clinically relevant information to enhance opioid prescribing. This difficulty in identifying relevant predictors could be due to the multidimensional aspect of quality of life which is influenced by several factors, of which pain is one (68, 69).

Predicting treatment outcomes in long-term opioid therapy remains a challenge. Some experimental and clinical studies reported age, sex, depression and catastrophizing as predictors of opioid efficacy, but were focused on short-term therapy (15, 18-23). Other authors reported studies which failed to identify predictors of reduction in pain severity or improvement in quality of life (15, 70). Our study identified few predictors and reported odds ratio indicating a small effect size and a weak association for those that were identified (71). In addition, the predictive model showed a low sensitivity and a low accuracy, highlighting the difficulty in predicting which patients will experience improved pain outcomes. However, a previous study which included the whole cohort of patients enrolled in the Quebec Pain Registry between 2008 and 2011(opioid users as well as non-opioid users) reported several predictors associated with the trajectory of patients who experienced a reduction in pain severity (72). These predictors included age, type of pain, pain duration, pain intensity, depression scores, pain catastrophizing, sleep disturbances, and physical health-related quality of life (72). Thus, the difficulty in identifying factors associated with improved pain outcomes appears specific to long-term opioid therapy. This inability in predicting could result from dynamic phenomena such as tolerance and hyperalgesia which occur in long-term therapy and affect opioid analgesia (73, 74). The lack of identifiable predictors could also mean that biopsychosocial factors have a small effect on opioid effectiveness in long-term therapy. Despite this difficulty in predicting treatment outcomes, opioid therapy may be considered for a subgroup of patients at low risk of misuse when non-opioid therapy failed to relieve pain. Indeed, a non-negligible subgroup of patients may benefit from long-term opioid therapy and as such it

should not be excluded from the realm of therapeutic approaches available to clinicians. At the same time, results demonstrate the importance of not systematically resorting to this approach either since a majority of patients will be non-responders.

This study presents several limitations. First, the findings of this study are not generalizable to all CNCP patients. Indeed, tertiary care patients commonly suffer from severe pain that is often difficult to treat (24, 75) and therefore do not represent all CNCP patients. Thus, long-term improvement rates may be higher in primary care patients than those included in our study. In addition, the difficulty in identifying predictors may be specific to our study population who experiences severe impairment and, thus further research is needed for patients followed in primary or secondary care settings.

Second, the changes in scores of pain severity and mQoL during the follow-up could be the result of factors other than opioid therapy such as non-opioid medications, non-pharmacological treatment, regression to the mean, or a fluctuation of pain over time. In addition, the lack of information on pain medication (type and dosage of the opioid, co-prescription of other analgesics), and non-pharmacological treatment (psychology, acupuncture, physiotherapy, occupational therapy) could introduce confounding bias in the identification of predictors. However, a previous study reported no link between psychological and physical treatment approaches with pain severity at 12-month follow-up (76). Furthermore, variables such as patients' beliefs, anxiety, and fear of avoidance were not recorded and could be potential predictors of pain outcomes (18, 77).

Finally, this study achieved the statistical power to identify predictor with medium and large effect size, but the sample size was insufficient to identify factors with a small effect size. It is thus possible that such predictors could be missed. However, such predictors would have a little impact on pain outcomes and would be of little importance in the decision to prescribe opioids. Nevertheless, new investigation methods such as artificial intelligence/machine learning or genetic screening are promising research avenues to better characterize the best candidates for long-term opioid therapy or to confirm the difficulties in predicting treatment outcomes. This is of great importance in the context of a patient-centered care approach considering the heterogeneity and complexity of chronic pain populations and for which standard statistical approaches have proven to be unhelpful.

CONCLUSION

In summary, this study showed that it is difficult to predict pain outcomes in long-term opioid therapy. The few variables that were statistically significant showed very small effect sizes. No clinically meaningful predictors of long-term opioid effectiveness were identified, making it difficult to inform clinicians about which CNCP patients are most likely to benefit from long-term opioid therapy. These findings suggest that opioids should not be widely prescribed, nor should they be completely discarded since a relatively modest subgroup of patients benefit from long-term opioid therapy in multidisciplinary, tertiary care settings. Thus, it is important to conduct a good opioid trial in patients without drug use problems and at low risk of developing serious adverse events; treatment expectations should also be discussed, and treatment effectiveness should be evaluated routinely against long-term risks associated with opioid therapy.

ACKNOWLEDGMENTS

Conflict of interest

The authors have no conflict of interest to declare.

REFERENCES

1. Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya C, Nahin R, Mackey S, DeBar L, et al. Prevalence of Chronic Pain and High-Impact Chronic Pain Among Adults - United States, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018;67(36):1001-6.

2. Shupler MS, Kramer JK, Cragg JJ, Jutzeler CR, Whitehurst DGT. Pan-Canadian Estimates of Chronic Pain Prevalence From 2000 to 2014: A Repeated Cross-Sectional Survey Analysis. J Pain. 2019;20(5):557-65.

3. Gaskin DJ, Richard P. The economic costs of pain in the United States. J Pain. 2012;13(8):715-24.

4. Duenas M, Ojeda B, Salazar A, Mico JA, Failde I. A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. J Pain Res. 2016;9:457-67.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, Buckley DN, Wang L, Couban RJ, et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. CMAJ. 2017;189(18):E659-E66.

9. Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, Coates VH, Wiffen PJ, Akafomo C, et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. Cochrane Database Syst Rev. 2010(1):Cd006605.

10. Meske DS, Lawal OD, Elder H, Langberg V, Paillard F, Katz N. Efficacy of opioids versus placebo in chronic pain: a systematic review and meta-analysis of enriched enrollment randomized withdrawal trials. J Pain Res. 2018;11:923-34.

11. Krebs EE, Gravely A, Nugent S, Jensen AC, DeRonne B, Goldsmith ES, et al. Effect of Opioid vs Nonopioid Medications on Pain-Related Function in Patients With Chronic Back Pain or Hip or Knee Osteoarthritis Pain: The SPACE Randomized Clinical Trial. Jama. 2018;319(9):872-82.

12. Von Korff M, Kolodny A, Deyo RA, Chou R. Long-term opioid therapy reconsidered. Ann Intern Med. 2011;155(5):325-8.

13. Deyo RA, Von Korff M, Duhrkoop D. Opioids for low back pain. Bmj. 2015;350:g6380.

14. Saïdi H, Pagé MG, Boulanger A, Ware MA, Choinière M. Effectiveness of long-term opioid therapy among chronic non-cancer pain patients attending multidisciplinary pain treatment clinics: A Quebec Pain Registry study. Canadian Journal of Pain. 2018;2(1):113-24.

15. Grosen K, Olesen AE, Gram M, Jonsson T, Kamp-Jensen M, Andresen T, et al. Predictors of opioid efficacy in patients with chronic pain: A prospective multicenter observational cohort study. PLoS One. 2017;12(2):e0171723.

16. Edwards RR, Dworkin RH, Turk DC, Angst MS, Dionne R, Freeman R, et al. Patient phenotyping in clinical trials of chronic pain treatments: IMMPACT recommendations. Pain. 2016;157(9):1851-71.

17. Gatchel RJ, Peng YB, Peters ML, Fuchs PN, Turk DC. The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. Psychological bulletin. 2007;133(4):581-624.

18. Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K, Ni Mhuircheartaigh R, Lee MC, Ploner M, et al. The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanil. Sci Transl Med. 2011;3(70):70ra14.

19. Niesters M, Dahan A, Kest B, Zacny J, Stijnen T, Aarts L, et al. Do sex differences exist in opioid analgesia? A systematic review and meta-analysis of human experimental and clinical studies. Pain. 2010;151(1):61-8.

20. Bodnar RJ, Kest B. Sex differences in opioid analgesia, hyperalgesia, tolerance and withdrawal: central mechanisms of action and roles of gonadal hormones. Hormones and behavior. 2010;58(1):72-81.

21. Riley JL, 3rd, Hastie BA. Individual differences in opioid efficacy for chronic noncancer pain. Clin J Pain. 2008;24(6):509-20.

22. Edwards RR, Haythornthwaite JA, Tella P, Max MB, Raja S. Basal heat pain thresholds predict opioid analgesia in patients with postherpetic neuralgia. Anesthesiology. 2006;104(6):1243-8.

23. Wasan AD, Davar G, Jamison R. The association between negative affect and opioid analgesia in patients with discogenic low back pain. Pain. 2005;117(3):450-61.

24. Choiniere M, Ware MA, Page MG, Lacasse A, Lanctot H, Beaudet N, et al. Development and Implementation of a Registry of Patients Attending Multidisciplinary Pain Treatment Clinics: The Quebec Pain Registry. Pain Res Manag. 2017;2017:8123812.

25. Krebs EE, Lorenz KA, Bair MJ, Damush TM, Wu J, Sutherland JM, et al. Development and initial validation of the PEG, a three-item scale assessing pain intensity and interference. J Gen Intern Med. 2009;24(6):733-8.

26. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. Annals of the Academy of Medicine, Singapore. 1994;23(2):129-38.

27. Turner-Bowker D, Hogue SJ. Short Form 12 Health Survey (SF-12). In: Michalos AC, editor. Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research. Dordrecht: Springer Netherlands; 2014. p. 5954-7.

28. Ware J, Jr., Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. Med Care. 1996;34(3):220-33.

29. Luo X, George ML, Kakouras I, Edwards CL, Pietrobon R, Richardson W, et al. Reliability, validity, and responsiveness of the short form 12-item survey (SF-12) in patients with back pain. Spine. 2003;28(15):1739-45.

30. Sullivan MJL, Bishop SR, Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. Psychological Assessment. 1995;7(4):524.

31. Osman A, Barrios FX, Kopper BA, Hauptmann W, Jones J, O'Neill E. Factor structure, reliability, and validity of the Pain Catastrophizing Scale. Journal of behavioral medicine. 1997;20(6):589-605.

32. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. Archives of general psychiatry. 1961;4:561-71.

33. Richter P, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. Psychopathology. 1998;31(3):160-8.

34. Wang YP, Gorenstein C. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review. Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999). 2013;35(4):416-31.

35. Beck AT, Steer RA, Carbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. Clinical Psychology Review. 1988;8(1):77-100.

36. Brown RL, Rounds LA. Conjoint screening questionnaires for alcohol and other drug abuse: criterion validity in a primary care practice. Wisconsin medical journal. 1995;94(3):135-40.

37. Hinkin CH, Castellon SA, Dickson-Fuhrman E, Daum G, Jaffe J, Jarvik L. Screening for drug and alcohol abuse among older adults using a modified version of the CAGE. The American journal on addictions. 2001;10(4):319-26.

38. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain. 2005;114(1-2):29-36.

39. Mathieson S, Maher CG, Terwee CB, Folly de Campos T, Lin CW. Neuropathic pain screening questionnaires have limited measurement properties. A systematic review. J Clin Epidemiol. 2015;68(8):957-66.

40. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. J Pain. 2008;9(2):105-21.

41. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. Med Care. 2003;41(5):582-92.

42. Bursac Z, Gauss CH, Williams DK, Hosmer DW. Purposeful selection of variables in logistic regression. Source code for biology and medicine. 2008;3:17.

43. Hosmer DW, Sturdivant RX, Lemeshow S. Applied logistic regression. 2013.

44. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. Science. 1988;240(4857):1285-93.

45. Shieh G. On the Misconception of Multicollinearity in Detection of Moderating Effects: Multicollinearity Is Not Always Detrimental. Multivariate behavioral research. 2010;45(3):483-507.

46. Vatcheva KP, Lee M, McCormick JB, Rahbar MH. Multicollinearity in Regression Analyses Conducted in Epidemiologic Studies. Epidemiology (Sunnyvale). 2016;6(2):227.

47. Buntin-Mushock C, Phillip L, Moriyama K, Palmer PP. Age-dependent opioid escalation in chronic pain patients. Anesth Analg. 2005;100(6):1740-5.

48. Keïta H, Tubach F, Maalouli J, Desmonts JM, Mantz J. Age-adapted morphine titration produces equivalent analgesia and adverse effects in younger and older patients. Eur J Anaesthesiol. 2008;25(5):352-6.

49. Gnjidic D, Murnion BP, Hilmer SN. Age and opioid analgesia in an acute hospital population. Age Ageing. 2008;37(6):699-702.

50. Wilder-Smith OH. Opioid use in the elderly. Eur J Pain. 2005;9(2):137-40.

51. Pergolizzi J, Boger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). Pain Pract. 2008;8(4):287-313.

52. Prostran M, Vujovic KS, Vuckovic S, Medic B, Srebro D, Divac N, et al. Pharmacotherapy of Pain in the Older Population: The Place of Opioids. Front Aging Neurosci. 2016;8:144.

53. Morasco BJ, Corson K, Turk DC, Dobscha SK. Association between substance use disorder status and pain-related function following 12 months of treatment in primary care patients with musculoskeletal pain. J Pain. 2011;12(3):352-9.

54. Ren ZY, Shi J, Epstein DH, Wang J, Lu L. Abnormal pain response in pain-sensitive opiate addicts after prolonged abstinence predicts increased drug craving. Psychopharmacology (Berl). 2009;204(3):423-9.

55. Pud D, Cohen D, Lawental E, Eisenberg E. Opioids and abnormal pain perception: New evidence from a study of chronic opioid addicts and healthy subjects. Drug Alcohol Depend. 2006;82(3):218-23.

56. Quinlan J, Cox F. Acute pain management in patients with drug dependence syndrome. Pain Rep. 2017;2(4):e611.

57. Zale EL, Maisto SA, Ditre JW. Interrelations between pain and alcohol: An integrative review. Clinical Psychology Review. 2015;37:57-71.

58. Witkiewitz K, Vowles KE. Alcohol and Opioid Use, Co-Use, and Chronic Pain in the Context of the Opioid Epidemic: A Critical Review. Alcohol Clin Exp Res. 2018;42(3):478-88.

59. Egli M, Koob GF, Edwards S. Alcohol dependence as a chronic pain disorder. Neurosci Biobehav Rev. 2012;36(10):2179-92.

60. Maleki N, Tahaney K, Thompson BL, Oscar-Berman M. At the intersection of alcohol use disorder and chronic pain. Neuropsychology. 2019;33(6):795-807.

61. Jochum T, Boettger MK, Burkhardt C, Juckel G, Bär K-J. Increased pain sensitivity in alcohol withdrawal syndrome. European journal of pain (London, England). 2010;14(7):713-8.

62. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States, 2016. MMWR Recomm Rep. 2016;65(1):1-49.

63. Landsman-Blumberg PB, Katz N, Gajria K, Coutinho AD, Yeung PP, White R. Burden of Alcohol Abuse or Dependence Among Long-Term Opioid Users with Chronic Noncancer Pain. Journal of managed care & specialty pharmacy. 2017;23(7):718-24.

64. Barnett AG, van der Pols JC, Dobson AJ. Regression to the mean: what it is and how to deal with it. Int J Epidemiol. 2005;34(1):215-20.

65. Schwarz W, Reike D. Regression away from the mean: Theory and examples. Br J Math Stat Psychol. 2018;71(1):186-203.

66. Peto R. The horse-racing effect. Lancet. 1981;2(8244):467-8.

67. Glymour MM, Weuve J, Berkman LF, Kawachi I, Robins JM. When is baseline adjustment useful in analyses of change? An example with education and cognitive change. Am J Epidemiol. 2005;162(3):267-78.

68. Azizabadi Farahani M, Assari S. Relationship Between Pain and Quality of Life. In: Preedy VR, Watson RR, editors. Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures. New York, NY: Springer New York; 2010. p. 3933-53.

69. Caron J, Cargo M, Daniel M, Liu A. Predictors of Quality of Life in Montreal, Canada: A Longitudinal Study. Community Ment Health J. 2019;55(2):189-201.

70. Schliessbach J, Siegenthaler A, Butikofer L, Vuilleumier P, Juni P, Stamer U, et al. Predicting drug efficacy in chronic low back pain by quantitative sensory tests. Eur J Pain. 2018;22(5):973-88.

71. Chen H, Cohen P, Chen S. How Big is a Big Odds Ratio? Interpreting the Magnitudes of Odds Ratios in Epidemiological Studies. Communications in Statistics - Simulation and Computation. 2010;39(4):860-4.

72. Pagé MG, Escobar EMR, Ware MA, Choinière M. Predicting treatment outcomes of pain patients attending tertiary multidisciplinary pain treatment centers: A pain trajectory approach. Canadian Journal of Pain. 2017;1(1):61-74.

73. Yi P, Pryzbylkowski P. Opioid Induced Hyperalgesia. Pain Med. 2015;16 Suppl 1:S32-6.

74. Dumas EO, Pollack GM. Opioid tolerance development: a pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective. Aaps j. 2008;10(4):537-51.

75. Choiniere M, Dion D, Peng P, Banner R, Barton PM, Boulanger A, et al. The Canadian STOP-PAIN project - Part 1: Who are the patients on the waitlists of multidisciplinary pain treatment facilities? Can J Anaesth. 2010;57(6):539-48.

76. Page MG, Boyd K, Ware MA. Examination of the Course of Low Back Pain Intensity Based on Baseline Predictors and Health Care Utilization Among Patients Treated in Multidisciplinary Pain Clinics: A Quebec Pain Registry Study. Pain Med. 2019;20(3):564-73.

77. Martinez-Calderon J, Meeus M, Struyf F, Miguel Morales-Asencio J, Gijon-Nogueron G, Luque-Suarez A. The role of psychological factors in the perpetuation of pain intensity and disability in people with chronic shoulder pain: a systematic review. BMJ Open. 2018;8(4):e020703.

CHAPITRE 4. FACTEURS ASSOCIÉS AU NOMADISME MÉDICAL POUR L'OBTENTION D'OPIOÏDES (*DOCTOR SHOPPING*)

4.1. Contexte

Le chapitre 2 de la thèse a montré qu'il est difficile d'identifier les personnes pour qui les opioïdes seront efficaces à long terme. Nous ne disposons donc pas d'outils pour personnaliser les traitements en fonction de leur efficacité. Outre l'efficacité, le facteur primordial qui doit guider la prescription d'un médicament est son innocuité pour le patient, i.e., s'assurer que le médicament sera utilisé de façon sécuritaire. Cette prescription sécuritaire des opioïdes passe avant tout par l'identification des personnes à risque de développer des troubles d'utilisation et de faire des surdoses comme le stipule le premier principe de la médecine : « *Primum non nocere* » (en premier, ne pas nuire) (185). La crise des opioïdes est venue rappeler que ces analgésiques doivent être prescrits avec précaution, car bien que le fentanyl illicite soit le principal moteur de cette crise, les médicaments opioïdes contribuent également aux surdoses (14,15,18). Au Canada, environ 33 % des décès liés aux opioïdes chez les femmes en 2020 impliquaient des médicaments opioïdes, contre 16 % chez les hommes (18). Aux États-Unis, entre 1999 et 2019, environ 247 000 décès impliquant des médicaments opioïdes ont été rapportés (186). Il est donc important de réduire l'accès inapproprié aux médicaments opioïdes. Un des moyens d'obtention de médicaments opioïdes pour un usage non-médical consiste à consulter différents médecins pour obtenir des ordonnances qui se chevauchent, puis à se faire dispenser ces ordonnances dans différentes pharmacies (21,134,187). Ce phénomène connu sous le nom de « *doctor shopping* » que l'on peut traduire par nomadisme médical et pharmaceutique est un indicateur d'utilisation problématique d'opioïdes (21,22). L'utilisation problématique d'opioïdes consiste à ne pas suivre les directives du médecin et du pharmacien ou à utiliser des opioïdes prescrits à quelqu'un d'autre (188). Caractériser les personnes susceptibles de s'adonner à ces pratiques permettrait de mieux identifier celles qui sont susceptibles d'avoir ou de développer un usage problématique d'opioïdes ainsi que de renforcer la surveillance et le suivi afin de prévenir l'apparition de troubles d'utilisation et la survenue de surdoses. De précédentes études en France portant sur les personnes vivant avec de la

DCNC et recevant des opioïdes depuis plus de 6 mois ont rapporté des prévalences du nomadisme médical allant de 1 à 4 % (129,130). Nous avons donc fait l'hypothèse que ce phénomène reste rare chez les personnes vivant avec de la DCNC mais qu'il pourrait être associé à la survenue de surdoses vu qu'il permet d'engranger de grandes quantités d'opioïdes. Par ailleurs, bien que la plupart des auteurs définissent le nomadisme médical comme un indicateur d'un usage problématique d'opioïdes, d'autres auteurs suggèrent qu'il pourrait refléter une douleur non suffisamment soulagée (124,189). Nous avons donc voulu vérifier cette hypothèse en étudiant l'association entre certaines caractéristiques de la douleur (type, durée, sévérité) et la survenue du nomadisme médical. Nous avons voulu aussi estimer la prévalence du nomadisme médical parmi les personnes vivant avec la DCNC et suivies dans les cliniques multidisciplinaires de la douleur. Les personnes qui arrivent en cliniques multidisciplinaires de la douleur sont près de 2/3 à présenter des douleurs sévères avec un impact sur la qualité de vie (190); ces personnes pourraient donc avoir besoin des opioïdes pour soulager leur douleur. La crise des surdoses d'opioïdes et les mesures restrictives qui en ont résulté pourraient dresser des barrières d'accès aux opioïdes pour ces personnes. Estimer l'ampleur de l'utilisation problématique d'opioïdes chez les personnes suivies en clinique de la douleur permet de mieux comprendre le risque d'utilisation problématique en soins tertiaires.

Ainsi, deux études ont été menées afin d'estimer l'ampleur des pratiques du nomadisme médical au Québec et d'identifier des facteurs de risque afin de contribuer à optimiser la prescription d'opioïdes en permettant d'identifier les personnes les moins à risque de développer des troubles d'utilisation. L'objectif de l'article 2 présenté dans ce chapitre était d'estimer l'incidence du nomadisme médical, ses facteurs de risque et son association avec la survenue de surdoses. Cette étude a été réalisée à partir des données de la RAMQ exclusivement. L'objectif initial de l'article 3 présenté dans ce chapitre était d'estimer la prévalence du nomadisme médical et son association avec les caractéristiques de la douleur (type, durée, sévérité). Cette étude a été réalisée chez les personnes enrôlées dans le RQD, lequel registre contient des informations sur les caractéristiques de la douleur de personnes suivies en soins tertiaires permettant de répondre à nos objectifs. Cependant, compte tenu du très faible nombre de cas de nomadisme médical, il n'a pas été possible d'étudier le lien entre nomadisme médical et douleur de sorte que seule la prévalence est rapportée.

4.2. Article 2: Opioid doctor shopping: Incidence, risk factors and association with the occurrence of opioid overdoses

Article publié dans PAIN Reports®

Kaboré, Jean-Luc[a,b,c]; Pagé, M. Gabrielle[b,d,e]; Dassieu, Lise[b]; Tremblay, Éric[c]; Benigeri, Mike[c]; Roy, Denis A.[c]; Lacasse, Anaïs[f]; Choinière, Manon[b,d,*]

Opioid doctor shopping: incidence, risk factors and association with the occurrence of opioid overdoses

Jean-Luc Kaboré, PharmD, PhD(c)[1,2,3], M. Gabrielle Pagé, PhD[2,4,5], Lise Dassieu, PhD[2], Éric Tremblay, BPharm, MSc[3], Mike Benigeri, PhD[3], Denis A. Roy, MD, MPH, MSc, FRCPC[3], Anaïs Lacasse, PhD[5], Manon Choinière, PhD[2,4]

[1] Department of Pharmacology and Physiology, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal (Quebec), Canada.

[2] Research Centre of the Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Montreal (Quebec), Canada.

[3] Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS), Montreal (Quebec), Canada.

[4] Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal (Quebec), Canada.

[5] Department of Psychology, Faculty of Arts and Science, Université de Montréal, Montreal (Quebec), Canada.

[6] Department of Health Sciences, Université du Québec en Abitibi-Témiscamingue (UQAT), Rouyn-Noranda, (Quebec), Canada.

Corresponding author: Manon Choinière, PhD, Research Centre of the Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Office S01.126, 850 Saint Denis Street, Montreal (Quebec) H2X 0A9
Phone: +1 514-890-8000 ext. 14082
Fax: +1 514-412-7027
Email: manon.choiniere@umontreal.ca

Conflict of interest

The authors have no conflict of interest to declare.

ABSTRACT

Background: Prescription opioids continue to be involved in the opioid crisis and a better understanding of factors associated with problematic opioid use is needed. The aim of this study was to assess the incidence of opioid doctor shopping, a proxy for problematic opioid use, to identify associated risk factors, and to assess its association with the occurrence of opioid overdoses.

Methods: This was a retrospective cohort study of people living with chronic non-cancer pain (CNCP) and treated with opioids for at least 6 months between 2006 and 2017. Data were drawn from the Quebec health administrative databases. Doctor shopping was defined as overlapping prescriptions written by ≥2 prescribers and filled in ≥3 pharmacies.

Results: A total of 8,398 persons with CNCP were included. The median age was 68.0 (Q1: 54; Q3: 82) years, and 37.1% were male. The one-year incidence of opioid doctor shopping was 7.8%, 95%CI:7.2–8.5). Doctor shopping was associated with younger age (Hazard ratio (HR) 18-44 vs. ≥65 years: 2.21, 95%CI:1.76–2.78; HR 45-64 vs. ≥65 years: 1.33, 95%CI:1.10–1.61), male sex (HR=1.20, 95%CI:1.01–1.42), history of substance use disorder (HR=1.32, 95%CI:1.01–1.73) and anxiety (HR=1.42, 95%CI:1.14–1.78). People who exhibited doctor shopping were 5 times more likely to experience opioid overdoses (HR=5.17, 95%CI:1.47–18.14).

Conclusion: Opioid doctor shopping is a marginal phenomenon among people with CNCP, but it appears to be significantly associated with the occurrence of opioid overdoses. Better monitoring of persons at high risk to develop doctor shopping could help prevent opioid overdoses.

Keywords: opioids, doctor shopping, chronic non-cancer pain, overdose, problematic opioid use, opioid use disorder

INTRODUCTION

The opioid overdose crisis in the USA and in Canada has led to a high rate of opioid-related hospitalizations and overdoses and has become a public health concern (1,2). In 2019, an average of 38 people died each day in the United States from overdoses involving prescription opioids, totalling more than 14,000 deaths (3). In Canada, 19,355 opioid-related deaths occurred between January 2006 and September 2020 (4). Although most of these opioid-related deaths involved illicitly manufactured fentanyl (4,5), a significant proportion of these deaths was related to prescription opioids (6,7). In the USA, prescription opioids were involved in 28% of all opioid overdose deaths in 2019 while in Canada they were involved in 21% of opioid-related deaths in 2020 (4). To address this crisis, it is important to know the extent of problematic opioid use (i.e., using prescribed opioids in a manner not intended or instructed by a doctor or a pharmacist (8)) and to better monitor high-risk persons to prevent opioid-related deaths. Doctor shopping which consists of consultations with multiple physicians and/or pharmacies to obtain overlapping prescriptions has been proposed as a relevant proxy for problematic opioid use (9,10). Indeed, doctor shopping was shown to be associated with opioid use disorder (11,12). Such a practice also disrupts continuity of care (9), does not allow adequate monitoring of the benefits and risks associated with opioid treatment, and exposes people to serious drug interactions. Furthermore, there is perhaps an association between doctor shopping and the occurrence of opioid overdoses (13–15) but further studies are needed to establish this link. Thus, detection and monitoring opioid doctor shopping could help reduce inappropriate access to opioids and prevent opioid overdoses. In addition, early detection of risky behaviours involving prescription opioids such as opioid doctor shopping can assist prescribers in implementing safer prescribing practices. Although Canada is one of the countries where the opioid crisis is raging, no studies have been carried out on the occurrence of opioid doctor shopping among people living with CNCP. Thus, this study aims to better document opioid doctor shopping and its correlates by estimating its one-year incidence among people with CNCP, identifying the risk factors associated with such behaviours and assessing the relationship between doctor shopping and opioid overdoses.

METHODS

Study design

This was a retrospective cohort study of people living with CNCP who lived in the province of Quebec (Canada) and were treated with opioids. Data from the Quebec health administrative databases were used to conduct this study.

Data sources

Data were drawn from the Quebec health insurance claims dabatases (*Régie de l'assurance maladie du Québec* (RAMQ)) and databases from the Quebec Ministry of Health and Social Services (*Ministère de la Santé et des Services sociaux* (MSSS)). Access to these databases was made possible through a tripartite agreement between the MSSS, the RAMQ and the *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux* (INESSS). These databases contain information from reimbursed services dispensed to people covered by the Quebec health insurance. A common and unique identifier for each recipient allowed to match information from these databases. The Quebec health insurance covers all Quebec residents for medical, hospital and emergency services and approximately 46% of Quebec residents for prescription drugs. The population who benefit from the prescription drug plan comprises persons aged 65 years and older, recipients of social assistance as well as workers who are not covered by a private drug insurance plan.

Ethical approval for this study was obtained from the Research Ethics Board of the *Centre hospitalier de l'Université de Montréal* and from the Quebec Research Ethics Board (*Commission d'accès à l'information du Québec*).

Participants

Persons aged 18 years and older and treated continuously with opioids for at least 6 consecutive months (183 days) between 2006 and 2017 were identified as living with chronic pain and on long-term opioid therapy. This selection strategy was based on the definition of chronic

pain—i.e., pain lasting for 3 to 6 months (16,17) and represented an alternative to the use of chronic pain diagnosis codes which are under-reported in the Quebec health insurance databases (18). In addition, this selection strategy has been used in two recent studies on opioid doctor shopping (19,20) and allowed a comparison of our results with these previous studies. A continuous treatment was defined as an interval of 7 days or less between the end and the start of two consecutive opioid dispensations. The index date was the calendar date of the first opioid dispensation of the continuous treatment for at least 6 months. People with 5-years past International Statistical Classification of Diseases 9th revision (ICD-9) or 10th revision (ICD-10) diagnosis of cancer were excluded, and the remaining ones were identified as people living with CNCP. People with opioid use in the 6 months preceding the index date and less than 12 months of follow-up after the index date were excluded; people living with CNCP starting long-term opioid therapy with at least 12 months of follow-up comprised the final sample.

Procedures

Demographic characteristics

Demographic characteristics included age, sex and date of death as well as the eligibility for the health insurance plan and the drug insurance plan.

Pharmaceutical services

Information on prescribed drugs included data such as the date of the dispensation, international non-proprietary name (INN) with the corresponding code, dose and duration of treatment. Anonymous unique identifier and specialty of the drug prescriber along with the anonymous unique identifier of the pharmacy where drug was dispensed were also recorded. Drugs were identified by using the INN codes. Opioids comprised codeine (including combination with acetaminophen), dextropropoxyphene (withdrawn from the market since 2010), fentanyl, hydromorphone, hydrocodone (except combination with phenylephrine of phenyltoloxamine commonly prescribed to treat coughs), meperidine, morphine, oxycodone (including combination with acetaminophen, acetylsalicylic acid or naloxone), tapentadol, tramadol (including combination with acetaminophen), butorphanol and pentazocine. Methadone and buprenorphine were excluded because they are commonly used as opioid agonists to treat opioid use disorders.

Co-prescription drugs were also collected and classified as benzodiazepine anxiolytics, benzodiazepine hypnotics, antidepressants, antipsychotics, mood stabilizers, antiepileptics, central nervous system stimulants, and muscle relaxants. Co-prescription drugs were classified according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System of the World Health Organization.

Previous drug use was defined as at least one drug dispensation in the 3 months preceding the index date while co-prescription drug use was defined as at least one drug dispensation during the opioid therapy.

Medical visits, emergency and hospital services

Medical services comprised the date of the visit to a physician, her/his medical specialty, and the ICD-9 diagnostic codes.

Information on emergency visits and hospitalizations included dates of admission and discharge, ICD-10 diagnosis codes at admission time, provenance for admission, and discharge destination. However, data on emergency visits are only available since 2012; thus, for comorbidity identification, only medical and hospitalization data were screened whereas for emergency visits and hospitalizations for opioid overdoses, we included only people with an index date after 2013.

Identified comorbidities included substance use disorders (ICD-9 codes: 3030 to 3059; F10.0 to F19.9), depression (ICD-9 codes: 2962, 2963, 2966 to 2968, 2980, 3004, 3090, 3091, 310 to 3119; ICD-10 codes: F30.0 to F39.9), and anxiety disorders (ICD-9 codes: 3000 to 3003; ICD-10 codes: F064, F408 to F413, F418, F419, F931, F932). History of comorbidity was defined as at least one diagnosis code of the comorbidity in the past 12 months. For each comorbidity, medical services database and hospital services databases were screened to identify the corresponding ICD-9 and ICD-10 codes respectively.

Emergency visits and hospitalizations for opioid overdoses were identified through ICD-10 T400 to T406 and ICD-9 9650 diagnoses codes for reasons of admissions.

Outcomes

Opioid doctor shopping was defined as at least 1 day of overlapping prescriptions written by at least 2 different prescribers and filled in at least 3 different pharmacies. Each different overlapping prescription which met these criteria was considered as a new episode of doctor shopping. This definition was the same as the one used in Cepeda et al's (21,22) and Chenaf et al's (19,20) studies and has been shown to be associated with a diagnosis of opioid use disorder (11).

Statistical analysis

Participants' characteristics

Descriptive statistics (median, interquartile range (Q_1 - Q_3)), and n (%) were used to portray the characteristics of the sample.

Incidence of opioid doctor shopping

The one-year incidence of doctor shopping was estimated using the Kaplan Meier method. The index date was the date of the first opioid prescription during the 12-month follow-up period and the ending date was the date of the first episode of opioid doctor shopping (or of last information—i.e., death, end of opioid treatment, switch to another analgesic, or end of follow-up). Time to the first episode of doctor shopping and number of episodes during the follow-up period were also computed. Comparisons between people who exhibited opioid doctor shopping behaviours and those who did not were carried out using Chi2 test for frequencies > 5 and Fischer Exact test for frequencies < 5.

Risk factors of opioid doctor shopping

Cox proportional hazards models were applied to identify factors associated with opioid doctor shopping. Relevant variables to included in the analysis were selected based on the existing scientific literature and their clinical relevance. The proportional hazard assumption was tested using the scaled Schoenfeld residuals. Assumption is met if the sum of Schoenfeld residuals was equal or very close to zero. Only variables which achieved this assumption were included in the analysis. Univariable analysis was performed to study the relation between each independent variable and the dependent variable (doctor shopping). Multivariable analysis was then conducted to study the

association between each factor and doctor shopping, adjusting for confounders. Hazard ratios and their 95% confidence intervals were reported. The level of statistical significance was fixed at 0.05.

Association between opioid doctor shopping and opioid overdoses

To assess the association between opioid doctor shopping and opioid overdoses, Marginal Structural Cox Models (Cox-MSM) were applied. Considering that emergency visit data were only available since 2012, we included only people with an index date beginning in 2013 to allow one year to screen for previous opioid overdose. People with past year opioid overdoses were excluded because it was a strong predictor of occurrence of new episodes of overdoses. The follow-up was split into 4 time points of 3 months each. Doctor shopping, overdose, co-prescriptions and comorbidities were recorded in each time interval. The ending period time was the time point when the first episode of overdose occurred.

At each time point, logistic regression was used to estimate the probability of developing doctor shopping based on previous values of the covariates (co-prescriptions, comorbidities, socio-demographics), including potential time-varying confounders. The inverse of these probabilities was generated to obtain the inverse-probability-of-treatment weights (IPTW). At each time point, logistic regression was also used to estimate the probability of developing opioid doctor shopping considering a previous episode of doctor shopping. This probability was used to multiply the IPTW generated previously to obtain stabilized weights by reducing their variability. Considering all participants completed a 12-month follow-up, and none was lost in follow-up (no censoring), the censoring weights were not estimated. Thus, only the stabilized IPTW generated previously were used to adjust the final Cox-MSM modelling the effect of doctor shopping on the occurrence of opioid overdoses. Hazard ratios and their 95% confidence intervals were reported. The level of statistical significance was fixed at 0.05. All analyses were carried out with Stata 15.1 (StataCorp LLC) for Windows.

RESULTS

Participants' inclusion
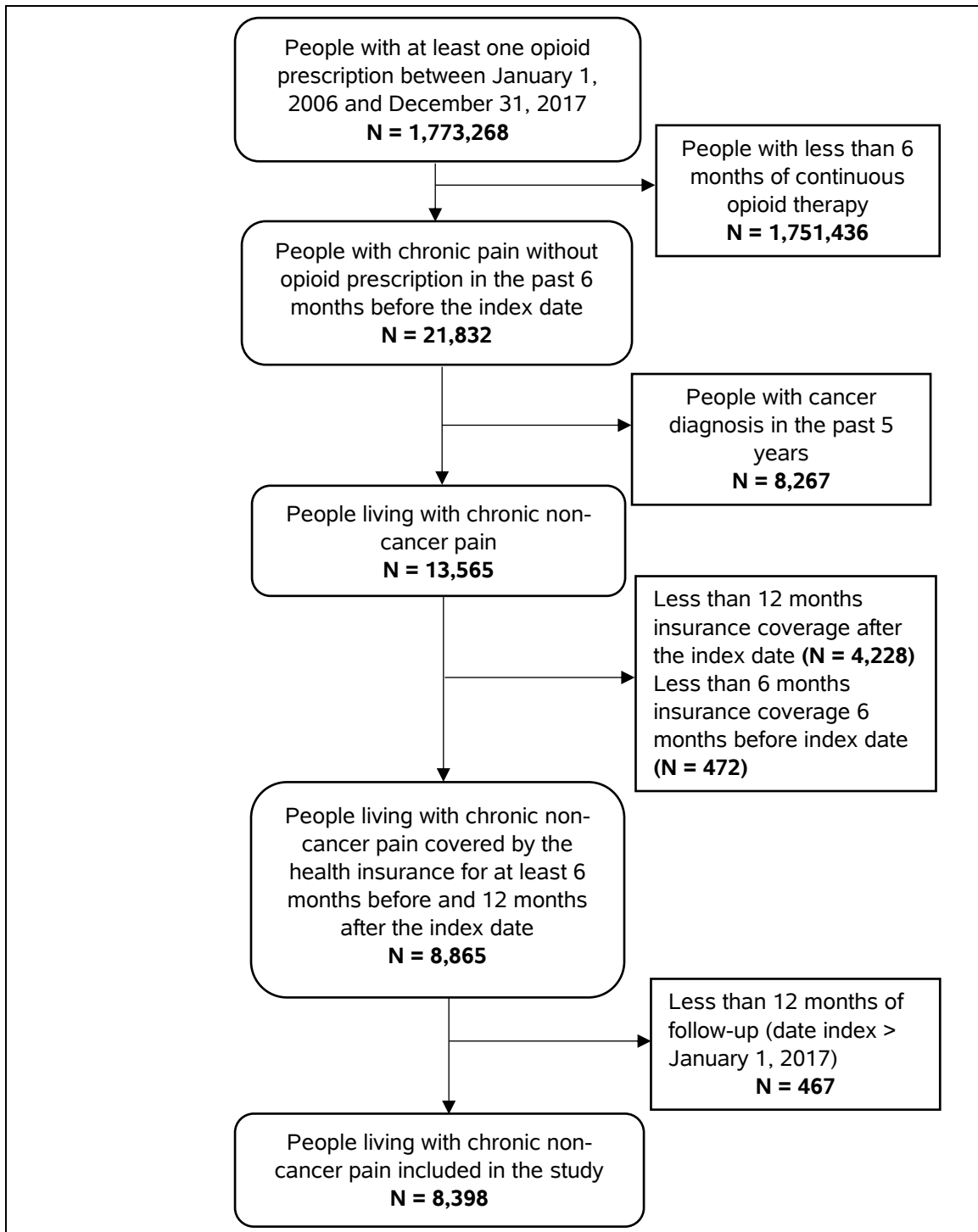
Figure 14. Flow chart of participants' inclusion

Participants' characteristics

A total of 8,398 persons were eligible between 2006 and 2017 **(Figure 14).** Their median age was 68 years ($Q_1 = 54$; $Q_3 = 82$) and 37.1% were male. The percentage of people presenting a diagnosis of anxiety disorder was 13.4% while 11.6% had a diagnosis of depression and 7.1% a diagnosis of substance use disorder. More than thirty percent of the included participants had used benzodiazepine anxiolytics (31.1%) and antidepressants (38.7%) in the past 3 months. **(Table VII)**

One-year incidence of opioid doctor shopping

Among the 8,398 participants included, 609 (7.2%) presented at least one episode of opioid doctor shopping during the 12-month follow-up after the index date. The median time elapsed between the first opioid dispensation (index date) and the first episode of doctor shopping was 88 days ($Q_1 = 39$; $Q_3 = 166$). The one-year cumulative incidence of doctor shopping was 7.8% (95% CI: 7.2 – 8.5).

Among opioid doctor shoppers, only one episode was recorded for 337 of them (55.3%), 2 episodes for 115 (18.9%), 3 episodes for 58 (9.5%), 4 episodes for 44 (7.2%), 5 episodes for 20 (3.3%) whereas 35 (5.7%) participants presented 6 episodes or more. The maximum number of episodes was 24 and was exhibited by only one person.

Table V compares participants who exhibited at least one episode of opioid doctor shopping behaviours and those who did not. The former group was slightly but significantly younger on the average and included a greater proportion of males. People who exhibited doctor shopping were also more likely to have a history of substance use disorders and anxiety disorders.

Tableau VII. Characteristics of participants included in the analysis identifying risk factors of opioid doctor shopping.

Variable	All	Doctor shopping		P-value
		No	Yes	
	n (%)	n (%)	n (%)	-
N	8 398 (100)	7 789 (92.8)	609 (7.2)	
Socio-demographics				
Age				
Median (Q1 – Q3)	68 (54 – 82)	69 (55 – 82)	60 (47 – 75)	<0.001
18 ≤ age < 45 years	919 (10.9)	792 (10.2)	127 (20.9)	<0.001
45 ≤ age < 65 years	2 687 (32.0)	2 473 (31.7)	214 (35.1)	
Age ≥ 65 years	4 792 (57.1)	4 524 (58.1)	268 (44.0)	
Males	3 117 (37.1)	2 836 (36.4)	281 (46.1)	<0.001
Comorbidities in the past year				
Substance use disorder	595 (7.1)	527 (6.8)	68 (11.2)	<0.001
Depression disorder	975 (11.6)	899 (11.5)	76 (12.5)	0.487
Anxiety disorder	1 126 (13.4)	1 024 (13.2)	102 (16.8)	0.012
Co-prescription drugs in the past 3 months				
Benzodiazepine anxiolytics	2 613 (31.1)	2 464 (31.6)	149 (24.5)	<0.001
Benzodiazepine hypnotics	609 (7.3)	571 (7.3)	38 (6.2)	0.317
Antidepressants	3 252 (38.7)	3 058 (39.3)	194 (31.9)	<0.001
Antipsychotics	1 411 (16.8)	1 330 (17.1)	81 (13.3)	0.016
Mood stabilizers	68 (0.8)	60 (0.8)	8 (1.3)	0.150
Antiepileptics	2 811 (33.5)	2 632 (33.8)	179 (29.4)	0.027
Central nervous system stimulants	63 (0.8)	59 (0.8)	4 (0.7)	0.515
Muscle relaxants	639 (7.6)	582 (7.5)	57 (9.4)	0.091

Risk factors of opioid doctor shopping

Results of the multivariable analysis revealed that opioid doctor shopping was significantly associated with younger age (HR = 2.21, 95% CI: 1.76 – 2.78), p<0.001 for 18 ≤ age < 45 years and HR = 1.33, 95% CI: 1.10 – 1.61 for 45 ≤ age < 65 years vs. ≥ 65 years and male sex (HR = 1.20, 95% CI: 1.01 – 1.42). Participants with a history of substance use disorder or anxiety disorder were also at higher risk to exhibit doctor shopping with HR = 1.32, 95% CI: 1.01 – 1.73 and HR = 1.42, 95% CI: 1.14 – 1.78, respectively. The use of mood stabilizers was also associated with doctor shopping (HR = 2.08, 95% CI: 1.02 – 4.23). In contrast, use of benzodiazepine anxiolytics (HR =

0.81, 95% CI: 0.67 – 0.98), antidepressants (HR = 0.76, 95% CI: 0.63 – 0.92) and antipsychotics in the past 3 months (HR = 0.71, 95% CI: 0.55 – 0.92) were negatively associated with the occurrence of opioid doctor shopping behaviours. **(Table VIII)**

Tableau VIII. Cox proportional hazards univariable and multivariable analyses identifying risk factors associated with opioid doctor shopping.

Factors	Cox proportional hazards univariable analysis		Cox proportional hazards multivariable analysis	
	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value
Socio-demographics				
Age				
≥ 65 years	Ref.		Ref.	
45 ≤ age < 65 years	1.44 (1.20 – 1.72)	<0.001	1.33 (1.10 – 1.61)	0.004
18 ≤ age < 45 years	2.57 (2.08 – 3.18)	<0.001	2.21 (1.76 – 2.78)	<0.001
Sex				
Female	Ref.		Ref.	
Male	1.47 (1.26 – 1.73)	<0.001	1.20 (1.01 – 1.42)	0.034
Comorbidities in the past year				
Substance use disorder				
No	Ref.		Ref.	
Yes	1.67 (1.30 – 2.15)	<0.001	1.32 (1.01 – 1.73)	0.040
Depression disorder				
No	Ref.			
Yes	1.09 (0.86 – 1.38)	0.488	1.03 (0.79 – 1.33)	0.848
Anxiety disorder				
No	Ref.		Ref.	
Yes	1.31 (1.06 – 1.62)	0.012	1.42 (1.14 – 1.78)	0.002
Co-prescription drugs used in the past 3 months				
Benzodiazepine anxiolytics				
No	Ref.		Ref.	
Yes	0.70 (0.58 – 0.84)	<0.001	0.81 (0.67 – 0.98)	0.029
Benzodiazepine hypnotics				
No	Ref.		Ref.	
Yes	0.84 (0.61 – 1.17)	<0.299	0.90 (0.65 – 1.26	0.553
Antidepressants				
No	Ref.		Ref.	
Yes	0.72 (0.61 – 0.86)	<0.001	0.76 (0.63– 0.92)	0.005
Antipsychotics				
No	Ref.		Ref.	
Yes	0.74 (0.59 – 0.94)	0.013	0.71 (0.55– 0.92)	0.008
Mood stabilizers				
No	Ref.		Ref.	
Yes	1.67 (0.83 – 3.35)	0.151	2.08 (1.02 – 4.23)	0.044
Antiepileptics				

Factors	Cox proportional hazards univariable analysis		Cox proportional hazards multivariable analysis	
	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value
No	Ref.		Ref.	
Yes	0.81 (0.68 – 0.96)	0.018	0.86 (0.71 – 1.03)	0.097
Central nervous system stimulants				
No	Ref.		Ref.	
Yes	0.88 (0.33 – 2.35)	0.795	0.75 (0.28 – 2.01)	0564
Muscle relaxants				
No	Ref.		Ref.	
Yes	1.26 (0.96 – 1.65)	0.100	1.16 (0.87 – 1.53)	0.312

HR (95% CI): Hazard Ratio (95% Confidence Interval)

Association between opioid doctor shopping and opioid overdoses

Among the 8,398 participants included, 4,945 were excluded from this sub-analysis because the index date was anterior to 2013. In addition, 16 persons were excluded because of history of opioid overdoses in the past 12 months. Thus, 3,437 persons were included in this sub-analysis and among them, 25 (0,73%) experienced opioid overdoses. The characteristics of persons included in this sub-analysis are presented in **Table IX**.

Tableau IX. Characteristics of participants included in the analysis estimating the association between opioid doctor shopping and the occurrence of opioid overdoses.

Variable	All	Opioid overdose		P-value
		No	Yes	
	n (%)	n (%)	n (%)	-
N	3 437	3 412 (99.3)	25 (0.7)	
Opioid doctor shopping	243 (7.1)	239 (7.0)	4 (16.0)	
Socio-demographics				
Age				
18 ≤ age < 45 years	345 (10.0)	338 (9.9)	7 (28.0)	<0.001
45 ≤ age < 65 years	1 082 (31.5)	1 069 (31.3)	13 (52.0)	
age ≥ 65 years	2 010 (58.5)	2 005 (58.8)	5 (20.0)	
Male	1 324 (38.5)	1 313 (38.5)	11 (44.0)	0.572
Comorbidities in the past year				
Substance use disorder	238 (6.9)	233 (6.8)	5 (20.0)	0.010
Depression disorder	378 (11.0)	370 (10.8)	8 (32.0)	0.001
Anxiety disorder	445 (13.0)	438 (12.8)	7 (28.0)	0.024
Co-prescription drugs used in the past 3 months				
Benzodiazepine anxiolytics	1 004 (29.2)	995 (29.2)	9 (36.0)	0.454
Benzodiazepine hypnotics	196 (5.7)	194 (5.7)	2 (8.0)	0.651
Antidepressants	1 370 (39.9)	1 357 (39.8)	13 (52.0)	0.213
Antipsychotics	657 (19.1)	649 (19.0)	8 (32.0)	0.100
Mood stabilizers	24 (0.7)	23 (0.7)	1 (4.0)	0.161
Antiepileptics	1 249 (36.3)	1 239 (36.3)	10 (40.0)	0.703
Central nervous system stimulants	29 (0.8)	28 (0.8)	1 (4.0)	0.192
Muscle relaxants	279 (8.1)	273 (8.0)	6 (24.0)	0.004

In the Cox-MSM without adjustment, doctor shopping was linked to the occurrence of opioid overdose with HR = 8.48, 95% CI: 2.47 – 29.13, p = 0.001. In the final model using stabilized IPTW for adjustment, doctor shopping remained significantly linked to opioid overdoses with HR = 5.17, 95% CI: 1.47 – 18.14, p = 0.010).

DISCUSSION

This study is the first of its kind to assess opioid doctor shopping among people living with CNCP in Quebec, Canada. The study highlights that only a minority of people living with CNCP engages in doctor shopping, identifies the associated factors of this behaviour, and establishes a link between opioid doctor shopping and the occurrence of opioid overdoses.

Doctor shopping refers to many behaviours and can be practised for different reasons other than non-medical use such as for convenience, prescriber and drug unavailability, or price (10,23). However, the conservative definition used in the present study encompassed prescription overlapping with multiple prescribers and pharmacies and thereby looked at intentional behaviours to get large quantities of opioids for nonmedical use. Documenting the incidence of opioid doctor shopping is useful for clinicians to better monitor persons at high risk of problematic opioid use and informative for healthcare decision makers to implement appropriate measures regarding the extent of this behaviour and its consequences.

In this study, the one-year incidence of opioid doctor shopping was lower than 8% but more than half of the shoppers (55.5%) exhibited only one episode. This incidence rate is higher than the ones reported in Cepeda et al.'s studies conducted in the US before the worsening of opioid crisis (0.18% to 0.30%) (21,22). This surprising result, given that the US is the country most affected by the opioid crisis, could be due to methodological differences. Indeed, Cepeda et al. (21,22) included all persons who had at least one opioid prescription, which has the effect of increasing the denominator and thereby decreasing the incidence rate. Two previous studies carried out in France and using the same methodology as the one we used--i.e., same definition of doctor shopping and CNCP – also reported lower incidence rates of opioid doctor shopping of 1 to 4% (19,20) compared to the one observed in the present study. This could be the differences in opioid prescribing practices. Indeed, weak opioids were the most prescribed opioids in France while in Quebec, strong opioids that have a higher potential for non-medical use were the most prescribed (24). However, these incidence rates are not alarming and suggest that only a minority of people living with CNCP engage in opioid doctor shopping behaviours. Such findings conflict with the prejudice and stigma towards people living with CNCP, who are sometimes seen as people dependent to their medications or as drug-seekers (25,26). Nevertheless, best practices must be promoted to prevent

opioid doctor shopping and improve opioid prescribing by screening for risk factors of developing this type of behaviour before and during prescribing opioids.

Several risk factors associated with opioid doctor shopping were identified in the present study. Younger people and men were at higher risk to engage in this type of behaviour, a finding which is consistent with previous studies (9,27–29). Data on the opioid crisis in Canada revealed that among opioid-related deaths, 67% occurred in people under 50 years of age and 75% involved men (4). The association between young age and opioid use disorders is also well documented (28,30). Two studies have shown that the most common motives for the nonmedical use of opioids among young people were to get high and to experiment (31,32). Factors such as stress and anxiety often present in young people may also conduct to nonmedical use of opioids in order to cope with these states (33,34). The sex difference in opioid use disorders would be the result of biological and socio-cultural differences (35–37). For example, Fattore et al. have argued that the sense of responsibility and fear of addiction stigma could protect women from developing opioid use disorders and behaviours such as doctor shopping (37). In contrast, men would be more susceptible to develop problematic opioid use due to impulsivity, peer pressure and the need of belonging to a group (37,38).

Results of our study showed that history of substance use disorder was associated with a higher risk of opioid doctor shopping. This is consistent with the fact that past substance use disorder is known to be a strong predictor of opioid use disorder (39). We also found that history of anxiety disorder was a significant predictor of opioid doctor shopping. Some studies also found a significant association between past anxiety disorder and problematic substance use (40–42).

Among other risk factors of opioid doctor shopping, we found that past use of psychotropic drugs such as antidepressants, antipsychotics and benzodiazepine anxiolytics was associated with a lower incidence of such a type of behaviour. This striking finding could suggest that access to benzodiazepines, antipsychotics and antidepressants allow people to manage well health conditions that normally increase the risk of problematic opioid use. Indeed, among reasons which have been shown to lead to opioid use disorders, self-medication of undertreated pain, depression, anxiety, or sleep problems were commonly cited (30,32,43). However, further studies are needed to better understand this type of association and to assess whether the risk of developing problematic opioid use is associated with underlying mental disorders and/or psychotropic medication. Despite the

evidence that some factors were associated with risk of developing opioid doctor shopping, it remains that opioids are essential to relieve CNCP in some persons and concerns about the development of opioid use disorder should not prevent proper pain management. Effective communication between physicians and patients along with frequent re-evaluations of the benefit/risk ratio of opioid therapy can help improve the adequacy of long-term opioid therapy and reduce the incidence of doctor shopping.

Another important finding of the present study is that opioid doctor shopping increased the risk of opioid overdoses. People who exhibited doctor shopping were 5 times more likely to experience opioid overdoses although confidence intervals were large due to the low number of overdoses in our sample. Some previous studies also reported that visiting multiple prescribers and pharmacies to obtain opioids predicted opioid overdoses and deaths (13–15). These findings help understanding consequences of opioid doctor shopping and suggests doctor shoppers use drugs for themselves, thus increasing the risk of opioid-related overdoses. The implementation of effective opioid prescription monitoring program could help reduce doctor shopping and the associated overdoses in people who access opioids through medical providers (44). However, the implementation of prescription monitoring program to reduce access to prescription opioids for nonmedical use could lead to an increase in use of illicitly manufactured fentanyl or heroin (44–46). Thus, measures beyond access limitations to opioids such as better pain and addiction management are needed to effectively deal with the opioid crisis. Better access to multidisciplinary pain management and to non-pharmacological pain modalities may improve pain management whereas better access to mental health services and to opioid agonists may improve addiction management.

Study Limitations and Strengths

This study presents some limitations. As mentioned earlier, our sample did not include persons who had a private medication insurance plan. Some studies in Quebec (47) and elsewhere in North America (48–50) suggest that people benefitting from by public medication insurance plan would have a lower socioeconomic status than those covered by a private plan. If this is the case, it may limit the generalizability of our findings but not the internal validity (capacity to detect valid associations). It is also important to consider that the rate of opioid doctor shopping could be different from one country to another depending on the restrictions on changing doctors, the

presence of a prescription monitoring system or differences in medication accessibility and medication drug use patterns. In addition, confounding biases may have influenced the identification of risk factors. Indeed, it was not possible to include in our analysis factors such as pain characteristics (e.g., intensity, duration, etc.) because such data were not available in the RAMQ databases. Further research is also needed to confirm the association we observed between opioid doctor shopping and opioid overdoses considering the small sample size of people who exhibited doctor shopping.

Despite its limitations, the present study provides useful information on opioid doctor shopping and its correlates. Several relevant factors were identified allowing better screening of persons at high risk to develop such a type of behaviour. Furthermore, this study established a link between opioid doctor shopping and the occurrence of opioid overdoses, highlighting the serious risk that can be associated with this practice.

CONCLUSIONS

Opioid doctor shopping appears to be a marginal phenomenon among people with CNCP, but people who exhibited doctor shopping would be at higher risk of opioid overdoses. Younger age, male sex, history of anxiety and substance use disorders were associated with higher risk of doctor shopping behaviours. The implementation of prescription monitoring systems may help reduce this phenomenon and prevent opioid overdoses. Furthermore, better access to multidisciplinary pain treatment and non-pharmacological pain modalities may help reduce and optimize opioid use which subsequently could lead to a decrease in rates of opioid use disorders and overdoses.

131

CONTRIBUTIONS

Manon Choinière, M Gabrielle Pagé and Anaïs Lacasse designed the study and secured funding. Éric Tremblay participated in the protocol for data extraction and revised the manuscript. Jean-Luc Kaboré performed all the statistical analyses and wrote the draft of the manuscript. Mike Benigeri, and Denis A. Roy supervised the work at the INESSS and revised the manuscript. Manon Choinière, M Gabrielle Pagé, Anaïs Lacasse and Lise Dassieu critically revised the manuscript. All authors have approved the final content of the manuscript and agreed with its submission to PAIN®.

REFERENCES

1. Lisa B, Jessica H. Evidence synthesis - The opioid crisis in Canada: a national perspective. Health Promot Chronic Dis Prev Can. juin 2018;38(6):224-33.

2. Scholl L. Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths — United States, 2013–2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2019 [cité 21 sept 2020];67. Disponible sur: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm675152e1.htm

3. Prescription Opioid Overdose Death Maps | Drug Overdose | CDC Injury Center [Internet]. 2021 [cité 19 avr 2021]. Disponible sur: https://www.cdc.gov/drugoverdose/data/prescribing/overdose-death-maps.html

4. Special Advisory Committee on the Epidemic of Opioid Overdoses. Opioids and Stimulant-related Harms in Canada. Ottawa: Public Health Agency of Canada; March 2021. https://health-infobase.canada.ca/substance-related-harms/opioids-stimulants.

5. Centers for Disease Control and Prevention. 2019 Annual Surveillance Report of Drug-Related Risks and Outcomes — United States Surveillance Special Report. Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health and Human Services. Published November 1, 2019. Accessed [April 20, 2021] from https://www. cdc.gov/drugoverdose/pdf/ pubs/2019-cdc-drug-surveillancereport.pdf. :128.

6. Kolodny A, Courtwright DT, Hwang CS, Kreiner P, Eadie JL, Clark TW, et al. The Prescription Opioid and Heroin Crisis: A Public Health Approach to an Epidemic of Addiction. Annual Review of Public Health. 2015;36(1):559-74.

7. Jones MR, Viswanath O, Peck J, Kaye AD, Gill JS, Simopoulos TT. A Brief History of the Opioid Epidemic and Strategies for Pain Medicine. Pain Ther. juin 2018;7(1):13-21.

8. Health Canada. Opioids and the opioid crisis – Get the facts [Internet]. 2018 [cité 27 avr 2021]. Disponible sur: https://www.canada.ca/en/health-canada/services/substance-use/problematic-prescription-drug-use/opioids/get-the-facts.html#a5

9.   Biernikiewicz M, Taieb V, Toumi M. Characteristics of doctor-shoppers: a systematic literature review. Journal of Market Access & Health Policy [Internet]. 2019 [cité 21 sept 2020];7(1). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6442108/

10. Sansone RA, Sansone LA. Doctor shopping: a phenomenon of many themes. Innov Clin Neurosci. nov 2012;9(11-12):42-6.

11. Cepeda MS, Fife D, Kihm MA, Mastrogiovanni G, Yuan Y. Comparison of the risks of shopping behavior and opioid abuse between tapentadol and oxycodone and association of shopping behavior and opioid abuse. Clin J Pain. déc 2014;30(12):1051-6.

12. Esposito DB, Cepeda MS, Lyons JG, Yin R, Lanes S, Group O behalf of TM of the OP-MCOSW. Medical record-based ascertainment of behaviors suggestive of opioid misuse, diversion, abuse, and/or addiction among individuals showing evidence of doctor/pharmacy shopping. Journal of Pain Research. 2019;12:2291.

13. Hall AJ, Logan JE, Toblin RL, Kaplan JA, Kraner JC, Bixler D, et al. Patterns of abuse among unintentional pharmaceutical overdose fatalities. JAMA. 10 déc 2008;300(22):2613-20.

14. Peirce GL, Smith MJ, Abate MA, Halverson J. Doctor and pharmacy shopping for controlled substances. Med Care. juin 2012;50(6):494-500.

15. 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. mai 2014;174(5):796-801.

16. Merskey H, éditeur. Classification of chronic pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Pain. 1986;Suppl 3:226-226.

17. Treede R-D, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. Pain. juin 2015;156(6):1003-7.

18. Lacasse A, Ware MA, Dorais M, Lanctôt H, Choinière M. Is the Quebec provincial administrative database a valid source for research on chronic non-cancer pain? Pharmacoepidemiol Drug Saf. sept 2015;24(9):980-90.

19. Chenaf C, Kabore J-L, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Roche L, et al. Incidence of tramadol shopping behavior in a retrospective cohort of chronic non-cancer pain patients in France. Pharmacoepidemiol Drug Saf. sept 2016;25(9):1088-98.

20. Chenaf C, Kabore J-L, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Roche L, et al. Codeine Shopping Behavior in a Retrospective Cohort of Chronic Noncancer Pain Patients: Incidence and Risk Factors. J Pain. déc 2016;17(12):1291-301.

21. Cepeda MS, Fife D, Chow W, Mastrogiovanni G, Henderson SC. Opioid shopping behavior: how often, how soon, which drugs, and what payment method. J Clin Pharmacol. janv 2013;53(1):112-7.

22. Cepeda MS, Fife D, Chow W, Mastrogiovanni G, Henderson SC. Assessing opioid shopping behaviour: a large cohort study from a medication dispensing database in the US. Drug Saf. 1 avr 2012;35(4):325-34.

23. Stephenson JJ, Cepeda MS, Zhang J, Dinh J, Hall K, Esposito DB, et al. The Association Between Doctor and Pharmacy Shopping and Self-Reported Misuse and Abuse of Prescription Opioids: A Survey Study. J Pain Res. 3 avr 2020;13:689-701.

24. Chenaf C, Kaboré J-L, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Zenut M, et al. Prescription opioid analgesic use in France: Trends and impact on morbidity-mortality. Eur J Pain. janv 2019;23(1):124-34.

25. Dassieu L, Heino A, Develay É, Kaboré J-L, Pagé MG, Moor G, et al. "They think you're trying to get the drug": Qualitative investigation of chronic pain patients' health care experiences during the opioid overdose epidemic in Canada. Canadian Journal of Pain. 1 janv 2021;5(1):66-80.

26. Lacasse A, Choinière M, Connelly J-A. Knowledge, beliefs, and attitudes of the Quebec population toward chronic pain: Where are we now? Canadian Journal of Pain. 1 janv 2017;1(1):151-60.

27. Cochran BN, Flentje A, Heck NC, Van Den Bos J, Perlman D, Torres J, et al. Factors predicting development of opioid use disorders among individuals who receive an initial opioid prescription: mathematical modeling using a database of commercially-insured individuals. Drug Alcohol Depend. 1 mai 2014;138:202-8.

28. Cragg A, Hau JP, Woo SA, Kitchen SA, Liu C, Doyle-Waters MM, et al. Risk Factors for Misuse of Prescribed Opioids: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Emerg Med. nov 2019;74(5):634-46.

29. Hudgins JD, Porter JJ, Monuteaux MC, Bourgeois FT. Prescription opioid use and misuse among adolescents and young adults in the United States: A national survey study. PLOS Medicine. 5 nov 2019;16(11):e1002922.

30. Webster LR. Risk Factors for Opioid-Use Disorder and Overdose. Anesth Analg. nov 2017;125(5):1741-8.

31. McCabe SE, West BT, Boyd CJ. Motives for Medical Misuse of Prescription Opioids Among Adolescents. The Journal of Pain. oct 2013;14(10):1208-16.

32. Lord S, Brevard J, Budman S. Connecting to young adults: an online social network survey of beliefs and attitudes associated with prescription opioid misuse among college students. Subst Use Misuse. 2011;46(1):66-76.

33. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. Dialogues Clin Neurosci. sept 2015;17(3):327-35.

34. Kessler RC, Petukhova M, Sampson NA, Zaslavsky AM, Wittchen H-U. Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. Int J Methods Psychiatr Res. sept 2012;21(3):169-84.

35. Becker JB, McClellan ML, Reed BG. Sex differences, gender and addiction. J Neurosci Res. 2 janv 2017;95(1-2):136-47.

36. Becker JB, McClellan M, Reed BG. Sociocultural context for sex differences in addiction. Addict Biol. sept 2016;21(5):1052-9.

37. Fattore L, Melis M, Fadda P, Fratta W. Sex differences in addictive disorders. Front Neuroendocrinol. août 2014;35(3):272-84.

38. Peters L, Soyka M. Interrelationship of Opioid Dependence, Impaired Impulse Control, and Depressive Symptoms: An Open-Label Cross-Sectional Study of Patients in Maintenance Therapy. Neuropsychobiology. 2019;77(2):73-82.

39. Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, Buckley DN, Wang L, Couban RJ, et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. CMAJ. 5 août 2017;189(18):E659-66.

40. Fridell M, Bäckström M, Hesse M, Krantz P, Perrin S, Nyhlén A. Prediction of psychiatric comorbidity on premature death in a cohort of patients with substance use disorders: a 42-year follow-up. BMC Psychiatry. 15 mai 2019;19(1):150.

41. Lai HMX, Cleary M, Sitharthan T, Hunt GE. Prevalence of comorbid substance use, anxiety and mood disorders in epidemiological surveys, 1990-2014: A systematic review and meta-analysis. Drug Alcohol Depend. 1 sept 2015;154:1-13.

42. Rogers AH, Kauffman BY, Bakhshaie J, McHugh RK, Ditre JW, Zvolensky MJ. Anxiety sensitivity and opioid misuse among opioid-using adults with chronic pain. Am J Drug Alcohol Abuse. 2019;45(5):470-8.

43. Savage SR. What to do when pain and addiction coexist. J Fam Pract. juin 2013;62(6 Suppl):S10-16.

44. Castillo-Carniglia A, Ponicki WR, Gaidus A, Gruenewald PJ, Marshall BDL, Fink DS, et al. Prescription Drug Monitoring Programs and Opioid Overdoses: Exploring Sources of Heterogeneity. Epidemiology. mars 2019;30(2):212-20.

45. Brown R, Riley MR, Ulrich L, Kraly EP, Jenkins P, Krupa NL, et al. Impact of New York prescription drug monitoring program, I-STOP, on statewide overdose morbidity. Drug Alcohol Depend. 1 sept 2017;178:348-54.

46. Delcher C, Wang Y, Wagenaar AC, Goldberger BA, Cook RL, Maldonado-Molina MM. Prescription and Illicit Opioid Deaths and the Prescription Drug Monitoring Program in Florida. Am J Public Health. juin 2016;106(6):e10-1.

47. Bérard A, Lacasse A. Validity of perinatal pharmacoepidemiologic studies using data from the RAMQ administrative database. Can J Clin Pharmacol. 2009;16(2):e360-369.

48. Fronstin P. Sources of health insurance and characteristics of the uninsured: analysis of the March 2007 Current Population Survey. EBRI Issue Brief. oct 2007;(310):1-33.

49. Lesser IM, Leuchter AF, Trivedi MH, Davis LL, Wisniewski SR, Balasubramani GK, et al. Characteristics of insured and noninsured outpatients with depression in STAR(*)D. Psychiatr Serv. août 2005;56(8):995-1004.

50. Wells KB, Sherbourne CD, Sturm R, Young AS, Burnam MA. Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Care for Uninsured and Insured Adults. Health Serv Res. août 2002;37(4):1055-66.

3.3. Article 3: Opioid doctor shopping: A rare phenomenon among patients with chronic non-cancer pain followed in tertiary care settings

Article publié

Opioid doctor shopping: A rare phenomenon among patients with chronic non-cancer pain followed in tertiary care settings

Jean-Luc Kaboré, PharmD, MSc[1,2], Manon Choinière, PhD[2,3], Lise Dassieu, PhD[2], Anaïs Lacasse, PhD[4], M Gabrielle Pagé, PhD[2,3,5]

[1] Department of Pharmacology and Physiology, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal (Quebec), Canada.

[2] Research Centre of the Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Montreal (Quebec), Canada.

[3] Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal (Quebec), Canada.

[4] Department of Health Sciences, Université du Québec en Abitibi-Témiscamingue (UQAT), Rouyn-Noranda, Quebec, Canada.

[5] Department of Psychology, Faculty of Arts and Science, Université de Montréal, Montreal (Quebec), Canada.

Corresponding author

M Gabrielle Pagé, PhD

Research Centre of the Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Saint Antoine Building, Room S01-122

850 Saint Denis Street

Montreal, Quebec, Canada, H2X 0A9

Phone: +1 514-890-8000 ext. 31601

Fax: +1 514-412-7027

Email: gabrielle.page@umontreal.ca

ABSTRACT

Background: Opioid doctor shopping has not yet been investigated in patients followed in tertiary care settings. This study aimed at assessing the prevalence of opioid doctor shopping among patients with chronic non-cancer pain (CNCP) (i.e., pain lasting ≥ 3 months) attending multidisciplinary pain clinics in Quebec, Canada.

Methods: This was a retrospective cohort study of patients with CNCP enrolled in the Quebec Pain Registry (QPR) between 2008 and 2014. QPR data were linked to the Quebec health insurance databases. The index date was the date of the first visit at the pain clinic. Prevalence of doctor shopping was assessed within the 12 months following the index date. Doctor shopping was defined as at least 1 day of overlapping opioid prescriptions from ≥ 2 prescribers and filled in ≥ 3 pharmacies.

Results: A total of 2 191 patients with CNCP with at least one opioid dispensation within the 12 months following the index date were included. The mean age was 58.6±14.9 years and 41.3% were men. The median pain duration was 4 years, and 13.3% of patients were diagnosed with neuropathic pain. Regarding past year comorbidities, 15.0% presented anxiety, 16.8% depression and 6.4% substance use disorder. Among the included patients, 15 (0.7%) presented at least one episode of doctor shopping. Among these doctor-shoppers, 9 (60.0%) exhibited only 1 episode.

Conclusion: Opioid doctor shopping is a rare phenomenon among patients with CNCP treated in tertiary care settings. Opioids should remain a drug option for patients without substance use disorder, and who have persistent pain despite optimized nonopioid therapy.

Keywords: Opioids; Doctor Shopping; Chronic Non-Cancer Pain; Quebec Pain Registry.

INTRODUCTION

The recent and ongoing opioid crisis in the United States (US) and Canada has led to increased opioid-related overdoses and has been declared a public health emergency (1). In the US, 47 600 drug overdose deaths involving an opioid occurred in 2018 alone (2). In Canada, 16 364 opioid-related deaths occurred between January 2016 and March 2020 (3). Most of these overdoses were driven primarily by illicitly manufactured fentanyl but prescription opioids were also responsible for some of these deaths (2,4). In the US, prescription opioids were reported in 32% of opioid-related deaths (2) while in Canada, 17% of opioid-related deaths involved only prescription opioids and 9% both prescription and illicit opioids (3). Public health measures such as prescription guidelines and prescription monitoring programs were implemented to reduce inappropriate opioid use (5,6).

Doctor shopping can be defined as the behaviour of visiting different prescribers and/or pharmacies for several prescriptions is a way to obtain larger amounts of opioids than prescribed. It suggests opioid use problems (7–9). However, doctor shopping has not yet been investigated in patients with chronic non-cancer pain (CNCP) followed in tertiary care settings. Thus, the aim of this study was to assess the prevalence of opioid doctor shopping behaviours among patients with CNCP attending multidisciplinary pain treatment clinics.

METHODS

Study design

This was a retrospective cohort study of patients with CNCP attending one of five multidisciplinary pain treatment clinics in Quebec, Canada, between 2008 and 2014.

Data sources

Data were extracted from the Quebec Pain Registry (QPR) and linked to the *Régie de l'assurance maladie du Québec* (RAMQ) databases. Ethical approval for this study was obtained from the Research Ethics Board (REB) of the Centre hospitalier de l'Université de Montréal and from the Commission d'accès à l'information (CAI) of Quebec. The QPR is a registry of patients admitted to one of five multidisciplinary pain treatment clinics in the province of Quebec (10). Chronic pain was defined as pain lasting for at least 3 months. Patients aged 18 years and older, fluent in French and/or English, who were enrolled in the QPR between 2008 and 2014, and who consented that their QPR data be used for research purposes (92%) were eligible for participation in the present study. QPR data included sociodemographic information and pain characteristics at the initial visit. The RAMQ databases contain information from reimbursed services dispensed to patients covered by the Quebec health insurance plan. The Quebec health insurance covered all Quebec residents for medical, hospital and emergency services and covers approximately 46% of Quebec residents for prescription drugs. The population who benefit from prescription drugs plan comprised persons aged 65 years and older, recipients of social assistance as well as the workers who were not covered by a private drug insurance plan. Drug dispensation for persons insured under a private plan are therefore not available in the RAMQ databases. Thus, only persons covered by the Quebec Public Drug Insurance plan were included in this study. RAMQ data comprised information on dispensed drugs, comorbidities (medical diagnoses using ICD-9 and ICD-10 codes), emergency visits, and hospitalizations. QPR data were linked to RAMQ databases using the patient's last name, first name, sex, date of birth, and unique Quebec health insurance number. All data were de-identified at the times of the analyses.

Participants

QPR patients with a diagnosis of chronic non-cancer pain and at least one opioid dispensation within the 12 months following their first visit at the pain clinic were selected. Diagnosis of pain was established by the pain physician at the multidisciplinary pain clinic. Opioids included codeine, dextropropoxyphene, fentanyl, hydromorphone, meperidine, morphine, oxycodone, tapentadol, tramadol, butorphanol, and pentazocine.

Outcomes

The outcome was the presence of opioid doctor shopping behaviours within the 12 months following the index date. Doctor shopping was defined as at least 1 day of overlapping prescriptions from ≥ 2 prescribers and filled in ≥ 3 pharmacies (9,11). This definition of doctor shopping has been used in several studies (9,11–13) and has been shown to be associated with a clinical diagnosis of opioid use disorder (9).

Statistical analysis

Descriptive statistical analysis was performed to estimate the prevalence of doctor shopping. Categorical variables are presented as frequency and percentage and quantitative variables as mean ± standard deviation or median and interquartile range. Statistical analyses were performed using Stata/SE 16.1 for Windows (StataCorp LLC, College Station, TX, USA).

RESULTS

A total of 7 983 patients from the QPR had their data matched to the RAMQ databases. Among these patients, 4 047 (50.7%) were covered by the Quebec drug insurance plan, from 6-month before to 12-month period following their first visit at the pain clinic. Comparison between patients covered by the Quebec drug insurance plan and those not, revealed no difference for sex but showed difference for age (Mean age of 58.5 ±14.5 years for patients covered by drug insurance plan versus 48.0 ±11.7 years for those not covered), p<0.001.

Among the 4 047 patients covered by the Quebec drug insurance plan, a total of 2 191 CNCP patients with at least one opioid dispensation within the 12 months following the first visit at the pain clinic were included in the present study. **(Figure 15)** The mean age was 58.6 ±14.9 years and 41.3% were men. The median pain duration was 4 years (Q1 = 1.5; Q3 = 10) and 291 patients (13.3%) had neuropathic pain, 1 270 (58.0%) mixed evidence of neuropathic pain, and the remaining 630 (28.8%) non-neuropathic pain. About past 12-month history of comorbidities, 6.4% presented a substance use disorder, 15.0% anxiety, and 16.8% depression. **(Table X)**
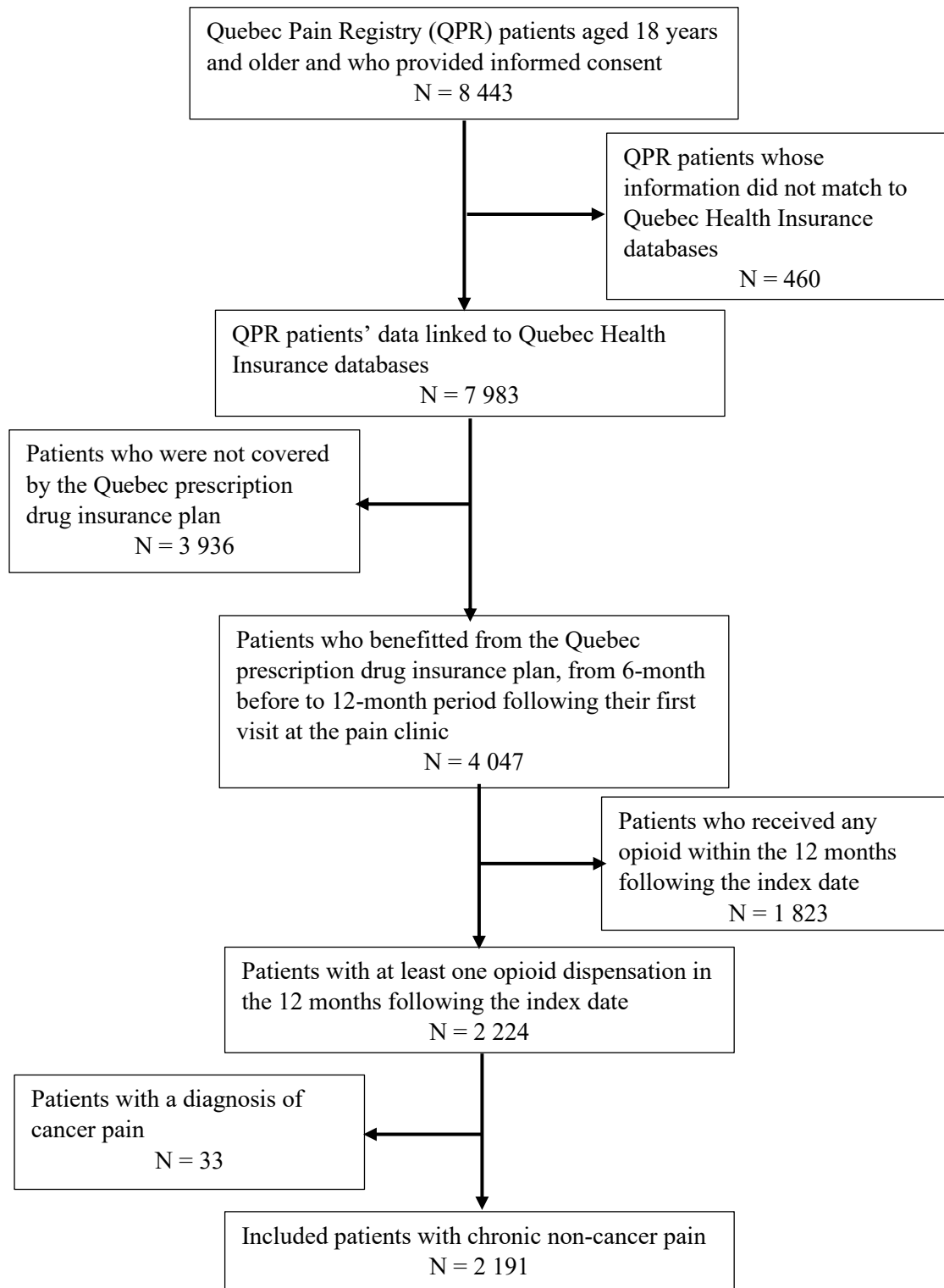
Figure 15. Flow chart of patients' inclusion (index date is the date of the first visit at the pain clinic)

Tableau X. Characteristics of patients included in the analysis

Variable	All	Doctor shopping	
		No	Yes
	n (%)	n (%)	n (%)
N	2 191 (100.0)	2 176 (99.3)	15 (0.7)
Socio-demographics			
Age			
• Mean ±SD	58.6 ±14.9	58.7 ±14.9	46.1 ±7.5
Sex	N (%)	n (%)	n (%)
• Male – N (%)	905 (41.3)	897 (41.2)	8 (53.3)
Education level completed	N (%)	n (%)	n (%)
• College/University	934 (42.6)	927 (44.6)	7 (46.7)
Pain characteristics			
Pain intensity in the past 7 days[1]			
• Mean ±SD	7.3 ±1.8	7.3 ±1.8	7.8 ±1.1
Pain interference in the past 7 days[2]			
• Mean ±SD	6.2 ±2.1	6.2 ±2.1	7.5 ±1.2
Pain duration (years)			
• Median (Q1 – Q3)	4 (1.5 – 10)	4 (1.5 – 10)	6 (1.5 – 12)
Type of pain[3]	N (%)	n (%)	n (%)
• Neuropathic	291 (13.3)	291 (13.4)	0 (0.0)
• Mixed evidence of neuropathic	1 270 (58.0)	1 258 (57.8)	12 (80.0)
• Non-neuropathic	630 (28.8)	627 (28.8)	3 (20.0)
Past-year comorbidities[4]	N (%)	n (%)	n (%)
• Substance use disorders	140 (6.4)	137 (6.3)	3 (20.0)
• Depression	367 (16.8)	364 (16.7)	3 (20.0)
• Anxiety	328 (15.0)	322 (14.8)	6 (40.0)
Past 3-month drug use[5]	N (%)	n (%)	n (%)
• Benzodiazepines	908 (41.4)	897 (41.2)	11 (73.3)
• Antidepressants	962 (43.9)	958 (44.0)	4 (26.7)
• Antipsychotics	258 (11.8)	257 (11.8)	1 (6.7)
• Antiepileptics	1 191 (54.4)	1 182 (54.3)	9 (60.0)

[1] Pain intensity was assessed using a standardized numerical pain ranging from 0 (no pain) to 10 (worst possible pain.

[2] Pain interference was measured using the interference items of the Brief Pain Inventory-10; scores ranged from 0 (pain does not interfere) to 10 (pain interferes completely).

[3] Neuropathic pain: physician diagnosis of neuropathic pain and score ≥ 4 on the self-reported portion of Douleur Neuropathique 4 Questions (DN4)); Mixed evidence of neuropathic pain: physician diagnosis of neuropathic pain and a DN4 score < 4 or a diagnosis of non-neuropathic pain with a DN4 score ≥ 4; Non-neuropathic pain: a diagnosis of non-neuropathic pain with a DN4 score < 4.

[4] Past-year comorbidities were identified by the occurrence of at least one ICD-9 or ICD-10 code in the past 12 months preceding the index date

[5] Past 3-month drug use was identified by at least one drug dispensation in the 3 months preceding the index date.

Only 15 out of the 2 191 patients with CNCP (0.7%) who received at least one opioid dispensation within the12-month timeframe after the index date engaged in doctor shopping. None of the patients who started opioid use after their first visit at the pain clinic (no opioid dispensation in the past 6-month before the index date; n = 591) had practiced doctor shopping. Among the 15 patients identified as engaging in behaviours indicative of doctor shopping, 9 (60.0%) had only 1 episode, 2 patients had two episodes, 2 patients had between 5-10 episodes, and 1 had 22 episodes. Patients who exhibited doctor shopping visited 2 to 26 different physicians for opioid prescriptions which were filled in 3 to 14 different pharmacies within the 12 months following their first visit at the pain clinic.

DISCUSSION

This study which was the first to assess the prevalence of opioid doctor shopping in patients with CNCP attending multidisciplinary pain treatment clinics revealed that this type of behaviour is infrequent among these patients. Doctor shopping is viewed as a relevant indicator of inappropriate access to prescriptions and a proxy for non-medical use (7–9). Some studies have shown that the use of multiple physicians and pharmacies to obtain opioid medications is associated with a clinical diagnosis of opioid use disorder and with opioid overdoses (9,14).

Previous studies using the same definition of opioid doctor shopping as in this study reported a prevalence ranging from 0.2 to 0.8% in the US before the peak of the opioid overdose crisis (9,11). Studies from France focusing on patients with CNCP reported rates of opioid doctor shopping varying from 1 to 4% (12,13). These previous studies, based on data from medico-administrative databases, included all opioid users, not just those in tertiary care settings. This study was the first to focus exclusively on tertiary care patients and the findings revealed a lower rate of 0.7% which suggests that doctor shopping is a rare behaviour among patients with CNCP followed in tertiary care settings. The presence of a medical diagnosis of opioid use disorder in the 12 months preceding the first visit at the pain clinic was also low (6.4%). This low prevalence of doctor shopping may be explained by the older age of patients followed in tertiary care settings since studies reported that doctor shopping was practiced mainly by young people (7,9,12). In addition, pain management at the multidisciplinary pain treatment clinics was personalized according to the patients' needs and characteristics (10); thus, patients who received opioid prescriptions were probably those at lower risk of opioid use disorders. In the context of restrictions due to the opioid overdose crisis, this low rate of doctor shopping suggests that patients treated in multidisciplinary pain treatment clinics are rarely drug seekers and call for appropriate access to opioids which remain useful medications for some patients. Furthermore, Quebec, like the other provinces in Canada, endorsed the Canadian Guideline for Safe and Effective Use of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain Published in 2011 by the National Opioid Use Guideline Group (NOUGG) (15), before endorsing the new guidelines issued in 2017 (6) in the context of the opioid crisis. Although Quebec has adopted the same guidelines as other provinces in Canada, Quebec was the province where the opioid crisis was the least severe. A report suggested that the prevalence of opioid use in Quebec, remained low and stable from 2006 to 2016 while the indicators of potentially

149

inappropriate opioid use such as prescription overlap were low and declining between 2006 and 2013 (16). Thus, the low rate of doctor shopping reported in this study could result from the general context of Quebec where rates of opioid use as well as inappropriate use were low and declining. Nevertheless, adequate prescription monitoring and regular benefit-risk assessment of opioid therapy is needed for safe and effective opioid use.

This study presents limitations. First, doctor shopping can be practiced for reasons other than non-medical use such as for convenience, drug and prescriber availability, or insufficient pain relief (17). Furthermore, doctor shopping is not the sole way to obtain more opioids than prescribed, thus clinicians should monitor potential sources of non-prescribed opioids. Second, data from health insurance databases do not indicate if supplemental drugs obtained through doctor shopping were used by the patients themselves or were diverted to somebody else. Another limitation is that only 50.7% of the selected QPR patients were covered by the Quebec drug insurance plan and these patients were older than those not covered by this insurance plan; thus, almost one half of them were not included in this study. Finally, the small sample size did not enable conducting supplementary analyses to better characterize doctor-shoppers.

CONCLUSIONS

Opioid doctor shopping was practiced by less than 1% of patients with CNCP attending multidisciplinary pain clinics suggesting a low risk of non-medical use. Opioids remain useful medications that should be prescribed for patients with chronic noncancer pain, without current or past substance use disorder and without other active psychiatric disorders, who have persistent problematic pain despite optimized nonopioid therapy, as suggested by the Guidelines (6).

Funding

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

M Gabrielle Pagé, Manon Choinière, and Anaïs Lacasse, developed the concept, obtained the funding of the study, devised the study, and revised the manuscript. Jean-Luc Kaboré performed the statistical analysis and wrote the original draft. Lise Dassieu participated in the data analysis and manuscript revisions. All authors approved the final content of the manuscript and agree with its submission to the Journal of Pain Research.

REFERENCES

1. Ayoo K, Mikhaeil J, Huang A, Wąsowicz M. The opioid crisis in North America: facts and future lessons for Europe. Anaesthesiology Intensive Therapy. 2020;52(2):139-47.

2. Wilson N. Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths — United States, 2017–2018. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2020 [cité 10 nov 2020];69. Disponible sur: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6911a4.htm

3. Special Advisory Committee on the Epidemic of Opioid Overdoses. Opioid-related Harms in Canada. Ottawa: Public Health Agency of Canada. [Internet]. 2020 [cité 15 déc 2020]. Disponible sur: https://health-infobase.canada.ca/substance-related-harms/opioids/

4. Crabtree A, Lostchuck E, Chong M, Shapiro A, Slaunwhite A. Toxicology and prescribed medication histories among people experiencing fatal illicit drug overdose in British Columbia, Canada. CMAJ. 24 août 2020;192(34):E967-72.

5. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain--United States, 2016. JAMA. 19 avr 2016;315(15):1624-45.

6. Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, Buckley DN, Wang L, Couban RJ, et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. CMAJ. 5 août 2017;189(18):E659-66.

7. Biernikiewicz M, Taieb V, Toumi M. Characteristics of doctor-shoppers: a systematic literature review. Journal of Market Access & Health Policy [Internet]. 2019 [cité 21 sept 2020];7(1). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6442108/

8. Esposito DB, Cepeda MS, Lyons JG, Yin R, Lanes S, Group O behalf of TM of the OP-MCOSW. Medical record-based ascertainment of behaviors suggestive of opioid misuse, diversion, abuse, and/or addiction among individuals showing evidence of doctor/pharmacy shopping. Journal of Pain Research. 2019;12:2291.

9. Cepeda MS, Fife D, Kihm MA, Mastrogiovanni G, Yuan Y. Comparison of the risks of shopping behavior and opioid abuse between tapentadol and oxycodone and association of shopping behavior and opioid abuse. Clin J Pain. déc 2014;30(12):1051-6.

10. Choinière M, Ware MA, Pagé MG, Lacasse A, Lanctôt H, Beaudet N, et al. Development and Implementation of a Registry of Patients Attending Multidisciplinary Pain Treatment Clinics: The Quebec Pain Registry. Pain Research and Management. 9 févr 2017;2017:e8123812.

11. Cepeda MS, Fife D, Vo L, Mastrogiovanni G, Yuan Y. Comparison of opioid doctor shopping for tapentadol and oxycodone: a cohort study. J Pain. févr 2013;14(2):158-64.

12. Chenaf C, Kabore J-L, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Roche L, et al. Codeine Shopping Behavior in a Retrospective Cohort of Chronic Noncancer Pain Patients: Incidence and Risk Factors. J Pain. déc 2016;17(12):1291-301.

13. Chenaf C, Kabore J-L, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Roche L, et al. Incidence of tramadol shopping behavior in a retrospective cohort of chronic non-cancer pain patients in France. Pharmacoepidemiol Drug Saf. sept 2016;25(9):1088-98.

14. Yang Z, Wilsey B, Bohm M, Soulsby M, Roy K, Ritley D, et al. Defining Risk for Prescription Opioid Overdose: Pharmacy Shopping and Overlapping Prescriptions among Long-Term Opioid Users in Medicaid. J Pain. 10 févr 2015;

15. Kahan M, Mailis-Gagnon A, Wilson L, Srivastava A. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain Clinical summary for family physicians. Part 1: general population. Can Fam Physician. 11 janv 2011;57(11):1257-66.

16. Daigle J-M, Tremblay É, Beaulieu C, Breton M-C, Bouchard S, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Québec). Portrait de l'usage des opioïdes chez les personnes couvertes par le régime public d'assurance médicaments du Québec [Internet]. 2018 [cité 20 sept 2020]. Disponible sur: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_Portrait_Opio%C3%AFdes.pdf

17. Stephenson JJ, Cepeda MS, Zhang J, Dinh J, Hall K, Esposito DB, et al. The Association Between Doctor and Pharmacy Shopping and Self-Reported Misuse and Abuse of Prescription Opioids: A Survey Study. J Pain Res. 3 avr 2020;13:689-701.

CHAPITRE 5. DCNC ET UTILISATION DE DROGUES ILLICITES

5.1. Contexte

La caractérisation des personnes susceptibles de bénéficier des opioïdes à long terme peut réduire les risques associés et optimiser les bénéfices de ce type de médicament. Cependant, pour lutter efficacement contre la crise des opioïdes, une meilleure gestion de la DCNC chez les personnes utilisatrices de drogues (PUD) est aussi indispensable. En effet, la crise des opioïdes qui sévit actuellement résulte de plusieurs facteurs complexes parmi lesquels la prise de drogues illicites telles que le fentanyl contrefait et ses analogues (14,15). Les PUD, en particulier ceux vivant avec de la DCNC, constituent donc une population très à risque de faire des surdoses. En effet, malgré sa forte prévalence, la DCNC chez les PUD fait l'objet de doutes, de préjugés et de stigmas tout en restant peu documentée, sous-diagnostiquée et sous-traitée (40–42,191). L'accès à une prise en charge appropriée de la douleur reste limité et la difficulté à se procurer des opioïdes d'ordonnance peut mener les PUD à utiliser des opioïdes illicites, augmentant ainsi le risque de surdose (40,43,192). Les méconnaissances, préjugés et la stigmatisation entourant les troubles liés à l'utilisation de substances n'aident pas la cause des PUD atteints de DCNC (40–42). Une meilleure compréhension de la douleur dans cette population pourrait favoriser une prise en charge optimale et prévenir le recours à des drogues et médicaments de rue. Dans l'étude pour une meilleure compréhension de la DCNC chez les PUD, nous avons émis l'hypothèse que la prévalence de ce type de problème serait élevée au sein de cette population et que la douleur serait causée ou exacerbée par les problèmes de santé comme les infections aux sites d'injection, les infections chroniques comme le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou l'hépatite C de même que les injections répétées à un même site causant des lésions nerveuses (193–195). L'objectif de ce quatrième article était d'estimer la prévalence de la DCNC chez les PUD, d'identifier les facteurs associés et de documenter les stratégies utilisées pour soulager la douleur.

5.2. Article 4: Prevalence, characteristics, and management of chronic noncancer pain among people who use drugs: A cross-sectional study

Article publié

Prevalence, characteristics and management of chronic non-cancer pain among people who use drugs: A cross-sectional study

Authors and affiliations

Jean-Luc Kaboré, PharmD, MSc[1,2], Lise Dassieu, PhD[2], Élise Roy, MD, MSc[3], Didier Jutras-Aswad, MD, MSc[2,4], Julie Bruneau, MD, MSc[2,5], M. Gabrielle Pagé, PhD[2,6], Manon Choinière, PhD[2,6]

[1] Department of Pharmacology and Physiology, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal (Quebec), Canada.

[2] Research Centre of the Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Montreal (Quebec), Canada.

[3] Addiction Research and Study Program, Faculty of Medicine and Health Sciences, Université de Sherbrooke, Longueuil (Quebec), Canada.

[4] Department of Psychiatry and Addiction, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal (Quebec), Canada.

[5] Department of Family Medicine and Emergency Medicine, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal (Quebec), Canada.

[6] Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal (Quebec), Canada.

Corresponding author: Manon Choinière, PhD, Research Centre of the Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Office S01.126, 850 Saint Denis Street, Montreal (Quebec) H2X 0A9

Phone: +1 514-890-8000 ext. 14082

Fax: +1 514-412-7027

Email: manon.choiniere@umontreal.ca

Disclosures

Funding Source

Conflict of interest

The authors have no conflict of interest to declare.

Running title

Chronic pain among drug users

KEYWORDS

Chronic pain; Illicit drugs; Drug injectors; Opioids; Access to treatment; Prescription denials

ABSTRACT

Introduction: Most studies on chronic non-cancer pain (CNCP) in people who use drugs (PWUD) are restricted to people attending substance use disorder treatment programs. This study assessed the prevalence of CNCP in a community-based sample of PWUD, identified factors associated with pain, and documented strategies used for pain relief.

Methods: This was a cross-sectional study nested in an ongoing cohort of PWUD in Montreal, Canada. Questionnaires were administered to PWUD seen between February 2017 and January 2018. CNCP was defined as pain lasting ≥ 3 months and not associated with cancer.

Results: A total of 417 PWUD were included (mean age=44.6 ±10.6 years, 84% men). The prevalence of CNCP was 44.8% and the median pain duration was 12 years (IQR=5-18). The presence of CNCP was associated with older age (>45 years old) (OR=1.8 [95% CI: 1.2-2.7]), male sex (OR=2.3 [95% CI: 1.2-4.2]), poor health condition (OR=1.9 [95% CI: 1.3-3.0]), moderate to severe psychological distress (OR=2.9 [95% CI: 1.8-4.7]) and less frequent cocaine use (OR=0.5 [95% CI: 0.3-0.9]). Among CNCP participants, 20.3% used pain medication from other people whereas 22.5% used alcohol, cannabis or illicit drugs to relieve pain. Among those who asked for pain medication (N=24), 29.2% faced a refusal from the doctor.

Conclusion: CNCP was common among PWUD and a good proportion of them used substances other than prescribed pain medication to relieve pain. Close collaboration of pain and addiction specialists as well as better pain assessment and access to non-pharmacological treatments could improve pain management in PWUD.

INTRODUCTION

Chronic non-cancer pain (CNCP), defined as intermittent or continuous pain that lasts 3 months or longer, is commonly associated with significant functional disability, emotional distress, and decreased quality of life (1,2). The associated direct and indirect costs are estimated to be between \$50 and 60 billion annually in Canada (3). CNCP affects more than 20% of the general population in developed countries (4–6). This prevalence has been shown to be higher among people who use drugs (PWUD), the estimations varying from 31% to 60% (7–10). However, most of these studies were focused on people receiving opioid-agonist treatment, who are at higher risk to develop hyperalgesia (11,12). In addition, people receiving opioid-agonist treatment are in contact with the healthcare services and could benefit from better pain management, which may not be the case for all PWUD. Thus, studies including PWUD in community settings could help to get a comprehensive overview of pain in this population.

Under-treatment of CNCP has led to an increase in opioid prescriptions over the last decades to relieve pain and improve patient's health-related quality of life (13,14). However, liberal opioid prescribing has in turn been associated with a rise in opioid use disorders and overdoses contributing to the opioid crisis (15,16). To deal with this crisis, guidelines were issued with the aim of reducing the inappropriate access to opioids (17,18). Inadvertently, these guidelines might also contribute to increased difficulties accessing optimal pain treatments among vulnerable populations such as PWUD (19–22). Previous studies reported that pain medication denials for PWUD were associated with increased illicit opioid use as alternatives to relieve pain (19–21,23,24) which was very risky. Thus, the strategies used by PWUD to relieve pain merit investigation to point out the barriers of access to pain medication and promote better pain management in this population.

Few quantitative studies have documented both characteristics of PWUD experiencing CNCP and their treatment access difficulties (19,20). Further research is clearly needed in order to gain a comprehensive understanding of the phenomenon. Thus, this study aimed to 1) assess the prevalence and characteristics of CNCP in a wide sample of PWUD recruited in various settings, 2) identify factors associated with the presence of CNCP, and 3) document access to pain treatments among PWUD.

METHOD

Study design and setting

This was a cross-sectional study nested in HEPCO cohort in Montreal, Canada. HEPCO is an ongoing community-based prospective cohort of PWUD recruited and followed in Montreal, Canada, as of November 2004. The primary aims for the HEPCO study were to investigate factors associated with incident HCV infection and the natural history of HCV infection following seroconversion while the secondary aim was to estimate HIV incidence rates. Briefly, HEPCO recruits participants through street-level strategies and community-program referrals. To be included in the HEPCO cohort, participants must report having injected drugs within the previous 6 months and be aged 18 years or older. Given that participants had enrolled in the HEPCO cohort at various times over the past years, their current injection status was heterogeneous (i.e. the sample comprised both drug injectors and non-injectors) at the time of our interview. More specifically, most participants (69.8%) had injected drugs in the past 6 months. The HEPCO recruitment and follow-up criteria have been previously published (25,26). An additional questionnaire was introduced in February 2017 to assess the presence and characteristics of CNCP ($\geq$ 3 months) along with the strategies used to relieve pain. This questionnaire was administered to all HEPCO cohort participants between February 2017 and January 2018.

Participants signed an informed consent form in compliance with institutional review board regulations of the Centre hospitalier de l'Université de Montréal and received a small stipend (Canadian $20) at each visit.

Participants

Study participants were all active cohort participants who had at least one study visit between February 2017 and January 2018 and consented to take part in the study. Questionnaires were administered to all HEPCO cohort participants at each visit during the follow-up period but only data collected at the first visit were included in this study.

Measurements

Collected data comprised pain characteristics, socio-demographic information, substance use, health condition, and pain treatment strategies.

Pain characteristics

Presence of CNCP was defined as pain lasting for 3 months or longer (yes, no) (1,27) and was assessed using the question below:

Throughout our live, most of us have pain from time to time (headache, toothache). Except for these kinds of pain, are you currently experiencing chronic pain, that is to say that has been present for 3 months or more (e.g., persistent back pain, arthritis, etc.)?

PWUD who answered "Yes" to this question at their first interview were considered as chronic pain participants and the remaining pain questionnaire was subsequently administered. During data analysis, PWUD who reported that the origin of their pain was related to cancer were excluded and the remaining participants were considered as CNCP participants. For chronic pain participants, data about pain duration, frequency, location, intensity and interference on daily life activities were collected. Considering that some participants experienced several types of pain in different locations, interviewers had to specify with the sentence *"Please answer the following questions taking into account only the painful location that interferes the most with your daily living"* when asking questions about pain. Pain intensity and interference were assessed using the modified version of the Brief Pain Inventory (BPI) (28–30). The BPI has demonstrated both reliability and validity across cultures and languages, for clinical pain assessment and epidemiological studies (28–31). The Cronbach's alphas of BPI pain intensity and pain interference scales ranged from 0.82 to 0.95 (29). For pain intensity, participants rated their worst, least, average, and current pain intensity on a numerical rating scale (0 = no pain; 10 = the worst possible pain) (28,29). For pain interference, participants rated the degree to which pain interfered with 10 domains of functioning on a scale from 0 (does not interfere) to 10 (completely interferes) (28,29). For each item of pain intensity and interference, scores were categorized as mild ($0 \leq$ score < 4), moderate ($4 \leq$ score < 7) and severe ($7 \leq$ score ≤ 10) and the percentage of participants in each category was calculated.

Sociodemographic characteristics

Sociodemographic data included age, sex, education level (high school completed or not), and housing (unstable vs stable). As previously done (25), we defined unstable housing as living in apartments or hotels rented on a monthly basis, in shelters, or on the street as opposed to rent-lease accommodations for several months.

Drug and substance use

Questions on drugs addressed the past month use of cocaine, opioids (heroin, non-medical use of prescription opioids including methadone and buprenorphine/naloxone), cannabis, amphetamines, tranquilizers, and psychedelic drugs. For each of these drugs, route, frequency and method of administration, were recorded. Past month binge drinking was also recorded. Binge drinking was defined as consuming 5 or more drinks in a row for men and 4 or more drinks for women per occasion within the past month (32–35). A drink was defined as a glass of wine, a bottle of beer, or a 1.5 ounce of distilled spirits. The frequency of binge drinking episodes was also recorded (35).

Health condition

Perceived health status was assessed using the Self-Rated Health Questionnaire (36–38) which consists of a single-item worded as follows "In general, would you say your health is" "excellent," "very good," "good," "fair," or "poor." (36). Self-rated health presents good validity and reliability for assessing the general health of an individual (37,38). Psychological distress was assessed using the valid and reliable Kessler Psychological Distress 10-item Scale (39–41) which consists of ten questions that assess anxiety and depressive symptoms. The final score ranges from 10 to 50 and can be categorized as moderate/severe (score $\geq$ 25) vs no/mild (score $<$ 25) (41). Testing for HCV antibodies, HIV-1 antibodies, HIV-2 antibodies, and P24 antigen were performed using AxSYM (Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA). Testing for HCV RNA was performed using COBAS AMPLICOR or COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test version 2.0 (Roche Diagnostics, Rotkreuz, Zug, Switzerland). Current enrolment in buprenorphine- or methadone- agonist treatment was recorded along with the number and reasons of emergency visits in the past 3 months.

Strategies used to relieve pain

Self-reported information on strategies used within the past 3 months to relieve pain included medical visits, use of opioid and non-opioid medications obtained through prescription, use of opioid and non-opioid medications obtained from other people, and use of alcohol, cannabis or illicit drugs. Self-reported data on non-medical use of opioid or non-opioid analgesics prescribed to the participant were also recorded. We defined non-medical use as medication taken in higher dose or more frequently than prescribed, medication taken by a different route than prescribed or medication taken for reason(s) other than pain.

Statistical analysis

Descriptive statistics were used to portray the participants' characteristics. Univariable and multivariable logistic regression analyses were performed to identify factors associated with the presence of CNCP. Relevant variables were identified from existing scientific literature and/or according to clinical relevance. Univariable analysis was conducted to study to association between each independent variable and the presence of CNCP. All variables screened in univariable analysis were then included in multivariable analysis. To build a parsimonious model, backward selection was used to eliminate variables that were non-significant at the threshold of $p<0.05$. A variable was maintained in the model as confounder if its removal resulted in a variation of more than 20% in the coefficients of the remaining variables. Age and sex were maintained in the final model as forced variables. Odds ratios and their 95% confidence intervals are reported. Analyses were performed using Stata 15.1 for Windows, StataCorp LLC, College Station, TX, USA.

RESULTS

Participants' characteristics

As shown in **Figure 16**, 419 participants in the HEPCO Cohort completed the pain questionnaire but two were excluded because they reported cancer-related pain. The median duration of follow-up was 5 years (interquartile range: 3 – 6 years) at the time of the interview. The participants' characteristics are presented in **Table XI**. Their mean age and standard deviation (SD) were 44.6 ±10.6 years, 84.6 % were male, and 60.0% completed at least high school. The mean age of first drug injection was 25.1 ±8.7 years. Among included participants, 57.1% had injected drug at least once in the past month. The most used drugs were cocaine (53.0%), cannabis (52.5%), and opioids (39.8%).
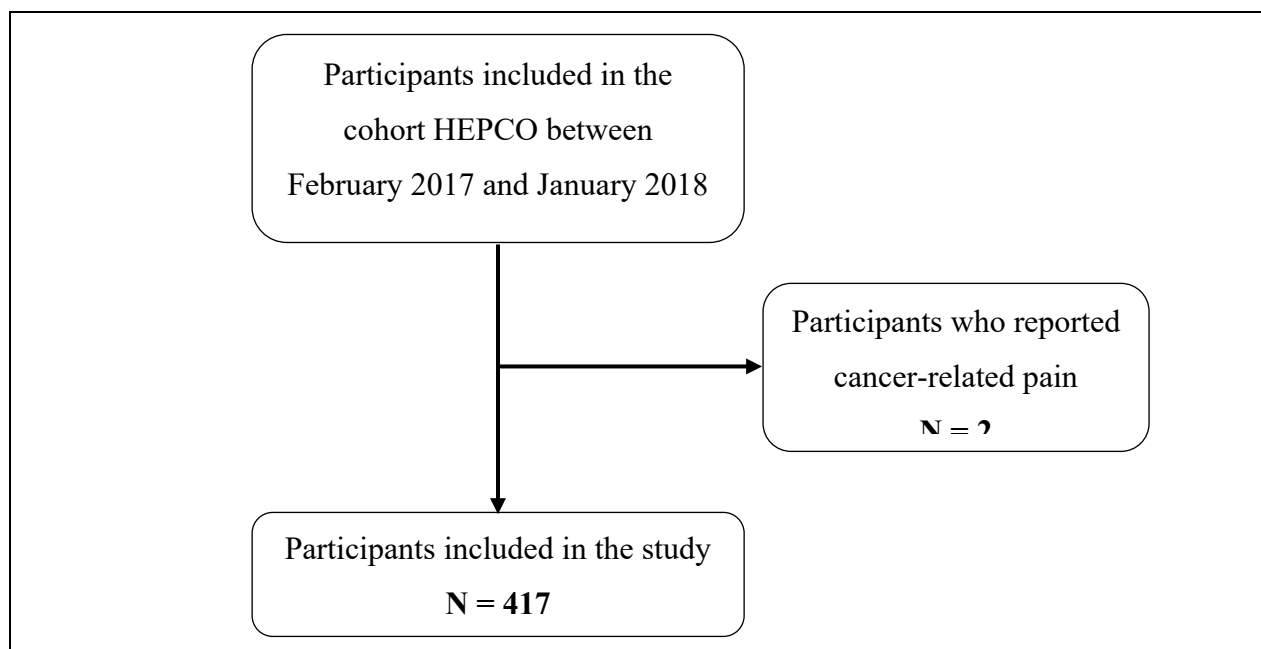
Figure 16. Flow chart of participant inclusion

Tableau XI. Characteristics of PWUD and distribution according to the presence/absence of CNCP

Variable	All PWUD	CNCP	
		Yes	No
	n (%)	n (%)	n (%)
N	417 (100)	187 (44.8)	230 (55.2)
Sociodemographic characteristics			
Age			
Mean ± SD	44.6 ± 10.6	46.4 ± 10.0	43.1 ± 10.8
Age of first drug injection			
Mean ± SD	25.1 ±8.7	24.6 ±8.0	25.6 ±9.2
Male	351 (84.2)	164 (87.7)	187 (81.3)
Education level (≥ high school)	250 (60.0)	110 (58.8)	140 (60.9)
Unstable housing[1]	111 (26.6)	48 (25.7)	63 (27.4)
Drug and substance use in the past month			
Alcohol *(binge drinking)*	142 (34.1)	71 (38.0)	71 (30.9)
Cocaine	221 (53.0)	86 (46.0)	135 (58.7)
Opioids[2]	166 (39.8)	66 (35.3)	100 (43.5)
Amphetamines	89 (21.3)	44 (23.5)	45 (19.6)
Tranquillizers	39 (9.4)	22 (11.8)	17 (7.4)
Psychedelic drugs	16 (3.8)	7 (3.7)	9 (3.9)
Cannabis	219 (52.5)	99 (52.9)	120 (52.2)
Multiple drug use[3]	112 (26.9)	61 (26.5)	51 (27.3)
Daily drug use	165 (39.6)	78 (47.3)	87 (37.8)
Drug injection in the past month	238 (57.1)	97 (51.9)	141 (61.3)
Health condition			
Health status (poor/fair)	135 (32.4)	75 (40.1)	60 (26.1)
Psychological distress (moderate to severe)	124 (29.7)	73 (39.0)	51 (22.2)
Emergency visit in the past 3 months	88 (21.1)	45 (19.6)	43 (23.0)
Emergency visit for overdose in the past 3 months	18 (4.3)	11 (5.9)	7 (3.0)
Currently enrolled in methadone/buprenorphine agonist treatment program	176 (42.2)	83 (44.4)	93 (40.4)
HIV antibody positive test	29 (7.0)	13 (7.0)	16 (7.0)
HCV RNA positive test	94 (22.6)	42 (22.6)	52 (22.6)

Abbreviations: PWUD: People who use drugs; CNCP: Chronic non-cancer pain; HIV: Human Immunodeficiency Virus; HCV RNA: Hepatitis C Virus Ribonucleic Acid.

Prevalence of CNCP and pain characteristics

Among the 417 included participants, 187 (44.8%) reported the presence of CNCP. For these 187 CNCP participants, the median pain duration was 12 years (interquartile range: 5 – 18) and pain was described as continuous by 80% of CNCP participants. About 80% reported an average pain intensity ranging from moderate to severe (score ≥ 4/10) and 79% rated the worst pain they experienced in the past month in severe range (score ≥ 7/10) (**Figure 17.a**). Almost 2/3 reported significant pain interference (score ≥ 4/10) on general activities, mood, walking ability, work, and sleep. Overall, 50% of CNCP participants reported moderate to severe pain interference on various aspects of daily living as suggested by their mean score on the 10 interference items of the BPI. (**Figure 17.b**).
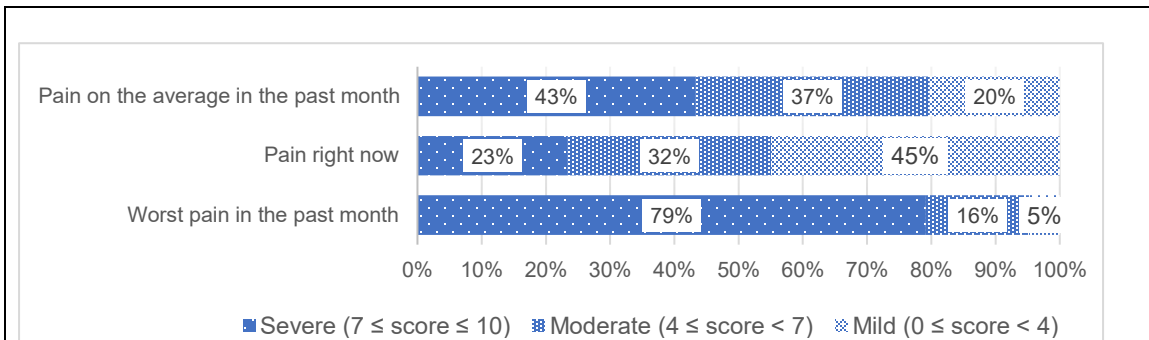
Figure 8a. Pain intensity
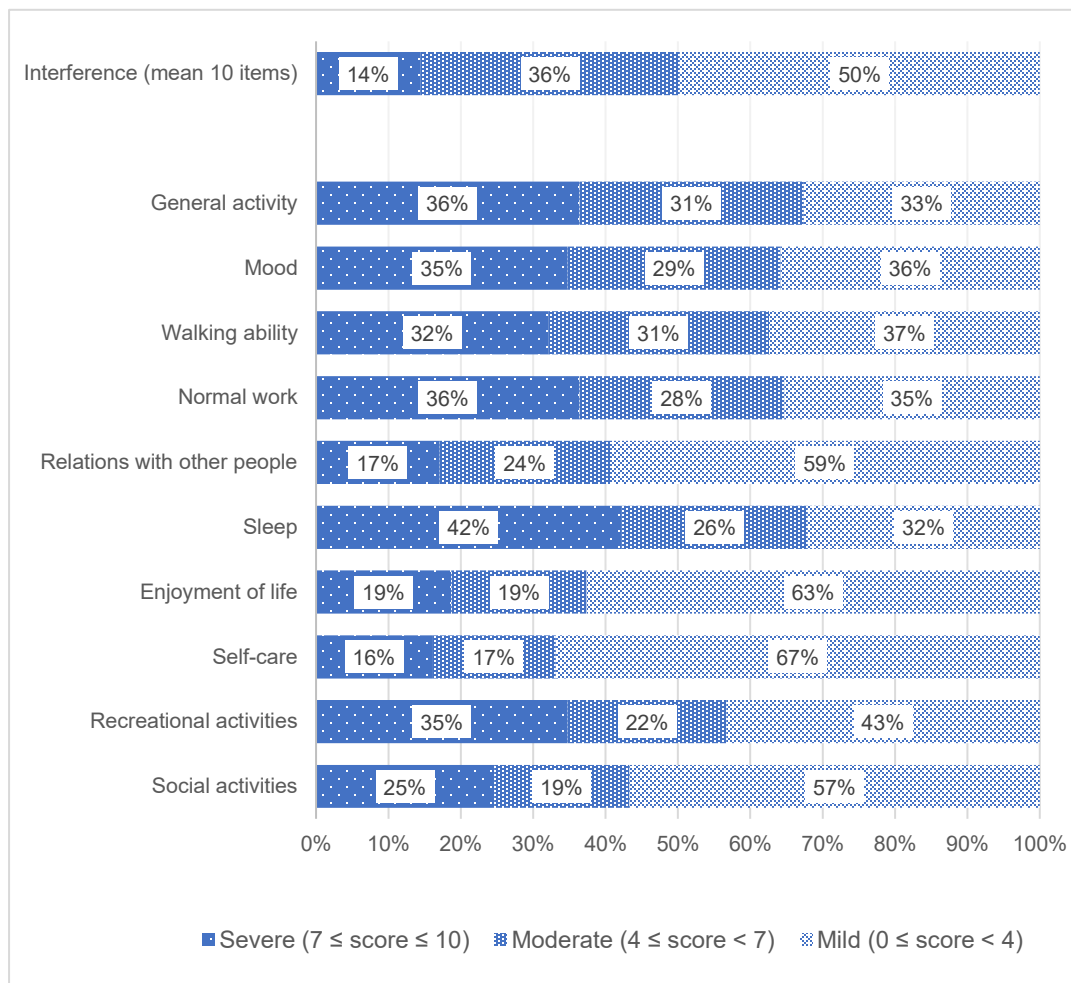
Figure 8b. Pain interference with 10 domains of daily activities in the past month

Figure 17. Pain intensity and pain interference scores among people who use drugs and experienced chronic non-cancer pain (N=187).

Note: For each item of pain intensity and interference, scores were categorized as mild (0 ≤ score < 4), moderate (4 ≤ score < 7) and severe (7 ≤ score ≤ 10) and the percentage of participants in each category was calculated.

167

Primary pain location was as follows: hip and lower limbs (36.4%), low, middle and upper back (32.1%), shoulder and upper limbs (13.4%), and other regions (chest, abdomen, head, jaw and neck) (18.2%).

Factors associated with CNCP

Results of the logistic multivariable analysis revealed that older age (age > 45 years) was positively associated with the presence of CNCP (OR = 1.8 (95% CI: 1.2 – 2.7)), as were male sex (OR = 2.3 (95% CI: 1.2 – 4.2)), poor/fair perceived health condition (OR = 1.9 (95% CI : 1.2 – 3.0)), and moderate to severe psychological distress (OR = 2.9 (95% CI : 1.8 – 4.7)). Drug injection was not statistically associated with the presence of pain. However, CNCP participants were less likely to report use of cocaine (OR = 0.5 (95% CI: 0.3 – 0.8))). **Table XII.**

Tableau XII. Results of the univariable and multivariable logistic regression analyses to identify factors associated with the presence of CNCP among PWUD (N = 417)

Variable	Logistic univariable analysis		Logistic multivariable analysis	
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
Sociodemographic characteristics				
Age				
≤ 45 years	Ref.		Ref.	
> 45 years (median)	1.7 (1.1 – 2.5)	0.009	1.8 (1.2 – 2.7)	0.006
Age of first drug injection				
≤ 23 years	Ref.			
> 23 years (median)	0.9 (0.6 – 1.3)	0.506		
Sex				
Female	Ref.		Ref.	
Male	1.6 (0.9 – 2.8)	0.077	2.3 (1.2 – 4.2)	0.008
Education level				
< High school	Ref.			
≥ High school	0.9 (0.6 – 1.4)	0.672		
Housing[1]				
Stable	Ref.			
Unstable	0.9 (0.6 – 1.4)	0.746		
Drug and substance use in the past month				
Alcohol (binge drinking)				
No	Ref.			
Yes	1.4 (0.9 – 2.1)	0.129		
Cocaine				
No	Ref.		Ref.	
Yes	0.6 (0.4 – 0.9)	0.010	0.5 (0.3 – 0.8)	0.002
Opioids[2]				
No	Ref.			
Yes	0.7 (0.5 – 1.1)	0.090		
Amphetamines				
No	Ref.			
Yes	1.3 (0.8 – 2.0)	0.326		
Tranquillizers				
No	Ref.			
Yes	1.7 (0.9 – 3.2)	0.130		

Variable	Logistic univariable analysis		Logistic multivariable analysis	
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
Psychedelic drugs				
No	Ref.			
Yes	1.0 (0.3 – 2.6)	0.929		
Cannabis				
No	Ref.			
Yes	1.0 (0.7 – 1.5)	0.876		
Multiple drug use[3]				
No	Ref.			
Yes	1.0 (0.7 – 1.6)	0.863		
Every day drug use				
No	Ref.			
Yes	1.2 (0.8 – 1.7)	0.420		
Drug injection in the past month				
No	Ref.			
Yes	0.7 (0.5 – 1.0)	0.053		
Health condition				
Health status				
Good/Excellent	Ref.		Ref.	
Fair/Poor	1.9 (1.3 – 2.9)	0.002	1.9 (1.2 – 3.0)	0.003
Psychological distress				
No/mild	Ref.		Ref.	
Moderate/severe	2.2 (1.5 – 3.4)	<0.001	2.9 (1.8 – 4.7)	<0.001
Emergency visit in the past 3 months				
No	Ref.			
Yes	1.2 (0.8 – 2.0)	0.394		
Emergency visit for overdose in the past 3 months				
No	Ref.			
Yes	2.0 (0.8 – 5.2)	0.163		
Currently enrolled in methadone or buprenorphine program				
No	Ref.			
Yes	1.2 (0.8 – 1.7)	0.417		
Positive HIV antibody test				

Variable	Logistic univariable analysis		Logistic multivariable analysis	
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
No	Ref.			
Yes	1.0 (0.5 – 2.1)	0.999		
Positive HCV RNA test				
No	Ref.			
Yes	1.0 (0.6 – 1.6)	0.995		

Abbreviations: PWUD: People who use drugs; CNCP: Chronic non-cancer pain; HIV: Human Immunodeficiency Virus; HCV RNA: Hepatitis C Virus Ribonucleic Acid.
[1] Unstable housing was defined as living in apartments or hotels rented on a monthly basis, in shelters, or on the street as opposed to rent-lease accommodations for several months.
[2] Opioids included heroin and non-medical use of prescription opioids. Prescription opioids comprised all opioid analgesics such as codeine, fentanyl, hydromorphone, hydrocodone, morphine, oxycodone, tapentadol, tramadol and included methadone and buprenorphine/naloxone.
[3] Multiple drug use means at least 3 different drugs used in the past month among cocaine, opioids, amphetamines, tranquilizers, psychedelics and cannabis

Access to pain medication

About one PWUD out of three experiencing CNCP (32.6%) had already been prescribed analgesics to relieve pain, of whom only 13.9% used opioid analgesics. About one-fifth (20.3%) used pain medication from other people and 22.5% used alcohol, cannabis or illicit drugs to relieve their pain. Non-medical use of prescription medication was reported by 17.7% of PWUD experiencing CNCP.

In the past 3 months, 39 participants with CNCP (20.9%) met with a physician because of their pain. Among them, 24 (61.5%) asked for pain medication and 29.2% (7/24) were denied a prescription. Among those who were denied prescriptions, 71.4% (N = 5) used pain medication from other people or alcohol, cannabis and illicit drugs to relieve their pain (p = 0.023). **Table XIII.**

Tableau XIII. Pain management strategies of PWUD experiencing CNCP (N = 187)

Variable	Frequency (%)
N	187 (100)
Medical visit in the past 3 months because of pain	39 (20.9)
▪ Patients who asked for prescription of pain medication	24 (61.5)[1]
• *Patients denied from prescription of any pain medication*	*7 (29.2)[2]*
Use of prescribed pain medication to relieve pain	61 (32.6)
▪ Use of opioid medications	26 (13.9)
▪ Use of non-opioid medications	47 (25.1)
Use of medication from other people or illicit substance to relieve pain	60 (32.1)
▪ Use of pain medications from other people	38 (20.3)
• *Use of opioid medications*	*27 (14.4)*
• *Use of non-opioid medications*	*13 (7.0)*
▪ Use of alcohol, cannabis, or illicit drug to relieve pain	42 (22.5)
Non-medical use of prescription medication	33 (17.7)
▪ Pain medication taken in higher dose or more frequently than prescribed	17 (9.1)
▪ Pain medication taken in different route than prescribed	8 (4.3)
▪ Pain medication taken for other reason than pain	17 (9.1)

Abbreviations: PWUD: People who use drugs; CNCP: Chronic non-cancer pain.
[1] *Percentage calculated with the number of patients who visited a physician in the past 3 months as denominator (24/39)*
[2] *Percentage calculated with the number of patients who asked for pain medication prescription as denominator (7/24)*

DISCUSSION

This study contributes to advance knowledge about prevalence and characteristics of CNCP among PWUD and documents strategies they used to relieve pain. This was done by studying people who were recruited in community-based settings, regardless of their enrollment in a substance use disorder treatment program. The results show that despite a high prevalence of CNCP, the access to pain management is sub-optimal for a significant portion of PWUD who use a variety of means to relieve their pain, including substances and illicit drugs.

This study revealed that the prevalence of CNCP among PWUD (45%) was twice as high as in the Canadian general population (20%) (4–6), a result which is consistent with previous research (7–10). This high rate of CNCP is likely due to the increased prevalence of injury and trauma in this population (42,43) or harsh living conditions such as homelessness. The presence of CNCP was associated with psychological distress and poor health condition as reported in previous studies (44,45). However, pain was not associated with an increased use of illicit drugs. Indeed, CNCP participants did not report more frequent illicit drug use and injection drug use compared to their counterparts without CNCP. Rather, CNCP participants were less likely to report cocaine use in the past month which is in line with a meta-analysis that found reduced use of illicit non-opioid drugs in the presence of pain (44). The reduced use of non-opioid illicit drugs could result from distancing from drug-taking environments due to pain or awareness about worsening health-related quality of life (21). Further studies are needed to confirm these findings and to better understand the interrelations between drug use and pain.

Despite a high prevalence, CNCP among PWUD is often underestimated and undertreated due to physicians' doubts about the effective presence of pain and stigma that may limit access to adequate pain management [19–22]. These barriers of access to pain management may lead to increased used of illicit opioids among PWUD [24,44]. In the present study 29% of participants who recently asked for analgesic prescription in the past 3 months were denied by the physician. A previous study reported a similar rate (22.7%) (19). Analgesic prescription denials, however, have been reported in up to 66.5% of individuals in another study (20). Differences in study methodology (e.g., survey timeframe) could partly explain these differences. These rates of prescription denials could be exacerbated given the increasing attention to the opioid crisis. Our

study did not specify whether participants requested prescriptions for opioids but given that nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and paracetamol are available without a prescription, the prescription denials are likely to be for opioids. Several reasons could explain these prescription denials such as non-necessity or ineffectiveness for the type of pain, adverse effects, contraindications or drug interactions. Our study did not provide reasons for prescription denials, but a previous study reported that the most common reason was being accused of drug-seeking by the doctor [20]. Other authors also reported that having been denied prescription is a predictor of self-management of pain using prescription opioids obtained on the street or using heroin [46,47]. In this study, a statistically significant proportion of patients who were denied analgesic prescriptions have used medication from other people, alcohol, cannabis or illicit drugs to relieve their pain. Previous studies reported rates of self-management of pain with heroin (33% to 53%) or prescription pain medication from the street (40% to 65%) when doctors refused to prescribe pain medications (20,46). Better pain management could prevent from using illicit drugs or non-prescribed opioids to relieve pain. Overall, one-third of our participants used prescription medications from other people or substances to relieve their pain. In the context of the opioid crisis and the presence of illicit fentanyl on the street, this type of self-management is very risky (47,48). Pain management among PWUD clearly needs to be improved. A better balance of guidelines between prescribing and proscribing opioids, a reinforced collaboration between pain and addiction specialists, and a better integration of non-pharmacological treatments could be avenues for improving pain management among PWUD. Qualitative research involving treatment providers is also needed to better understand their concerns, biases, and approaches to pain management for PWUD.

Strengths and limitations

This study has some limitations. First, the enrollment in the cohort was voluntary which may introduce selection bias. Moreover, participants had enrolled in the HEPCO cohort at various times over the past years and thus their current injection status was heterogeneous at the time of our interview. However, PWUD with different patterns of drug use were included in the study allowing a comprehensive understanding of CNCP among PWUD. In addition, data collection was also based on self-report and recall bias cannot be excluded. The cross-sectional model did not allow deriving causal relationships between identified factors and the presence of pain. Finally,

confounding bias cannot be excluded and may affect the relationships between the presence of pain and the examined factors. However, our findings are consistent with the literature suggesting that despite the limitations, the study provides a better understanding of CNCP in PWUD and their problems of access to treatment. Nonetheless, sex difference in chronic pain and relationships between chronic pain and drug use merit further investigation for better understanding.

CONCLUSION

Despite a high prevalence of CNCP in PWUD, a significant portion used medications from other people or illicit drugs to relieve pain, which suggests sub-optimal pain management. Treatment of CNCP among PWUD remains a challenging problem due to concerns related to overdose risks. Better training of physicians, close collaboration between pain and addiction specialists, and better access to non-pharmacological treatment are needed to improve pain management in PWUD experiencing CNCP.

REFERENCES

1. Treede R-D, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). Pain. janv 2019;160(1):19-27.

2. Husky MM, Ferdous Farin F, Compagnone P, Fermanian C, Kovess-Masfety V. Chronic back pain and its association with quality of life in a large French population survey. Health Qual Life Outcomes. 26 sept 2018;16(1):195.

3. Gaskin DJ; R P. The economic costs of pain in the United States. The journal of pain : official journal of the American Pain Society. août 2012;13(8):715-24.

4. Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya C, Nahin R, Mackey S, DeBar L, et al. Prevalence of Chronic Pain and High-Impact Chronic Pain Among Adults - United States, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 14 sept 2018;67(36):1001-6.

5. Schopflocher D, Taenzer P, Jovey R. The prevalence of chronic pain in Canada. Pain Res Manag. déc 2011;16(6):445-50.

6. Shupler MS, Kramer JK, Cragg JJ, Jutzeler CR, Whitehurst DGT. Pan-Canadian Estimates of Chronic Pain Prevalence From 2000 to 2014: A Repeated Cross-Sectional Survey Analysis. J Pain. mai 2019;20(5):557-65.

7. Voon P, Karamouzian M, Kerr T. Chronic pain and opioid misuse: a review of reviews. Subst Abuse Treat Prev Policy. 15 2017;12(1):36.

8. Heimer R, Zhan W, Grau LE. Prevalence and experience of chronic pain in suburban drug injectors. Drug Alcohol Depend. 1 juin 2015;151:92-100.

9. Sheu R, Lussier D, Rosenblum A, Fong C, Portenoy J, Joseph H, et al. Prevalence and characteristics of chronic pain in patients admitted to an outpatient drug and alcohol treatment program. Pain Med. oct 2008;9(7):911-7.

10. Rosenblum A, Joseph H, Fong C, Kipnis S, Cleland C, Portenoy RK. Prevalence and Characteristics of Chronic Pain Among Chemically Dependent Patients in Methadone Maintenance and Residential Treatment Facilities. JAMA. 14 mai 2003;289(18):2370-8.

11. Athanasos P, Ling W, Bochner F, White JM, Somogyi AA. Buprenorphine Maintenance Subjects Are Hyperalgesic and Have No Antinociceptive Response to a Very High Morphine Dose. Pain Med. 01 2019;20(1):119-28.

12. Compton P, Canamar CP, Hillhouse M, Ling W. Hyperalgesia in Heroin Dependent Patients and the Effects of Opioid Substitution Therapy. J Pain. avr 2012;13(4):401-9.

13. Vadivelu N, Kai AM, Kodumudi V, Sramcik J, Kaye AD. The Opioid Crisis: a Comprehensive Overview. Curr Pain Headache Rep. 23 févr 2018;22(3):16.

14. Stokes A, Berry KM, Hempstead K, Lundberg DJ, Neogi T. Trends in Prescription Analgesic Use Among Adults With Musculoskeletal Conditions in the United States, 1999-2016. JAMA Netw Open. 2 déc 2019;2(12):e1917228-e1917228.

15. Kolodny A, Courtwright DT, Hwang CS, Kreiner P, Eadie JL, Clark TW, et al. The prescription opioid and heroin crisis: a public health approach to an epidemic of addiction. Annu Rev Public Health. 18 mars 2015;36:559-74.

16. Jones MR, Viswanath O, Peck J, Kaye AD, Gill JS, Simopoulos TT. A Brief History of the Opioid Epidemic and Strategies for Pain Medicine. Pain Ther. juin 2018;7(1):13-21.

17. Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, Buckley DN, Wang L, Couban RJ, et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. CMAJ. 08 2017;189(18):E659-66.

18. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain--United States, 2016. JAMA. 19 avr 2016;315(15):1624-45.

19. Fibbi M, Silva K, Johnson K, Langer D, Lankenau SE. Denial of prescription opioids among young adults with histories of opioid misuse. Pain Med. août 2012;13(8):1040-8.

20. Voon P, Callon C, Nguyen P, Dobrer S, Montaner JSG, Wood E, et al. Denial of Prescription Analgesia Among People Who Inject Drugs in a Canadian Setting. Drug and alcohol review. mars 2015;34(2):221.

21. Dassieu L, Kaboré J-L, Choinière M, Arruda N, Roy É. Understanding the link between substance use and chronic pain: A qualitative study among people who use illicit drugs in Montreal, Canada. Drug Alcohol Depend. 1 sept 2019;202:50-5.

22. Dassieu L, Kaboré J-L, Choinière M, Arruda N, Roy É. Chronic pain management among people who use drugs: A health policy challenge in the context of the opioid crisis. Int J Drug Policy. 8 avr 2019;S0955-3959(19)30089-1.

23. Ahern J, Stuber J, Galea S. Stigma, discrimination and the health of illicit drug users. Drug Alcohol Depend. 11 mai 2007;88(2-3):188-96.

24. Voon P, Greer AM, Amlani A, Newman C, Burmeister C, Buxton JA. Pain as a risk factor for substance use: a qualitative study of people who use drugs in British Columbia, Canada. Harm Reduct J. 05 2018;15(1):35.

25. Bruneau J, Roy E, Arruda N, Zang G, Jutras-Aswad D. The rising prevalence of prescription opioid injection and its association with hepatitis C incidence among street-drug users. Addiction. juill 2012;107(7):1318-27.

26. Makarenko I, Artenie A, Hoj S, Minoyan N, Jacka B, Zang G, et al. Transitioning from interferon-based to direct antiviral treatment options: A potential shift in barriers and facilitators of treatment initiation among people who use drugs? Int J Drug Policy. oct 2019;72:69-76.

27. Nicholas M, Vlaeyen JWS, Rief W, Barke A, Aziz Q, Benoliel R, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. Pain. janv 2019;160(1):28-37.

28. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. Ann Acad Med Singap. mars 1994;23(2):129-38.

29. Keller S, Bann CM, Dodd SL, Schein J, Mendoza TR, Cleeland CS. Validity of the brief pain inventory for use in documenting the outcomes of patients with noncancer pain. Clin J Pain. oct 2004;20(5):309-18.

30. Mendoza T, Mayne T, Rublee D, Cleeland C. Reliability and validity of a modified Brief Pain Inventory short form in patients with osteoarthritis. Eur J Pain. mai 2006;10(4):353-61.

31. Tan G, Jensen MP, Thornby JI, Shanti BF. Validation of the Brief Pain Inventory for chronic nonmalignant pain. J Pain. mars 2004;5(2):133-7.

32. Wechsler H, Dowdall GW, Davenport A, Rimm EB. A gender-specific measure of binge drinking among college students. Am J Public Health. juill 1995;85(7):982-5.

33. Wechsler H, Dowdall GW, Davenport A, Castillo S. Correlates of college student binge drinking. Am J Public Health. juill 1995;85(7):921-6.

34. Wechsler H, Austin SB. Binge drinking: the five/four measure. J Stud Alcohol. janv 1998;59(1):122-4.

35. Wechsler H, Davenport A, Dowdall G, Moeykens B, Castillo S. Health and behavioral consequences of binge drinking in college. A national survey of students at 140 campuses. JAMA. 7 déc 1994;272(21):1672-7.

36. Idler EL, Benyamini Y. Self-rated health and mortality: a review of twenty-seven community studies. J Health Soc Behav. mars 1997;38(1):21-37.

37. Schnittker J, Bacak V. The increasing predictive validity of self-rated health. PLoS ONE. 2014;9(1):e84933.

38. Lundberg O, Manderbacka K. Assessing reliability of a measure of self-rated health. Scand J Soc Med. sept 1996;24(3):218-24.

39. Kessler RC, Andrews G, Colpe LJ, Hiripi E, Mroczek DK, Normand SLT, et al. Short screening scales to monitor population prevalences and trends in non-specific psychological distress. Psychol Med. août 2002;32(6):959-76.

40. Kessler RC, Barker PR, Colpe LJ, Epstein JF, Gfroerer JC, Hiripi E, et al. Screening for serious mental illness in the general population. Arch Gen Psychiatry. févr 2003;60(2):184-9.

41. Andrews G, Slade T. Interpreting scores on the Kessler Psychological Distress Scale (K10). Aust N Z J Public Health. déc 2001;25(6):494-7.

42. Schulte MT, Hser Y-I. Substance Use and Associated Health Conditions throughout the Lifespan. Public Health Rev. 2014;35(2).

43. Cherpitel CJ, Ye Y, Andreuccetti G, Stockwell T, Vallance K, Chow C, et al. Risk of injury from alcohol, marijuana and other drug use among emergency department patients. Drug and Alcohol Dependence. 1 mai 2017;174:121-7.

44. Dennis BB, Bawor M, Naji L, Chan CK, Varenbut J, Paul J, et al. Impact of Chronic Pain on Treatment Prognosis for Patients with Opioid Use Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. Subst Abuse. 2015;9:59-80.

45. Dueñas M, Ojeda B, Salazar A, Mico JA, Failde I. A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. J Pain Res. 28 juin 2016;9:457-67.

46. Voon P, Callon C, Nguyen P, Dobrer S, Montaner J, Wood E, et al. Self-management of pain among people who inject drugs in Vancouver. Pain Manag. janv 2014;4(1):27-35.

47. Belzak L, Halverson J. The opioid crisis in Canada: a national perspective. Health Promot Chronic Dis Prev Can. juin 2018;38(6):224-33.

48. Rose ME. Are Prescription Opioids Driving the Opioid Crisis? Assumptions vs Facts. Pain Med. 01 2018;19(4):793-807.

CHAPITRE 6. DISCUSSION GÉNÉRALE

6.1. Contributions à l'avancée des connaissances

Cette thèse avait pour objectifs de caractériser les personnes vivant avec de la DCNC qui sont susceptibles de bénéficier d'une administration efficace et sécuritaire d'opioïdes à long terme et de mieux documenter les caractéristiques et corrélats de la douleur chez les PUD, dans la perspective d'améliorer leur condition clinique et leur qualité de vie reliée à la santé. Les recherches menées dans le cadre de cette thèse de doctorat montrent qu'il est difficile de prédire l'efficacité à long terme des opioïdes, mais que l'on peut tout de même identifier les personnes susceptibles de développer une utilisation problématique. Il est donc possible d'optimiser les prescriptions d'opioïdes en ciblant les personnes les moins à risque d'utilisation problématique. Le risque de développer une utilisation problématique d'opioïde demeure faible dans population générale vivant avec la DCNC et la caractérisation des personnes à risque permet de mieux cibler les personnes pour qui les opioïdes seront sécuritaires. Il est donc possible de continuer à proposer les opioïdes aux personnes dont la douleur n'est pas suffisamment soulagée malgré un traitement non-opioïde optimisé, sans contribuer à alimenter la crise des opioïdes. Par ailleurs, le risque d'utilisation problématique ne doit pas être un frein à la prise en charge adéquate de la DCNC car cela pourrait mener les personnes dont la douleur n'est pas suffisamment soulagée à chercher des alternatives qui pourraient ne pas être sécuritaires. C'est le cas des PUD qui malgré le risque élevé de développer une utilisation problématique, demeure une population dont la prévalence élevée de DCNC plaide pour une amélioration de l'accès aux traitements.

Les opioïdes demeurent des analgésiques puissants et efficaces permettant de soulager la douleur chez certaines personnes et d'améliorer la qualité de vie. Cependant comme le démontre la crise des opioïdes qui sévit actuellement aux États-Unis et au Canada et qui s'est accentuée avec la pandémie de COVID-19 (45–47), ces médicaments ne doivent pas être largement prescrits de façon indifférenciée. C'est ainsi que des guides de prescriptions (19,20) et des mesures parfois coercitives ont été mis en place pour réduire les prescriptions d'opioïdes. Cependant, ces mesures ont aussi mené à des réductions forcées de doses, à des refus de prescrire des opioïdes et à des arrêts de prescriptions (26) pouvant mener à une exacerbation des douleurs et empêcher la personne de fonctionner au quotidien (28,29). Il faut donc un équilibre entre prescrire et proscrire les

opioïdes. En effet, bien que les études montrent que dans bien des cas, ces médicaments ne sont pas plus efficaces que les non-opioïdes pour la DCNC (11,12,101), ils demeurent des options thérapeutiques lorsque les traitements non-opioïdes ne parviennent pas à soulager la douleur et améliorer la qualité de vie. Identifier les personnes pour qui les opioïdes sont efficaces et sécuritaires permettrait d'éviter d'exposer certaines personnes à des médicaments qui ne vont pas soulager leur douleur et/ou qui vont engendrer des effets indésirables pouvant dégrader leur qualité de vie.

6.1.1. Personnes susceptibles de bénéficier à long terme des opioïdes

Nos travaux n'ont pas réussi à identifier les caractéristiques des personnes les plus susceptibles de bénéficier d'une administration prolongée d'opioïdes pour contrer la DCNC.

Cependant, à l'instar de notre étude, aucune étude observationnelle n'a réussi à bien caractériser les personnes chez qui un traitement prolongé à base d'opioïdes serait bénéfique. La difficulté à prédire l'efficacité à long terme des opioïdes dans la DCNC pourrait s'expliquer par le caractère dynamique et multifactoriel de la douleur. En effet, comme stipulé dans le modèle biopsychosocial, la douleur tout comme l'efficacité de son traitement résultent d'interactions complexes entre des facteurs biologiques, psychologiques et sociaux qui évoluent au fil du temps (74). Les personnes en soins tertiaires utilisent plusieurs traitements en combinaison avec les opioïdes, ce qui rend difficile d'isoler et d'évaluer l'effet de ces médicaments sur la DCNC. De plus, la tolérance et l'hyperalgésie qui peuvent survenir avec l'utilisation prolongée d'opioïdes et compromettre l'efficacité du traitement (30,32,33), peuvent rendre difficile l'identification de prédicteurs. Cela pourrait résulter aussi du fait qu'aucun des facteurs testés dans notre étude ne prédit l'efficacité à long terme des opioïdes. Devant ces difficultés à dresser le profil des personnes pouvant bénéficier d'une administration prolongée d'opioïdes, certaines études ont exploré l'utilisation de moyens expérimentaux (107,196,197) tels que des tests sensoriels quantitatifs et la dilatation pupillaire. Cependant, les résultats sont plus ou moins concluants et ils doivent être confirmés (107,196,197). Ces méthodes expérimentales pourraient cependant être coûteuses et difficiles à implanter à large échelle dans la pratique clinique quotidienne. Malgré la difficulté à déterminer à l'initiation du traitement quels patients seront soulagés à long terme par les opioïdes, ce type de médicament peut être proposé lorsque les traitements non-opioïdes n'ont pas réussi à soulager adéquatement la douleur, selon le profil de risque de troubles d'utilisation de substances,

et en fonction des objectifs thérapeutiques. Cette initiation de traitement opioïde devra suivre les bonnes pratiques quant à l'ajustement de la dose d'opioïde et à l'évaluation de la réponse au traitement ainsi qu'à l'arrêt de la prescription lorsque les opioïdes ne procurent pas un soulagement adéquat de la douleur ou une amélioration significative de la fonction (20). Par ailleurs, les objectifs du traitement opioïde et le plan à mettre en place pour atteindre ces objectifs doivent être établis dans une collaboration entre le médecin et le patient *(shared-decision making)*. Les avantages et les risques associés au traitement doivent être discutés. De même, les conditions de renouvellement des ordonnances ainsi que les conditions de l'arrêt du traitement doivent être établies, comprises et acceptées par le patient. Un suivi et une réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque doivent accompagner le traitement opioïde (19,20). Outre prédire l'efficacité du traitement à long terme, il est primordial d'identifier les facteurs associés à la survenue d'utilisation problématique pour éviter de prescrire des médicaments qui pourraient causer préjudice à certaines personnes. Pour estimer et caractériser l'utilisation problématique d'opioïdes, le nomadisme médical a été utilisé comme indicateur.

6.1.2. Nomadisme médical et opioïdes

Deux études complémentaires ont été menées (articles 2 et 3). Il en ressort que ce type de comportement est un phénomène rare chez les utilisateurs d'opioïdes à long terme avec une incidence de 8 %. Ce comportement est encore plus rare chez les personnes suivies dans des cliniques de douleur (prévalence de 0,7 %) ce qui n'a pas permis d'étudier son association avec certaines caractéristiques de la douleur; une telle étude aurait permis d'infirmer ou de confirmer que le nomadisme médical peut être pratiqué pour une douleur insuffisamment soulagée. Ces résultats concordent avec ceux de précédentes études qui ont rapporté des taux de nomadisme médical variant de 1 à 4 % (Tableau XIV) (122,124,129,130). Plus généralement, un faible pourcentage de personnes obtient les opioïdes par voie de prescription pour un usage non-médical (198–200). Une revue systématique a montré que les médicaments obtenus pour usage non-médical proviennent principalement des amis et de la famille (57 %) tandis que des pratiques telles que le nomadisme médical sont rares et représentent environ 7 % (198). L'approvisionnement par l'intermédiaire de revendeurs est également fréquent (32%) surtout chez les PUD (47 %) (198). Le marché noir, les vols, les sources illicites et internet demeurent également des voies utilisées pour obtenir des opioïdes de prescription pour un usage non-médical (198–200). Cette variété des

sources d'obtention des opioïdes peut expliquer l'impact parfois limité des programmes de surveillance des prescriptions dans la réduction des surdoses causées par les opioïdes (201). Contrôler les prescriptions n'est pas toujours suffisant, il faut aussi identifier les personnes qui sont les plus à risque pour mieux les accompagner et les orienter vers les services spécialisés dès que les problèmes d'utilisation problématique apparaissent.

Le nomadisme médical peut par ailleurs être pratiqué pour des raisons légitimes comme le fait de préférer une pharmacie à une autre, un médecin par rapport à un autre, la disponibilité du médecin ou du pharmacien, ou encore pour une douleur non suffisamment soulagée (23,24,124,189). Il peut aussi traduire une situation d'utilisation problématique d'opioïdes dans laquelle la personne cherche à obtenir de grandes quantités d'opioïdes pour une utilisation non-médicale. La définition utilisée dans la présente thèse prend en compte non seulement le chevauchement d'ordonnances, mais aussi nombre de médecins et de pharmacies (122,127), une définition conservatrice qui traduit une utilisation problématique. Cette définition utilisée dans plusieurs études (122,125,127,129,131,132,202) est associée à la présence de diagnostic de troubles d'utilisation d'opioïde comme l'a démontré Cepeda et al. (127). Outre, le fait d'être un proxy pour l'utilisation problématique d'opioïdes, le nomadisme médical traduit une discontinuité des soins ne permettant pas le suivi et la réévaluation du bénéfice/risque du traitement opioïde. Cette difficulté de suivi de l'utilisateur d'opioïdes peut l'exposer à des interactions médicamenteuses graves. Il a d'ailleurs été rapporté que le risque d'admission à l'hôpital pour des troubles d'utilisation d'opioïdes augmentait avec le nombre de prescripteurs (203). C'est donc un indicateur pertinent qui permet de déceler les personnes qui ont une utilisation problématique d'opioïdes qu'ils ont obtenus à travers de nombreuses prescriptions.

Tableau XIV. Incidence et prévalence du nomadisme médical pour l'obtention des médicaments opioïdes selon les études

Étude / Pays	Définition	Critère d'inclusion	Prévalence / Incidence
Cepeda MS (122,125,126) 2012, 2013 États-Unis	≥1 jour de chevauchement d'ordonnances prescrites par ≥ 2 médecins différents et délivrés dans ≥ 3 pharmacies différentes	Au moins une prescription d'opioïde	0,2 % à 0,8 %
Chenaf C (129,130) 2016 France	≥1 jour de chevauchement d'ordonnances prescrites par ≥ 2 médecins différents et délivrés dans ≥ 3 pharmacies différentes	Au moins 6 mois de prescription continue d'opioïdes	1,0 % à 4,0 %
Chua KP (204) 2019 États-Unis	≥ 4 prescripteurs et ≥ 4 pharmacies	Au moins une prescription d'opioïde	0,6 %
Delcher (124) 2021 États-Unis	≥ 5 prescripteurs et ≥ 5 pharmacies en 90 jours	Au moins une prescription d'opioïde	0,01 %
Esposito (23)	Faible nomadisme médical : 2 prescripteurs et >2 pharmacies ou 3 or 4 prescripteurs et 2 pharmacies Nomadisme médical modéré : 3 or 4 prescripteurs et >2 pharmacies ou >4 prescripteurs et 2 pharmacies Nomadisme médical sévère : >4 prescripteurs et >2 pharmacies	Au moins 2 dispensations de médicaments opioïdes en 18 mois.	Faible : 11 % Modéré : 8 % Sévère : 3 %
Schneberk T et al. (123)	≥ 6 prescripteurs en 6 mois.	Au moins une prescription d'opioïde	1,3 %
Young SG (133) 2019 États-Unis	≥ 4 prescripteurs et ≥ 4 pharmacies en 90 jours	Au moins une prescription d'opioïde	0,4 %

S'il n'a pas été possible d'identifier les prédicteurs de l'efficacité à long terme des opioïdes, il a néanmoins été possible de caractériser les personnes atteintes de DCNC qui sont à risque de faire du nomadisme médical pour obtenir des opioïdes. L'identification de ces personnes permet au clinicien de mieux évaluer le rapport bénéfice/risque à l'initiation du traitement opioïde. Il ressort de notre étude que les personnes qui s'adonnent à cette pratique sont plus jeunes, de sexe masculin, avec des antécédents d'anxiété et un historique de troubles d'utilisation de substances.

Le Tableau XIV montre que ces facteurs sont similaires à ceux identifiés dans les précédentes études sur le nomadisme médical et complètent une liste d'autres facteurs comme l'utilisation de médicaments psychotropes ainsi qu'un faible revenu (22,125,127,129–132). Il a aussi été rapporté que le nomadisme médical est plus fréquent dans les zones urbaines comparées aux zones rurales (133) et que certaines personnes peuvent parcourir de longues distances pour se procurer leurs médicaments (120). Il a aussi été rapporté que parmi les personnes qui pratiquent le nomadisme médical, certaines sont plus enclines à payer de leur poche (120).

Par ailleurs les facteurs associés au nomadisme médical se comparent à ceux couramment identifiés chez les personnes avec des troubles d'utilisation d'opioïdes (20,205), renforçant ainsi l'hypothèse que le nomadisme médical peut être un proxy d'une utilisation problématique d'opioïdes. De telles données peuvent aider à mieux suivre les personnes les plus à risque de s'adonner au nomadisme médical et permettre ainsi de prévenir des surdoses; car, bien que le phénomène soit marginal, il a été démontré qu'il est associé à la survenue de surdoses d'opioïde (134,135). Les facteurs communément associés à la survenue du nomadisme médical sont aussi des facteurs qui sont associés à la survenue de surdoses d'opioïdes. En effet, différentes études rapportent que le jeune âge, le sexe masculin, les antécédents de troubles d'utilisation de substance et la présence de troubles mentaux sont des facteurs associés à la survenue de surdoses d'opioïdes (206–208). Au Canada, la plupart des décès liés à une intoxication aux opioïdes surviennent parmi les hommes et les individus âgés entre 20 et 49 ans et impliquent le fentanyl illicite (18). Les surdoses d'opioïdes peuvent aussi résulter de l'usage concomitant d'autres substances comme les benzodiazépines, la prégabaline ou l'alcool impliqués dans une grande proportion des surdoses (209–213). Il est donc important d'examiner les co-prescriptions médicamenteuses afin de prévenir les interactions médicamenteuses pouvant conduire à des surdoses. Par ailleurs, l'utilisation de drogues injectables et la polyconsommation de substances psychotropes sont des facteurs de risque de survenue de surdose (214) d'où la nécessité de mieux accompagner les personnes utilisatrices de drogues.

Tableau XV. Caractéristiques des personnes qui pratiquent le nomadisme médical pour l'obtention d'opioïdes telles qu'identifiées dans les études antérieures

Caractéristiques socio-démographiques

- Jeune âge
- Sexe masculin
- Faible revenue

Comorbidités

- Troubles de santé mentale
- Antécédents de troubles de l'humeur
- Antécédents de troubles d'utilisation de substance
- Antécédents de troubles d'utilisation d'opioïdes
- Comorbidité cancer
- Douleur lombaire

Co-prescriptions

- Utilisation de benzodiazépines
- Hypnotiques
- Morphine
- Opioïdes faibles

Autres

- Propension à payer comptant les médicaments
- Résidence en zone urbaine

Sources : Cepeda et al (127,128)*; Chenaf et al* (129–131)*; Delorme et al* (132)*; Young et al* (133)

En somme, ces études ont permis de brosser le profil des personnes à risque d'utilisation problématique d'opioïdes. Cependant l'identification des caractéristiques associées à une thérapie opioïde sécuritaire ne dispense pas d'un suivi régulier pour évaluer l'efficacité du traitement et détecter des signes d'utilisation problématique. Il faut aussi rappeler que le traitement de la DCNC n'est pas que pharmacologique et qu'une combinaison d'une thérapie opioïde avec des traitements non-pharmacologiques (psychologie, physiothérapie, acupuncture, ergothérapie, etc.) et de techniques d'autogestion peut améliorer significativement la condition des personnes vivant avec la DCNC (5,6). Une telle association de modalités thérapeutiques peut également permettre de diminuer les doses d'opioïdes et par conséquent de réduire le risque de survenue d'effets adverses.

6.1.3. Douleur chez les utilisateurs de drogues

Le risque de survenue d'une utilisation problématique est à considérer au moment de prescrire des opioïdes, mais la nécessité de soulager adéquatement la douleur doit aussi être prise en compte. C'est le cas complexe des PUD vivant avec de la DCNC. La plupart des études portant sur la DCNC chez les PUD ont été réalisées chez des personnes sous traitement par agonistes

opioïdes (Tableau XVI). Notre étude apporte donc une vision plus globale en incluant une population plus large et variée d'utilisateurs de drogues. Il ressort que la prévalence de la DCNC est beaucoup plus élevée chez les PUD que dans la population générale tel que rapportée dans des études antérieures (60,62–73)(Tableau XVI).

La présence de la DCNC chez les UDI est associée à plusieurs facteurs comme l'âge avancé et certaines conditions de vie comme l'itinérance (60,62,63,70,73). Elle s'accompagne également de détresse psychologique, d'anxiété et de dépression (60,63,71,73). Cependant les habitudes de consommation de drogues comme le type de drogue et les voies d'administration n'apparaissent pas comme facteurs associés à la présence de la douleur.

Malgré sa forte prévalence, la douleur chez les PUD fait l'objet de préjugés et de stigmatisation qui ne favorisent pas une prise en charge optimale (41,42). Une meilleure compréhension des problèmes de douleur et de son articulation avec la consommation de drogues pourrait permettre de déconstruire certains préjugés et favoriser une meilleure prise en charge.

Le traitement de la DCNC chez les PUD est complexe, car il faut soulager la douleur sans accentuer une consommation problématique de médicaments et de drogues. Cette complexité est accentuée par la crise des opioïdes et la nécessité de ne pas contribuer à l'augmentation des surdoses d'opioïdes, ce qui pourrait exacerber les barrières d'accès au traitement pour cette population. Cependant, comme stipulé dans la Déclaration de Montréal, le soulagement de la douleur est un droit humain fondamental et toutes les ressources thérapeutiques disponibles devraient être mises à contribution pour soulager adéquatement la douleur (8). Il peut donc s'avérer nécessaire de prescrire des opioïdes chez des personnes qui vivent avec de la DCNC malgré le risque de troubles d'utilisation d'opioïdes et l'absence d'assurance de leur efficacité à long terme. Cette situation est illustrée chez les PUD atteints de DCNC, une population à risque élevé de développer des troubles d'utilisation d'opioïdes si ce n'est pas déjà le cas. Malgré ce risque, en cas de douleur non suffisamment soulagée par les médicaments non-opioïdes, les opioïdes peuvent être prescrits avec un suivi et une évaluation régulière de l'efficacité et de l'innocuité du traitement. La prescription doit donc prendre en compte non seulement les risques encourus, mais aussi les bénéfices attendus.

Tableau XVI. Prévalence de la DCNC chez les utilisateurs de drogues

Étude	Population	Prévalence
Bicket et al. (2020) (62)	Utilisateurs de drogues par injection	47%
Heimer et al. (2015) (60)	Utilisateurs de drogues par injection	31 %
Delorme et al. (2021, 2021) (63,64)	Personnes sous traitement aux agonistes opioïdes	24 à 33 %
Tsui et al. (2016) (65)	Personnes sous traitement par agonistes opioïdes	68%
Glenn et al. (2016) (66)	Personnes sous traitement par agonistes opioïdes à la méthadone	62 %
Stein et al. (2015) (67)	Personnes avec dépendance aux opioïdes	48 %
Dunn et al. (2014, 2015) (68,69)	Personnes sous traitement par agonistes opioïdes	42 à 60 %
Barry et al. (2013) (70)	Personnes sous traitement par agonistes opioïdes à la buprénorphine	36 %
Barry et al. (2009) (71)	Personnes sous traitement par agonistes opioïdes à la méthadone	37 %
Peles et al. (2005) (72)	Personnes sous traitement par agonistes opioïdes à la méthadone	55 %
Rosenblum et al. (2003) (73)	Personnes sous traitement par agonistes opioïdes à la méthadone	37 %

La prise en charge adéquate de la douleur chez les PUD est d'autant plus importante qu'elle pourrait permettre de limiter le recours aux drogues illicites comme alternatives de traitement. En effet, en cas de douleur non suffisamment soulagée, le recours à des drogues illicites est fréquent (43,63,73,191,192). Les PUD à la recherche de médicaments pour soulager leur douleur sont perçus comme des personnes qui souhaitent le faire pour un usage non-médical (43). Comme rapporté dans l'article 4 de cette thèse, une proportion non négligeable de PUD font face à des refus de prescriptions pour soulager leur douleur. Ces refus sont motivés par le fait que les PUD vivant avec la DCNC sont perçus comme des personnes à la recherche de médicaments pour un usage non-médical (43). Les opioïdes ne constituent pas la panacée pour des douleurs non suffisamment

soulagées par les traitements non-opioïdes et le refus de prescription peut être légitime compte tenu des caractéristiques de la douleur. Néanmoins, ces refus de prescription peuvent conduire les PUD à avoir recours à d'autres alternatives comme les médicaments d'autres personnes, mais aussi des drogues illicites comme l'héroïne ou le fentanyl illicite pour soulager la douleur (43,192). Plus généralement, à l'instar de notre article, les études rapportent que l'automédication et l'utilisation de drogues illicites pour soulager la douleur sont des habitudes fréquentes chez les PUD (43,63,73,191,192). Ainsi, Delorme et al., rapportent qu'environ 33 % des personnes sous traitement agoniste aux opioïdes vivant avec de la DCNC font de l'automédication et 20 % utilisent des drogues illicites pour soulager la douleur (63). Il semble évident que les UDI font face à des barrières d'accès pour un traitement adéquat de la douleur et ces difficultés peuvent encore être exacerbées avec le contexte la crise des opioïdes (42). Cependant, ce recours à des drogues illicites ou à des médicaments prescrits à d'autres personnes augmente le risque de surdoses. Il est donc important d'améliorer la prise en charge de la douleur chez cette population en optimisant l'accès au traitement. Cette optimisation de la prise en charge de la douleur chez les PUD passe aussi par une meilleure formation des cliniciens quant à la complexité de la DCNC dans cette population. Une meilleure prise en charge des PUD passe aussi pour une collaboration entre spécialistes de la douleur et spécialistes de l'addiction pour une gestion globale et conjointe de ce type de désordres. Enfin, un meilleur accès aux traitements non-pharmacologiques pourrait contribuer à améliorer la prise en charge de la DCNC chez les PUD et éviter le recours aux drogues illicites.

6.2. Forces, limites et perspectives de recherche

6.2.1. Forces

Les grandes forces de la présente thèse résident dans l'utilisation des données recueillies en contexte de vie réelle pour mener des études afin de mieux comprendre les bénéfices et risques associés à l'utilisation à long terme des opioïdes dans la DCNC. L'emploi de différentes banques de données a permis d'étudier de larges échantillons de populations suivies et traitées dans un contexte réel de pratique clinique. Le Registre Québec Douleur dont les données ont été exploitées et valorisées dans les articles 1 et 3, contient des informations précises et complètes sur les caractéristiques de la douleur, ses traitements et son évolution dans le temps permettant des études longitudinales (139). Les données médico-administratives de la RAMQ ont quant à elles permis de

constituer une large cohorte rétrospective pour étudier le nomadisme médical pour l'obtention d'opioïdes. Ces banques de données contiennent de grands échantillons de données populationnelles colligées de façon prospective depuis des années, permettant ainsi de reconstituer de grandes cohortes rétrospectives sur plusieurs années. La possibilité de jumelage de différentes banques de données permet d'avoir un portrait plus complet du parcours de soins des patients. Par ailleurs, ces données sont récoltées de façon prospective et ne sont pas auto-rapportées, ce qui élimine le biais de mémoire et le biais de désirabilité social. Par ailleurs, le coût d'obtention de ces données demeure faible par rapport aux coûts de mise en place d'une cohorte prospective incluant un si grand nombre de personnes suivies sur autant d'années. Quant à la cohorte HEPCO, elle a permis d'avoir une population diversifiée de PUD et de brosser un portrait complet de la DCNC chez cette population. Ces différentes données ont permis de dégager des profils d'individus susceptibles de bénéficier d'une utilisation sécuritaire des opioïdes. Les résultats obtenus traduisent la réalité du terrain et peuvent être utiles pour la mise en place d'interventions visant à améliorer et optimiser l'accès aux opioïdes. Il a aussi été possible d'étudier la DCNC chez un échantillon diversifié de PUD contrairement aux études précédentes qui portaient majoritairement chez des PUD sous traitement agoniste d'opioïdes (e.g., méthadone, buprénorphine).

6.2.2. Limites

Les différentes études constitutives de cette thèse présentent des limites pouvant affecter la validité interne et la validité externe des résultats obtenus.

La validité interne d'une étude porte sur la fiabilité des résultats-- i.e., que les résultats trouvés ne sont pas dus à des erreurs méthodologiques mais traduisent plutôt la réalité (215). Les erreurs de mesures de l'exposition et de l'événement, ainsi que les facteurs de confusion non pris en compte, peuvent affecter la validité interne des études. La validité externe, quant à elle, se réfère à la généralisation des résultats--i.e., que les résultats de l'étude sont applicables à la population que l'échantillon est censé représenter (215). La validité externe peut être affectée par les biais de sélection ainsi que le manque de représentativité de l'échantillon. Ainsi, les limites qui peuvent affecter la validité interne et la validité externe des résultats obtenus doivent être discutées.

Premièrement, la validité externe d'une étude peut être compromise--i.e. que la généralisabilité des résultats peut être limitée. Les études réalisées dans la présente thèse à partir des données colligées dans le RQD ont porté sur les personnes vivant avec de la DCNC et suivies en soins tertiaires. Les résultats ne peuvent donc pas être généralisables aux personnes vivant avec de la DCNC et suivies en première et deuxième ligne. En outre, les banques de données médico-administratives du Québec ne contiennent que les informations sur les médicaments d'environ 45 % de la population, notamment les personnes âgées de plus de 65 ans, les personnes bénéficiant de l'aide sociale et celles qui n'ont pas de couverture privée d'assurance-médicaments de même que les membres de leur famille. Une bonne proportion de la population jeune et active est donc absente de nos analyses, faisant en sorte que les résultats ne sont pas nécessairement généralisables à l'ensemble de la population du Québec. De même, le recrutement dans la cohorte HEPCO étant fait sur une base volontaire, les PUD enrôlées pourraient différer de la population d'utilisateurs de drogues dans la communauté. Le critère d'inclusion dans la cohorte HEPCO étant d'être injecteur de drogues, les résultats pourraient ne pas s'appliquer aux utilisateurs ne s'étant jamais injecté des drogues. Enfin, il faut mentionner que les résultats obtenus dans le cadre de la présente thèse ne sont pas nécessairement généralisables à d'autres pays dont le système de santé diffère de celui du Canada.

Deuxièmement, il a été déjà discuté dans les différents articles de la thèse, nos études pourraient ne pas être exemptes de biais de confusion qui pourraient affecter leur validité interne. Le fait de ne pas prendre en compte de certaines variables comme les traitements pharmacologiques et non-pharmacologiques tout comme certaines comorbidités de santé mentale peuvent avoir affecté l'identification des prédicteurs de l'efficacité des opioïdes. L'absence de certaines variables comme le statut socio-économique et la zone de résidence (urbain/rural), identifiées dans de précédentes études comme facteurs associés au nomadisme médical, pourrait induire un biais de confusion qui affecterait les associations statistiques mises en évidence dans les différentes analyses de la présente thèse. De même, des biais de confusion peuvent affecter l'identification des facteurs associés à la présence de DCNC.

Finalement, d'autres limites intrinsèques aux banques de données médico-administratives de la RAMQ et à la collecte des données doivent être tenues en compte. D'abord, les données ne sont pas nécessairement exhaustives. En effet, ces données provenant des facturations au régime

d'assurance maladie et des services non-remboursés ne vont pas figurer dans les données. Ainsi, des médicaments payés par le patient lui-même ou par une autre entité sans demande de remboursement au Régime d'assurance médicament ne sont pas comptabilisés. De même, les codes de diagnostics sont sous-déclarés, ce qui conduit à une faible sensibilité pour l'identification des comorbidités (162,163,166,167). Aussi, la facturation d'une ordonnance de médicament ne veut pas dire que la personne a réellement consommé son médicament, et n'informe pas sur la façon dont le médicament a été pris. Il y a donc une nécessité d'évaluation de sensibilité et de la spécificité des données recueillies. Par ailleurs, l'absence des données socio-économiques (revenu, niveau d'éducation) constitue une limite, car ce facteur peut être associé aux troubles d'utilisation et aux surdoses d'opioïdes comme il a été rapporté dans de précédentes études (216,217). Plus généralement, des informations sur les résultats des laboratoires, l'évaluation de l'état de santé (ex. tension artérielle, poids, sévérité de la douleur, etc.) et les habitudes de vie (tabagisme, consommation d'alcool et de drogues) sont également manquantes. De telles informations sont pourtant très utiles dans les études pharmaco-épidémiologiques et leur absence pourrait induire des biais de confusion ou limiter l'identification de facteurs de risque. Enfin, la collecte d'informations auto-rapportées comme celles recueillies chez les PUD de la cohorte HEPCO peut être soumise à un biais de rappel et à un biais de désirabilité sociale.

6.2.3. Perspectives

Malgré leurs limites, ces différentes études effectuées en contexte de vie réelle ont permis de mieux caractériser les personnes susceptibles de bénéficier de façon sécuritaire des opioïdes à long terme et de mieux cerner l'expérience de la DCNC chez les PUD. Cependant, tous les objectifs n'ont pas été atteints et davantage de recherches sont nécessaires pour aider à optimiser la prescription des opioïdes. En effet, il n'a pas été possible d'identifier les prédicteurs de l'efficacité à long terme des opioïdes pour la DCNC. D'autres études intégrant un panel plus large de facteurs sociodémographiques et socio-économiques de même que de l'information sur la génétique, le type de douleur, les comorbidités (y compris de santé mentale), des co-prescriptions pharmacologiques et non-pharmacologiques, pourraient permettre d'identifier davantage de prédicteurs. De plus, une taille d'échantillon plus grande pourrait aussi donner plus de puissance statistique pour l'identification des prédicteurs. Par ailleurs, les méthodes de prédiction innovantes et puissantes comme l'apprentissage machine en intelligence artificielle pourraient être privilégiées. De telles

méthodes pourraient permettre de prédire l'efficacité à long terme des opioïdes à l'échelle individuelle permettant ainsi de mieux éclairer le processus de décision clinique au moment de prescrire des opioïdes.

Il n'a pas été possible non plus d'étudier le lien entre le nomadisme médical et les caractéristiques de la DCNC faute de cas suffisants dans notre échantillon d'étude. L'évaluation d'un tel lien aurait permis d'évaluer si le nomadisme médical est aussi pratiqué à cause d'un soulagement inadéquat de la douleur et validerait la pertinence d'employer cet indicateur comme proxy d'une utilisation problématique d'opioïdes. Par ailleurs, il serait pertinent d'investiguer jusqu'à quel point l'utilisation de drogues illicites a été déclenchée par une première prescription d'opioïdes tout en tenant compte des antécédents de troubles d'utilisation de substances (e.g., alcool, cocaïne, héroïne), ce qui est rarement fait dans les études portant sur la prévalence des troubles liés à d'utilisation d'opioïdes chez les personnes vivant avec de la DCNC. Le nomadisme médical comme proxy d'une utilisation problématique d'opioïdes peut être surveillé par des programmes de suivi des prescriptions avec des alertes permettant aux médecins et aux pharmaciens de détecter et de prévenir les chevauchements d'ordonnances ainsi que les interactions médicamenteuses graves. Cependant, ces mesures de suivi ne doivent pas constituer des barrières d'accès au traitement adéquat de la DCNC. Une couverture par le régime public d'assurance des traitements non-pharmacologiques de la douleur permettrait aussi d'améliorer l'accès à ces services et de mieux gérer la DCNC. Enfin, compte tenu du fardeau de la DCNC, davantage de recherches effectuées dans un contexte de vie réelle sont nécessaires afin d'optimiser l'utilisation des traitements existants. Prévenir la survenue de la DCNC et développer de nouvelles thérapies efficaces et sécuritaires sont aussi des avenues pour lutter efficacement contre la DCNC.

Les différentes recherches de la présente thèse ont été menées à partir de grandes banques de données et leurs limites sont liées aux limites des banques utilisées. Plusieurs mesures pourraient cependant être prises pour améliorer la qualité et la quantité des données recueillies, ainsi que pour faciliter l'accès aux banques de données. La quantité des données recueillies pourraient être bonifiée. Pour ce faire, à l'image du *General Practice Research Database* (GPRD) en Grande-Bretagne, les données issues des cabinets médicaux pourraient être extraites et jumelées aux données disponibles à la RAMQ. Les informations extraites concerneraient les paramètres vitaux et biologiques de l'individu, les résultats des examens de laboratoire et d'imagerie, ainsi que les informations sur les habitudes de vie (e.g., tabagisme, consommation d'alcool ou de drogues).

L'intégration de variables concernant le niveau de revenu ou des indices de défavorisation matérielle et sociale (218) est aussi nécessaire et permettrait de pallier l'absence d'information socioéconomique dans les banques de données médico-administratives de la RAMQ.

En outre, les informations sur les médicaments remboursés par le régime privé ainsi que les médicaments délivrés dans les centres hospitaliers pourraient être jumelées aux données existantes en passant des accords avec les organismes qui gèrent ces données. À l'exemple de la banque de données ReMed (219), les informations sur les médicaments des personnes assurées par un régime privé pourraient être collectées via les fournisseurs de services informatiques des pharmacies communautaires. Un élargissement de la banque ReMed (qui incluait seulement 38 400 personnes en 2016) à l'ensemble de la population couverte par un régime privé permettrait de disposer de banques de données permettant d'avoir de l'information complète sur la dispensation des médicaments au Québec. Un tel système serait similaire au Pharmaceutical Information Network (PIN) implanté en Alberta (220). Le PIN collige les renseignements sur les dispensations de médicaments en provenance des pharmacies communautaires de l'Alberta. Ces renseignements incluent des informations sur le médicament, le prescripteur, le dispensateur, le patient ainsi que des informations sur les allergies et les intolérances (220). Une autre manière d'obtenir ces informations serait de jumeler les données du Dossier santé Québec (DSQ) à celles des banques existantes de la RAMQ. Le DSQ est un outil provincial sécurisé qui collige et conserve de façon automatisée certains renseignements de santé de toutes les personnes qui reçoivent des soins au Québec. Ces renseignements comprennent les données sur les médicaments dispensés dans les pharmacies communautaires ce qui permet d'avoir les informations sur les médicaments pour l'ensemble de la population québécoise y compris les personnes couvertes par un régime privé d'assurance médicament. On y retrouve également des informations portant sur les résultats des analyses de laboratoire, les examens d'imagerie médicale, les vaccins administrés, les allergies et intolérances, ainsi que le sommaire d'hospitalisation rédigée par le médecin traitant après une hospitalisation. Un tel jumelage permettrait de bonifier et d'améliorer l'exhaustivité des données médico-administratives de la RAMQ.

Les banques de données médico-administratives ne peuvent contenir des données précises sur toutes les maladies. Il y a donc nécessité d'avoir des banques de données recueillant spécialement les données pour une condition donnée à l'exemple des registres comme celui du RQD. En effet, les registres permettent de recueillir des données exhaustives et précises sur une

196

condition de santé. Faciliter l'accès au financement durable pour la mise en place et la pérennité de registres et favoriser le jumelage de ces registres avec les banques de données médico-administratives permettra d'avoir des mines d'informations précises pour conduire des études observationnelles dont les résultats vont mieux éclairer la prise de décision et améliorer la santé de la population.

Enfin l'accès aux banques de données médico-administratives pour la recherche pourrait être facilité. À l'exemple de la France qui dispose de l'Échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB), un échantillon des données, accessibles depuis les centres de recherche, les banques de données de la RAMQ pourraient être rendues disponibles aux centres de recherche et l'accès et l'exploitation gérée par le comité d'éthique local. L'accès aux données à certaines structures comme l'INSPQ, l'INESSS et la Commissaire à la santé sont des exemples probants d'accès rapide et sécuritaire qui pourraient être étendus aux grands centres de recherche du Québec.

CONCLUSIONS

La forte prévalence de la DCNC qui est appelée à augmenter compte tenu du vieillissement de la population, son fardeau tant sur le plan humain qu'économique ainsi que l'augmentation des effets adverses associés à la prise d'opioïdes soulèvent des questions sur la place de ce type de médicaments dans notre arsenal thérapeutique. Cette thèse apporte un éclairage permettant d'optimiser les prescriptions d'opioïdes en identifiant les personnes les plus susceptibles de bénéficier d'une prescription sécuritaire d'opioïdes. Elle permet également une meilleure compréhension de la DCNC chez les PUD et les difficultés d'accès au traitement. Ces études menées dans des conditions de vie réelle fournissent des données probantes pouvant éclairer la pratique clinique et permettre une approche de soins davantage personnalisée selon les caractéristiques et besoins des personnes vivant avec de la DCNC.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1.   Schopflocher D, Taenzer P, Jovey R. The prevalence of chronic pain in Canada. Pain Res Manag. déc 2011;16(6):445-50.

2.   Shupler MS, Kramer JK, Cragg JJ, Jutzeler CR, Whitehurst DGT. Pan-Canadian Estimates of Chronic Pain Prevalence From 2000 to 2014: A Repeated Cross-Sectional Survey Analysis. J Pain. mai 2019;20(5):557-65.

3.   Reitsma ML, Tranmer JE, Buchanan DM, Vandenkerkhof EG. The prevalence of chronic pain and pain-related interference in the Canadian population from 1994 to 2008. Chronic Dis Inj Can. sept 2011;31(4):157-64.

4.   Jonsdottir T, Aspelund T, Jonsdottir H, Gunnarsdottir S. The relationship between chronic pain pattern, interference with life and health-related quality of life in a nationwide community sample. Pain Manag Nurs. sept 2014;15(3):641-51.

5.   Santé Canada. La douleur chronique au Canada: jeter les bases d'un programme d'action : rapport du Groupe de travail canadien sur la douleur : juin 2019. [Internet]. 2019 [cité 13 avr 2021]. Disponible sur: https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/corporate/about-health-canada/public-engagement/external-advisory-bodies/canadian-pain-task-force/report-2019/canadian-pain-task-force-june-2019-report-fr.PDF

6.   Santé Canada. Ce que nous avons entendu: travailler ensemble pour mieux comprendre, prévenir et gérer la douleur chronique : rapport du Groupe de travail canadien sur la douleur : octobre 2020. [Internet]. 2020 [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/corporate/about-health-canada/public-engagement/external-advisory-bodies/canadian-pain-task-force/report-2020-rapport/2020-rapport.pdf

7.   Raffaeli W, Arnaudo E. Pain as a disease: an overview. J Pain Res. 21 août 2017;10:2003-8.

8.   International Pain Summit Of The International Association For The Study Of Pain null. Declaration of Montréal: declaration that access to pain management is a fundamental human right. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2011;25(1):29-31.

9.   Morone NE, Weiner DK. Pain as the fifth vital sign: exposing the vital need for pain education. Clin Ther. nov 2013;35(11):1728-32.

10.   Trescot AM, Glaser SE, Hansen H, Benyamin R, Patel S, Manchikanti L. Effectiveness of opioids in the treatment of chronic non-cancer pain. Pain Physician. mars 2008;11(2 Suppl):S181-200.

11.   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. 17 févr 2015;162(4):276-86.

12.   Chou R, Hartung D, Turner J, Blazina I, Chan B, Levander X, et al. Opioid Treatments for Chronic Pain [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2020 avr [cité 12 mars 2021]. Disponible sur: https://effectivehealthcare.ahrq.gov/products/opioids-chronic-pain/research

13.   Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, Coates VH, Wiffen PJ, Akafomo C, et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1):CD006605.

14.   Lisa B, Jessica H. Evidence synthesis - The opioid crisis in Canada: a national perspective. Health Promot Chronic Dis Prev Can. juin 2018;38(6):224-33.

15.   Ayoo K, Mikhaeil J, Huang A, Wąsowicz M. The opioid crisis in North America: facts and future lessons for Europe. Anaesthesiology Intensive Therapy. 2020;52(2):139-47.

16.   Van Zee A. The Promotion and Marketing of OxyContin: Commercial Triumph, Public Health Tragedy. Am J Public Health. févr 2009;99(2):221-7.

17.   Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Understanding the Epidemic. [Internet]. 2021 [cité 29 avr 2021]. Disponible sur: https://www.cdc.gov/drugoverdose/epidemic/index.html

18.   Comité consultatif spécial sur l'épidémie de surdoses d'opioïdes. Méfaits associés aux opioïdes et aux stimulants au Canada. Ottawa : Agence de la santé publique du Canada, mars 2021. https://sante-infobase.canada.ca/mefaits-associes-aux-substances/opioides-stimulants [Internet]. [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: https://sante-infobase.canada.ca/mefaits-associes-aux-substances/opioides-stimulants/

19.   Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain--United States, 2016. JAMA. 19 avr 2016;315(15):1624-45.

20.   Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, Buckley DN, Wang L, Couban RJ, et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. CMAJ. 5 août 2017;189(18):E659-66.

21.   Sansone RA, Sansone LA. Doctor shopping: a phenomenon of many themes. Innov Clin Neurosci. nov 2012;9(11-12):42-6.

22.   Biernikiewicz M, Taieb V, Toumi M. Characteristics of doctor-shoppers: a systematic literature review. Journal of Market Access & Health Policy [Internet]. 2019 [cité 21 sept 2020];7(1). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6442108/

23.   Esposito DB, Cepeda MS, Lyons JG, Yin R, Lanes S, Group O behalf of TM of the OP-MCOSW. Medical record-based ascertainment of behaviors suggestive of opioid misuse, diversion, abuse, and/or addiction among individuals showing evidence of doctor/pharmacy shopping. Journal of Pain Research. 2019;12:2291.

24. Walker AM, Weatherby LB, Cepeda MS, Bradford DC. Information on doctor and pharmacy shopping for opioids adds little to the identification of presumptive opioid abuse disorders in health insurance claims data. Substance Abuse and Rehabilitation. 2019;10:47.

25. Dassieu L, Heino A, Develay É, Kaboré J-L, Pagé MG, Moor G, et al. "They think you're trying to get the drug": Qualitative investigation of chronic pain patients' health care experiences during the opioid overdose epidemic in Canada. null. 3 févr 2021;null-null.

26. Morrow RL, Bassett K, Wright JM, Carney G, Dormuth CR. Influence of opioid prescribing standards on drug use among patients with long-term opioid use: a longitudinal cohort study. cmajo. 7 janv 2019;7(3):E484-91.

27. Kaboré J-L, Pagé MG, Martel MO, Dassieu L, Hudspith M, Moor G, et al. Impact of the Opioid Epidemic and Associated Prescribing Restrictions on People who Live with Chronic Non-Cancer Pain in Canada. Clin J Pain. 31 mai 2021;

28. Kertesz SG, Satel SL, DeMicco J, Dart RC, Alford DP. Opioid discontinuation as an institutional mandate: Questions and answers on why we wrote to the Centers for Disease Control and Prevention. Subst Abus. 2019;40(4):466-8.

29. Kertesz SG, Manhapra A. The drive to taper opioids: mind the evidence, and the ethics. Spinal Cord Ser Cases. 2018;4:64.

30. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. Pain Physician. avr 2011;14(2):145-61.

31. DuPen A, Shen D, Ersek M. Mechanisms of Opioid-Induced Tolerance and Hyperalgesia. Pain Management Nursing. 1 sept 2007;8(3):113-21.

32. Mercadante S, Arcuri E, Santoni A. Opioid-Induced Tolerance and Hyperalgesia. CNS Drugs. 1 oct 2019;33(10):943-55.

33. Martyn JAJ, Mao J, Bittner EA. Opioid Tolerance in Critical Illness. New England Journal of Medicine. 24 janv 2019;380(4):365-78.

34. Grosen K, Olesen AE, Gram M, Jonsson T, Kamp-Jensen M, Andresen T, et al. Predictors of opioid efficacy in patients with chronic pain: A prospective multicenter observational cohort study. PLoS One. 2017;12(2):e0171723.

35. Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K, Ni Mhuircheartaigh R, Lee MC, Ploner M, et al. The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanil. Sci Transl Med. 16 févr 2011;3(70):70ra14.

36. Niesters M, Dahan A, Kest B, Zacny J, Stijnen T, Aarts L, et al. Do sex differences exist in opioid analgesia? A systematic review and meta-analysis of human experimental and clinical studies. Pain. oct 2010;151(1):61-8.

37. Riley JL, Hastie BA. Individual differences in opioid efficacy for chronic noncancer pain. Clin J Pain. août 2008;24(6):509-20.

38. Cochran BN, Flentje A, Heck NC, Van Den Bos J, Perlman D, Torres J, et al. Factors predicting development of opioid use disorders among individuals who receive an initial opioid prescription: mathematical modeling using a database of commercially-insured individuals. Drug Alcohol Depend. 1 mai 2014;138:202-8.

39. Ives TJ, Chelminski PR, Hammett-Stabler CA, Malone RM, Perhac JS, Potisek NM, et al. Predictors of opioid misuse in patients with chronic pain: a prospective cohort study. BMC Health Serv Res. 2006;6:46.

40. Dassieu L, Kaboré J-L, Choinière M, Arruda N, Roy É. Understanding the link between substance use and chronic pain: A qualitative study among people who use illicit drugs in Montreal, Canada. Drug and Alcohol Dependence. 1 sept 2019;202:50-5.

41. Dassieu L, Kaboré J-L, Choinière M, Arruda N, Roy É. Painful lives: Chronic pain experience among people who use illicit drugs in Montreal (Canada). Soc Sci Med. févr 2020;246:112734.

42. Dassieu L, Kaboré J-L, Choinière M, Arruda N, Roy É. Chronic pain management among people who use drugs: A health policy challenge in the context of the opioid crisis. Int J Drug Policy. sept 2019;71:150-6.

43. Voon P, Callon C, Nguyen P, Dobrer S, Montaner JSG, Wood E, et al. Denial of prescription analgesia among people who inject drugs in a Canadian setting. Drug Alcohol Rev. mars 2015;34(2):221-8.

44. Manchikanti L, Vanaparthy R, Atluri S, Sachdeva H, Kaye AD, Hirsch JA. COVID-19 and the Opioid Epidemic: Two Public Health Emergencies That Intersect With Chronic Pain. Pain Ther. 14 mars 2021;

45. Kuehn BM. Accelerated Overdose Deaths Linked With COVID-19. JAMA. 9 févr 2021;325(6):523.

46. Ontario Drug Policy Research Network; Office of the Chief Coroner for Ontario/Ontario Forensic Pathology Service; Ontario Agency for Health Protection and Promotion (Public Health Ontario); Centre on Drug Policy Evaluation. Preliminary Patterns in Circumstances Surrounding Opioid-Related Deaths in Ontario during the COVID-19 Pandemic. Toronto, ON: Ontario Drug Policy Research Network; 2020. :24.

47. Mason M, Arukumar P, Feinglass J. The Pandemic Stay-at-Home Order and Opioid-Involved Overdose Fatalities. JAMA. 23 avr 2021;

48. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. PAIN. sept 2020;161(9):1976-82.

49. Beaulieu P. La douleur: guide pharmacologique et thérapeutique. Les Presses de l'Université de Montréal; 2013.

50. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. Cell. 16 oct 2009;139(2):267-84.

51. Brunton LL, Knollmann BC, Hilal-Dandan R, éditeurs. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. Thirteenth edition. New York: McGraw Hill Medical; 2018. 1419 p.

52. Bourne S, Machado AG, Nagel SJ. Basic Anatomy and Physiology of Pain Pathways. Neurosurgery Clinics of North America. 1 oct 2014;25(4):629-38.

53. Ropero Peláez FJ, Taniguchi S. The Gate Theory of Pain Revisited: Modeling Different Pain Conditions with a Parsimonious Neurocomputational Model. Neural Plast. 2016;2016:4131395.

54. Bridgestock C, Rae CP. Anatomy, physiology and pharmacology of pain. Anaesthesia & Intensive Care Medicine. 1 nov 2013;14(11):480-3.

55. Treede R-D, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. Pain. juin 2015;156(6):1003-7.

56. Treede R-D, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). PAIN. janv 2019;160(1):19-27.

57. Dahlhamer J. Prevalence of Chronic Pain and High-Impact Chronic Pain Among Adults — United States, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2018 [cité 21 mars 2021];67. Disponible sur: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6736a2.htm

58. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. Eur J Pain. mai 2006;10(4):287-333.

59. Voon P, Karamouzian M, Kerr T. Chronic pain and opioid misuse: a review of reviews. Subst Abuse Treat Prev Policy. 15 août 2017;12(1):36.

60. Heimer R, Zhan W, Grau LE. Prevalence and experience of chronic pain in suburban drug injectors. Drug Alcohol Depend. 1 juin 2015;151:92-100.

61. Dahlman D, Kral AH, Wenger L, Hakansson A, Novak SP. Physical pain is common and associated with nonmedical prescription opioid use among people who inject drugs. Subst Abuse Treat Prev Policy. 30 mai 2017;12(1):29.

62. Bicket MC, Park JN, Torrie A, Allen ST, Weir BW, Sherman SG. Factors associated with chronic pain and non-medical opioid use among people who inject drugs. Addict Behav. mars 2020;102:106172.

63. Delorme J, Pennel L, Brousse G, Daulouède J-P, Delile J-M, Lack P, et al. Prevalence and characteristics of chronic pain in buprenorphine and methadone-maintained patients. Front Psychiatry [Internet]. 2021 [cité 8 avr 2021];12. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyt.2021.641430/abstract

64. Delorme J, Bertin C, Delage N, Eschalier A, Ardid D, Authier N, et al. Prevalence of chronic pain in opioid-maintained patients using the capture-recapture method: a nationwide population-based study. Pain. janv 2021;162(1):195-202.

65. Tsui JI, Lira MC, Cheng DM, Winter MR, Alford DP, Liebschutz JM, et al. Chronic pain, craving, and illicit opioid use among patients receiving opioid agonist therapy. Drug Alcohol Depend. 1 sept 2016;166:26-31.

66. Glenn MC, Sohler NL, Starrels JL, Maradiaga J, Jost JJ, Arnsten JH, et al. Characteristics of methadone maintenance treatment patients prescribed opioid analgesics. Subst Abus. sept 2016;37(3):387-91.

67. Stein MD, Herman DS, Bailey GL, Straus J, Anderson BJ, Uebelacker LA, et al. Chronic Pain and DepressionAmong Primary Care Patients Treated with Buprenorphine. J GEN INTERN MED. 1 juill 2015;30(7):935-41.

68. Dunn KE, Brooner RK, Clark MR. Severity and interference of chronic pain in methadone-maintained outpatients. Pain Med. sept 2014;15(9):1540-8.

69. Dunn KE, Finan PH, Tompkins DA, Fingerhood M, Strain EC. Characterizing pain and associated coping strategies in methadone and buprenorphine-maintained patients. Drug Alcohol Depend. 1 déc 2015;157:143-9.

70. Barry DT, Savant JD, Beitel M, Cutter CJ, Moore BA, Schottenfeld RS, et al. Pain and associated substance use among opioid dependent individuals seeking office-based treatment with buprenorphine-naloxone: a needs assessment study. Am J Addict. juin 2013;22(3):212-7.

71. Barry DT, Beitel M, Garnet B, Joshi D, Rosenblum A, Schottenfeld RS. Relations Among Psychopathology, Substance Use, and Physical Pain Experiences in Methadone-Maintained Patients. J Clin Psychiatry. 14 juill 2009;70(9):1213-8.

72. Peles E, Schreiber S, Gordon J, Adelson M. Significantly higher methadone dose for methadone maintenance treatment (MMT) patients with chronic pain. Pain. févr 2005;113(3):340-6.

73. Rosenblum A, Joseph H, Fong C, Kipnis S, Cleland C, Portenoy RK. Prevalence and characteristics of chronic pain among chemically dependent patients in methadone maintenance and residential treatment facilities. JAMA. 14 mai 2003;289(18):2370-8.

74. Gatchel RJ, Peng YB, Peters ML, Fuchs PN, Turk DC. The biopsychosocial approach to chronic pain: Scientific advances and future directions. Psychological Bulletin. 2007;133(4):581-624.

75.   Kamper SJ, Apeldoorn AT, Chiarotto A, Smeets RJEM, Ostelo RWJG, Guzman J, et al. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain. Cochrane Database Syst Rev. 2 sept 2014;(9):CD000963.

76.   Dueñas M, Ojeda B, Salazar A, Mico JA, Failde I. A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. J Pain Res. 28 juin 2016;9:457-67.

77.   Lerman SF, Rudich Z, Brill S, Shalev H, Shahar G. Longitudinal associations between depression, anxiety, pain, and pain-related disability in chronic pain patients. Psychosom Med. avr 2015;77(3):333-41.

78.   Cáceres-Matos R, Gil-García E, Barrientos-Trigo S, Porcel-Gálvez AM, Cabrera-León A. Consequences of Chronic Non-Cancer Pain in adulthood. Scoping Review. Rev Saude Publica [Internet]. [cité 31 mars 2021];54. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7135143/

79.   Demyttenaere K, Bruffaerts R, Lee S, Posada-Villa J, Kovess V, Angermeyer MC, et al. Mental disorders among persons with chronic back or neck pain: results from the World Mental Health Surveys. Pain. juin 2007;129(3):332-42.

80.   Moulin DE, Clark AJ, Speechley M, Morley-Forster PK. Chronic pain in Canada-- prevalence, treatment, impact and the role of opioid analgesia. Pain Res Manag. 2002;7(4):179-84.

81.   Blyth FM, March LM, Nicholas MK, Cousins MJ. Chronic pain, work performance and litigation. Pain. mai 2003;103(1-2):41-7.

82.   Patel AS, Farquharson R, Carroll D, Moore A, Phillips CJ, Taylor RS, et al. The impact and burden of chronic pain in the workplace: a qualitative systematic review. Pain Pract. sept 2012;12(7):578-89.

83.   Beal BR, Wallace MS. An Overview of Pharmacologic Management of Chronic Pain. Medical Clinics of North America. janv 2016;100(1):65-79.

84.   Beaulieu P, Pichette V, Desroches J, Du Souich P. Précis de pharmacologie, 2e édition: Du fondamental à la clinique. 2015.

85.   McDonagh MS, Selph SS, Buckley DI, Holmes RS, Mauer K, Ramirez S, et al. Nonopioid Pharmacologic Treatments for Chronic Pain [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2020 [cité 21 mars 2021]. (AHRQ Comparative Effectiveness Reviews). Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556277/

86.   Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, Martin D, Colvin LA, Smith BH. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 24 avr 2017 [cité 26 mai 2021];2017(4). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5461882/

87.   Skelly AC, Chou R, Dettori JR, Turner JA, Friedly JL, Rundell SD, et al. Noninvasive Nonpharmacological Treatment for Chronic Pain: A Systematic Review Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2020 [cité 26 mai 2021]. (AHRQ Comparative Effectiveness Reviews). Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556229/

88.   Patel M, Urits I, Kaye AD, Viswanath O. The role of acupuncture in the treatment of chronic pain. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology. 1 sept 2020;34(3):603-16.

89.   Young C, Argáez C. Manual Therapy for Chronic Non-Cancer Back and Neck Pain: A Review of Clinical Effectiveness [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020 [cité 31 mai 2021]. (CADTH Rapid Response Reports). Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562937/

90.   Hilton L, Hempel S, Ewing BA, Apaydin E, Xenakis L, Newberry S, et al. Mindfulness Meditation for Chronic Pain: Systematic Review and Meta-analysis. Ann Behav Med. 2017;51(2):199-213.

91.   Knoerl R, Lavoie Smith EM, Weisberg J. Chronic Pain and Cognitive Behavioral Therapy: An Integrative Review. West J Nurs Res. 1 mai 2016;38(5):596-628.

92.   Lim J-A, Choi S-H, Lee WJ, Jang JH, Moon JY, Kim YC, et al. Cognitive-behavioral therapy for patients with chronic pain. Medicine (Baltimore) [Internet]. 18 juin 2018 [cité 31 mai 2021];97(23). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5999451/

93.   Cramer H, Lauche R, Haller H, Dobos G. A systematic review and meta-analysis of yoga for low back pain. Clin J Pain. mai 2013;29(5):450-60.

94.   Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. Pain Physician. mars 2008;11(2 Suppl):S133-153.

95.   Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology: an update. Br J Pain. févr 2012;6(1):11-6.

96.   Stein C, Lang LJ. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. Current Opinion in Pharmacology. 1 févr 2009;9(1):3-8.

97.   Stein C, Zöllner C. Opioids and Sensory Nerves. In: Canning BJ, Spina D, éditeurs. Sensory Nerves [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2009 [cité 22 juin 2021]. p. 495-518. (Handbook of Experimental Pharmacology). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-540-79090-7_14

98.   Hayhurst CJ, Durieux ME. Differential Opioid Tolerance and Opioid-induced Hyperalgesia: A Clinical Reality. Anesthesiology. 1 févr 2016;124(2):483-8.

99. Calvino B. L'hyperalgésie induite par les opioïdes. Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement. 1 oct 2013;14(5):226-33.

100. Roeckel L-A, Le Coz G-M, Gavériaux-Ruff C, Simonin F. Opioid-induced hyperalgesia: Cellular and molecular mechanisms. Neuroscience. 3 déc 2016;338:160-82.

101. Busse JW, Wang L, Kamaleldin M, Craigie S, Riva JJ, Montoya L, et al. Opioids for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 18 déc 2018;320(23):2448-60.

102. Krebs EE, Gravely A, Nugent S, Jensen AC, DeRonne B, Goldsmith ES, et al. Effect of Opioid vs Nonopioid Medications on Pain-Related Function in Patients With Chronic Back Pain or Hip or Knee Osteoarthritis Pain: The SPACE Randomized Clinical Trial. JAMA. 6 mars 2018;319(9):872-82.

103. Saïdi H, Pagé MG, Boulanger A, Ware MA, Choinière M. Effectiveness of long-term opioid therapy among chronic non-cancer pain patients attending multidisciplinary pain treatment clinics: A Quebec Pain Registry study. Canadian Journal of Pain. 1 janv 2018;2(1):113-24.

104. Moulin DE, Clark AJ, Gordon A, Lynch M, Morley-Forster PK, Nathan H, et al. Long-Term Outcome of the Management of Chronic Neuropathic Pain: A Prospective Observational Study. J Pain. sept 2015;16(9):852-61.

105. Wilder-Smith CH. Predicting pain and pain responses to opioids. European Journal of Pain Supplements. 1 sept 2007;1(1):31-7.

106. Kalso E, Simpson KH, Slappendel R, Dejonckheere J, Richarz U. Predicting long-term response to strong opioids in patients with low back pain: findings from a randomized, controlled trial of transdermal fentanyl and morphine. BMC Medicine. 21 déc 2007;5(1):39.

107. Edwards RR, Haythornthwaite JA, Tella P, Max MB, Raja S. Basal Heat Pain Thresholds Predict Opioid Analgesia in Patients with Postherpetic Neuralgia. Anesthesiology. 1 juin 2006;104(6):1243-8.

108. Wasan AD, Davar G, Jamison R. The association between negative affect and opioid analgesia in patients with discogenic low back pain. Pain. oct 2005;117(3):450-61.

109. Schliessbach J, Siegenthaler A, Bütikofer L, Vuilleumier P, Jüni P, Stamer U, et al. Predicting drug efficacy in chronic low back pain by quantitative sensory tests. Eur J Pain. mai 2018;22(5):973-88.

110. Gnjidic D, Murnion BP, Hilmer SN. Age and opioid analgesia in an acute hospital population. Age and Ageing. 1 nov 2008;37(6):699-702.

111. Zhao J, Xin X, Xie G, Palmer PP, Huang Y. Molecular and cellular mechanisms of the age-dependency of opioid analgesia and tolerance. Mol Pain. 21 mai 2012;8(1):38.

112. Burns JW, Bruehl S, France CR, Schuster E, Orlowska D, Buvanendran A, et al. Psychosocial factors predict opioid analgesia through endogenous opioid function. Pain. mars 2017;158(3):391-9.

113. Crocq M-A, Guelfi JD, American Psychiatric Association. DSM-5 ®: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 2016.

114. Santé Canada. À propos des opioïdes [Internet]. aem. 2017 [cité 13 avr 2021]. Disponible sur: https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/dependance-aux-drogues/consommation-problematique-medicaments-ordonnance/opioides/apropos.html#a6

115. Listos J, Łupina M, Talarek S, Mazur A, Orzelska-Górka J, Kotlińska J. The Mechanisms Involved in Morphine Addiction: An Overview. Int J Mol Sci [Internet]. 3 sept 2019 [cité 21 juin 2021];20(17). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6747116/

116. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. The Lancet Psychiatry. 1 août 2016;3(8):760-73.

117. Cragg A, Hau JP, Woo SA, Kitchen SA, Liu C, Doyle-Waters MM, et al. Risk Factors for Misuse of Prescribed Opioids: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Emerg Med. nov 2019;74(5):634-46.

118. Pradel V, Delga C, Rouby F, Micallef J, Lapeyre-Mestre M. Assessment of abuse potential of benzodiazepines from a prescription database using « doctor shopping » as an indicator. CNS Drugs. juill 2010;24(7):611-20.

119. Soeiro T, Lacroix C, Pradel V, Lapeyre-Mestre M, Micallef J. Early Detection of Prescription Drug Abuse Using Doctor Shopping Monitoring From Claims Databases: Illustration From the Experience of the French Addictovigilance Network. Frontiers in Psychiatry. 2021;12:552.

120. Cepeda MS, Fife D, Berwaerts J, Friedman A, Yuan Y, Mastrogiovanni G. Doctor shopping for medications used in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: shoppers often pay in cash and cross state lines. Am J Drug Alcohol Abuse. 4 mai 2015;41(3):226-9.

121. Cepeda MS, Fife D, Berwaerts J, Yuan Y, Mastrogiovanni G. Shopping behavior for ADHD drugs: results of a cohort study in a pharmacy database. Drugs R D. sept 2014;14(3):205-11.

122. Cepeda MS, Fife D, Chow W, Mastrogiovanni G, Henderson SC. Opioid shopping behavior: how often, how soon, which drugs, and what payment method. J Clin Pharmacol. janv 2013;53(1):112-7.

123. Schneberk T, Raffetto B, Friedman J, Wilson A, Kim D, Schriger DL. Opioid prescription patterns among patients who doctor shop; Implications for providers. PLoS One. 26 mai 2020;15(5):e0232533.

124. Delcher C, Harris DR, Park C, Strickler GK, Talbert J, Freeman PR. « Doctor and pharmacy shopping »: A fading signal for prescription opioid use monitoring? Drug Alcohol Depend. 15 févr 2021;221:108618.

125. Cepeda MS, Fife D, Chow W, Mastrogiovanni G, Henderson SC. Assessing opioid shopping behaviour: a large cohort study from a medication dispensing database in the US. Drug Saf. 1 avr 2012;35(4):325-34.

126. Cepeda MS, Fife D, Vo L, Mastrogiovanni G, Yuan Y. Comparison of Opioid Doctor Shopping for Tapentadol and Oxycodone: A Cohort Study. The Journal of Pain. févr 2013;14(2):158-64.

127. Cepeda MS, Fife D, Kihm MA, Mastrogiovanni G, Yuan Y. Comparison of the risks of shopping behavior and opioid abuse between tapentadol and oxycodone and association of shopping behavior and opioid abuse. Clin J Pain. déc 2014;30(12):1051-6.

128. Cepeda MS, Fife D, Chow W, Mastrogiovanni G, Henderson SC. Assessing opioid shopping behaviour: a large cohort study from a medication dispensing database in the US. Drug Saf. 1 avr 2012;35(4):325-34.

129. Chenaf C, Kabore J-L, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Roche L, et al. Incidence of tramadol shopping behavior in a retrospective cohort of chronic non-cancer pain patients in France. Pharmacoepidemiol Drug Saf. sept 2016;25(9):1088-98.

130. Chenaf C, Kabore J-L, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Roche L, et al. Codeine Shopping Behavior in a Retrospective Cohort of Chronic Noncancer Pain Patients: Incidence and Risk Factors. J Pain. déc 2016;17(12):1291-301.

131. Chenaf C, Kaboré J-L, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Zenut M, et al. Prescription opioid analgesic use in France: Trends and impact on morbidity-mortality. Eur J Pain. janv 2019;23(1):124-34.

132. Delorme J, Chenaf C, Kabore J-L, Pereira B, Mulliez A, Tremey A, et al. Incidence of high dosage buprenorphine and methadone shopping behavior in a retrospective cohort of opioid-maintained patients in France. Drug Alcohol Depend. 1 mai 2016;162:99-106.

133. Young SG, Hayes CJ, Aram J, Tait MA. Doctor hopping and doctor shopping for prescription opioids associated with increased odds of high-risk use. Pharmacoepidemiol Drug Saf. août 2019;28(8):1117-24.

134. Peirce GL, Smith MJ, Abate MA, Halverson J. Doctor and pharmacy shopping for controlled substances. Med Care. juin 2012;50(6):494-500.

135. Yang Z, Wilsey B, Bohm M, Soulsby M, Roy K, Ritley D, et al. Defining Risk for Prescription Opioid Overdose: Pharmacy Shopping and Overlapping Prescriptions among Long-Term Opioid Users in Medicaid. J Pain. 10 févr 2015;

136. Ramirez J-M, Burgraff NJ, Wei AD, Baertsch NA, Varga AG, Baghdoyan HA, et al. Neuronal mechanisms underlying opioid-induced respiratory depression: our current understanding. Journal of Neurophysiology. 1 mai 2021;125(5):1899-919.

137. Chimbar L, Moleta Y. Naloxone Effectiveness: A Systematic Review. J Addict Nurs. sept 2018;29(3):167-71.

138. Rzasa Lynn R, Galinkin J. Naloxone dosage for opioid reversal: current evidence and clinical implications. Ther Adv Drug Saf. janv 2018;9(1):63-88.

139. Choinière M, Ware MA, Pagé MG, Lacasse A, Lanctôt H, Beaudet N, et al. Development and Implementation of a Registry of Patients Attending Multidisciplinary Pain Treatment Clinics: The Quebec Pain Registry. Pain Research and Management. 9 févr 2017;2017:e8123812.

140. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. Ann Acad Med Singap. mars 1994;23(2):129-38.

141. Tyler EJ, Jensen MP, Engel JM, Schwartz L. The reliability and validity of pain interference measures in persons with cerebral palsy. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 1 févr 2002;83(2):236-9.

142. Krebs EE, Lorenz KA, Bair MJ, Damush TM, Wu J, Sutherland JM, et al. Development and Initial Validation of the PEG, a Three-item Scale Assessing Pain Intensity and Interference. J Gen Intern Med. juin 2009;24(6):733-8.

143. Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Katz NP, et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. Pain. janv 2005;113(1-2):9-19.

144. Ware J, Kosinski M, Keller S. SF-12: How to Score the SF-12 Physical and Mental Health Summary Scales. 1 janv 1998;

145. Turner-Bowker D, Hogue SJ. Short Form 12 Health Survey (SF-12). In: Michalos AC, éditeur. Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2014 [cité 21 oct 2021]. p. 5954-7. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-94-007-0753-5_2698

146. Ware J, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. Med Care. mars 1996;34(3):220-33.

147. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. Med Care. mai 2003;41(5):582-92.

148. Luo X, George ML, Kakouras I, Edwards CL, Pietrobon R, Richardson W, et al. Reliability, validity, and responsiveness of the short form 12-item survey (SF-12) in patients with back pain. Spine (Phila Pa 1976). 1 août 2003;28(15):1739-45.

149. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain. mars 2005;114(1-2):29-36.

150. Mathieson S, Maher CG, Terwee CB, Folly de Campos T, Lin C-WC. Neuropathic pain screening questionnaires have limited measurement properties. A systematic review. Journal of Clinical Epidemiology. août 2015;68(8):957-66.

151. Sullivan MJL, Bishop SR, Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. Psychological Assessment. 1995;7(4):524-32.

152. Osman A, Barrios FX, Kopper BA, Hauptmann W, Jones J, O'Neill E. Factor structure, reliability, and validity of the Pain Catastrophizing Scale. J Behav Med. déc 1997;20(6):589-605.

153. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry. juin 1961;4:561-71.

154. Richter P, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. Psychopathology. 1998;31(3):160-8.

155. Beck AT, Steer RA, Carbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. Clinical Psychology Review. 1 janv 1988;8(1):77-100.

156. Geisser ME, Roth RS, Robinson ME. Assessing depression among persons with chronic pain using the Center for Epidemiological Studies-Depression Scale and the Beck Depression Inventory: a comparative analysis. Clin J Pain. juin 1997;13(2):163-70.

157. Brown RL, Rounds LA. Conjoint screening questionnaires for alcohol and other drug abuse: criterion validity in a primary care practice. Wis Med J. 1995;94(3):135-40.

158. Hinkin CH, Castellon SA, Dickson-Fuhrman E, Daum G, Jaffe J, Jarvik L. Screening for drug and alcohol abuse among older adults using a modified version of the CAGE. Am J Addict. 2001;10(4):319-26.

159. Bursac Z, Gauss CH, Williams DK, Hosmer DW. Purposeful selection of variables in logistic regression. Source Code Biol Med. 16 déc 2008;3:17.

160. Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Rapport d'études et de statistiques. Catégorie de personnes assurées, 2017. [Internet]. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: https://www4.prod.ramq.gouv.qc.ca/IST/CD/CDF_DifsnInfoStats/CDF1_CnsulInfoStatsC NC_iut/DifsnInfoStats.aspx?ETAPE_COUR=2&LANGUE=fr-CA#PosMiddleTab

161. Lacasse A, Ware MA, Dorais M, Lanctôt H, Choinière M. Is the Quebec provincial administrative database a valid source for research on chronic non-cancer pain? Pharmacoepidemiol Drug Saf. sept 2015;24(9):980-90.

162. Foley HE, Knight JC, Ploughman M, Asghari S, Audas R. Identifying cases of chronic pain using health administrative data: A validation study. Can J Pain. 4(1):252-67.

163. Lacasse A, Ware MA, Dorais M, Lanctôt H, Choinière M. Is the Quebec provincial administrative database a valid source for research on chronic non-cancer pain? Pharmacoepidemiol Drug Saf. sept 2015;24(9):980-90.

164. Lin E, Balogh R, Cobigo V, Ouellette-Kuntz H, Wilton AS, Lunsky Y. Using administrative health data to identify individuals with intellectual and developmental disabilities: a comparison of algorithms: Using administrative health data to identify IDD. J Intellect Disabil Res. mai 2013;57(5):462-77.

165. Cepeda MS, Fife D, Chow W, Mastrogiovanni G, Henderson SC. Assessing Opioid Shopping Behaviour. Drug Saf. 1 avr 2012;35(4):325-34.

166. Wong J, Abrahamowicz M, Buckeridge DL, Tamblyn R. Assessing the accuracy of using diagnostic codes from administrative data to infer antidepressant treatment indications: a validation study. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2018;27(10):1101-11.

167. Wilchesky M, Tamblyn RM, Huang A. Validation of diagnostic codes within medical services claims. Journal of Clinical Epidemiology. 1 févr 2004;57(2):131-41.

168. Williamson T, Ravani P. Marginal structural models in clinical research: when and how to use them? Nephrol Dial Transplant. 1 avr 2017;32(suppl_2):ii84-90.

169. Ali MS, Groenwold RHH, Belitser SV, Souverein PC, Martín E, Gatto NM, et al. Methodological comparison of marginal structural model, time-varying Cox regression, and propensity score methods: the example of antidepressant use and the risk of hip fracture. Pharmacoepidemiol Drug Saf. mars 2016;25 Suppl 1:114-21.

170. Robins JM, Hernán MÁ, Brumback B. Marginal Structural Models and Causal Inference in Epidemiology. Epidemiology. 2000;11(5):550-60.

171. Fewell Z, Wolfe F, Choi H, Hernán MA, Tilling K, Sterne JAC. Controlling for time-dependent confounding using marginal structural models. Stata Journal. 2004;4(4):402-20.

172. Bruneau J, Roy E, Arruda N, Zang G, Jutras-Aswad D. The rising prevalence of prescription opioid injection and its association with hepatitis C incidence among street-drug users. Addiction. juill 2012;107(7):1318-27.

173. Artenie AA, Jutras-Aswad D, Roy É, Zang G, Bamvita J-M, Lévesque A, et al. Visits to primary care physicians among persons who inject drugs at high risk of hepatitis C virus infection: room for improvement. Journal of Viral Hepatitis. 2015;22(10):792-9.

174. Wechsler H, Dowdall GW, Davenport A, Rimm EB. A gender-specific measure of binge drinking among college students. Am J Public Health. juill 1995;85(7):982-5.

175. Wechsler H, Dowdall GW, Davenport A, Castillo S. Correlates of college student binge drinking. Am J Public Health. juill 1995;85(7):921-6.

176. Wechsler H, Austin SB. Binge drinking: the five/four measure. J Stud Alcohol. janv 1998;59(1):122-4.

177. Wechsler H, Davenport A, Dowdall G, Moeykens B, Castillo S. Health and behavioral consequences of binge drinking in college. A national survey of students at 140 campuses. JAMA. 7 déc 1994;272(21):1672-7.

178. Idler EL, Benyamini Y. Self-rated health and mortality: a review of twenty-seven community studies. J Health Soc Behav. mars 1997;38(1):21-37.

179. Schnittker J, Bacak V. The Increasing Predictive Validity of Self-Rated Health. PLoS One [Internet]. 22 janv 2014 [cité 17 mars 2019];9(1). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3899056/

180. Lundberg O, Manderbacka K. Assessing reliability of a measure of self-rated health. Scand J Soc Med. sept 1996;24(3):218-24.

181. Kessler RC, Andrews G, Colpe LJ, Hiripi E, Mroczek DK, Normand SLT, et al. Short screening scales to monitor population prevalences and trends in non-specific psychological distress. Psychol Med. août 2002;32(6):959-76.

182. Kessler RC, Barker PR, Colpe LJ, Epstein JF, Gfroerer JC, Hiripi E, et al. Screening for serious mental illness in the general population. Arch Gen Psychiatry. févr 2003;60(2):184-9.

183. Andrews G, Slade T. Interpreting scores on the Kessler Psychological Distress Scale (K10). Aust N Z J Public Health. déc 2001;25(6):494-7.

184. Yiengprugsawan V, Kelly M, Tawatsupa B. Kessler Psychological Distress Scale. In: Michalos AC, éditeur. Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2014 [cité 5 juill 2019]. p. 3469-70. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-94-007-0753-5_3663

185. Smith CM. Origin and uses of primum non nocere--above all, do no harm! J Clin Pharmacol. avr 2005;45(4):371-7.

186. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Injury Center. Opioid Overdose Data. Prescription opioids. [Internet]. 2020 [cité 22 mars 2021]. Disponible sur: https://www.cdc.gov/drugoverdose/data/prescribing/overview.html

187. Worley J, Hall JM. Doctor shopping: a concept analysis. Res Theory Nurs Pract. 2012;26(4):262-78.

188. Santé Canada. Opioïdes et crise des opioïdes – Obtenez les faits [Internet]. 2018 [cité 31 mars 2021]. Disponible sur: https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/dependance-aux-drogues/consommation-problematique-medicaments-ordonnance/opioides/obtenez-les-faits.html#a2

189. Stephenson JJ, Cepeda MS, Zhang J, Dinh J, Hall K, Esposito DB, et al. The Association Between Doctor and Pharmacy Shopping and Self-Reported Misuse and Abuse of Prescription Opioids: A Survey Study. J Pain Res. 3 avr 2020;13:689-701.

190. Choinière M, Dion D, Peng P, Banner R, Barton PM, Boulanger A, et al. The Canadian STOP-PAIN project - Part 1: Who are the patients on the waitlists of multidisciplinary pain treatment facilities? Can J Anaesth. juin 2010;57(6):539-48.

191. Voon P, Greer AM, Amlani A, Newman C, Burmeister C, Buxton JA. Pain as a risk factor for substance use: a qualitative study of people who use drugs in British Columbia, Canada. Harm Reduct J. 5 juill 2018;15(1):35.

192. Ti L, Voon P, Dobrer S, Montaner J, Wood E, Kerr T. Denial of pain medication by health care providers predicts in-hospital illicit drug use among individuals who use illicit drugs. Pain Res Manag. avr 2015;20(2):84-8.

193. Tsui JI, Herman DS, Kettavong M, Anderson BJ, Stein MD. Chronic Pain and Hepatitis C Virus Infection in Opioid Dependent Injection Drug Users. J Addict Dis. avr 2011;30(2):91-7.

194. Pieper B, Templin T. Lower extremity changes, pain, and function in injection drug users. Journal of Substance Abuse Treatment. 1 sept 2003;25(2):91-7.

195. Madden VJ, Parker R, Goodin BR. Chronic pain in people with HIV: a common comorbidity and threat to quality of life. Pain Management. 2 juin 2020;10(4):253-60.

196. Neice AE, Behrends M, Bokoch MP, Seligman KM, Conrad NM, Larson MD. Prediction of Opioid Analgesic Efficacy by Measurement of Pupillary Unrest. Anesthesia & Analgesia. mars 2017;124(3):915-21.

197. Grosen K, Fischer IWD, Olesen AE, Drewes AM. Can quantitative sensory testing predict responses to analgesic treatment? Eur J Pain. oct 2013;17(9):1267-80.

198. Hulme S, Bright D, Nielsen S. The source and diversion of pharmaceutical drugs for non-medical use: A systematic review and meta-analysis. Drug Alcohol Depend. 1 mai 2018;186:242-56.

199. Jones CM, Paulozzi LJ, Mack KA. Sources of Prescription Opioid Pain Relievers by Frequency of Past-Year Nonmedical Use: United States, 2008-2011. JAMA Intern Med. 1 mai 2014;174(5):802.

200. Ford JA, Pomykacz C, Szalewski A, Esteban McCabe S, Schepis TS. Friends and relatives as sources of prescription opioids for misuse among young adults: The significance of physician source and race/ethnic differences. Subst Abus. 2020;41(1):93-100.

201. Rhodes E, Wilson M, Robinson A, Hayden JA, Asbridge M. The effectiveness of prescription drug monitoring programs at reducing opioid-related harms and consequences: a systematic review. BMC Health Serv Res. 1 nov 2019;19(1):784.

202. Chenaf C, Kabore J-L, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Roche L, et al. Codeine Shopping Behavior in a Retrospective Cohort of Chronic Noncancer Pain Patients: Incidence and Risk Factors. J Pain. 2016;17(12):1291-301.

203. Jena AB, Goldman D, Weaver L, Karaca-Mandic P. Opioid prescribing by multiple providers in Medicare: retrospective observational study of insurance claims. BMJ. 19 févr 2014;348(feb19 1):g1393-g1393.

204. Chua K-P, Brummett CM, Conti RM, Haffajee RL, Prosser LA, Bohnert ASB. Assessment of Prescriber and Pharmacy Shopping Among the Family Members of Patients Prescribed Opioids. JAMA Netw Open [Internet]. 10 mai 2019 [cité 6 nov 2020];2(5). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6512276/

205. Klimas J, Gorfinkel L, Fairbairn N, Amato L, Ahamad K, Nolan S, et al. Strategies to Identify Patient Risks of Prescription Opioid Addiction When Initiating Opioids for Pain: A Systematic Review. JAMA Netw Open. 3 mai 2019;2(5):e193365.

206. Webster LR. Risk Factors for Opioid-Use Disorder and Overdose. Anesth Analg. nov 2017;125(5):1741-8.

207. Park TW, Lin LA, Hosanagar A, Kogowski A, Paige K, Bohnert ASB. Understanding Risk Factors for Opioid Overdose in Clinical Populations to Inform Treatment and Policy. Journal of Addiction Medicine. déc 2016;10(6):369-81.

208. Suffoletto B, Zeigler A. Risk and protective factors for repeated overdose after opioid overdose survival. Drug Alcohol Depend. 1 avr 2020;209:107890.

209. Turner BJ, Liang Y. Drug Overdose in a Retrospective Cohort with Non-Cancer Pain Treated with Opioids, Antidepressants, and/or Sedative-Hypnotics: Interactions with Mental Health Disorders. J Gen Intern Med. août 2015;30(8):1081-96.

210. Jann M, Kennedy WK, Lopez G. Benzodiazepines: a major component in unintentional prescription drug overdoses with opioid analgesics. J Pharm Pract. févr 2014;27(1):5-16.

211. Cho J, Spence MM, Niu F, Hui RL, Gray P, Steinberg S. Risk of Overdose with Exposure to Prescription Opioids, Benzodiazepines, and Non-benzodiazepine Sedative-Hypnotics in Adults: a Retrospective Cohort Study. J Gen Intern Med. mars 2020;35(3):696-703.

212. Tori ME, Larochelle MR, Naimi TS. Alcohol or Benzodiazepine Co-involvement With Opioid Overdose Deaths in the United States, 1999-2017. JAMA Netw Open. 1 avr 2020;3(4):e202361.

213. Gomes T, Greaves S, van den Brink W, Antoniou T, Mamdani MM, Paterson JM, et al. Pregabalin and the Risk for Opioid-Related Death: A Nested Case–Control Study. Ann Intern Med. 20 nov 2018;169(10):732-4.

214. Lyons RM, Yule AM, Schiff D, Bagley SM, Wilens TE. Risk Factors for Drug Overdose in Young People: A Systematic Review of the Literature. J Child Adolesc Psychopharmacol. août 2019;29(7):487-97.

215. Patino CM, Ferreira JC. Internal and external validity: can you apply research study results to your patients? J Bras Pneumol. 2018;44(3):183.

216. Altekruse SF, Cosgrove CM, Altekruse WC, Jenkins RA, Blanco C. Socioeconomic risk factors for fatal opioid overdoses in the United States: Findings from the Mortality Disparities in American Communities Study (MDAC). PLoS One. 17 janv 2020;15(1):e0227966.

217. Cairncross ZF, Herring J, Ingen T van, Smith BT, Leece P, Schwartz B, et al. Relation between opioid-related harms and socioeconomic inequalities in Ontario: a population-based descriptive study. Canadian Medical Association Open Access Journal. 1 oct 2018;6(4):E478-85.

218. Pampalon R, Hamel D, Gamache P, Philibert MD, Raymond G, Simpson A. Un indice régional de défavorisation matérielle et sociale pour la santé publique au Québec et au Canada. Can J Public Health. 1 sept 2012;103(2):S17-22.

219. reMed : Data Registry for Prescribed Medications / Banque de données sur les médicaments d'ordonnance [Internet]. [cité 12 nov 2021]. Disponible sur: http://www.rqrm.ca/plateformes/optimisation-de-l-usage/64-4-remed-data-registry-for-prescribed-medications-banque-de-donnees-sur-les-medicaments-d-ordonnance.html

220. Alberta G of. Pharmaceutical Information Network (PIN), Netcare Learning Centre [Internet]. [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: https://www.albertanetcare.ca/learningcentre/pharmaceutical-information-network.htm

ANNEXES

Annexe 1. Article décrivant le Registre Québec Douleur (RQD)

Research Article

Development and Implementation of a Registry of Patients Attending Multidisciplinary Pain Treatment Clinics: The Quebec Pain Registry

M. Choinière,[1,2,3,4] M. A. Ware,[4,5,6,7] M. G. Pagé,[1,3] A. Lacasse,[1,4,8]
H. Lanctôt,[1,2] N. Beaudet,[4,9] A. Boulanger,[3,4,10,11] P. Bourgault,[4,12] C. Cloutier,[13,14,15]
L. Coupal,[16] Y. De Koninck,[4,17,18] D. Dion,[1,2,19] P. Dolbec,[20,21] L. Germain,[1]
V. Martin,[1] P. Sarret,[4,22] Y. Shir,[4,5,7] M.-C. Taillefer,[1,2] B. Tousignant,[20,21,23]
A. Trépanier,[1] and R. Truchon[20,23,24]

[1] Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Montréal, QC, Canada
[2] Research Center of the Montreal Heart Institute, Montreal, QC, Canada
[3] Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada
[4] Quebec Pain Research Network, Sherbrooke, QC, Canada
[5] Alan Edwards Centre for Research on Pain, McGill University, Montreal, QC, Canada
[6] Department of Family Medicine, Faculty of Medicine, McGill University, Montreal, QC, Canada
[7] Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, McGill University, Montreal, QC, Canada
[8] Département des Sciences de la Santé, Université du Québec en Abitibi-Témiscamingue, Rouyn-Noranda, QC, Canada
[9] Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine and Health Sciences, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada
[10] Pain Centre of Expertise, Integrated Health Network of Montreal University, Montreal, QC, Canada
[11] Pain Clinic, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, QC, Canada
[12] School of Nursing, Faculty of Medicine and Health Sciences, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada
[13] Pain Centre of Expertise, Integrated Health Network of Sherbrooke University, Sherbrooke, QC, Canada
[14] Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine and Health Sciences, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada
[15] Pain Clinic, Centre Hospitalier de l'Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada
[16] Impacts Inc., Saint-Lambert, QC, Canada
[17] Quebec Mental Health Institute of Research Center, Quebec City, QC, Canada
[18] Department of Psychiatry & Neurosciences, Faculty of Medicine, Université Laval, Quebec City, QC, Canada
[19] Department of Family Medicine, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada
[20] Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Université Laval, Quebec City, QC, Canada
[21] Pain Clinic, Hôtel-Dieu de Lévis, Lévis, QC, Canada
[22] Department of Pharmacology and Physiology, Faculty of Medicine and Health Sciences, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada
[23] Pain Centre of Expertise, Integrated Health Network of Laval University, Quebec City, QC, Canada
[24] Pain Clinic, Centre Hospitalier Universitaire de Québec, Quebec City, QC, Canada

Correspondence should be addressed to M. Choinière; manon.choiniere@umontreal.ca

The Quebec Pain Registry (QPR) is a large research database of patients suffering from various chronic pain (CP) syndromes who were referred to one of five tertiary care centres in the province of Quebec (Canada). Patients were monitored using common demographics, identical clinical descriptors, and uniform validated outcomes. This paper describes the development,

implementation, and research potential of the QPR. Between 2008 and 2013, 6902 patients were enrolled in the QPR, and data were collected prior to their first visit at the pain clinic and six months later. More than 90% of them (mean age ± SD: 52.76 ± 4.60, females: 59.1%) consented that their QPR data be used for research purposes. The results suggest that, compared to patients with serious chronic medical disorders, CP patients referred to tertiary care clinics are more severely impaired in multiple domains including emotional and physical functioning. The QPR is also a powerful and comprehensive tool for conducting research in a "real-world" context with 27 observational studies and satellite research projects which have been completed or are underway. It contains data on the clinical evolution of thousands of patients and provides the opportunity of answering important research questions on various aspects of CP (or specific pain syndromes) and its management.

1. Introduction

In the field of pain research, like in other medical fields, randomized controlled trials (RCTs) are the gold standard for establishing the efficacy of interventions. However, RCTs have several limitations [1–8]. Typically, patients are selected according to strict criteria, and the interventions are assessed under highly controlled conditions such that the obtained results are often poorly generalizable to everyday practices. Furthermore, RCTs are usually limited in time and sample sizes may be too small to detect serious adverse effects. In order to fill in these critical gaps in evidence for establishing best practices in pain management, patient registries and other forms of electronic healthcare databases represent valuable options [1, 3, 4, 6].

A patient registry is defined as "an organized system that uses observational study methods to collect uniform data (clinical and other) to evaluate specified outcomes for a population defined by a particular disease, condition or exposure, and that serves a predetermined scientific, clinical or policy purpose(s)" [2]. Patient registries contain "real-world" data generated during the course of patient care that can complement RCT findings. They can provide valuable information for determining the clinical effectiveness and safety of interventions when used in a diverse array of patients (e.g., variable age, multiple comorbidities) and clinical settings. Patient registries can also be designed to (1) describe the progression of diseases, (2) monitor quality of care, (3) assess the cost-effectiveness of treatments, or (4) conduct outcome research studies [1–3]. Although they also have their limitations [1, 2, 4], patient registries represent interesting and alternative research avenues and are becoming more and more popular in subspecialities of pain medicine including management of acute postoperative pain (e.g., [9]), rheumatic diseases [10, 11], low back pain (e.g., [12]), and neuropathic pain (e.g., [13, 14]) as well as pain rehabilitation (e.g., [15]) and military-specific pain services (e.g., [16] to name just a few.

In 2008, the Health Ministry of the province of Quebec (Canada) designated four Pain Centres of Expertise within the Montreal, McGill, Sherbrooke, and Laval University Health Networks which altogether cover the entire province. The Ministry wished to monitor the clinical outcomes of patients treated in these newly designated centres (and especially in tertiary care pain clinics) and obtain relevant administrative statistics. In parallel, one of the strategic plans of the Quebec Pain Research Network for 2007–2011 was to develop a province-wide clinical pain research infrastructure to facilitate the conduct of large observational and clinical studies. To meet the objectives of both of these organizations,

there was a need to develop a uniform multisite registry that documents the clinical condition and evolution of patients treated in tertiary care pain clinics. This gave the impetus to implement in the Quebec Pain Registry (QPR) project designed to serve both clinical/administrative and research purposes. To our knowledge, only two other registries of patients with various types of chronic pain disorders treated in multidisciplinary clinics have been developed so far, one in the UK (Pain Audit Collection System) [17] (PACS) and one in the US (Collaborative Health Outcomes Information Registry (CHOIR) [18]). However, their data collection procedures differ from those used in the QPR whose content is also richer in terms of clinical/medical data and outcome measures.

The present paper describes how the QPR was developed and implemented detailing its strength and shortcomings with the aim of facilitating the creation of other pain patient registries. The QPR structure and content are also presented along with the characteristics of the enrolled patients. The policy and procedures for accessing QPR data sets for research purposes are described as well as the type of access requests made.

2. Methods

2.1. Aims of the QPR. The aims of the QPR project were to (1) put in place a prospective web-based registry of ambulatory patients suffering from various types of pain syndromes who were referred for multidisciplinary treatment in large university-affiliated pain clinics in the province of Quebec, (2) assess and monitor their condition over time using common demographics, identical clinical descriptors, and uniform outcomes measured with standardized/validated measurement tools in each participating site, (3) document pain treatments patients received and/or used over time, (4) provide clinicians with a summary of the individual condition of their patients along with useful administrative statistics for their pain treatment facility, and (5) provide reliable "real-world" data to researchers wishing to answer important research questions or test hypotheses regarding various aspects of chronic pain (or specific pain syndromes) and its management, to assess study feasibility, and to facilitate and speed up patient recruitment in research projects or clinical trials.

2.2. Development and Implementation. Using the guidelines proposed by Solomon et al. (1991) [19] and Gliklich and Dreyer (2007) [20], the development and implementation of the QPR involved two distinct phases.

2.2.1. Phase I: Choice of the Variables/Outcomes/Measurement Tools and Pilot Study. The choice of items to be included in the QPR was made with the objective of creating a uniform *minimal needs-based data set*. The item choice had to be balanced between the clinicians' and researchers' interests for large amount of data, the burden placed on the patients, and the time/costs associated with the data collection process.

Demographic and Clinical Variables. All medical directors of large Canadian university-affiliated pain treatment clinics were contacted to share the questionnaires they used to record patients' demographics and clinical data (e.g., types of current and past pharmacological and nonpharmacological treatments received, drug adverse effects, and comorbidities) at the first visit in their facility and at follow-up time(s). These questionnaires were carefully reviewed by one researcher (M.C.), one pain clinician (D.D.), and a research nurse coordinator (H.L.) who selected the items to be included in the QPR based on recurrence of their appearance across questionnaires along with what they considered as the most optimal question formulation and categories of responses to measure these variables. Canadian and Quebec governmental health surveys (Statistics Canada [21], *Institut de la Statistique du Québec* [22]) were also reviewed to ensure uniformity with their coding system whenever possible (e.g., ethnicity, civil status).

All the above information except for patient sociodemographics was incorporated into a single questionnaire named the Initial Nurse-administered Questionnaire. A second questionnaire was also developed using the approach described above in order to collect follow-up data after the patients' first visit at the pain clinic (6-Month Nurse-administered Questionnaire).

With regard to patient pain diagnoses to be established by the pain physicians at the participating sites, it was felt that the International Classification of Diseases (ICD-9 or 10 systems) [23, 24] did not provide precise diagnostic codes for pain syndromes while the use of the coding system of the International Association for the Study of Pain [25] was viewed as too complicated and not practical in real-life clinical settings. Therefore, four experienced pain physicians with background in anesthesiology or neurosurgery who have been working for more than 15 years in tertiary care pain clinics in the province of Quebec and who took part in the later phases of the QPR (A.B., C.C., P.D., and Y.S.) were invited to elaborate a comprehensive and consensual grid of pain diagnoses to which were assigned codes based on the location of the pain (e.g., thoracic pain, generalized pain syndrome), the type of disorder (e.g., postmastectomy pain, and fibromyalgia), and/or its suspected etiology (e.g., disc disorder, pain following chemotherapy/radiotherapy). The DN4 Questionnaire was also added to screen for the presence/absence of a neuropathic pain component [26]. In order to ensure uniformity in data collection for the type of medical interventions carried out at the pain clinic (e.g., blocks, epidural injections, and neurolysis), the clinicians elaborated a second grid which listed the possible interventions to which were assigned different codes.

Patient Outcomes. Different sources of information such as the recommendations made by the Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials (IMMPACT) Group [27, 28] guided the choice of the core outcome domains and measurement tools to be included in the QPR. A comprehensive review of the scientific literature was also carried out by a postdoctoral fellow (M-C.T) under the supervision of M.C. in order to list the strengths and limitations of existing validated instruments in English and French language to measure (1) pain characteristics (e.g., intensity, interference), (2) emotional well-being, (3) health-related quality of life, (4) treatment expectations, and (5) perceived improvement and treatment satisfaction. Accessibility to normative data, respondent burden, and research experience gained through the multisite Canadian STOP-PAIN Project [29] were also factors that were considered in the selection of measurement tools. In the few cases where a validated French version of the English measurement tool was not available (e.g., Chronic Pain Sleep Inventory [30]), the items were translated into French using a forward-backward method of translation [31]. The questionnaires/scales selected through the above process were then assembled into two questionnaires named the Initial Patient self-administered Questionnaire and the 6-Month Patient self-administered Questionnaire. All the questionnaires were then distributed to the different members of the QPR team (clinicians and researchers) for a final round of comments.

Paper Case Report Forms (CRFs) were then prepared and used in a pilot prospective study to test the feasibility of implementing/running the QPR. Additional pieces of information were collected during the pilot study such as the time taken to complete each questionnaires/interview, patients' perceived degree of difficulty for filling out the questionnaires, and clinical usefulness of the collected material. Physicians were also asked to check the items they would like to be included in a clinical summary form. After having obtained institutional ethic approval of the research protocol, the pilot study was conducted in 2007-2008 with 90 consecutive patients recruited in three multidisciplinary pain treatment facilities which were candidates for becoming the designated tertiary care clinics of the Quebec Pain Centres of Expertise. These clinics were, respectively, located at the *Centre Hospitalier de l'Université de Montréal* (CHUM), McGill University Health Centre (MUHC), and *Centre Hospitalier de l'Université de Sherbrooke* (CHUS). Once patients provided informed consent, the QPR questionnaires were administered to them prior to their first visit at the pain clinic and six months later. All the data collected in this pilot study were analysed using descriptive statistics. The results of these analyses along with the comments/suggestions from the stakeholders (unpublished data) were summarized by the two principal investigators (PIs) of the QPR project (M.C., M.W.) along with D.D. and H.L. and were used to develop the final versions of the QPR questionnaires and clinical summary forms, adjust the procedures to maximize patients' responsiveness and retention at follow-up, and ensure optimal collaboration of the pain clinicians in the project.

QPR Measures and Tools. Table 1 lists the demographic variables, clinical data, patient outcomes, and measurement tools used in the QPR along with some administrative data obtained from the patients' medical record (e.g., time elapsed between referral and first visit at the pain clinic). Information is also available on the QPR web site (http://www.quebecpainregistry.com). Several items contained in the original version of the registry were withdrawn at the end of June 2012 (see Table 1) to reduce staff costs. Based on the results of a survey carried out among the QPR users in the preceding months, it was felt relevant to add one instrument which was increasingly used to assess the risk of opioid abuse, that is, the Opioid Risk Tool [32, 33]. On the same occasion, the pain diagnostic grid and the medical intervention grid were reviewed to include additional codes. Copies of these grids are reproduced in the supplementary files (see supplementary files in Supplementary Material available online at https://doi.org/10.1155/2017/8123812) of the online version of the present article.

Development of the Web-Based QPR Database. Dacima Software Inc. (Montreal, Quebec, Canada; http://www.dacimasoftware.com) developed, tested, hosted, and maintained the central web-based quality-controlled QPR database which was FDA 21 CFR 11-compliant. They also developed the electronic CRFs and database-generated clinical summary forms which were beta tested by the Registry Nurse Coordinator (H.L.) and her assistant (L.G.). In April 2012, the QPR central database was transferred to Typhon Solutions Inc. (Montreal, Quebec, Canada; http://typhonsolutions.ca) who also developed and updated the electronic CRFs and clinical summary forms. System access controls were in place for registered users from the participating sites. Access to the central anonymized database was limited to authorized staff (e.g., biostatistician). Each patient was given a unique code number in the database which was not linked to her/his medical record. All the names, addresses, and phone numbers of the participants along with their unique code number were kept in each participating site in a separate and password secured Excel file which was accessible only to the RN and RA. This was aimed at preventing the transmission of specific patient identifiers in the central data repository.

2.2.2. Phase II: Implementation, Data Collection, and Quality Monitoring

Ethics Approval. The protocol, questionnaires, and procedures for implementing the QPR in the multidisciplinary pain clinics of the CHUM, MUHC, and CHUS were approved in 2008 by the REB of the CHUM which acted as the central ethic committee in charge of obtaining approval from the local ones. Given that the designation of the tertiary care pain clinics affiliated to the Pain Center of Expertise of Laval University (Quebec City, Canada) (*Centre Hospitalier Universitaire de Québec* (CHUQ) and the *Hôtel-Dieu de Lévis* (HDL)) was considerably delayed for administrative reasons, ethic approval was obtained only in 2012 for implementation of the QPR in these two sites.

Implementation of the QPR. The QPR was implemented at the multidisciplinary pain treatment clinics of the CHUM, CHUS, and MUHC in November 2008, January 2009, and March 2009, respectively. At the HDL, the QPR project started in July 2012, and in August 2012 at the CHUQ. Due to a restructuring of the Pain Center of Expertise of the Sherbrooke University Health Network, enrolment of new patients in the QPR had to be stopped at the pain clinic of the CHUS in August 2012 but 6-month follow-up measures were collected up to February 2013. In each clinic, patient pain management was personalized and involved various types of pharmacological (e.g., opioids, antidepressants, and anticonvulsivants), interventional (e.g., nerve blocks, epidural injections), physical (e.g., physiotherapy, electrostimulation), and/or psychological (e.g., cognitive-behavioral therapy) modalities as well as teaching of self-management techniques (e.g., relaxation, distraction, and sleep hygiene). Patients could be seen by professionals from various disciplines at the pain clinic including anesthesiology, family medicine, neurology, nursing, pharmacy, physiatry, psychology, psychiatry, and physiotherapy. Choice of the treatment modalities was based on the patients' needs and varied from one to the other.

Patient Enrolment. Consecutive ambulatory patients scheduled for a first visit at the pain clinic for multidisciplinary pain treatment considerations were enrolled in the QPR if they were (1) aged ≥ 18 years and (2) able to understand and read French or English. Patients who were unable to complete questionnaires due to severe physical or cognitive inability were excluded. Patients who were eligible for enrolment in the preexisting registry of fibromyalgia patients [34] at the MUHC pain clinic only were also excluded. Eligible patients were informed that the information collected with the QPR questionnaires before their first appointment and at follow-up(s) was needed for clinical purposes (production of a summary of their clinical condition for the physician with whom they had an appointment) and administrative endeavors (production of annual anonymized statistics). Patients were also informed that their data along with those of other patients who gave their permission could be used for research purposes. If they agreed, they were invited to sign the REB-approved consent form of the QPR.

Data Collection Procedures. Once the patients' first appointment was fixed, the receptionist of the pain clinic faxed their contact information to the Registry Assistant (RA) who contacted them to explain the QPR procedures and confirm their eligibility. She informed them that they would receive by mail the Initial Patient Questionnaire along with the QPR consent form and a preaddressed/stamped envelope. At the time the QPR was implemented in 2008, e-technologies such as IPad, IPhone, and other android devices were not widely spread in the province and a substantial number of patients did not have access to Internet yet. For those who did, they were sent by e-mail an electronic copy of the Patient Questionnaire that they completed on screen. Patients were told that completion of the questionnaire would require 20–30 minutes of their time and that the Registry Nurse will contact

TABLE 1: Variables, outcomes, and measurement tools of the Quebec Pain Registry at each time point.

Variables/outcomes collected with the Patient self-administered Questionnaire (QP) and the Nurse-administered Questionnaire (NQ)	Initial visit	6-month follow-up*
Pain history		
(i) NQ: pain duration	X	
(ii) NQ: circumstances surrounding the onset	X	
(iii) NQ: 1st degree family history of chronic pain$^\psi$	X	
(iv) NQ: date and reason of referral, speciality of the referring doctor	X	
(v) NQ: number of pain-related visits to emergency (past 6 months)	X	X
(vi) NQ: number of pain-related hospitalizations (past 6 months)	X	X
(vii) NQ: time elapsed between consultation request and 1st visit at the Pain Clinic	X	
Pain characteristics		
(i) NQ: frequency in the past 7 days (always, occasionally, no pain)	X	X
(ii) PQ: intensity (pain now, average, and worst pain in the past 7 days) *(Numerical rating scale, 0 = no pain, 10 = worst possible pain)* [28]	X	X
(iii) NQ: quality (neuropathic pain component) *(DN4 Questionnaire)* [26]	X	X
(iv) PQ: pain interference on daily activities *(Interference Items of the Brief Pain Inventory-10)* [44–46]	X	X
(v) NQ: impact of pain on sleep *(Chronic Pain Sleep Inventory)* [30]	X	X
(vi) NQ: mobility support required inside and/or outside the home	X	X
(vii) NQ: pain diagnosi(e)s established at the pain clinic: location, type, suspected etiology	X	X
Psychological well-being and quality of life		
(i) PQ: depression *(Beck Depression Inventory-1)* [47, 48]	X	X
(ii) PQ: anger *(numerical rating scale, 0 = not at all, 10 = extremely)*$^\psi$	X	X
(iii) PQ: tendency to catastrophize in the face of pain *(Pain Catastrophizing Scale)* [71, 72]	X	X
(iv) PQ: health-related quality of life *(SF-12v2)* [42, 43]	X	X
Pain treatments at the pain clinic *or* elsewhere		
(i) NQ: current pharmacological pain treatment (prescribed and not prescribed): medication name and posology	X	X
(ii) NQ: side effects of current pharmacological pain treatment: type and severity *(categorical rating scale, 0 = none, 4 = severe)*$^\psi$	X	X
(iii) NQ: past pharmacological pain treatment (prescribed and not prescribed): medication name and reason(s) for stopping	X	X
(iv) NQ: type of current and past nonpharmacological pain treatments including interventions (e.g., injection therapy, surgery), psychological techniques (e.g., self-management program, individual psychotherapy), self-management strategies (e.g., relaxation/breathing exercises, self-support group), physical therapies (e.g., physiotherapy, electrostimulation, acupuncture), and complementary alternative therapies	X	X
(v) NQ: type of health care professionals consulted since pain onset and in the months preceding follow-up	X	X
(vi) NQ: continuation of treatment at the pain clinic (yes, no)	X	X
(vii) NQ: patient's disposition after treatment at the pain clinic		X
Patient expectations regarding treatment at the pain clinic		
(i) PQ: expected pain relief *(Pain Relief Scale, 0% = no relief, 100% = complete relief)* [73]	X	
(ii) PQ: patient expected global change regarding functioning level and quality of life *(adapted from the Patient Global Impression of Change Scale)* [28]	X	
Patients' perceived improvement and satisfaction with treatment at the pain clinic		
(i) PQ: patient perception of pain relief *(Pain Relief Scale, 0% = no relief, 100% = complete relief)* [73]		X
(ii) PQ: patient expected global impression of change regarding functioning level and quality of life *(Patient Global Impression of Change Scale)* [28]		X

<center>TABLE 1: Continued.</center>

Variables/outcomes collected with the Patient self-administered Questionnaire (QP) and the Nurse-administered Questionnaire (NQ)	Initial visit	6-month follow-up*
(iii) PQ: patient satisfaction with treatment *(Satisfaction Scale)* [73][§]		X
Medical history		
(i) NQ: current and past medical history (type of disorders other than chronic pain)	X	X
(ii) NQ: type of current medication for medical condition	X	X
(iii) PQ: consumption habits (cigarettes, alcohol, illicit drugs)	X	X
(iv) PQ: risk of alcohol and drug abuse/misuse^Ψ *(Cage-AID)* [33, 74]	X	
(v) NQ: risk of opioid abuse/misuse[£] *(Opioid Risk Tool)* [32, 33]	X	
Demographics		
(i) PQ: date of birth	X	
(ii) PQ: sex	X	
(iii) PQ: ethnic group	X	
(iv) PQ: first language	X	
(v) PQ: education level	X	
(vi) PQ: current living conditions	X	X
(vii) PQ: civil status	X	X
(viii) PQ: current work status	X	X
(ix) PQ: family income	X	X
(x) PQ: main source of income	X	X
(xi) PQ: disability benefits	X	X
(xii) PQ: litigation regarding disability benefits	X	X

NQ, Nurse-administered Questionnaire; PQ, Patient self-administered Questionnaire (PQ).
*Follow-up data were collected 6 months after patients' initial visit at the pain clinic. Between November 2008 and March 2012, additional follow-up data were gathered at 12 and 24 months but only in patients who had been not discharged from the pain clinic in the meantime.
^ΨItem not measured after June 2012.
[£]Item measured after June 2012.
[§]Patients were informed that no members of the clinical team will have access to their satisfaction ratings regarding the treatments they received at the pain clinic.

them by phone prior to their first visit at the pain clinic. Upon reception of the questionnaire, the RA carefully reviewed it to make sure that all questions had been answered and if not, the patient was contacted by phone. If the questionnaire was not returned within the week preceding the scheduled appointment at the pain clinic, the RA phoned the patient and asked to bring it on the day of her/his appointment at the pain clinic. Data collected with the Initial Patient Questionnaire were entered by the RA into the web-based QPR portal.

The RA contacted the Registry Nurse (RN) who conducted a structured telephone or face-to-face interview with the patients in the days/hours preceding their first appointment at the pain clinic using the Initial Nurse Questionnaire. Depending on the patient's clinical condition, the interview lasted between 30 and 90 minutes, and the information was entered by the RN or RA into the online QPR database. A summary of the patient's clinical condition (e.g., pain duration and intensity, and analgesic intake) was then generated from the database and transmitted to the treating physician of the pain clinic. Follow-up data were collected using the 6-Month Patient and Nurse Questionnaires using a

similar methodology as the one described above. Additional follow-up data were gathered at 12 and 24 months after the initial visit but only in those patients who had not been discharged from the pain clinic in the meantime. These data were collected with questionnaires containing the same measures as those administered at the 6-month follow-up. Due to financial considerations, follow-up data were not collected at 12 and 24 months in newly enrolled patients after March 2012. Due to budget cuts in the QPR project for the year 2014-2015, collection of 6-month follow-up data had to be interrupted in newly registered patients after June 2014, and enrolment of new patients ended in November 2014.

In order to have a more complete picture of patient pain management than the one provided in medical records, all data about pharmacotherapy (prescribed and over-the-counter medication) and nonpharmacological treatments used inside and outside of the pain clinic (including complementary alternative therapy) were collected by the Registry Nurses who did not have clinical duties in the QPR participating sites. The purpose of having nurses rather than RA for conducting the interviews with the patients was twofold: (1) to ensure accuracy of the patient clinical

summary transmitted to the treating physician at the pain clinic and (2) to optimize the quality of the medical/clinical data contained in the QPR database.

Quality Safeguards. Standard operating procedures (SOPs) were prepared to standardize patient enrolment and data collection, entry, and quality. Training of the QPR staff was under the responsibility of the Registry Nurse Coordinator and her assistant and consisted of a 2-day meeting during which the SOPs were carefully reviewed, explained, and illustrated with examples and mock patient interviews. Phone and e-mail follow-ups were made to maintain staff competency, inform them about modifications in the SOPs, and answer questions. Onsite audits were also carried out in the participating clinics to review screening/follow-up logs and ensure procedural consistency across sites. Finally, all the QPR staff attended a face-to-face meeting with the PIs and the Coordinator at least once a year to monitor QPR progress, review the SOPs, and reiterate the high importance of data completeness.

Quality monitoring of the QPR database was under the responsibility of the Registry Nurse Coordinator and her assistant. Each participating site was requested to provide a monthly report of the number of patients enrolled in the registry, reasons for exclusion, number of questionnaires not completed and reasons why, losses to follow-up, and so on. With regard to data quality monitoring, a series of quality controls were programmed in the QPR database to allow instant automated data validation checks (e.g., out-of-range values, logical inconsistencies). To facilitate medication data entry and ensure consistency (e.g., generic versus brand name), a medication dictionary was built in the database. Manual data cleaning was also carried out on a regular basis to identify discrepancies and missing data on variables targeted as important (e.g., patient diagnosis, pain duration, medication, and medical history) and to generate "queries" to be sent to the participating sites for resolution. Statistical programs to identify errors or inconsistencies on specific measures were also part of quality control activities. Errors identified when data were analysed for administrative or research purposes were also corrected in the database.

2.3. Access Policy to QPR Data and Business Model

Access Policy. Once the QPR was implemented, a comprehensive policy to access/use data from QPR patients contained in the registry and a business cost-recovery model were developed by the two PIs of the present project (M.C., M.W.) in collaboration with members of the Executive Committee of the Quebec Pain Research Network (Y.D.K., P.S., and N.B.) and legal/administrative advisers. The data access policy received ethical approval from the central REB for the QPR project at the CHUM and is available in the supplementary files of the online version of the present article and on the QPR website (http://www.quebecpainregistry.com).

Datasets of patients who gave informed consent can be accessed for conducting observational studies. Assessment of feasibility of research projects or clinical trials is also possible (e.g., number of QPR female patients aged between 30 and 50 years with a diagnosis of complex regional pain syndrome). The QPR can also be used to conduct "satellite" research projects, that is, studies in which data contained in the QPR (e.g., age, sex, and types of pain medication) are linked to other sets of data (e.g., governmental administrative databases, data collected in the context of a new study on variables other than the ones contained in the QPR). However, the research protocol and the accompanying patient consent form of the satellite projects have to receive prior approval by the clinical team of the participating site(s), the central REB of the CHUM, and the local REBs. Once the project is approved by these authorities, the Medical Director of the participating clinic(s) sends a letter to inform the eligible QPR patients about the research project and invites them if they are interested in participating to contact the person in charge of the study or her/his representative. Finally, the QPR data can be accessed to facilitate and speed up patients' recruitment in research projects or clinical trials; the procedure is the same as the one used for satellite research projects.

Business Model. The registry is an academic, not-for-profit project. The business model relies on fees to cover (1) administrative costs for running the data access requests based on their complexity level (e.g., preparation of the extraction/analysis plan, data extraction, statistical analyses, and report preparation) and (2) financial contribution to maintain the QPR data repository and ensure its long-term sustainability. Access fees vary according to the type of requesters, the lowest costs being for academic researchers who are members of the Quebec Pain Research Network (QPRN), followed by academic researchers who are not part of the QPRN, and industry researchers whose companies were or were not funding partners of the QPRN. Fees for accessing QPR data also vary as a function of the number of variables requested, complexity of the extraction process and statistical analysis (if applicable), and whether they have to be linked or not to external data sets (e.g., governmental administrative database).

2.4. *Analyses of the QPR Data.* The total number of patients enrolled in the QPR between November 1, 2008, and December 21, 2014, is 9363 (http://www.quebecpainregistry.com) but the data included in the present article cover the period during which new patients were enrolled in the QPR up to December 31, 2013, and followed up at 6 months until to June 30, 2014. Patients who did not give consent for their QPR data to be used for research purposes were excluded from the analyses. Data describing the clinical evolution of the subgroup of patients with follow-up data not only at 6 but also at 12 and 24 months have been presented at the Annual Scientific Meeting of the Canadian Pain Society in 2014 [35] and are in the process of being submitted for publication.

2.4.1. *Missing Questionnaires.* The number and percentages of the Patient and Nurse Questionnaires which were completed prior to the initial visit at the pain clinic and at 6-month follow-up were computed. In order to assess if

missing questionnaires qualified as "missing at random" [2, 36], differences between completed questionnaires and missing ones at each time point and between time points were examined according to patients' age using independent Student t-tests. Chi-squared tests were carried out on differences between sex and participating pain clinics (study site). However, such significant testing in studies involving large sample sizes like the present one can be misleading because even small differences can reach statistical significance while they can be viewed as trivial and not meaningful clinically [2, 37, 38]. Therefore, effect sizes of age differences between patients who completed and did not complete the Patient or Nurse Questionnaires at each time point were calculated with Cohen's d [39]. Only differences which reached a medium to large size effect as defined by Cohen [39] (i.e., a d value $\geq \pm 0.5$) were considered meaningful [38]. For the variables sex and study site, effect sizes were calculated using, respectively, the Phi (φ) [40] and Cramér's V [41] statistics, and only those which were in the moderate to strong range (i.e., a φ or Cramér's V value $\geq \pm 0.3$) were judged as being clinically important [2, 38].

2.4.2. Patients' Characteristics. Descriptive statistics including measures of central tendency (mean or median) and dispersion (standard deviation or range) along with frequency tables were used to document the characteristics of the patients enrolled in the QPR. Due to space limitation, only a subset of the variables in Table 1 which were believed to provide a broad profile of the QPR patients at the time of their first visit at the pain clinic were analysed in the present article along with some data collected at 6-month follow-up. Student's t-tests were used to compare mean scores obtained on the physical and mental summary scales of the SF-12v2 [42, 43] in QPR patients at their first visit at the pain clinic to those of (1) the US healthy population (Canadian data being currently unavailable) and (2) patients suffering from serious chronic medical disorders other than chronic pain (cancer, heart disease, and diabetes) [42].

2.4.3. Requests for Access to QPR Data. Descriptive statistics were computed on the kind and number of requests made for accessing QPR data and the type of users.

3. Results

3.1. Recruitment and Record Completeness. Of the 8,233 patients who were referred to the participating pain clinics between November 2008 and December 2013 (inclusively), 7021 (85.3%) qualified for enrolment in the QPR and only 1.7% refused to do so (Figure 1). Ninety-two percent (6337/6902) consented that their QPR data be used for research purposes. Given that the registry was implemented in each participating site at different moments, the patient distribution was variable between sites: CHUM: N = 2052 (32.4%); MUHC: N = 2292 (36.2%); CHUS: N = 745 (11.8%); CHUQ: N = 810 (12.8%); HDL: N = 438 (6.9%). The percentages of patients who completed the Initial Patient and Nurse Questionnaires were 98.5% and 99.2%, respectively.

TABLE 2: Demographic characteristics of the 6,337 patients enrolled in the Quebec Pain Registry.

	Mean	SD
Age	52.76	14.6
	n	%
Sex		
Female	3742	59.1
Male	2595	40.9
Education		
None	23	0.4
Primary	488	7.8
Secondary	2361	37.9
College	1749	28.1
University	1613	25.9
Civil status		
Married/common law	3562	57.1
Single	1458	23.4
Separated/divorced	910	14.6
Widowed	309	4.9
Ethnicity		
Caucasian	5755	92.0
Black descent	162	2.6
Asian	91	1.5
Hispanic	83	1.3
Native	83	1.3
Mixed race	81	1.3
Work status		
Full-time work	1236	19.8
Part-time work	521	8.3
Temporary disability income	1212	19.4
Permanent disability income	1113	17.8
Retired	1299	20.8
Unemployed/laid-off	368	5.9
Homemaker	366	5.9
Student	102	1.6
Volunteer	18	0.3
Other	21	0.3

At 6-month follow-up, 89.1% of the patients (5647/6337) completed at least one of the two questionnaires (Figure 1). Results of the statistical analysis for comparing participants who completed and did not complete the questionnaires at each time point and between time points revealed some statistically significant differences with regard to age, sex, and/or study site ($P \leq 0.05$). However, all the effect sizes were small (d values < 0.5; φ or Cramér's V values < 0.3) suggesting that the differences are not clinically meaningful [2, 38].

3.2. Characteristics of the QPR Patients. Patients enrolled in the QPR during the study period were aged between 18 and 88 years (mean = 52.76, SD = 14.6), 59.1% were female, and the vast majority (92.0%) were of Caucasian origin (Table 2). Nearly half of them (46.1%) had a secondary level of education or less. The percentage of patients who worked
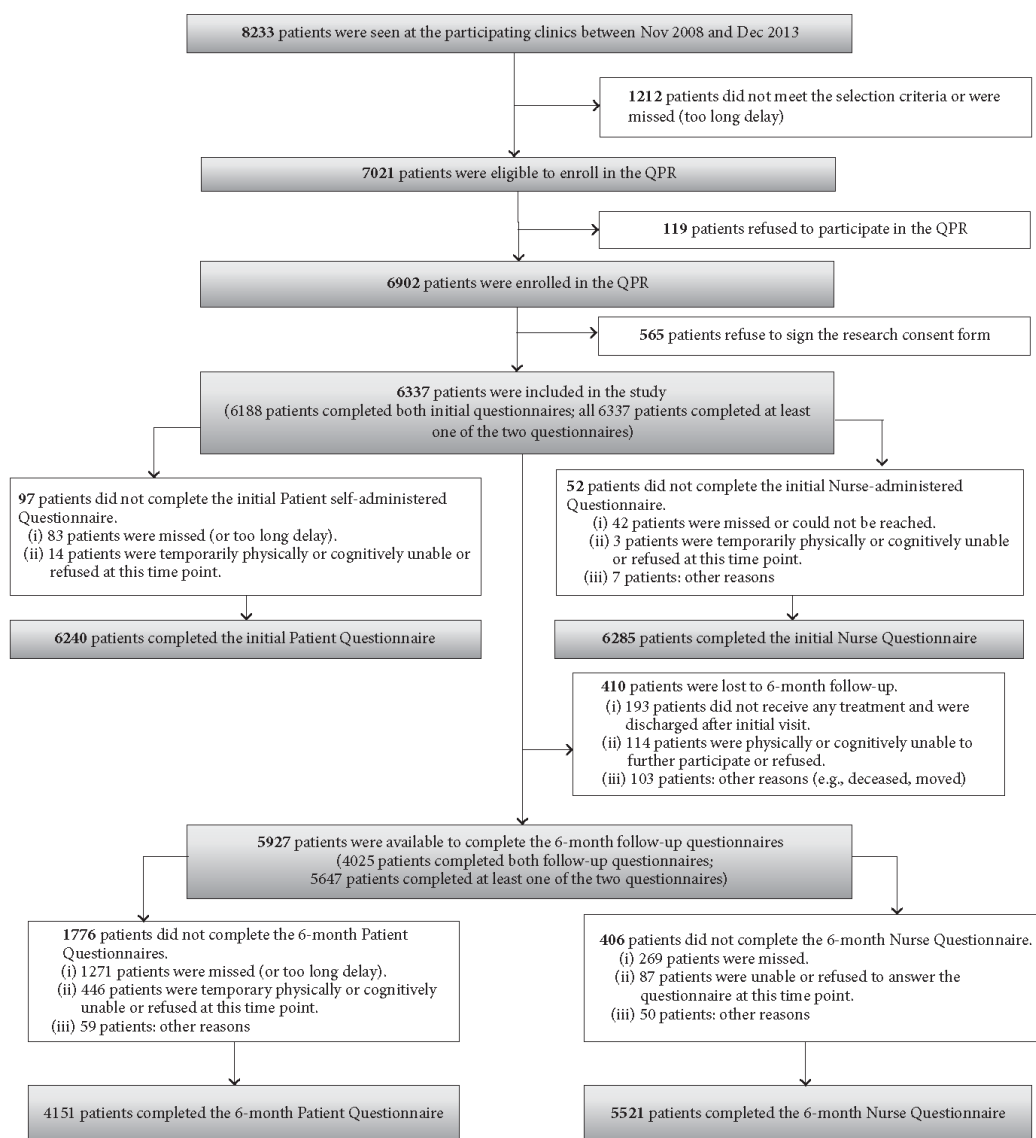
Figure 1: Flow of participants through the QPR during the study period.

on a part-time or full-time basis was 28.1% while permanent or temporary disability income was the unique source of revenue for more than one-third of the patients (37.2%).

The median amount of time elapsed between patients' referral and first visit at the pain clinic was 3.5 months; 35.0% of the patients waited more than 6 months for their appointment, some of them (5.2%) having waited between 2 and 4 years (Table 3). Close to 40% of the patients (38.7%) were referred at the pain clinic by their family physician while the others by specialists from various surgical (e.g., orthopedics, neurosurgery plastic surgery) or medical (e.g., neurology, rheumatology, and physiatry) disciplines (data not shown). Pain was present for 5 years or more in close to half of the patients (46.6%) and less than 1 year in 13.1% (Table 3). Since

TABLE 3: Pain-related characteristics of patients enrolled in the Quebec Pain Registry up to December 31, 2013.

	Mean	SD
Average pain intensity in the past 7 days	6.71	2.0
Worst pain intensity in the past 7 days	8.16	1.8
Physical Health-Related QOL (SF-12v2)[*]	29.07	8.9
Mental Health-Related QOL (SF-12v2)[*]	40.48	11.7
	n	%
Evidence of neuropathic pain		
(i) No[ψ]	1336	23.9
(ii) Yes[ψ]	1732	31.0
Mixed evidence[ψ]	2511	45.0
Pain duration		
(i) <1 year	702	13.1
(ii) 1 year to <3 years	1201	22.4
(iii) 3 years to <5 years	964	18.0
(iv) 5 years to <10 years	1098	20.4
(v) ≥10 years	1405	26.2
Time elapsed between referral and 1st visit		
(i) <0.5 year	3603	65.0
(ii) 0.5 year to <2 years	1620	29.2
(iii) 2 years to <4 years	297	5.4
(iv) ≥4 years	23	0.4
Pain interference over the past 7 days (BPI score ≥ 7/10)		
(i) General activity	3684	59.1
(ii) Mood	2931	47.0
(iii) Walking ability	2789	44.7
(iv) Normal work	4016	64.4
(v) Relations with other people	2225	35.7
(vi) Sleep	3410	54.7
(vii) Enjoyment of life	2337	37.5
(viii) Self-care	1653	26.5
(ix) Recreational activities	4069	65.2
(x) Social activities	3275	52.5
Depressive symptoms (BDI-I)		
(i) None or minimal (0–9)	1335	21.4
(ii) Mild (10–18)	2167	34.8
(iii) Moderate (19–29)	1786	28.7
(iv) Severe (30–63)	946	15.2

[*]Norm-based scores [44].
[ψ]Patients were classified as having nonneuropathic pain if they received a nonneuropathic pain diagnosis from the pain physician and had a score ≤ 3 on the DN4 Questionnaire. A diagnosis of neuropathic pain was defined as a combination of a neuropathic pain diagnosis made by the pain clinician and a score ≥ 4 on the DN4. Patients who had either a neuropathic pain diagnosis from the pain physician or a score ≥ 4 on the DN4 were classified as having mixed evidence of neuropathic pain.

the onset of their pain, patients reported having consulted between 1 and 23 different types of healthcare professionals in medical (e.g., family medicine), physical (e.g., physical therapy), counseling (e.g., psychology), and/or alternative disciplines (e.g., acupuncture), the median value being 5.0 (data not shown).

An accident or a trauma was at the origin of the pain in more than half of the cases (52.5%); 31.4% of the patients reported that their pain occurred during or following an illness or and 14.2% after a surgery while one patient out of five (22.5%) was unable to associate the onset of her/his their pain to any precise event. Figure 2 shows the top 10 pain diagnoses made by the physicians at the participating pain clinics. Lumbar pain with and without radicular pain was the most frequent one (28.6%), followed by fibromyalgia (6.6%), and complex regional pain syndrome in the upper limbs (5.7%). Based on both the clinicians' pain diagnoses and scores ≥ 4 obtained in the patient and physician portions of the DN4 [26], 31.0% of the patients were suffering from a neuropathic type of pain while the evidence was mixed in 45.0% of cases (i.e., the clinician diagnosed the patient with a neuropathic pain disorder but the DN4 score was not ≥4, or vice-versa) (Table 3).

The majority of the patients (85.0%) reported that their pain was present continuously in the 7 days preceding their first visit at the pain clinic. Mean pain intensity scores for the "average" pain and "worse" pain during this time period were 6.71 (SD = 2.0) and 8.16 (SD = 1.80), respectively. Patients' ratings on the interference scales of the Brief Pain Inventory-10 [44–46] revealed that, for more than 50% of them, pain severely impacted (scores ≥ 7/10) on various aspects of their daily living including general activity, normal work, sleep, and recreational and social activities (Table 3). A similar pattern of results emerged on reported health-related quality of life measured by the SF-12v2 [43]. The mean norm-based scores on the physical (29.07, SD = 8.90) and mental summary scales of this questionnaire (40.48, SD = 11.70) were significantly lower in our sample of patients suffering from chronic pain compared not only to those obtained in the US healthy population but also to patients suffering from serious medical chronic disorders (Figure 3) (all $P \leq 0.001$ and Cohen's d values between 0.6 and 3.3). With regard to depression symptomatology, scores obtained on the Beck Depression Inventory-I [47, 48] revealed signs of moderate to severe depression in 43.9% of the QPR patients (Table 3).

When questioned about the expected percentage of pain relief at six months after initiating treatment at the pain clinic, more than half of the patients (53.4%) anticipated pain relief ranging between 50 to 80% while one patient out of four (25.0%) expected pain relief superior to 80%. A large percentage of patients also anticipated that their functioning level (63.4% of patients) and quality of life (65.3% of patients) would be greatly or considerably improved over the next six months.

3.3. Requests for Access to QPR Data. Table 4 shows the number and type of research projects for which access to QPR data has been requested up to February 2016. Of the 40 projects, one-half were or are currently conducted by graduate students and post doc or medical fellows from various disciplines including anesthesiology, biomedical sciences, family medicine, neurosciences, pharmacology, psychology,
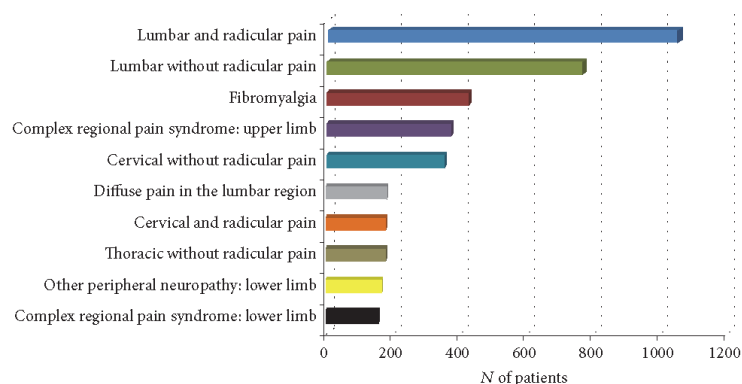
228

FIGURE 2: Top 10 pain diagnoses made by the physicians of the pain clinics.
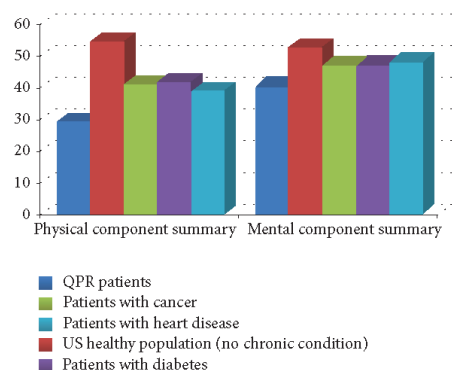

FIGURE 3: Mean scores on the physical and mental summary scales of the SF-12v2 in QPR patients ($n = 6230$), US healthy population without a chronic condition ($n = 1275$), and patients suffering from cancer ($n = 246$), diabetes ($n = 530$), and heart disease ($n = 643$) [42]. QPR patients' scores were compared to those of the other groups using Student's t-tests. All P values are < 0.001 and all Cohen's d values are ≥ 0.5.

and rehabilitation. Most of them consisted of observational studies or satellite research projects on various aspects of chronic pain or its management. The results of seven of these studies have been published so far [49–55] or are under review in peer-reviewed journals while others have been presented in scientific meetings [35, 56] and are in the process of being submitted for publication. Finally, several academic or industry researchers requested access to QPR data to either conduct studies or assess trial feasibility (Table 4).

4. Discussion

As shown in the present paper, developing and implementing a multisite patient registry is a complex task. Although

maintaining a registry such as the QPR is very costly, we have shown that it is feasible to collect uniform and reliable data in a large number of tertiary care patients suffering from a variety of pain syndromes and across different clinics. The collected information can help clinicians in making their diagnosis and management plan and can provide participating pain clinics with useful statistics on their practices. In addition to documenting the characteristics and management of patients referred to multidisciplinary pain clinics, our results showed that the QPR made possible the conduct of observational studies and satellite research projects using "real-world" data on various aspects of chronic pain.

In terms of the feasibility of implementing the QPR, our results showed that only 1.7% of the potentially eligible patients refused to complete any questionnaires and 8.2% did not consent that their data be used for research purposes. Close to 100% of patients completed both the Initial Patient Questionnaire and Nurse Questionnaire. At 6-month follow-up, the percentage decreased but the overall retention rate remained high; that is, nearly 90% completed at least one of the two questionnaires. Some statistically significant differences were found in terms of patients' age, sex, and study site between those who did and did not answer the questionnaires at each time point and between time points. However, all effect sizes were not clinically meaningful suggesting that missing questionnaires did not introduce bias in the QPR data [2, 38].

Compared to the majority of existing pain patient registries [9–16], the QPR is somewhat unique in that it covers a wide variety of chronic pain disorders. Based on our literature review, there are only two other longitudinal registries which have been implemented in multidisciplinary pain treatment clinics, that is, the PACS [17] (also named PainDB [57]) and the CHOIR [18]. However, a validation study on the quality of the PainDB concluded that this registry was unsuitable for research purposes [57]. Implemented in 2012, that is, four years after the QPR, the CHOIR (https://choir.stanford.edu) [18] had several advantages including (1) extensive use of e-technologies (web, IPad, and IPhone/android devices) and

TABLE 4: Type and number of studies for which access to QPR data has been requested up to February 2016.

	Observational studies n	Satellite research projects* n	Feasibility studies n	Patient recruitment for external studies n	Total n
Students					
(i) Undergraduate	1				1
(ii) M.S.	3	—	—	—	3
(iii) Ph.D.	4	2	—	—	6
(iv) Postdoctoral	2	2	—	1	5
(v) Research/clinical fellowship	3	1	—	1	5
Academic researchers	4	1	6	1	11
Industry researchers	4	—	1	1	6
Clinicians	—	—	2	—	2
Total	21	6	9	4	40

*Satellite research projects are studies in which QPR data are linked to other data sets (e.g., governmental administrative databases) or to data obtained in the context of a new study collecting variables not contained in the registry (see Section 2.3 – Access Policy).

(2) integration of item banks drawn from the National Institutes of Health (NIH) Patient-Reported Outcomes Measurement Information Systems (PROMIS) [58] which are administered using an item-response theory approach [59, 60]. The outcome measures included in the CHOIR are also collected using state-of-the-art computerized adaptive testing (CAT) techniques [61, 62] allowing the identification of the optimal items within each domain based on prior responses from the patients thereby reducing respondent burden [18]. As a result, the CHOIR collection of patient-reported outcomes is entirely electronic but more importantly the whole process is much more sophisticated and efficient in the CHOIR than it was in the QPR. The CHOIR outcome data can be linked to electronic medical records (EMR) thereby offering the possibility of point of care reporting to support clinical decisions as well as the opportunity to conduct multisite treatment effectiveness studies in a "real-world" context as opposed to the strict and artificial conditions of a RCT [18]. However, carrying out such a type of studies is also possible with the QPR as illustrated in earlier QPR publications on gabapentin on- and off-label use [50] and effectiveness of long-term opioid therapy [63]. Furthermore, the patients' pain diagnoses contained in the QPR are much more precise as they were established by pain specialist physicians using a comprehensive grid rather than being based on referral reason(s) or ICD-9 codes as it is the case in the CHOIR studies [64, 65]. This is a major advantage given the potential inaccuracy of diagnoses on the referral form. For example, it has been found that only 34% of patients referred for fibromyalgia actually do suffer from this disorder [66]. A last advantage of the QPR is that it contains data on pain modalities used by the patients inside and outside of the pain clinic (e.g., over-the-counter medication, complementary and alternative medicine therapies); those data were collected by registered nurses during comprehensive interviews. Although the QPR has several assets, they are also revealed to be its Achilles heel due to the huge associated costs

in terms of human resources; those costs have compromised its long-term sustainability and expansion to other sites. In addition to the Registry Nurse Coordinator and her assistant, QPR data collection and data cleaning required at least one nurse and one administrative assistant working on a full-time basis at each participating site. In spite of the fact that we reduced the number of follow-up time points to only one (i.e., 6 months after patients' initial visit), the inclusion of two additional sites coupled to budget cuts in our funding forced us to stop enrolling new patients in the QPR although the database still continues to be available for research purposes. Enrolment of new patients was expected to be maintained in the long-term based solely on the revenues generated by data access requests from academic and industry researchers. However, these revenues are revealed to be insufficient. This may partly be the result of some delay in developing the mechanisms for accessing rapidly and efficiently QPR data and disseminating it to relevant audiences [19]. Other registries appeared to either have a more sustainable business model because of hospital membership fees and support from associations [9, 67] or have an overall lower maintenance cost due to the use of electronic data collection systems linked to ERM [18].

With regard to the characteristics of the participants enrolled in the QPR prior to their first visit at the pain clinic, our results highlight the fact that patients attending tertiary care pain clinics are significantly impaired in multiple domains. The majority of patients experienced continuous pain that reached intensity levels severe enough to interfere substantially with various aspects of their daily living including emotional well-being. Consistent with earlier results obtained in a smaller sample [29], we observed that patients reported poor health-related quality of life. The reported decrease in physical and mental functioning is remarkable when compared to the US healthy population and patients suffering from other chronic disorders [42]. However, these results are not that surprising when one considers that most

patients are referred to tertiary care pain clinics once all other resources have been exhausted [29]. Since their pain onset, QPR patients reported having consulted up to more than 20 different types of healthcare professionals.

Interestingly, the median time elapsed between patients' referral and first visit at the pain clinic was found to be 3.5 months. Eleven years ago, Veillette et al. (2005) examined the waitlists of pain services across the province of Quebec and found that two-thirds of the patients were waiting for 9 months or more [68]. In a subsequent study, Peng et al. (2007) reported that the median wait time for a first appointment in the Quebec multidisciplinary pain treatment clinics was around 8 months [69]. In the light of the results obtained in the present study, it is tempting to speculate that local initiatives to improve patients' triaging [70] have contributed to somewhat decrease the patient waitlists of participating pain clinics.

In terms of expectations toward treatment, our results revealed that close to 70% of the patients anticipated great or considerable improvement in their functioning and quality of life while one patient out of five was expecting 80–100% pain relief following treatment at the pain clinic. Whether such high expectations can be detrimental to patients' outcomes was recently investigated using the initial visit and 6-month follow-up QPR data. The results of this study suggest that individuals who expected positive changes were more inclined to perceive improvements in their overall condition, leading to superior clinical outcomes [49].

Although our above study findings are informative and are based on a large sample size of patients followed prospectively in several sites and in a real-world context, they have limitations that should be acknowledged. First, they characterized only a small proportion of the chronic pain population, that is, those who are referred to tertiary care clinics, such that the results cannot be generalized to other populations of patients treated in primary or secondary care settings. Second, it is important to point out that access to tertiary care clinics in the province of Quebec requires a physician referral; access to these clinics is free but limited due to relatively long waiting lists as is the case in other Canadian provinces [69]. As a result, it is unclear how the data obtained in the QPR compare to what would be obtained in other healthcare systems (self-referrals or other systems of access to the specialized pain clinics). Finally, other limitations of our findings pertain to the use of an observational data source in which sampling and confounding biases may occur and thereby compromise validity of the conclusions [1, 2, 4]. Although we made all efforts to minimize missing questionnaires, we cannot exclude the possibility of biases.

The present paper finally illustrates how "real-world" patient registries such as the QPR can be valuable and powerful research tools [1, 2, 6]. So far, 21 observational studies on a variety of issues related to chronic pain have been carried out with QPR data or are underway. Six satellite research projects in which QPR data were interfaced with other databases or data sets have also been conducted, thereby minimizing duplicate data collection. As part of their research training, several graduate and postgraduate students used or are currently using QPR data to conduct research projects, and the results of seven of them have been published so far in peer-reviewed journals [49–55] or are under review.

5. Conclusions

The QPR is a vast registry of patients referred to multidisciplinary pain treatment clinics that was designed for clinical/administrative and research purposes. This registry provides numerous opportunities to study various aspects of chronic pain (or specific pain syndromes) and its management using longitudinal "real-world" data on a large set of variables collected in tertiary care patients. The most important challenge posed by the QPR remains to be its maintenance costs which have compromised its long-term sustainability and its expansion in other pain clinics.

Competing Interests

All authors of the present paper certify that they have no conflict of interests with any financial organization regarding the material presented and discussed in this manuscript.

and HDL. Thanks are also due to the clinicians working in each participating site and to the patients who gave consent for their QPR data to be used for research purposes. Mr. John Padoba and his team from Dacima Software Inc. also deserve thanks for their work developing the first version of the electronic web-based software for inputting QPR data. The authors thank Mr. Benoit Duchaine and his team from Typhon Solutions Inc. who developed the updated electronic CRFs and database of the QPR. Finally, thanks are due to Mr. Marc Dorais (StatSciences Inc.) who conducted the statistical analyses carried out in the early phases of the QPR project and to Mr Hichem Saïdi (Research Centre of the CHUM) who participated into the editing process of the manuscript.

References

[1] B. K. Bellows, K.-L. Kuo, E. Biltaji et al., "Real-world evidence in pain research: a review of data sources," *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy*, vol. 28, no. 3, pp. 294–304, 2014.

[2] R. E. Gliklich, N. A. Dreyer, and M. B. Leavy, Eds., *Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. Third edition. Two volumes. (Prepared by the Outcome DEcIDE Center [Outcome Sciences, Inc., a Quintiles company] under Contract No. 290 2005 00351 TO7.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC111*, Agency for Healtcare Research and Quality, Rockville, Md, USA, 2014, http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/registries-guide-3.cfm.

[3] N. A. Dreyer and S. Garner, "Registries for robust evidence," *The Journal of the American Medical Association*, vol. 302, no. 7, pp. 790–791, 2009.

[4] M. Malmenäs, K. Lowton, I. Morin et al., "Analysis of effectiveness in patient registry data," *ISPOR Connections*, vol. 15, pp. 9–10, 2009.

[5] H. McQuay and A. Moore, "Utility of clinical trial results for clinical practice," *European Journal of Pain*, vol. 11, no. 2, pp. 123–124, 2007.

[6] R. Zaslansky, R. C. Chapman, and W. Meissner, "Registries for acute pain: will they advance evidence-based practice," *American Pain Society (APS) Bulletin*, vol. 6, pp. 6–9, 2009.

[7] M. C. Reid, D. A. Bennett, W. G. Chen et al., "Improving the pharmacologic management of pain in older adults: identifying the research gaps and methods to address them," *Pain Medicine*, vol. 12, no. 9, pp. 1336–1357, 2011.

[8] M. C. Rowbotham, I. Gilron, C. Glazer et al., "Can pragmatic trials help us better understand chronic pain and improve treatment?" *Pain*, vol. 154, no. 5, pp. 643–646, 2013.

[9] R. Zaslansky, J. Rothaug, R. C. Chapman et al., "PAIN OUT: an international acute pain registry supporting clinicians in decision making and in quality improvement activities," *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, vol. 20, no. 6, pp. 1090–1098, 2014.

[10] F. Wolfe and K. Michaud, "The National Data Bank for rheumatic diseases: a multi-registry rheumatic disease data bank," *Rheumatology*, vol. 50, no. 1, pp. 16–24, 2011.

[11] M. Y. Smith, R. E. Sobel, and C. A. Wallace, "Monitoring the long-term safety of therapies for children with juvenile idiopathic arthritis: time for a consolidated patient registry," *Arthritis Care & Research*, vol. 62, no. 6, pp. 800–804, 2010.

[12] J. G. Jarvik, B. A. Comstock, P. J. Heagerty et al., "Back pain in seniors: the back pain Outcomes using Longitudinal Data (BOLD) cohort baseline data," *BMC Musculoskeletal Disorders*, vol. 15, no. 1, article no. 134, 2014.

[13] German Research Network on Neuropathic Pain, "Neuropathic pain data base. 2," http://www.neuro.med.tu-muenchen.de/dfns/projekte/e_periode_3.html.

[14] D. E. Moulin, A. J. Clark, A. Gordon et al., "Long-term outcome of the management of chronic neuropathic pain: a prospective observational study," *Journal of Pain*, vol. 16, no. 9, pp. 852–861, 2015.

[15] V. Nyberg, H. Sanne, and B. H. Sjölund, "Swedish quality registry for pain rehabilitation: purpose, design, implementation and characteristics of referred patients," *Journal of Rehabilitation Medicine*, vol. 43, no. 1, pp. 50–57, 2011.

[16] K. F. Cook, C. Buckenmaier, and R. C. Gershon, "PASTOR/PROMIS ® pain outcomes system: what does it mean to pain specialists?" *Pain management*, vol. 4, no. 4, pp. 277–283, 2014.

[17] D. P. G. Griffiths, J. M. Noon, F. A. Campbell, and C. M. Price, "Clinical governance and chronic pain: towards a practical solution," *Anaesthesia*, vol. 58, no. 3, pp. 243–248, 2003.

[18] Collaborative Health Outcomes Information Registry (CHOIR), CHOIR, 2015, https://choir.stanford.edu.

[19] D. J. Solomon, R. C. Henry, J. G. Hogan, G. H. Van Amburg, and J. Taylor, "Evaluation and implementation of public health registries," *Public Health Reports*, vol. 106, no. 2, pp. 142–150, 1991.

[20] R. E. Gliklich and N. A. E. Dreyer, *Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. (Prepared by Outcome DEcIDE Center [Outcome Sciences, Inc. dba Outcome] under Contract No. HHSA290200500351 TO1.)*, AHRQ Publication No. 07-EHC001-1, Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, Md, USA, 2007, http://www.ahrq.gov.

[21] S. Canada, *Canadian Community Health Survey (CCHS)*, Statistics Canada, Ottawa, Canada, 2007.

[22] C. L. Daveluy, L. Pica, N. Audet et al., *Enquête Sociale et de Santé 1998*, Institut de la Santé du Québec, Québec, Canada, 2nd edition, 2000.

[23] WHO, *International Classification of Diseases*, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 9th edition, 1978.

[24] CIHI, *The Canadian Enhancement of ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision)*, Canadian Institute for Health Information, Ottawa, Canada, 2001.

[25] H. Merskey and N. Bogduk, Eds., *Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy*, IASP Press, Seattle, Wash, USA, 1994.

[26] D. Bouhassira, N. Attal, H. Alchaar et al., "Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4)," *Pain*, vol. 114, no. 1-2, pp. 29–36, 2005.

[27] D. C. Turk, R. H. Dworkin, R. R. Allen et al., "Core outcome domains for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations," *Pain*, vol. 106, no. 3, pp. 337–345, 2003.

[28] R. H. Dworkin, D. C. Turk, J. T. Farrar et al., "Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations," *Pain*, vol. 113, no. 1-2, pp. 9–19, 2005.

[29] M. Choinière, D. Dion, P. Peng et al., "The Canadian STOP-PAIN project—part 1: who are the patients on the waitlists of multidisciplinary pain treatment facilities?" *Canadian Journal of Anesthesia*, vol. 57, no. 6, pp. 539–548, 2010.

[30] M. Kosinski, C. C. Janagap, K. Gajria, and J. Schein, "Psychometric testing and validation of the Chronic Pain Sleep Inventory," *Clinical Therapeutics*, vol. 29, no. 11, pp. 2562–2577, 2007.

[31] R. W. Brislin, "The wording and translation of research instruments," in *Field Methods in Cross-Cultural Research*, W. J. Lonner and J. W. Berry, Eds., pp. 137–164, Sage Publications, Beverly Hills, Calif, USA, 1986.

[32] S. L. Atluri and G. Sudarshan, "Development of a screening tool to detect the risk of inappropriate prescription opioid use in patients with chronic pain," *Pain Physician*, vol. 7, no. 3, pp. 333–338, 2004.

[33] L. R. Webster and R. M. Webster, "Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: preliminary validation of the opioid risk tool," *Pain Medicine*, vol. 6, no. 6, pp. 432–442, 2005.

[34] B. Walitt, M.-A. Fitzcharles, A. L. Hassett, R. S. Katz, W. Haüser, and F. Wolfe, "The longitudinal outcome of fibromyalgia: a study of 1555 patients," *Journal of Rheumatology*, vol. 38, no. 10, pp. 2238–2246, 2011.

[35] M. Choinière, "Pain trajectories in patients treated in tertiary care pain clinics," in *Proceedings of the Canadian Pain Society Annual Scientific Meeting*, vol. 19, no. 3, p. e51, Pain Research and Management, Québec, Canada, May 2014.

[36] R. J. Little and D. B. Rubin, *Statistical Analysis with Missing Data*, Wiley Series in Probability and Mathematical Statistics: Applied Probability and Statistics, John Wiley & Sons, New York, NY, USA, 1987.

[37] Leland Wilkinson and the Task Force on Statistical Inference, "Statistical methods in psychology journals: guidelines and explanations," *American Psychologist*, vol. 54, pp. 594–604, 1999.

[38] R. B. Kline, *Beyond Significance Testing*, American Psychological Association, Washington, DC, USA, 2004.

[39] J. Cohen, *Statistical Power Analysis for Behavioral Sciences*, Laurence Erlbaul Associates, London, UK, 1988.

[40] K. Pearson, *On the Theory of Contingency and its Relation to Association and Normal Correlation*, Dulau & Co., London, UK, 1904.

[41] H. Cramér, *Mathematical Methods of Statistics*, Princeton Mathematical Series, vol. 9, Princeton University Press, Princeton, NJ, USA, 1946.

[42] J. E. Ware, M. Kosinski, D. M. Turner-Bowker, and B. Gandek, *How to Score Version 2 of the SF-12 Health Survey*, QualityMetric Inc., Boston, Mass, USA; Health Assessment Lab., Lincoln, RI, USA, 2004.

[43] J. E. Ware Jr., M. Kosinski, and S. D. Keller, "A 12-item short-form health survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity," *Medical Care*, vol. 34, no. 3, pp. 220–233, 1996.

[44] C. S. Cleeland and K. M. Ryan, "Pain assessment: global use of the brief pain inventory," *Annals Academy of Medicine Singapore*, vol. 23, no. 2, pp. 129–138, 1994.

[45] F. Larue, A. M. Carlier, L. Brasseur, S. M. Colleau, and C. S. Cleeland, "Assessing the prevalence and severity of cancer pain in France: the French Brief Pain Inventory," in *Proceedings of the 10th Annual Scientific Meeting of the American Pain Society*, New Orleans, La, USA, 1991.

[46] E. J. Tyler, M. P. Jensen, J. M. Engel, and L. Schwartz, "The reliability and validity of pain interference measures in persons with cerebral palsy," *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 83, no. 2, pp. 236–239, 2002.

[47] A. T. Beck, C. H. Ward, M. Mendelson, J. Mock, and J. Erbaugh, "An inventory for measuring depression," *Archives of General Psychiatry*, vol. 4, no. 6, pp. 561–571, 1961.

[48] J. Gauthier, C. Morin, F. Thériault, and J. S. Lawson, "Adaptation française d'une mesure d'auto-évaluation de l'intensité de la dépression," *Revue Québécoise de Psychologie*, vol. 3, no. 2, pp. 13–27, 1982.

[49] S. Cormier, G. L. Lavigne, M. Choinière, and P. Rainville, "Expectations predict chronic pain treatment outcomes," *Pain*, vol. 157, no. 2, pp. 329–338, 2016.

[50] H. Giladi, M. Choinière, M.-A. Fitzcharles, M. A. Ware, X. Tan, and Y. Shir, "Pregabalin for chronic pain: does one medication fit all?" *Current Medical Research and Opinion*, vol. 31, no. 7, pp. 1403–1411, 2015.

[51] H. Giladi, W. Scott, Y. Shir, and M. J. L. Sullivan, "Rates and correlates of unemployment across four common chronic pain diagnostic categories," *Journal of Occupational Rehabilitation*, vol. 25, no. 3, pp. 648–657, 2015.

[52] A. Lacasse, M. A. Ware, P. Bourgault et al., "Accuracy of self-reported prescribed analgesic medication use: linkage between the Quebec pain registry and the Quebec administrative prescription claims databases," *Clinical Journal of Pain*, vol. 32, no. 2, pp. 95–102, 2016.

[53] A. Lacasse, M. A. Ware, M. Dorais, H. Lanctôt, and M. Choinière, "Is the Quebec provincial administrative database a valid source for research on chronic non-cancer pain?" *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, vol. 24, no. 9, pp. 980–990, 2015.

[54] M. G. Pagé, H. Saïdi, M. A. Ware, and M. Choinière, "Risk of opioid abuse and biopsychosocial characteristics associated with this risk among chronic pain patients attending a multidisciplinary pain treatment facility," *The Clinical Journal of Pain*, vol. 32, no. 10, pp. 859–869, 2015.

[55] W. Scott, Z. Trost, E. Bernier, and M. J. L. Sullivan, "Anger differentially mediates the relationship between perceived injustice and chronic pain outcomes," *Pain*, vol. 154, no. 9, pp. 1691–1698, 2013.

[56] H. Saïdi et al., "Prevalence of opioid use and characteristics associated with opioid use profile among chronic non-cancer pain patients attending a multidisciplinary pain treatment facility," in *Proceedings of the Canadian Pain Society Annual Scientific Meeting*, vol. 20, no. 3, p. e57, Pain Research and Management, Charlottetown, Canada, May 2015.

[57] G. C. Hall, T. N. Bryant, L. K. Merrett, and C. Price, "Validation of the quality of The National Pain Database for pain management services in the United Kingdom," *Anaesthesia*, vol. 63, no. 11, pp. 1217–1221, 2008.

[58] D. Cella, S. Yount, N. Rothrock et al., "The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS): progress of an NIH roadmap cooperative group during its first two years," *Medical Care*, vol. 45, no. 5, supplement 1, pp. S3–S11, 2007.

[59] D. Amtmann, K. F. Cook, M. P. Jensen et al., "Development of a PROMIS item bank to measure pain interference," *Pain*, vol. 150, no. 1, pp. 173–182, 2010.

[60] R. D. Hays, J. B. Bjorner, D. A. Revicki, K. L. Spritzer, and D. Cella, "Development of physical and mental health summary scores from the patient-reported outcomes measurement information system (PROMIS) global items," *Quality of Life Research*, vol. 18, no. 7, pp. 873–880, 2009.

[61] D. Cella, R. Gershon, J.-S. Lai, and S. Choi, "The future of outcomes measurement: Item banking, tailored short-forms, and computerized adaptive assessment," *Quality of Life Research*, vol. 16, supplement 1, pp. 133–141, 2007.

[62] R. Gershon, N. E. Rothrock, R. T. Hanrahan, L. J. Jansky, M. Harniss, and W. Riley, "The development of a clinical outcomes survey research application: Assessment Center," *Quality of Life Research*, vol. 19, no. 5, pp. 677–685, 2010.

[63] H. Saïdi, M. G. Pagé, M. A. Ware, and M. Choinière, "Long-term effectiveness of opioids among chronic non-cancer pain patients attending a multidisciplinary pain treatment facility: a Quebec Pain Registry study," in *Proceedings of the Canadian Pain Society Annual Scientific Meeting*, Charlottetown, Canada, May 2015, *Pain Research and Management*, vol. 20, no. 3, p. e35, 2015.

[64] J. A. Sturgeon, B. D. Darnall, M.-C. J. Kao, and S. C. MacKey, "Physical and psychological correlates of fatigue and physical function: A Collaborative Health Outcomes Information Registry (CHOIR) Study," *The Journal of Pain*, vol. 16, no. 3, pp. 291–298, 2015.

[65] J. A. Sturgeon, E. A. Dixon, B. D. Darnall, and S. C. Mackey, "Contributions of physical function and satisfaction with social roles to emotional distress in chronic pain: a Collaborative Health Outcomes Information Registry (CHOIR) study," *Pain*, vol. 156, no. 12, pp. 2627–2633, 2015.

[66] M.-A. Fitzcharles and P. Boulos, "Inaccuracy in the diagnosis of fibromyalgia syndrome: analysis of referrals," *Rheumatology*, vol. 42, no. 2, pp. 263–267, 2003.

[67] R. Zaslansky, J. Rothaug, C. R. Chapman et al., "PAIN OUT: the making of an international acute pain registry," *European Journal of Pain*, vol. 19, no. 4, pp. 490–502, 2015.

[68] Y. Veillette, D. Dion, N. Altier, and M. Choinière, "The treatment of chronic pain in Québec: a study of hospital-based services offered within anesthesia departments," *Canadian Journal of Anesthesia*, vol. 52, no. 6, pp. 600–606, 2005.

[69] P. Peng, M. Choinière, D. Dion et al., "Challenges in accessing multidisciplinary pain treatment facilities in Canada," *Canadian Journal of Anesthesia*, vol. 54, no. 12, pp. 977–984, 2007.

[70] Y. Shir, A. J. Clark, and C. Spanswick, "Novel solutions to a chronic pain problem: improving patients' triaging at tertiary pain clinics," in *Proceedings of the 36th Annual Scientific Meeting of the Canadian Pain Society*, vol. 20, no. 3, p. e30, Prince Edward Island, Canada: Pain Research Management, Charlottetown, Canada, 2015.

[71] M. J. L. Sullivan, S. R. Bishop, and J. Pivik, "The pain catastrophizing scale: development and validation," *Psychological Assessment*, vol. 7, no. 4, pp. 524–532, 1995.

[72] D. J. French, M. Noël, F. Vigneau, J. A. French, P. Chantal, and R. T. Evans, "L'Échelle de dramatisation face à la douleur PCS-CF Adaptation canadienne en langue française de l'échelle *Pain Catastrophizing Scale*," *Canadian Journal of Behavioural Science*, vol. 37, no. 3, pp. 181–192, 2005.

[73] J. A. Haythornthwaite and J. A. Fauerbach, "Assessment of acute pain, pain relief and patient satisfaction," in *Handbook of Pain Assessment*, D. C. Turk and R. Melzack, Eds., pp. 417–430, Guilford Press, New York, NY, USA, 2nd edition, 2001.

[74] R. L. Brown and L. A. Rounds, "Conjoint screening questionnaires for alcohol and other drug abuse: criterion validity in a primary care practice," *Wisconsin Medical Journal*, vol. 94, no. 3, pp. 135–140, 1995.

Annexe 2. Protocole du projet PAIR comprenant le projet sur le nomadisme médical (objectifs 3 et 4)

RESEARCH PROPOSAL

Project title:	The **PAIR** Project - Building knowledge to better tailor chronic **PA**in treatments to **I**ndividual needs and **R**isks: Linking and harnessing the Quebec Pain Registry and the Quebec health administrative databases
Principal investigator:	**Manon Choinière**, PhD
	Researcher at the Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM)
	Full Professor in the Department of Anesthesiology and Pain Medicine at the Université de Montréal
	Affiliated Member of the Pain Clinic of the CHUM
Co-investigators:	**Gabrielle Pagé**, PhD
	Postdoctoral Fellow at the CRCHUM
	Bénéwendé Jean-Luc Kaboré, MSc
	PhD Student at the CRCHUM
Collaborators:	**Céline Charbonneau**, **Anaïs Lacasse**, PhD, **Nicolas Authier**, MD, PharmD, PhD, **Julie Bruneau**, MD, MSc, **Richard Hovey**, MA, PhD, **Marc-Olivier Martel**, PhD, **Aude Motulsky**, BPharm, PhD, **Elham Rahme**, PhD, **Mireille Schnitzer**, PhD, **Marie-Pierre Sylvestre**, PhD, **Mark Ware**, MD, MSc, **Hervé Tchala Vignon Zomahoun**, PhD, **Aline Boulanger**, MD, FRCP, MPH
Version of the research proposal:	v.1.0 - June 13th, 2017
Funding:	Canadian Institutes of Health Research Catalyst Grant

SUMMARY OF RESEARCH PROPOSAL

Background and rational. The Quebec Pain Registry (QPR) is an electronic registry of patients referred for a 1st consultation in 1 of 5 multidisciplinary pain treatment clinics in the province of Quebec and followed over time. The QPR is unique in its size (8650 patients) and richness (self-reported data on various biopsychosocial parameters collected with well-validated questionnaires + uniform clinical data). Contrary to the Quebec health administrative databases (*Régie de l'Assurance-maladie du Québec* (RAMQ)), the QPR contains very precise pain diagnostic data. However, the QPR clinical data were collected at fixed points in time—i.e., prior to the 1st visit at the pain clinic and 6 months after. As a result, QPR data on past prescribed medication and use of healthcare resources can be subject to patient memory bias or are simply not available. In contrast, the RAMQ databases contain such data. Linking them to the QPR would therefore provide a rich research infrastructure allowing the conduct of large longitudinal studies aimed at identifying which interventions work and for whom taking into account their potential risks and impact on patients' health-related quality of life. Several important issues in the field of non-cancer pain (CNCP) management need to be addressed, especially in view of the current opioid crisis. Considering the huge direct and indirect costs of CNCP and poor treatment outcomes in many women and men, further research is clearly needed to better tailor treatments to individual needs and risks.

Objectives. The aims of this research project are: **1)** To proceed to the linkage of the data contained in the QPR and the RAMQ databases; this pairing will create a rich research infrastructure allowing the study of various aspects of CNCP and its management, with a particular focus on the prediction of treatment outcomes in the real-life context of clinical practice; **2)** To harness this data asset to address issues related to the opioid crisis; more specifically, the objective is to identify patients suffering from CNCP who are most and least likely to benefit from long-term opioid treatment in order to target modifiable and non-modifiable predictors of treatment response; **3)** To address the issue of opioid abuse in CNCP patients by using the RAMQ databases in the years preceding and following the advent of the opioid crisis (2006-2016); with these data, we will examine the 1-year

incidence and risk factors of opioid doctor shopping behaviors as well as the associated serious adverse effects (e.g., overdoses); **4)** To use the QPR+RAMQ infrastructure to examine whether CNCP characteristics (e.g., duration, severity) are important in predicting which patients are most likely to engage in opioid shopping behaviors and experience severe adverse events; and **5)** To examine how the opioid crisis has changed the trends in opioid prescriptions and the prevalence of opioid-related adverse events in the province of Quebec.

Methods. Linkage of the QPR and RAMQ databases (Obj 1) will be carried out in collaboration with the Databank Access Platform of the Quebec SPOR SUPPORT Unit. The index date will be defined as the calendar date of the patients' initial visit at the pain clinic. Data requested from the RAMQ will include all prescription claims, medical claims, emergency room visits, hospitalisations and opioid-related adverse effects in the 6.5 years preceding the index data up to 6 months thereafter. In order to meet Obj 2 and 4, the enriched data asset will be analysed using descriptive statistics and multivariable predictive models. For Obj 3 and 5, collaboration has been established with the *Institut national d'excellence en santé et services sociaux* which now has all the RAMQ databases in its possession. Relevant data between 2006 and 2016 will be retrieved from these databases and analysed using descriptive statistics, generalized linear model and multivariable predictive models.

Significance and impact. The present research project will allow the linkage of existing databases and thereby provide a rich clinical research platform for conducting large longitudinal studies in the context of real-life clinical practice. The results of the proposed studies on opioid treatment will help in targeting which CNCP patients are most likely to profit from this type of medication in a safe manner. The results will also help in identifying which patients are at risk of opioid abuse and hopefully confirm that it is only a minority of them. In the long run, it is expected that this research project will contribute to improve the condition and health-related quality of life of women and men who suffer from CNCP by providing them with optimal management of their pain and thereby reduce the costs associated with use of health care resources.

1. <u>INTRODUCTION</u>

The present project proposes to link the data of the Quebec Pain Registry and Quebec health administrative databases and conduct longitudinal studies aimed at identifying which interventions for chronic non-cancer pain work and for whom taking into account their potential risks and impact on women's and men's health-related quality of life. This enriched clinical research infrastructure will be used to investigate which patients are most likely to benefit from long-term opioid treatment in a safe manner. The incidence and risk factors of opioid abuse in the population of CNCP patients also need to be better documented and understood to identify those at risk of this type of problem and provide useful data to inform clinical practice and health prevention initiatives.

2. <u>BACKGROUND AND RATIONAL</u>

2.1 Chronic non-cancer pain: a costly disease in terms of its human and economic burden

Chronic non-cancer pain (CNCP) is commonly defined as pain that persists for longer than expected time course of healing (usually taken to be 3 or 6 months), or pain which is associated with a progressive non-malignant disease (e.g., osteoarthritis)[1]. About 1/5 Canadian adults lives with CNCP, more women than men are affected, and the prevalence increases with age for both sexes[2,3]. As Canada's population ages, the prevalence and therefore the burden of CNCP increase in an alarming manner. Regardless of the cause, CNCP has numerous adverse consequences on the physical, psychological, and social functioning of the sufferers thereby contributing to deteriorate their health-related quality of life[4-9]. As important is the significant economic burden of CNCP on our society—both in health care use and loss of productivity—whose costs are estimated to exceed CAN$60 billion per year and are greater than those of cardiovascular diseases, diabetes, and cancer[10].

2.2   CNCP, a disease which continues to be poorly managed

Despite decades of research in the field, CNCP continues to be often under-treated, mistreated or untreated, with a large number of patients consulting multiple health professionals to obtain pain relief[11]. One of the major barriers to optimal treatment of CNCP is the limited access to adequate health services[12-15]. Because of its complexity and multidimensional nature, a multidisciplinary team approach is considered the optimal treatment paradigm by expert bodies such as the International Association for the Study of Pain[16,17]. However, the number of multidisciplinary pain treatment clinics in Canada is limited and wait lists are very long, some up to five years[14,18]. Cost barriers associated with accessing CNCP treatments (e.g., psychology, physiotherapy) leave primary care physicians with very few treatment options, notably pain medications (e.g., opioids)[15,19].

2.3   The opioid crisis

Acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory agents, and opioids (e.g., morphine, oxycodone, fentanyl) are among the most widely used drugs in the treatment of CNCP. Up to the 1990s, opioids were rarely prescribed for CNCP even when it was severe and long-lasting. After the publication of several studies on cancer pain revealing that most patients did not show abuse problems[20,21], and the endorsement of opioid use for CNCP by the American Academy of Pain Medicine and the American Pain Society, opioids prescriptions significantly increased over the years, especially in US and Canada[22-24]. In parallel, cases of abuse of prescription opioids[(1)] and emergency room visits for fatal and non-fatal opioid overdoses have dramatically escalated [25]. For example, the rate of deaths from prescription opioid overdoses quadrupled between 2000 and 2014[26]. From 1991 to 2010, opioid-related deaths increased by 242%[27] and admissions to publicly funded treatment programs for opioid abuse doubled from 2004 to 2013[28,29] in Ontario. In reaction to these statistics, several actions have been taken (e.g., publication in 2010 of national practice guidelines

---

[1] Drug misuse is typically defined as the use of medication for non-medical purposes. Up to recently, substance abuse was defined as misuse of a drug that does not meet all criteria for substance dependency but leads to significant functional impairment, illegal behaviors and/or interpersonal/social negative consequences. In the latest version of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V), substance abuse and dependency are conceptualized as a substance use disorder lying on the same continuum.

endorsed by the Canadian Pain Society)[30] to contain this opioid crisis resulting in gradually decreasing opioid prescriptions since 2011 in the US and Canada.[31-33] More recently, the US Center for Disease Control[34] published its own guidelines whose conservative maximum dose advices and recommendations against opioid use in people with mental health problems and young individuals have generated a great deal of controversy[35,36]. A lot of attention has been and continues to be paid to opioid abuse and related deaths giving rise to the so-called "opioid crisis" in the community and the media[35-38]. The growing fear and stigma associated opioid use lead to collateral untended consequences for CNCP patients. Physicians and especially primary care physicians increasingly reluctant or refuse to prescribe opioids for CNCP while patients who respond well to this type of medication fear that their dose be reduced or stopped despite improved functioning while on these drugs (e.g., work)[15,35,36,38]. For example, lost in the negative media messages is the fact that the majority of the abusers are not prescribed opioids for themselves but rather buy or steal them from others who are prescribed this type of medication for pain[21,36]. Also omitted is the fact that a large percentage of opioid-related deaths are related to illicit fentanyl and other potent synthetic products coming from China[35].

2.4   Effectiveness of long-term opioid therapy

To date, research on opioids for managing CNCP has been limited mainly to randomized controlled trials (RCT) which are of short duration and have stringent selection criteria[39-41]. Among the body of literature published on effectiveness of long-term opioid treatment, very few good quality studies exist[42-45]. In general, results suggest that a high proportion of patients discontinue opioids due to adverse events or insufficient pain relief[45,46]. Among those able to continue long-term opioid use, weak evidence supports its association with clinically significant pain relief while inconclusive evidence exists for improved physical functioning and health-related quality of life. In 2016, some members of our research team conducted a 12-month study on the effectiveness of opioid therapy and found that approximately 1/4 of them experienced a clinically significant amelioration in their pain severity while 1/5 exhibited improved mental health-related quality of life (QOL)[47]. Unfortunately, this study did not consider the opioid dose the patients were on nor it examined predictors of their outcomes. In another recent Canadian study, Moulin et al.

(2015) found that 24% of patients treated with opioids showed clinically significant improvement in their pain and function 12 months later[48]. Significant predictors of poor outcomes, which were unfortunately examined only at the univariate level, included longer pain duration, cigarette use, disability compensation, and higher opioid dose. Further research is clearly needed to identify the characteristics of patients most and least likely to be benefit from long-term opioid therapy. Averaging data over groups and time does not provide the information needed to provide CNCP patients with personalised treatment based on their specific needs and expected outcomes.

2.5   Opioid misuse and abuse in CNCP patients

The nonmedical use of a prescribed opioid medication accounts for about 12% of drug misuse/abuse in first-time drug misusers/abusers.[49] The prevalence of prescription opioid abuse in CNCP populations, however, remains unclear. A systematic review published in 2008 estimated that 3% of CNCP patients on long-term opioid treatment develop a dependence to opioids but this prevalence rate was much lower (0.2%) in patients without a history of substance abuse (e.g., alcohol, illicit drugs)[50]. In a more recent systematic review, Chou et al. (2014)[43] found that between 0.6-8%, and 3.1-26% of primary care CNCP patients exhibited opioid abuse behaviors and dependency symptoms, respectively. Another recent systematic review has found that 8-12% of CNCP patients abuse opioids.[51] It is difficult to obtain a clear picture of rates of opioid abuse because of the large variations in definitions and methodologies used across studies.[44,52] In a recent study carried out by some members of our research team[53], the Opioid Risk Tool[54] was used to assess the risk of opioid abuse in patients attending multidisciplinary pain treatment clinics in the province of Quebec. The results showed that 20% of them were at a moderate/severe risk of opioid abuse; factors found to be independently associated with this risk were being separated or divorced, having pain for >10 years and poorer mental health-related quality of life, and being a cigarette smoker. A group led by one of the applicants on the present proposal (NA) examined in the health administrative database of France the rates of opioid doctor shopping behavior which is a way to obtain a large quantity of this type of medication for misuse/abuse by consulting different prescribing physicians in a short period of time. Their results showed a 1-year incidence of opioid shopping among CNCP patients varying

242

between 1% and 4%. Significant predictors were younger age, low socio-economic status, mental health disorders, concurrent use of benzodiazepines, and prior use of strong opioids[55,56]. Opioid shopping behaviors have not been studied so far in the province of Quebec or elsewhere in Canada but documenting their incidence and risk factors would provide useful scientific data to inform and guide clinicians, decision makers, and patients about the safe use of opioids for treating CNCP.

2.6   The Quebec Pain Registry (QPR) and the Quebec health administrative databases

In pain research, like in other medical fields, randomized controlled trials (RCTs) are the gold standard for establishing the efficacy of interventions. As mentioned before however, patients are typically selected according to strict criteria, and the interventions are assessed under highly controlled conditions such that the obtained results are often poorly generalizable to everyday practice[57-64]. Furthermore, RCTs are usually limited in time and sample sizes may be too small to detect serious adverse effects. In order to fill in these critical gaps in evidence for establishing evidence-based best practices, patient registries and governmental health administrative databases represent valuable options that can complement findings of RCTs[57,59,60,62]. The QPR, a strategic initiative of the Quebec Pain Research Network of the *Fonds de recherche du Québec – Santé* (FRQS), is an electronic registry of patients referred for a 1[st] consultation in 1 of 5 tertiary care clinics offering multidisciplinary pain treatment in the province of Quebec and followed over time[65]. The QPR is unique in its size (9449 patients) and richness (self-reported data on various biopsychosocial parameters collected with well-validated questionnaires + uniform clinical data). Contrary to the Quebec health administrative databases (*Régie de l'Assurance-maladie du Québec* (RAMQ)) where patients suffering from specific types of chronic pain (e.g., neuropathic pain) are very difficult to identify due to vague or inappropriate diagnostic codes[66], the QPR contains very precise diagnostic data provided by experienced pain physicians. However, the QPR data were collected at fixed points in time—i.e., prior to the 1[st] visit at the pain clinic and 6 months thereafter (and at 12- and 24-months in a subgroup of patients). As a result, QPR data on past prescribed medication and use of healthcare resources can be subject to patient memory bias or are simply not available. In

contrast, the RAMQ databases contain such data. Linking them to the QPR would therefore provide a unique research infrastructure allowing the conduct of large longitudinal studies aimed at identifying which interventions work and for whom considering their potential risks and impact on patients' health-related quality of life. Several important issues in the field of CNCP management need to be addressed, especially in view of the current opioid crisis. Considering the huge direct and indirect costs of CNCP, further research is clearly needed to better tailor treatments to individual needs and risks and thereby reduce health care costs.

3. <u>OBJECTIVES</u>

The aims of this research project are:

3.1 To proceed to the linkage of the QPR and the RAMQ databases in order to create a rich clinical research infrastructure allowing the study of various aspects of CNCP and its management, with a particular focus on the prediction of women and men treatment outcomes in the real-life context of clinical practice;

3.2 To harness this research infrastructure to address issues related to the opioid crisis such as the identification of patients suffering from CNCP who are most and least likely to benefit from long-term opioid treatment;

3.3 To address the issue of opioid abuse in CNCP patients by using the RAMQ databases in the years preceding and following the advent of the opioid crisis (2006-2016) and examining the 1-year incidence and risk factors of opioid doctor shopping behaviors as well as the associated adverse effects;

3.4 To use the QPR+RAMQ infrastructure to examine whether CNCP characteristics (e.g., pain duration, severity) are important in predicting which patients are most likely to engage in opioid shopping behaviors and experience severe adverse effects;

3.5 To examine how the opioid crisis has changed the trends in opioid prescriptions and the prevalence of opioid-related adverse events in the province of Quebec.

4 METHODS

4.1 Data sources

4.1.1 *QPR database.* The QPR was implemented in November 2008 and patients were enrolled in this registry up to November 2014 if they were aged ≥ 18 years and able to complete questionnaires in French or English. More than 91% (8650/9449) consented that their QPR data be used for research purposes A detailed description of the QPR procedures and content has been published[65] (Annex 4). Briefly, patients completed a self-reported questionnaire consisting of well-validated scales and a nurse-administered questionnaire prior to their 1st visit at the pain clinic and 6 months later in order to follow their clinical evolution. As mentioned earlier, the QPR contains precise diagnostic data provided by physicians of the pain clinic who used a uniform grid of diagnoses. Given their multiplicity, they will be transformed for the purposes of the present project into the International Classification of Diseases (ICD) – Eleventh Revision (ICD-11) beta codes recently proposed by the IASP[67].

4.1.2 *Quebec health administrative databases.* The Quebec Government has several health administrative databases which are managed by the RAMQ (Table 1, Annex 2). Although the RAMQ health insurance plan covers all residents for the costs of physician visits, emergency room visits, hospitalisations, and medical procedures, it only covers a portion of them for the costs of prescribed medications. The RAMQ prescription claims database includes individual aged ≥ 65 years, recipients of social assistance, and workers and their family who do not have access to a private drug insurance program, accounting for 46% of the overall Quebec population[68]. This database includes all pharmacist claims for dispensed prescribed medication.

4.2 Linkage of the QPR and RAMQ databases (Obj. 3.1)

In collaboration with the Databank Access Platform of the Quebec SPOR SUPPORT Unit, we have recently completed the procedures requested by the *Direction de l'analyse et de la gestion de l'information de la RAMQ* and the *Commission d'accès à l'information* (CAI)

to obtain the RAMQ data. The linkage of the RAMQ and QPR data will be made using the patients' last name, first name, sex, date of birth, and unique health insurance number. Requested RAMQ data will include 1) all prescription claims for CNCP and psychotropic drugs (date of dispensation, common drug denomination, form, dosage, and quantity), 2) medical claims (physician visits, diagnostic tests, ICD-9 codes, and interventions), 3) emergency room visits and hospitalisations (ICD-10 codes), and 4) deaths (ICD-10 codes) (Table 2). These data will be linked to the QPR ones collected prior to and 6 months after the patients' 1st visit at the pain clinic and will include pain history (e.g., pain duration), pain characteristics (e.g, pain severity), psychological well-being (e.g., depression level), health-related quality of life (QOL), non-pharmacological pain treatments, and sociodemographic data (Table 3).

4.3 Identification of patients most and least benefiting from long-term opioid treatment (Obj. 3.2)

Procedures

4.3.1 *Patient selection.* This study will be carried out using data from patients who 1) suffered from CNCP for ≥ 1.5 years, and 2) completed both the QPR baseline self-reported and nurse-administered questionnaires prior to the 1st visit at the pain clinic (*index date*) and the self-reported questionnaire 6 months later (follow-up). Relevant RAMQ and QPR data (Table 4) for the study period extending from 6.5 years prior to the *index date* up to 6 months thereafter will be retrieved from the enriched database. Based on patients' availability of QPR and RAMQ medication data[68] (Fig.1, Annex 2), sample size will be around 2270 patients and provide adequate statistical power for the analyses (Table 4).

4.3.2 *Data analyses.* Factor and cluster analyses will be carried out to identify opioid latent classes (e.g., non-opioid users, short-lasting users, long-lasting users), and patients' membership to these classes will be determined based on their highest probability of belonging to one of them. Multivariate general linear models will be used to identify

patients' characteristics most and least likely to benefit from long-term opioid therapy. Details of statistical analyses and sample size estimation are presented in Table 4.

4.4 One-year incidence and risk factors of opioid doctor shopping behaviors as well as the associated opioid-related adverse events (Obj. 3.3)

<u>Procedures</u>

This study will be carried out with the data contained in the RAMQ databases for the period extending from January 1st, 2006 and December 31st, 2016. It will allow examination of the opioid doctor shopping phenomenon in a very large sample of patients treated in different sectors of the health care continuum. This study and the one described in section 4.6 will be conducted through a collaboration established between the FRQS Quebec Pain Research Network and the *Institut national d'excellence en santé et services sociaux* (INESSS) of the Quebec Government (letters of support, Annex 3). This collaboration ensures privileged and direct access to the RAMQ databases, the INESSS having now all the data in its possession[2].

4.4.1 *Patient selection.* This study will involve patients aged $\geq$ 18 years who had their prescribed medication insured by the RAMQ plan at one time or another between 2006 and 2016. This period has been chosen based on the fact that opioids prescriptions increased significantly up to 2011[31,32] and then started to decrease with the advent of the opioid crisis which still continues to persist[35,37,38]. Identification of CNCP patients in the RAMQ databases, chronic pain being commonly defined as lasting $\geq$ 6 months[1,69], will be carried out by selecting patients treated with opioids for at least 6 consecutive months (180 days) and no past ICD-9 diagnosis of cancer. This selection strategy has been used in some recent studies[55,56] and will allow a comparison of our results with those obtained in France. The *index date* will be the calendar date of the 1st dispensation of this continuous sequence of opioid treatment. A continuous sequence will be defined as an interval between 2

---

[2] It is only recently that the INESSS has the RAMQ data in its possession and for the next 3 years, access is limited to academic researchers who wish to conduct studies using the RAMQ databases exclusively. Therefore, it will not be possible to link them to QPR (Obj. 3.2 and 3.4) so that access to RAMQ data must be obtained through the RAMQ and the CAI.

consecutive dispensations < 35 days, this threshold being based on the fact that opioid prescriptions are usually dispensed for a maximum of 4 weeks.

4.4.2 *Data analyses.* Opioid doctor shopping behavior will be defined as at least 1 day of overlapping prescriptions from $\geq$ 2 prescribers and filled in $\geq$ 3 pharmacies. This definition is the same as the one used in Cepeda et al's (2013)[70] and Chenaf et al's (2016a,b) studies[55,56] so it will be possible to compare our data those obtained in US and France. The 1-year incidence of doctor shopping will be estimated using the Kaplan Meier method, the date of the 1st opioid prescription during the 12-month follow-up period being the *index date,* and the 1st episode of opioid doctor shopping (or of last information—i.e., death, end of opioid treatment, switch to another analgesic, or end of follow-up) being the *ending date*. Time to 1st episode of opioid shopping and number of episodes during the follow-up period will also be computed. Log-rank tests will be used to assess the 1-year incidence of opioid shopping according to sex and age groups. Cox proportional hazards models will be applied to identify clinical and biopsychosocial characteristics associated with opioid doctor shopping. With regards to the associations between opioid doctor shopping episodes and opioid-related adverse events, structural marginal Cox proportional hazard models will be used (Table 4). Adverse events will be identified using the RAMQ ICD-10 codes and will include 1) emergency visit and inpatient admission for fatal and non-fatal opioid overdose, and 2) inpatient admission to publicly funded facilities specialized in the treatment of substance use disorder.

4.5 CNCP characteristics associated with occurrence of opioid doctor shopping and opioid-related adverse events (Obj. 3.4):

Procedures

4.5.1 *Patient selection.* This study will be carried out using data from patients who 1) completed both the QPR baseline patient self-reported and nurse-administered questionnaires, and 2) did not have any RAMQ opioid prescriptions in the 6 months prior to their 1st visit at the pain clinic. Based on patients' availability of RAMQ medication

data[68] and QPR data (Fig.1) as well as the results of one of our earlier studies on the effectiveness of long-term opioid treatment[47] in which the percentage of newly initiated on opioid treatment was 49%, sample size will be around 1900 patients and provide sufficient statistical power for the analyses (Table 4). Relevant RAMQ and QPR data from 6 months prior to 1st visit at the pain clinic up to 12 months thereafter will be retrieved from the enriched database (Table 4).

4.5.2 *Data analyses.* Data on the 1-year incidence of opioid doctor shopping will be analysed using the exact same procedures as the ones described in section 4.4.2.Cox proportional hazards models will be used to assess the associations between patients' CNCP characteristics (e.g., pain duration, pain severity, etc.), the development of the 1st episode of doctor shopping, and the occurrence of opioid-related adverse events (e.g. overdose). Details of the statistical analytic plan are shown in Table 4.

4.6 Trends in opioid prescriptions and the associated adverse events between 2006 and 2016 (Obj. 3.5)

Procedures

4.6.1 *Patient selection.* This study will involve all patients aged $\geq$ 18 years who had their prescribed medication insured by the RAMQ plan between January 1st, 2006 and December 31st, 2016.

4.6.2 *Data analyses.* Prevalence of opioid users per year will be calculated. However, in the context of the opioid crisis, some physicians may have prescribed opioids for a shorter period and repeated the prescriptions if needed, thereby inflating their number. Therefore, opioid prescriptions will also be transformed into morphine equivalent doses per year[71]. Prevalence of fatal/nonfatal opioid overdoses and inpatient admissions to publicly funded program for opioid use disorder will be computed. Generalized linear models stratified by age and sex will be used to assess yearly changes in percentages of opioid users, MEQ, and

249

adverse events. Details of the statistical analytic plan including sample size calculation are shown in Table 4.

5. PITFALLS AND ALTERNATIVES

Although the present project meets the objectives of the CIHR Catalyst program—i.e., linking and harnessing existing rich data platforms with the ultimate gold of developing personalized and cost-effective health care solutions, the databases we propose to link have some limitations. As mentioned before, the QPR population is composed of patients who were referred and treated in tertiary care pain clinics. Therefore, it will not be possible to generalize our results to other CNCP populations such as those treated in primary or secondary care settings. With regards to our study on the predictors of long-term opioid treatment, we will, however, take into account the number of months the QPR patients were on opioid up to 6.5 years prior to their 1^{st} visit at the pain clinic while they were treated in other care sectors. The fact of studying opioid doctor shopping behaviors both in the RAMQ databases and QPR+RAMQ platform will allow the assessment of the generalizability of the results obtained in the latter one while permitting the inclusion of other potential predictors in the former one. In either one however, the prevalence of prescription opioid abuse may be underestimated as large quantities of opioids can also be obtained through friends, family, or on the black market[72,73]. As mentioned before, the RAMQ prescription claims database covers 46% of the Quebec population[68]. Studies in Quebec[74] and elsewhere in North America[75-77] suggest that people covered by public insurance plan have a lower socioeconomic status than those who have a private one. Although this difference will not affect the internal validity of our conclusions results, it may limit their generalizability. Finally, our results will be based on data collected in Quebec but there is reason to believe that it will be possible to extrapolate them to the rest of Canada given the similarities in the provincial health care systems[78].

6. FEASIBILITY AND TIMELINE

In the past, the two PIs of the project and one of the co-investigators (MA) have been successful in conducting and publishing two studies in which part of the QPR data were linked to the RAMQ databases[66,79]. As shown in Annex 3, we have the support from the Data Access Platform of Quebec SUPPORT Unit to facilitate access to the RAMQ data and proceed to the linkage with the QPR ones. A period of 1 year is expected for obtaining the RAMQ data but this may be shorter given that a representative of the CAI mentioned at the last annual ACFAS meeting that a bill to speed up access to RAMQ data will be tabled in Quebec Parliament this coming June 22nd. Based on a recent conversation with the *Scientifique en chef du Québec,* straightening out this issue is also a priority for him. As shown in Table 5 (Annex 2), a period of 9 months will be devoted to the data linkage and statistical analyses for Obj. 3.2 and 3.4 of our project. The strong expertise in biostatistics in our research team with the support of trainees will make these two studies possible within this time frame. With regard to Obj. 3.3 and 3.5, there will be no delay in accessing the RAMQ data given the INESSS has already them in its possession and the Quebec Pain Research Network has established a solid partnership with this institution (see letters, Annex 3). These two studies should be completed and published within 15 months (Table 5). All the programming required for these studies will also be instrumental for conducting Obj. 3.2 and 3.4's studies.

7. KNOWLEDGE TRANSLATION (KT) PLAN

The present proposal incorporates both an integrated KT approach and an end-of-project KT plan.[80] At the core of our research approach is a collaborative and integrative partnership between scientists, pain experts, clinicians from various disciplines involved in CNPC management, decisions-makers, and patients partners. All these key players will work together during the different stages of the research project as described in Fig. 2 (Annex 2). This is substantiated by the involvement of the KT Platform of the Quebec SUPPORT Unit and key organizations such as the Quebec Association of Chronic Pain Patients and the Quebec Pain Research Network. As the collaborative process between

stakeholders are of utmost important,[81] various strategies will be put in place, such as downstream deliberative dialogues. The target populations (scientific community, clinicians, decision makers, patients/general public), key messages (identification of individuals most likely to benefit from long-term opioid therapy, impact of opioid crisis on clinicians, patients and decision makers), and modes of delivery (scientific communications/publications, deliberative dialogues, policy briefs, infographics, practice guidelines in partnership with INESSS) are outlined in Fig.2. Taking advantage of the anticipated partnership that this research could build, this KT will be enriched over time to ensure that we provide tailored information targeted to audience needs and use the most effective strategies/methods to communicate that information.

8. RESEARCH TEAM

The research team is composed of strong senior and junior researchers with complementary expertise, experienced pain clinicians, dedicated patient partners, and solid supporters. The project is led by two PIs (**MC, AL**) who will be responsible for overseeing every phase of the project. **MC**, the designated PI, has more than 30 years of research on biopsychosocial assessment and management of CNCP. She was one of the founding members of the Quebec Pain Research Network (QPRN) within which she implemented the QPR that she now co-leads with **MW.** With the recent FRQS renewal of the QPRN, **MC** is now in charge of the Patient-Oriented Research Platform (Letter, Annex 3). She has led many CIHR and FRQS-funded multicenter studies and the KT-ACCORD research program, and carried out several RAMQ studies. The Co-PI, **AL,** is a young pharmaco-epidemiologist and a former post-doctoral fellow of **MC** who has demonstrated her capacity to carry out various important studies including RAMQ databases. She is the designed PI of the Chronic Pain Project within the *Cohorte de données enrichies* in place by the QSSU Data Access Platform. Essential to the success of this project is our solid group of biostatisticians who each brings complementary expertise. **ER** has a vast experience in conducting RAMQ studies on the benefits/risks and costs of different types of drugs including analgesics. She co-leads the QSSU Methodological Developments Platform and will oversee with the PIs the statistical analyses. **M-PS** is a FRQS Junior I Investigator with expertise in methods of

identification and classification of longitudinal trajectories, and of effect estimation of complex, time-varying exposure on outcomes. She will work in close collaboration with **GP** who also has extensive experience in latent trajectory modeling. **GP** is a post-doctoral fellow under the supervision of **MC,** a recipient of CIHR Master's, doctoral, and post-doctoral awards, and will occupy in 2018 a clinical scientist position at the Research Centre of the CHUM. **MS,** who holds a CIHR New Investigator salary award, will bring important pieces of biostatistics expertise in causal inference and semiparametric efficient estimation. Along with **NA** and **J-LK**, she will be actively involved in the data analyses on opioid doctor shopping behaviors. Another important asset in our research team, and not the least, is the involvement of **NA** (MD-psychiatry, PharmD, PhD) who is member of the INSERM Pain Unit of the Clermont Auvergne University where he is in charge of the sub-unit "Prescription Patterns of Opioid Analgesic Drugs". His research work focuses on the quality/safety of opioid treatment and prescription opioid use disorders. Given that **NA** has carried out several studies on opioid doctor shopping in France along with **J-LK** (PharmD), who is now a doctoral trainee under **MC**'s supervision, both of them will be actively involved in our studies on this topic. Considering that **NA** is also the President of the Drug Policy Commission of the French Medicines Regulatory Agency, his decision maker's point of view will enrich our team. Our research team also benefits from **JB**'s international recognized research expertise in substance use disorders. She also leads the CIHR-funded CRISM-Quebec-Maritimes to which **MC** belongs to. Another young and productive scientist with a solid post-doctoral training in the identification of biopsychosocial determinants of prescription opioid misuse/abuse in CNCP patients is also part of our group. Other important members of our research group are re **AM,** a FRQS Junior I Investigator, and **HZ** who is the Scientific Coordinator of the QSSU KT Platform. **AM** has expertise in the linkage of different medication databases, and her research work focuses on the risk factors of inappropriate medication prescribing practices and behaviors. Along with **GP, HZ** has been actively involved in the preparation of our KT plan, and will oversee with the PIs every phase of its implementation. Also, pivotal to this research team is the contribution of **AB,** a highly experienced and respected pain clinician who participated in the 1st edition of the Quebec Opioid Practice Guidelines, and our two patient partners: **CC** who is the President of the Quebec Association of Chronic Pain Patients (QACPP), and **RH** who is

qualitative pain researcher who suffers himself from CNCP. Both of them will work in close collaboration with **HZ** to recruit other CNCP patient partners who will also be involved in the different phases of the present project. As instrumental for the success of this project is the support of various organisations (Annex 3, support letters) including: 1) the QSSU "Data Access" and "Clinical and Evaluative Studies in Real-Word Contexts" Platforms, 2) the INESSS, 3) the FRQS-QPRN, and 4) the QACPP. In sum, the expertise and skills of the researchers along the engagement of our collaborators and supporters bring all the elements to ensure the successful realisation and completion of the project.

9. IMPACT OF THE PROJECT AND FUTURE PERSPECTIVES

The present research project will allow the linkage and harnessing of existing databases and thereby provide a unique and rich clinical platform for conducting research in the context of real-life clinical practice. Results of the proposed studies on opioid treatment for CNCP will help in targeting which female and male patients are most likely to benefit from this type of medication and thereby contribute to improve their condition and health-related quality of life. The results will also help in identifying which CNCP patients are at risk of opioid abuse and hopefully confirm that it is only a minority of them. This same clinical research infrastructure will subsequently be used to conduct studies related to other important issues related to CNCP management (e.g., impact of multimorbidity, benefits/risks of off-label medication use.) In the long run, it is expected that this research program will contribute to improve the condition of women and men who suffer from CNCP by providing them with optimal pain management and thereby reduce the costs associated with use of health care resources.

10. ETHICAL ASPECTS

Data will be de-identified. Data will be stored on the CHUM network drive of the primary investigator and/or co-investigators and protected by a password. Data will be securely stored for 10 years. The participants will not be identifiable when the results will be disseminated.

<u>Annex 1</u>

List of references

1. International Association for the Study of Pain (IASP). *Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by IASP Subcommittee on Taxonomy.* 1986.
2. Boulanger A, Clark AJ, Squire P, Cui E, Horbay GL. Chronic pain in Canada: have we improved our management of chronic noncancer pain? *Pain Res Manag.* 2007;12(1):39-47.
3. Schopflocher D, Taenzer P, Jovey R. The prevalence of chronic pain in Canada. *Pain Research & Management.* 2011;16:445-450.
4. Choinière M, Dion D, Peng P, et al. The Canadian STOP-PAIN project - Part 1: Who are the patients on the waitlists of multidisciplinary pain treatment facilities? *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie.* 2010;57:539-548.
5. Gureje O, Von Korff M, Simon GE, Gater R. Persistent pain and well-being: a World Health Organization Study in Primary Care. *Jama.* 1998;280:147-151.
6. Jonsdottir T, Aspelund T, Jonsdottir H, Gunnarsdottir S. The relationship between chronic pain pattern, interference with life and health-related quality of life in a nationwide community sample. *Pain Management Nursing: Official Journal of the American Society of Pain Management Nurses.* 2014;15:641-651.
7. Langley P, Muller-Schwefe G, Nicolaou A, Liedgens H, Pergolizzi J, Varrassi G. The societal impact of pain in the European Union: health-related quality of life and healthcare resource utilization. *Journal of medical economics.* 2010;13(3):571-581.
8. Martin E, Lalonde L, Choiniere M, et al. Programme ACCORD: Disability and loss of productivity in primary care patients with non-cancer chronic pain. *Canadian Journal of Clinical Pharmacology.* 2010;17(1):e-116.
9. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain.* 2006;10(4):287-333.
10. Gaskin DJ, Richard P. The economic costs of pain in the United States. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society.* 2012;13:715-724.
11. Sessle B. Unrelieved pain: a crisis. *Pain research & management : the journal of the Canadian Pain Society = journal de la societe canadienne pour le traitement de la douleur.* 2011;16(6):416-420.
12. Veillette Y, Dion D, Altier N, Choiniere M. The treatment of chronic pain in Quebec: a study of hospital-based services offered within anesthesia departments. *Can J Anaesth.* 2005;52(6):600-606.
13. Lynch ME, Campbell FA, Clark AJ, et al. Waiting for treatment for chronic pain - a survey of existing benchmarks: toward establishing evidence-based benchmarks for medically acceptable waiting times. *Pain Res Manag.* 2007;12(4):245-248.
14. Peng P, Choiniere M, Dion D, et al. Challenges in accessing multidisciplinary pain treatment facilities in Canada. *Can J Anaesth.* 2007;54(12):977-984.
15. Furlan AD, Williamson OD. New Canadian guidance on opioid use for chronic pain: necessary but not sufficient. *CMAJ.* 2017;189(18):E650-E651.
16. Pain IAftSo. Taks Force on Guidelines for Desirable Characteristics for Pain Treatment Facilities. IASP. Desirable characteristics for pain treatment facilities. http://www.IASP-pain.org/desirabl.htlm. 1990.
17. Ospina M, Harstall C. Multidisciplinary pain programs for chronic pain: A systematic review. *Alberta Foundation for Medical Research - Health Technology Assessment. Alberta, Canada.* 2003:1-48.
18. Peng P, Stinson JN, Choiniere M, et al. Dedicated multidisciplinary pain management centres for children in Canada: the current status. *Can J Anaesth.* 2007;54(12):985-991.
19. Finestone HM, Juurlink DN, Power B, Gomes T, Pimlott N. Opioid prescribing is a surrogate for inadequate pain management resources. *Can Fam Physician.* 2016;62(6):465-468.

2

256

20. Schug SA, Zech D, Grond S, Jung H, Meuser T, Stobbe B. A long-term survey of morphine in cancer pain patients. *J Pain Symptom Manage.* 1992;7(5):259-266.
21. Manchikanti L, Fellows B, Ailinani H, Pampati V. Therapeutic use, abuse, and nonmedical use of opioids: A ten-year perspective. *Pain Physician.* 2010;13(5):401-435.
22. Berterame S, Erthal J, Thomas J, et al. Use of and barriers to access to opioid analgesics: a worldwide, regional, and national study. *Lancet (London, England).* 2016;387:1644-1656.
23. Fischer B, Keates A, Bühringer G, Reimer J, Rehm J. Non-medical use of prescription opioids and prescription opioid-related harms: why so markedly higher in North America compared to the rest of the world? *Addiction (Abingdon, England).* 2014;109:177-181.
24. van Amsterdam J, van den Brink W. The Misuse of Prescription Opioids: A Threat for Europe? *Current Drug Abuse Reviews.* 2015;8:3-14.
25. Substance Abuse and Mental Health Services Administration DAWN, 2011:, National Estimates of Drug-Related Emergency Department Visits. HHS Publication No. (SMA) 13-4760, DAWN Series D-39. Rockville MSAaMHSA, 2013. .
26. Compton WM, Jones CM, Baldwin GT. Relationship between Nonmedical Prescription-Opioid Use and Heroin Use. *The New England Journal of Medicine.* 2016;374:154-163.
27. Gomes T, Mamdani MM, Dhalla IA, Cornish S, Paterson JM, Juurlink DN. The burden of premature opioid-related mortality. *Addiction.* 2014;109(9):1482-1488.
28. Fischer B, Nakamura N, Rush B, Rehm J, Urbanoski K. Changes in and characteristics of admissions to treatment related to problematic prescription opioid use in Ontario, 2004-2009. *Drug Alcohol Depend.* 2010;109(1-3):257-260.
29. Murphy Y, Goldner EM, Fischer B. Prescription Opioid Use, Harms and Interventions in Canada: A Review Update of New Developments and Findings since 2010. *Pain Physician.* 2015;18:E605-614.
30. Furlan AD, Reardon R, Weppler C, National Opioid Use Guideline G. Opioids for chronic noncancer pain: a new Canadian practice guideline. *CMAJ.* 2010;182(9):923-930.
31. Dart RC, Severtson SG, Bucher-Bartelson B. Trends in opioid analgesic abuse and mortality in the United States. *N Engl J Med.* 2015;372(16):1573-1574.
32. Statistics Canada. Canadian Tobacco, Alcohol and Drugs Survey (CTADS). 2013; http://www23.statcan.gc.ca/. Accessed 28 september 2016.
33. Fernandes K, Martins D, Juurlink D, et al. High-Dose Opioid Prescribing and Opioid-Related Hospitalization: A Population-Based Study. *PLoS One.* 2016;11(12):e0167479.
34. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States, 2016. *MMWR Recomm Rep.* 2016;65(1):1-49.
35. Lynch ME, Katz J. "One size fits all" does not fit when it comes to long term opioid use for people with chronic pain. *Canadian Journal of Pain.* 2017;1(1):2-7.
36. Van Pelt J. Pain care advocay in an era of opioid abuse. *Social Work Today.* 2012;12(5):16-18.
37. Glod SA. The Other Victims of the Opioid Epidemic. *N Engl J Med.* 2017;376(22):2101-2102.
38. Kroenke K, Cheville A. Management of Chronic Pain in the Aftermath of the Opioid Backlash. *Jama.* 2017.
39. Reid MC, Bennett DA, Chen WG, et al. Improving the pharmacologic management of pain in older adults: identifying the research gaps and methods to address them. *Pain medicine.* 2011;12(9):1336-1357.
40. Bellows BK, Kuo KL, Biltaji E, et al. Real-world evidence in pain research: a review of data sources. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2014;28(3):294-304.
41. McQuay H, Moore A. Utility of clinical trial results for clinical practice. *Eur J Pain.* 2007;11(2):123-124.

42. American Pain Society-American Academy of Pain Medicine. *Guideline for the Use of Chronic Opioid Therapy in Chronic Noncancer Pain: Evidence Review.* 20 September 2015 2009.

43. Chou R, Turner JA, Devine EB, 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. *Annals of Internal Medicine.* 2015;162:276-286.

44. Chou R, Deyo R, Devine B, et al. *The Effectiveness and Risks of Long-Term Opioid Treatment of Chronic Pain. Evidence Report/Technology Assessment.* Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality;2014.

45. 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):214-228.

46. Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain.* 2004;112(3):372-380.

47. Saïdi H, Pagé G, Ware M, Choinière M. Effectiveness of long-term opioid therapy among chronic non-cancer pain patients attending multidisciplinary pain clinics: A Quebec Pain Registry Study. *Clinical Journal of Pain* 2017, under review.

48. Moulin DE, Clark AJ, Gordon A, et al. Long-Term Outcome of the Management of Chronic Neuropathic Pain: A Prospective Observational Study. *Journal of Pain.* 2015;16(9):852-861.

49. SAMHSA. *Results from the 2013 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings.* Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services;2014.

50. Fishbain DA, Cole B, Lewis J, Rosomoff HL, Rosomoff RS. What percentage of chronic nonmalignant pain patients exposed to chronic opioid analgesic therapy develop abuse/addiction and/or aberrant drug-related behaviors? A structured evidence-based review. *Pain Med.* 2008;9(4):444-459.

51. Vowles KE, McEntee ML, Julnes PS, Frohe T, Ney JP, van der Goes DN. Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *Pain.* 2015;156(4):569-576.

52. Scholten W, Henningfield JE. A meta-analysis based on diffuse definitions and mixed quality literature is not a good fundament for decisions on treatment of chronic pain patients. *Pain.* 2015;156(8):1576-1577.

53. Pagé G, Saïdi H, Ware M, Choinière M. Risk of opioid abuse and biopsychosocial characteristics associated with this risk among chronic pain patients attending a multidisciplinary pain treatment facility. *Clinical Journal of Pain.* 2016;32:859-869.

54. Webster LR, Webster RM. Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: preliminary validation of the Opioid Risk Tool. *Pain medicine.* 2005;6(6):432-442.

55. Chenaf C, Kabore J-L, Delorme J, et al. Incidence of tramadol shopping behavior in a retrospective cohort of chronic non-cancer pain patients in France. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2016;25:1088-1098.

56. Chenaf C, Kabore J-L, Delorme J, et al. Codeine Shopping Behavior in a Retrospective Cohort of Chronic Noncancer Pain Patients: Incidence and Risk Factors. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society.* 2016;17:1291-1301.

57. Bellows BK, Kuo KL, Biltaji E, et al. Real-world evidence in pain research: a review of data sources. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy.* 2014;28(3):294-304.

58. Gliklich R, Dreyer N, (Eds) LM. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. Third edition. Two volumes. (Prepared by the Outcome DEcIDE Center [Outcome Sciences, Inc., a Quintiles company] under Contract No. 290 2005 00351 TO7.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC111. . Rockville, MD. Retrieved from: http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/registries-guide-3.cfm.: Agency for Healtcare Research and Quality; 2014.

4

59.   Dreyer NA, Garner S. Registries for robust evidence. *Jama.* 2009;302(7):790-791.

60.   Malmenäs M, Lowton K, Morin I, Hux M, Abrahamyan L, Novotny M. Analysis of effectiveness in patient registry data. *ISPOR Connections.* 2009;15:9-10.

61.   McQuay H, Moore A. Utility of clinical trial results for clinical practice. *European journal of pain.* 2007;11(2):123-124.

62.   Zaslansky R, Chapman RC, Meissner W. Registries for acute pain: Will they advance evidence-based practice. *American Pain Society (APS) Bulletin.* 2009;6:6-9.

63.   Reid MC, Bennett DA, Chen WG, et al. Improving the pharmacologic management of pain in older adults: identifying the research gaps and methods to address them. *Pain medicine.* 2011;12(9):1336-1357.

64.   Rowbotham MC, Gilron I, Glazer C, et al. Can pragmatic trials help us better understand chronic pain and improve treatment? *Pain.* 2013;154(5):643-646.

65.   Choinière M, Ware MA, Pagé MG, et al. Development and Implementation of a Registry of Patients Attending Multidisciplinary Pain Treatment Clinics: The Quebec Pain Registry. *Pain Research and Management.* 2017;2017:e8123812.

66.   Lacasse A, Ware MA, Dorais M, Lanctôt H, Choinière M. Is the Quebec provincial administrative database a valid source for research on chronic non-cancer pain? *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2015;24(9):980-990.

67.   Treede RD, Rief W, Barke A, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain.* 2015;156(6):1003-1007.

68.   Régie de l'Assurance maladie du Québec. Rapport annuel de gestion 2015-2016. Québec, Gouvernement du Québec. 2016.

69.   Pain IAftSo. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain.* 1986;Suppl 3:S1-S225.

70.   Von Korff M, Dunn KM. Chronic pain reconsidered. *Pain.* 2008;138(2):267-276.

71.   Cepeda MS, Fife D, Chow W, Mastrogiovanni G, Henderson SC. Opioid shopping behavior: how often, how soon, which drugs, and what payment method. *J Clin Pharmacol.* 2013;53(1):112-117.

72.   Nielsen S, Degenhardt L, Hoban B, Gisev N. A synthesis of oral morphine equivalents (OME) for opioid utilisation studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016;25(6):733-737.

73.   Fischer B, Bibby M, Bouchard M. The global diversion of pharmaceutical drugsnon-medical use and diversion of psychotropic prescription drugs in North America: a review of sourcing routes and control measures. *Addiction.* 2010;105(12):2062-2070.

74.   Manchikanti L, Helm S, 2nd, Fellows B, et al. Opioid epidemic in the United States. *Pain Physician.* 2012;15(3 Suppl):ES9-38.

75.   Berard A, Lacasse A. Validity of Perinatal Pharmacoepidemiologic Studies Using Data from the RAMQ Administrative Database. *Can J Clin Pharmacol.* 2009;16(2):e360-e369.

76.   Fronstin P. Sources of health insurance and characteristics of the uninsured: analysis of the March 2013 Current Population Survey. *EBRI Issue Brief.* 2013(390):1, 4-34.

77.   Lesser IM, Leuchter AF, Trivedi MH, et al. Characteristics of insured and noninsured outpatients with depression in STAR(*)D. *Psychiatr Serv.* 2005;56(8):995-1004.

78.   Wells KB, Sherbourne CD, Sturm R, Young AS, Burnam MA. Alcohol, drug abuse, and mental health care for uninsured and insured adults. *Health services research.* 2002;37(4):1055-1066.

79.   Health Canada. Canada's Health Care System. 2012; http://www.hc-sc.gc.ca/hcs-sss/pubs/system-regime/2011-hcs-sss/index-eng.php. Accessed March 26, 2015.
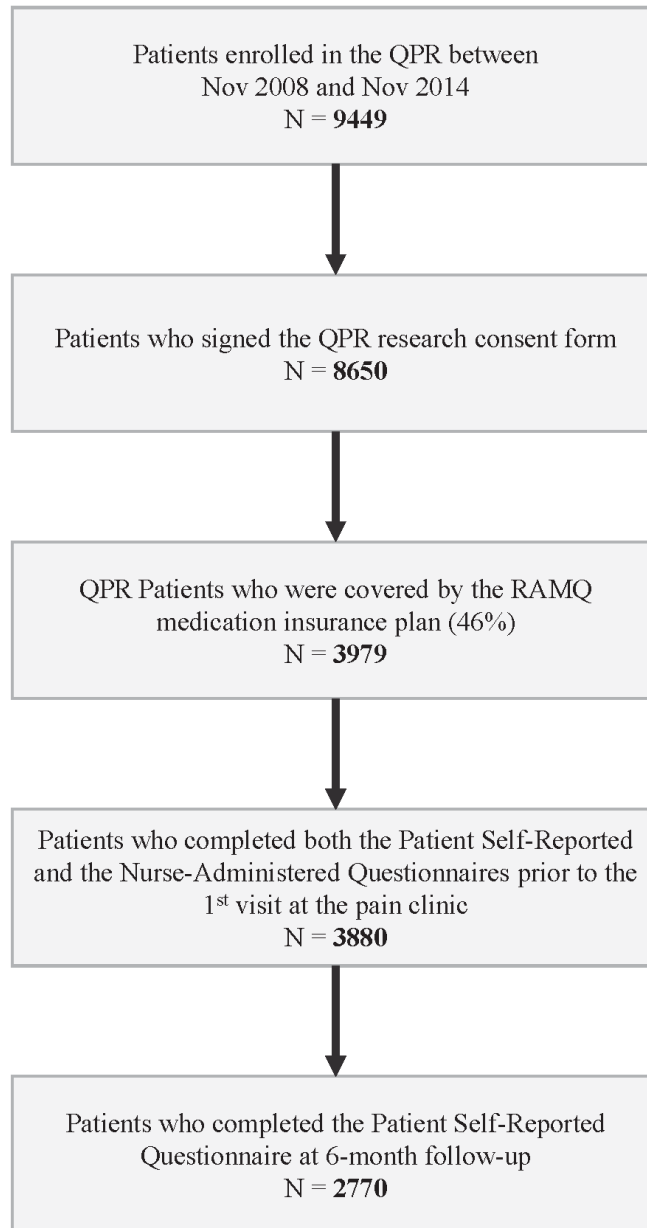
80. Lacasse A, Ware MA, Bourgault P, et al. Accuracy of Self-reported Prescribed Analgesic Medication Use: Linkage Between the Quebec Pain Registry and the Quebec Administrative Prescription Claims Databases. *The Clinical Journal of Pain.* 2016;32:95-102.
81. Research CIoH. Guide to Knowledge Translation Planning at CIHR: Integrated and End-of-Grant Approaches. Ottawa, Ontario: CIHR; 2012.
82. Baumbusch JL, Kirkham SR, Khan KB, et al. Pursuing common agendas: a collaborative model for knowledge translation between research and practice in clinical settings. *Research in nursing & health.* 2008;31(2):130-140.

6

Annex 2

Figures and Tables

1

Fig. 1 Expected number of patients for Obj.2 and Obj.3
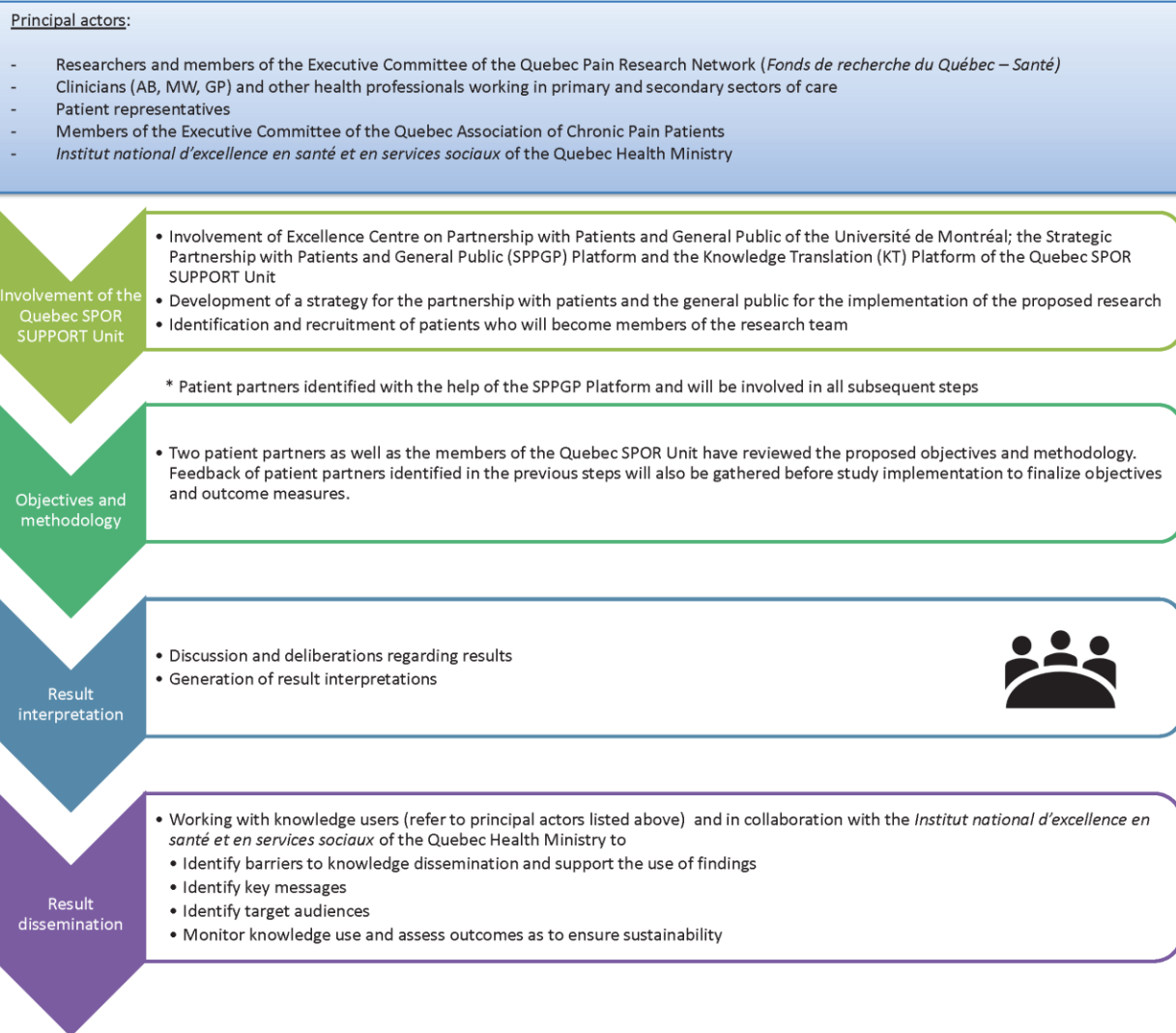*Abbreviations – QPR: Quebec Pain Registry; RAMQ: Régie de l'assurance maladie du Québec*

Patients enrolled in the QPR between
Nov 2008 and Nov 2014
N = **9449**

Patients who signed the QPR research consent form
N = **8650**

QPR Patients who were covered by the RAMQ
medication insurance plan (46%)
N = **3979**

Patients who completed both the Patient Self-Reported
and the Nurse-Administered Questionnaires prior to the
1st visit at the pain clinic
N = **3880**

Patients who completed the Patient Self-Reported
Questionnaire at 6-month follow-up
N = **2770**

2

FIG. 2 - KNOWLE TRANSLATION (KT) PLAN
Integrated KT Plan

The proposed research protocol will be presented to key actors, which include clinicians, stakeholders and patients. Based on outcomes of these discussions, modifications will be made to the protocol (including objectives and hypotheses) in order to ensure that study outcomes will optimally answer the needs of the research, clinical and population communities. These different steps will be performed with the help of the Quebec SPOR SUPPORT Unit, and rely on group discussions with principal actors.

Principal actors:

- Researchers and members of the Executive Committee of the Quebec Pain Research Network (*Fonds de recherche du Québec – Santé*)
- Clinicians (AB, MW, GP) and other health professionals working in primary and secondary sectors of care
- Patient representatives
- Members of the Executive Committee of the Quebec Association of Chronic Pain Patients
- *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux* of the Quebec Health Ministry

Involvement of the Quebec SPOR SUPPORT Unit

- Involvement of Excellence Centre on Partnership with Patients and General Public of the Université de Montréal; the Strategic Partnership with Patients and General Public (SPPGP) Platform and the Knowledge Translation (KT) Platform of the Quebec SPOR SUPPORT Unit
- Development of a strategy for the partnership with patients and the general public for the implementation of the proposed research
- Identification and recruitment of patients who will become members of the research team

* Patient partners identified with the help of the SPPGP Platform and will be involved in all subsequent steps

Objectives and methodology

- Two patient partners as well as the members of the Quebec SPOR Unit have reviewed the proposed objectives and methodology. Feedback of patient partners identified in the previous steps will also be gathered before study implementation to finalize objectives and outcome measures.

Result interpretation

- Discussion and deliberations regarding results
- Generation of result interpretations

Result dissemination

- Working with knowledge users (refer to principal actors listed above) and in collaboration with the *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux* of the Quebec Health Ministry to
  - Identify barriers to knowledge dissemination and support the use of findings
  - Identify key messages
  - Identify target audiences
  - Monitor knowledge use and assess outcomes as to ensure sustainability

3

End-of-Project KT Plan

In addition to the Integrated KT Plan, the project will culminate on an end-of-project knowledge translation plan that will be based on the outcomes of the integrated KT plan described above and the research findings. The proposed KT plan will be subject to modifications based on discussions outlined in the integrated KT plan. At the present time, four target audiences have been identified, each with specific needs for information and individualized KT methods. The same actors and supporting organizations stated in the integrated KT plan will be solicited and involved in the end-of-project KT plan.

Scientific Community

Messages:
-Increase knowledge about **characteristics of individuals most likely to benefit from long-term opioid therapy** in the real-life context of clinical practice
-Inform future research that could lead to the **development and evaluation of personalized programs for chronic pain pharmacotherapy**
- Development of a **research infrastructure** that can be used by pain scientists

Decision Makers

Messages:
-Inform **policies and regulation authorities** particularly regarding the **impact of the opioid guidelines on chronic pain patients' condition**
-Document **impact of opioid crisis on opioid prescription patterns** and in relation to adverse events
-Development of a **research infrastructure** that can be used to ask questions about opioid use and further inform health care decisions.

Health care Professionals

Messages:
-Document the **impact of opioid crisis on opioid prescription patterns** and in relation to adverse events
-Contributions to the corpus of knowledge on the topic of **long-term opioid use** for chronic pain management
-**Usefulness of the identification of individual characteristics** of patients most likely to benefit from long-term opioid therapy

Patients & General Public

Messages:
-**Improving the condition and quality of life** of patients who can benefit from opioids to manage their pain
-How the study results can **guide decisions** currently being taken for chronic pain management in Quebec and other Canadian provinces
-**Raise awareness** about the importance opioid therapy for chronic pain management as well as its associated risks

One objective of the KT plan through deliberative dialogues will be to facilitate interactions and communications between the different target audiences as to enhance the fluidity of knowledge derived from this study.

Vehicles:
-**Downstream deliberative dialogues** with other target audiences to inform, enrich, and raise awareness of research findings
-**Symposium** and **presentations** in scientific meetings at international, national and provincial levels.
-**Scientific publications** in international leading peer-reviewed journals and specialized journals
-**Electronic newsletters** at scientific organizations (e.g., International Association for the Study of Pain, Canadian Pain Society)

Vehicles:
-**Downstream deliberative dialogues** with other target audiences to inform, enrich, and raise awareness of research findings
-**Policy briefs** to summarize findings and their relevance for clinical decision making regarding chronic pain management
-**Presentations** given by research team members at local and provincial organizations involved in chronic pain management

Vehicles:
-**Downstream deliberative dialogues** with other target audiences to inform, enrich, and raise awareness of research findings
-**Policy briefs** to summarize findings that are particularly relevant to clinical practices with chronic pain patients and long-term opioid use
- Elaboration of **practice guidelines** in partnership with the *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux* of the Quebec Health Ministry
- Presentations of study findings as part of **continuous education programs**
-**Interviews for newspapers, media and journals** of health care professional associations (e.g., Actualité médicale)

Vehicles:
-**Downstream deliberative dialogues** with other target audiences to inform, enrich, and raise awareness of research findings
-**Infographics** published on social media, chronic pain clinic billboards, chronic pain patient associations (e.g., Quebec Association of Chronic Pain Patients, Canadian Pain Coalition)
-Support of the **communications services** of the Université de Montréal and the Centre hospitalier de l'Université de Montréal.

4

264

TABLE 1

Databases of the *Régie de l'assurance maladie du Quebec* (RAMQ)

NAME OF THE DATABASES	TYPE OF DATA
RAMQ – Medical services	Medical claims
MED-ECHO	Hospitalisations
BDCU	Emergency room visits
RAMQ – Pharmaceutical services	Prescription claims
RAMQ – Coverage medication plan	Periods of eligibility to the RAMQ medication plan
ISQ – Deaths	Deaths
RAMQ – Recipients	Socio-demographic variables

5

Tableau 2. Variables utilisées dans les banques de données gérées par la RAMQ.

Services médicaux rémunérés à l'acte
Données liées à la facturation à l'acte des professionnels, donc les demandes de paiement transmises par les professionnels de la santé à la Régie
Numéro banalisé de l'individu - Pour des raisons de confidentialité, ce numéro séquentiel est banalisé. Il identifie de façon unique une personne assurée malgré ses changements de numéro d'assurance maladie (NAM).
Classe du professionnel - Classe du professionnel de la santé ayant transmis la demande de paiement. Ce code représente la catégorie dont fait partie le dispensateur de services dans la classification des professionnels de la santé établie par la Régie. La classe et le numéro banalisé du professionnel de la santé permettent de le distinguer.
Numéro banalisé du professionnel - Numéro du professionnel de la santé qui a transmis la demande de paiement. Cet identifiant est banalisé pour des raisons de confidentialité.
Spécialité du professionnel - Code identifiant la spécialité indiquée par le professionnel de la santé sur la demande de paiement. Cette spécialisation dans une branche de la discipline est attestée par la possession d'un certificat, d'une reconnaissance de compétence ou encore de privilèges de pratique.
Code d'entente de facturation de la demande de paiement - Code identifiant l'entente de facturation à laquelle est assujetti le médecin : Omnipraticien (FMOQ), spécialiste (FMSQ)
Code de groupe d'actes - Code identifiant le regroupement associé à une spécialité ou à une catégorie d'actes.
Code d'acte - Code correspondant au service dispensé par le professionnel de la santé. Ces codes sont disponibles sur le site de la Régie à ces endroits : 1) Manuel de facturation des médecins omnipraticiens, 2) Manuel de facturation des médecins spécialistes.
Rôle dans l'exécution de l'acte - Code représentant la fonction ou la tâche remplie par le professionnel de la santé lors de l'exécution d'un acte médical ou dentaire. Par exemple : 1 : Chirurgien principal, 2 : Assistant
Date du service - Date où l'acte a été fait par le professionnel de la santé.
Code de diagnostic - Code correspondant au premier diagnostic posé par le professionnel de la santé. Ce code est inscrit selon la codification de la Classification Internationale des Maladies (CIM-9). La liste des codes peut être consultée à cette adresse : http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/medecins-omnipraticiens/facturation/Pages/repertoire-diagnostics.aspx. À noter que cette variable est inscrite par le professionnel de la santé comme un renseignement utile sur sa demande de paiement. Ce n'est pas une donnée obligatoire et elle n'est pas validée.
Type d'établissement - Code dont le préfixe correspond au type d'établissement ou de clinique et dont le suffixe correspond à une catégorie d'unités de soins de l'établissement.
Numéro banalisé de l'établissement - Numéro utilisé pour les lieux de dispensation ayant un numéro d'établissement à la RAMQ. Cet identifiant est banalisé pour des raisons de confidentialité.
Code de localité du lieu de dispensation banalisé - Code identifiant l'ensemble des lieux de dispensation selon le code de localité inscrit sur la demande de paiement.
Région du lieu de dispensation - Code déterminé à partir de la localité indiquée sur la demande de paiement.
Classe du professionnel référent - Classe du professionnel de la santé qui a adressé le patient à un autre professionnel de la santé pour une consultation. Ce code représente la catégorie dont fait partie le dispensateur de services référent dans la classification des professionnels de la santé établie par la Régie. La classe et le numéro banalisé du professionnel référent permettent de le distinguer.
Numéro banalisé du professionnel référent - Numéro du professionnel de la santé qui a adressé le patient à un autre professionnel de la santé pour une consultation. Cet identifiant est banalisé pour des raisons de confidentialité.
Spécialité du professionnel référent - Code identifiant la spécialité principale du professionnel de la santé qui a adressé le patient à un autre professionnel de la santé pour une

consultation. Cette spécialisation dans une branche de la discipline est attestée par la possession d'un certificat, d'une reconnaissance de compétence ou encore de privilèges de pratique.
Banque de données ministérielles MED-ECHO (Séjours hospitaliers) Ces données peuvent être exploitées à partir du 1er avril 1987 jusqu'à la dernière année financière complète disponible. Il faut également savoir que depuis le 1er avril 2006, de nouvelles classifications sont en vigueur pour les codes de diagnostics (CIM-10-CA) et les codes d'intervention (CCI).
Ces données, compilées par les centres hospitaliers, concernent les soins de courte durée (physiques et psychiatriques) et les chirurgies d'un jour. Les données sont divisées en 5 fichiers : 1) Séjours hospitaliers, 2) Diagnostics, 3) Services, 4) Soins intensifs, 5) Interventions. http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/donnees-et-statistiques/chercheurs-affilies/Pages/chercheurs-affilies.aspx#
Banque de données ministérielles BDCU (Banque de données communes des urgences) Ces données contiennent des renseignements sur les épisodes de soins et de services prodigués par une personne inscrite à l'urgence d'un établissement du Québec.
Numéro banalisé de l'individu - Pour des raisons de confidentialité, ce numéro séquentiel est banalisé. Il identifie de façon unique une personne assurée malgré ses changements de numéro d'assurance maladie (NAM).
Numéro banalisé de l'épisode de soins - Numéro séquentiel identifiant l'épisode de soins de l'usager à l'urgence.
Date de début de l'épisode - Jour, mois et année de début de l'épisode.
Médecin de famille - Indique si l'usager est suivi par un médecin de famille (Oui/Non).
Médecin référent - Indique si l'usager est référé à l'urgence par un médecin (Oui/Non).
Raison de la visite - La raison de la visite correspond à celle établie à la suite du triage avec l'échelle de triage et de gravité (ETG). Elle correspond au symptôme principal, les symptômes étant regroupés par système. Table contenant : - Code canadien, proposé par l'Association canadienne des médecins d'urgence - Code CIM-10
Catégorie majeure de diagnostic - Table regroupant les catégories majeures de diagnostic (CMD) qui correspondent aux chapitres et Blocs de la Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, 10e révision (CIM-10).
Date de prise en charge - Jour, mois et année de la prise en charge d'un usager par un médecin.
Diagnostic principal - Le diagnostic principal correspond au diagnostic émis par le médecin de l'urgence ou le médecin consultant au départ de l'usager de l'urgence. Table contenant : - Code CIM10 - Diagnostics - Code CMD - Catégories majeures de diagnostics
Type d'orientation de l'usager à son départ - Code identifiant l'orientation finale de l'usager à son départ de l'urgence, c'est-à-dire sa destination au moment où l'usager quitte effectivement un service. Par exemple : 1 : Retour à domicile, 2 : Admission CH, 3 : Transfert, 4 : Décès, 5 : Départ avant prise en charge, 6 : Réorienté, 7 : Référé.
Date du départ de l'usager - Jour, mois et année où l'usager quitte physiquement l'urgence.
Services pharmaceutiques (médicaments sur ordonnance servis) Les données sur les services pharmaceutiques se rapportent aux services rendus dans le cadre du régime public d'assurance médicaments en vigueur depuis 1997
Numéro banalisé de l'individu - Pour des raisons de confidentialité, ce numéro séquentiel est banalisé. Il identifie de façon unique une personne assurée malgré ses changements de NAM.
Code programme médicament - Code identifiant le type de personne couverte par le régime public d'assurance médicaments. Par exemple : PS : Prestataire de l'assistance-emploi, PA : Personne âgée de 65 ans et plus, AD : Adhérent
Code de plan - Code identifiant le plan du programme auquel sont associés des médicaments

7

dont la Régie gère le remboursement. Par exemple : 10 : PAE adulte (18 à 65 ans), 11 : PAE de 65 ans ou plus, 12 : Dépendant d'un PAE, qui a moins de 18 ans, 13 : Dépendant d'un PAE, qui a entre 18 et 25 ans, est aux études à temps plein et sans conjoint
Date du service - Date où l'acte a été fait par le professionnel de la santé.
Code DIN - Code qui correspond au numéro d'identification d'un médicament (DIN), c'est-à-dire le numéro inscrit sur l'étiquette d'un médicament sur ordonnance ou en vente libre. Ces médicaments ont été évalués par la Direction des produits thérapeutiques (DPT) de Santé Canada et homologués pour la vente au Canada. Ces codes peuvent être consultés dans la Liste des médicaments publiée par la RAMQ.
Classe AHFS - Code identifiant la classe du médicament dans la classification de l'American Hospital Formulary Service (AHFS). Ces codes peuvent être consultés dans la Liste des médicaments publiée par la RAMQ.
Code de dénomination commune - Code identifiant la dénomination commune d'un médicament ou son nom générique. Par exemple, Atorvastatine est la dénomination commune, par rapport à Lipitor qui est la marque de commerce.
Code de forme - Code identifiant la forme pharmaceutique du médicament. Par exemple : comprimé, capsule, crème topique ou aérosol-doseur.
Code de teneur - Code identifiant la teneur ou le dosage en ingrédient actif du médicament par unité posologique. Par exemple : 250 mg ou 25 mg/ml.
Code de nature d'expression d'ordonnance - Code indiquant s'il s'agit d'une nouvelle ordonnance ou d'un renouvellement verbal ou écrit. Par exemple : NS : Nouvelle ordonnance écrite, NV : Nouvelle ordonnance verbale, RS : Renouvellement d'ordonnance écrit, RV : Renouvellement d'ordonnance verbal
Code de sélection médicament - Code indiquant si le pharmacien a délivré le médicament prescrit, s'il l'a fait en respectant une interdiction de substitution ou s'il a délivré un médicament équivalent. Par exemple : E : Choix du pharmacien de dispenser un médicament équivalent, P : Choix du prescripteur de ne pas substituer, À blanc : Comme prescrit
Durée du traitement - Durée (nombre de jours) indiquée sur l'ordonnance et pendant laquelle le patient doit prendre le médicament.
Quantité du médicament - Quantité de médicament ou nombre de fournitures délivrées.
Contribution de la personne assurée - Franchise et coassurance à percevoir de la personne assurée lors de l'exécution d'une ordonnance.
Classe du prescripteur - Classe du professionnel de la santé qui a rédigé l'ordonnance. Ce code représente la catégorie dont fait partie le prescripteur dans la classification des professionnels de la santé établie par la Régie. La classe et le numéro banalisé du prescripteur permettent de le distinguer.
Numéro banalisé du prescripteur - Numéro du professionnel de la santé qui a rédigé l'ordonnance. Cet identifiant est banalisé pour des raisons de confidentialité.
Spécialité du prescripteur - Code identifiant la spécialité principale du professionnel de la santé qui a rédigé l'ordonnance. Cette spécialisation dans une branche de la discipline est attestée par la possession d'un certificat, d'une reconnaissance de compétence ou encore de privilèges de pratique.
Périodes d'admissibilité au régime public d'assurance médicaments du Québec
Numéro banalisé de l'individu - Pour des raisons de confidentialité, ce numéro séquentiel est banalisé. Il identifie de façon unique une personne assurée malgré ses changements de NAM.
Code programme médicament - Code identifiant le type de personne couverte par le régime public d'assurance médicaments. Par exemple : PS : Prestataire de l'assistance-emploi, PA : Personne âgée de 65 ans et plus, AD : Adhérent
Code de plan - Code identifiant le plan du programme auquel sont associés des médicaments dont la Régie gère le remboursement. Par exemple : PAE adulte (18 à 65 ans), 11 : PAE de 65 ans ou plus, 12 : Dépendant d'un PAE, qui a moins de 18 ans, 13 : Dépendant d'un PAE, qui a entre 18 et 25 ans, est aux études à temps plein et sans conjoint
Date de début de l'admissibilité - Date de début de l'admissibilité au régime public d'assurance médicaments.
Date de fin de l'admissibilité - Date de fin de l'admissibilité au régime public d'assurance

8

268

médicaments.
Institut de la statistique du Québec (ISQ) (Données sur les décès) Le centre de Services d'accès aux données à des fins de recherche (SAD) dispose du registre des événements démographiques incluant les décès et la mortalité au Québec.
Année et mois du décès - Pour des raisons de confidentialité, cette donnée est disponible avec l'autorisation de la Commission d'accès à l'information et de la personne responsable de l'accès aux documents et de la protection des renseignements personnels à la Régie.
Cause initiale et causes secondaires du décès - Codes CIM-10 et groupes de causes.
Fichier d'inscription des personnes assurées
Numéro banalisé de l'individu - Pour des raisons de confidentialité, ce numéro séquentiel est banalisé. Il identifie de façon unique une personne assurée malgré ses changements de NAM.
Âge de la personne assurée - Âge déterminé à une date précise. Pour des raisons de confidentialité, cette donnée est disponible avec l'autorisation de la Commission d'accès à l'information et de la personne responsable de l'accès aux documents et de la protection des renseignements personnels à la Régie.
Sexe de la personne assurée - Code identifiant le sexe de la personne assurée : F = Féminin, M = Masculin
Date index – Visite initiale du bénéficiaire à la clinique de douleur.

Adapté de :

RAMQ. http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/donnees-et-statistiques/chercheurs-affilies/Pages/chercheurs-affilies.aspx#, Consulté en juin 2017.

BDCU. http://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/documentation-sources-de-donnees-et-indicateurs/sources-de-donnees-et-metadonnees/bdcu/, Consulté en juin 2017.

ISQ. http://www.stat.gouv.qc.ca/produits-services/acces-donnees-recherche/index.html, Consulté en juin 2017.

9

TABLE 3

Variables, outcomes and measurement tools of the Quebec Pain Registry at each time point.
Variables in **bold** characters are those which will be used in the present project

Variables/outcomes collected with the Patient self-administered Questionnaire (PQ)	Initial visit	6-month follow-up*
PAIN HISTORY		
• NQ - **Pain duration**	X	
• NQ - **Circumstances surrounding pain onset**	X	
• NQ - 1st degree family history of chronic pain$^\psi$	X	
• NQ - Date and reason of referral, speciality of the referring doctor	X	
• NQ - Number of pain-related visits to emergency (past 6 months)	X	X
• NQ - Number of pain-related hospitalisations (past 6 months)	X	X
• NQ - Time elapsed between consultation request and 1st visit at the Pain Clinic	X	
PAIN CHARACTERISTICS		
• NQ - Frequency in the past 7 days (always, occasionally, no pain)	X	X
• PQ - **Intensity** (pain now, average and worst pain in the past 7 days) *(Numerical rating scale, 0 = no pain, 10 = worst possible pain)*[1]	X	X
• NQ - **Quality** (neuropathic pain component) *(DN4 Questionnaire)*[2]	X	X
• PQ - **Pain interference on daily activities** *(Interference Items of the Brief Pain Inventory-10)*[3-5]	X	X
• NQ - **Impact of pain on sleep** *(Chronic Pain Sleep Inventory)*[6]	X	X
• NQ - Mobility support required inside and/or outside the home	X	X
• NQ - **Pain diagnosi(e)s** established at the pain clinic: location, type, suspected etiology	X	X
PSYCHOLOGICAL WELL-BEING AND QUALITY OF LIFE		
• **PQ - Depression** *(Beck Depression Inventory - 1)*[7,8]	X	X

10

270

Item	Choinière et al.	The PAIR Project
PQ - Anger *(Numerical rating scale, 0 = not at all, 10 = extremely)* ψ	X	X
PQ - Tendency to catastrophize in the face of pain *(Pain Catastrophizing Scale)*[9,10]	X	X
PQ - Physical and mental health-related quality of life *(SF-12v2)*[11,12]	X	X
PAIN TREATMENTS AT THE PAIN CLINIC OR ELSEWHERE		
NQ - Current pharmacological pain treatment (prescribed and not prescribed): medication name and posology	X	X
NQ - Side effects of current pharmacological pain treatment: type and severity *(Categorical rating scale, 0 = none, 4 = severe)* ψ	X	X
NQ - Past pharmacological pain treatment (prescribed and not prescribed): medication name and reason(s) for stopping		X
NQ - **Type of current and past non-pharmacological pain treatments** including interventions (e.g., injection therapy, surgery), psychological techniques (e.g., self-management program, individual psychotherapy), self-management strategies (e.g., relaxation/breathing exercises, self-support group), physical therapies (e.g., physiotherapy, electrostimulation, acupuncture), and complementary alternative therapies		X
NQ - Type of health care professionals consulted since pain onset and in the months preceding follow-up		X
NQ - **Continuation of treatment at the pain clinic** (yes - no)	X	X
NQ - **Patient's disposition after treatment at the pain clinic**	X	X
PATIENT EXPECTATIONS RE: TREATMENT AT THE PAIN CLINIC		
PQ - Expected pain relief *(Pain Relief Scale, 0% = no relief, 100% = complete relief)*[13]	X	X
PQ - Expected global change re: functioning level and quality of life *(Adapted from the (Patient Global Impression of Change Scale)*[1]	X	X
PATIENTS' PERCEIVED IMPROVEMENT AND SATISFACTION WITH TREATMENT AT THE PAIN CLINIC		
PQ - Patient perception of pain relief *(Pain Relief Scale, 0% = no relief, 100% = complete relief)*[13]		X
PQ - Patient global impression of change re: functioning level and quality of life *(Patient Global Impression of Change Scale)*[1]		X
PQ - Patient satisfaction with treatment *(Satisfaction Scale)*[13]§		X

11

MEDICAL HISTORY		
• NQ - Current and past medical history (type of disorders other than chronic pain)	X	X
• NQ - Type of current medication for medical condition	X	X
• PQ - **Consumption habits** (cigarettes, alcohol, illicit drugs)	X	X
• PQ - **Risk of alcohol and drug abuse/misuse**$^{\psi}$ (*Cage-AID*)[14,15]	X	
• NQ - **Risk of opioid abuse/misuse**$^{£}$ (*Opioid Risk Tool*)[15,16]	X	

DEMOGRAPHICS		
• PQ - **Date of birth**	X	
• PQ – **Sex**	X	
• PQ - **Ethnic group**	X	
• PQ - First language	X	
• PQ - **Education level**	X	
• PQ - **Current living conditions**	X	X
• PQ - **Civil status**	X	X
• PQ - **Current work status**	X	X
• PQ - Family income	X	X
• PQ - Main source of income	X	X
• PQ - **Disability benefits**	X	X
• PQ - **Litigation re: disability benefits**	X	X

Abbreviation: NQ, Nurse-administered Questionnaire; PQ, Patient self-administered Questionnaire (PQ).

* Follow-up data were collected 6 months after patients' initial visit at the pain clinic. Between November 2008 and March 2012, additional follow-up data were gathered at 12 and 24 months but only in patients who had been not discharged from the pain clinic in the meantime.

$^{\psi}$ Item not measured after June 2012

$^{£}$ Item measured after June 2012

§ Patients were informed that no members of the clinical team will have access to their satisfaction ratings regarding the treatments they received at the pain clinic.

12

References

1. Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain.* 2005;113(1-2):9-19.

2. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain.* 2005;114(1-2):29-36.

3. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore.* 1994;23(2):129-138.

4. Larue F, Carlier AM, Brasseur L, Colleau SM, Cleeland CS. Assessing the prevalence and severity of cancer pain in France: The French Brief Pain Inventory. American Pain Society 10th Annual Scientific Meeting, 1991, New Orleans, LA.

5. Tyler EJ, Jensen MP, Engel JM, Schwartz L. The reliability and validity of pain interference measures in persons with cerebral palsy. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* 2002;83(2):236-239.

6. Kosinski M, Janagap CC, Gajria K, Schein J. Psychometric testing and validation of the Chronic Pain Sleep Inventory. *Clinical therapeutics.* 2007;29 Suppl:2562-2577.

7. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Archives of general psychiatry.* 1961;4:561-571.

8. Gauthier J, Morin C, Thériault F, Lawson JS. Adaptation française d'une mesure d'auto-évaluation de l'intensité de la dépression. *Revue Québécoise de Psychologie.* 1982;3(2):13-27.

9. Sullivan MJL, Bishop SR, Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: Development and Validation. *Psychological Assessment.* 1995;7(4):524-532.

10. French DJ, Noël M, Vigneau F, French JA, Cyr CP, Evans RT. L'Échelle de dramatisation face à la douleur PCS-CF: Adaptation canadienne en langue française de l'échelle Pain Catastrophizing Scale. . *Canadian Journal of Behavioural Science/Revue canadienne des sciences du comportement.* 2005;37(3):181-192.

11. Ware J, Jr., Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care.* 1996;34(3):220-233.

12. Ware JE, Kosinski M, Turner-Bowker DM, Gandek B. *How to Score Version 2 of the SF-12 Health Survey.* Boston, MA: QualityMetric Inc., Lincoln: RI and Health Assessment Lab; 2004.

13. Haythornthwaite JA, Fauerbach JA. Assessment of acute pain, pain relief and patient satisfaction. In: Turk DC, Melzack R, eds. *Handbook of Pain Assessment (2nd Ed.).* New York: Guilford Press; 2001:417-430.

14. Brown RL, Rounds LA. Conjoint screening questionnaires for alcohol and other drug abuse: criterion validity in a primary care practice. *Wisconsin Medical Journal.* 1995;94(3):135-140.

15. Webster LR, Webster RM. Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: preliminary validation of the Opioid Risk Tool. *Pain medicine.* 2005;6(6):432-442.

16. Atluri SL, Sudarshan G. Development of a screening tool to detect the risk of inappropriate prescription opioid use in patients with chronic pain. *Pain Physician.* 2004;7(3):333-338.

13

The PAIR Project
<u>TABLE 4</u>

Detailed description of the statistical plan for each objective of the research project[1,2,3]

OBJECTIVE 3.2

Identification of patients suffering from CNCP who are most and least likely to benefit from long-term opioid treatment *(Abbreviations: CNCP: Chronic Non-Cancer pain; RAMQ: Régie de l'assurance maladie du Québec; QPR: Quebec Pain Registry; ICD-9 or 10: International Classification of Diseases, Ninth or Tenth Revision; NRS: Numerical Rating Scale; BPI: Brief Pain Inventory; BDI: Beck Depression Inventory; PCS: Pain Catastrophizing Scale)*

PATIENT SELECTION	RAMQ VARIABLES	QPR VARIABLES	STATISTICAL ANALYSES	TIME FRAME
<u>Inclusion criteria</u> - Age ≥ 18 years - Completion of both the QPR baseline patient self-reported and nurse-administered questionnaires + 6-month patient self-reported questionnaire - Pain duration ≥ 15 months[4] - Prescribed medication ensured by the RAMQ plan - Minimum of a 6-month opioid-free period (see Fig. below) <u>Exclusion criteria</u> - Cancer diagnosis at index date[5]	- Date of birth - Sex - Gender (?)[1] - Prescriptions for CNCP including opioids[6] - Physical and mental comorbidities including substance use disorders (ICD-9 and ICD-10 diagnostic codes)	- Patient enrolment date in the QPR - Pain diagnosis[7] - Pain duration - Pain intensity (NRS) - Pain interference (BPI) - Depression (BDI) - Quality of life - Physical (SF-12v2-P) - Quality of life - Mental (SF12-v2-M) - Pain catastrophizing (PCS) - Non-pharmacological treatment for pain	<u>Part A</u> - Factor analysis - Cluster analysis <u>Part B</u> - Descriptive statistics - Multivariate general linear model	<u>Index date:</u> Calendar date of patient enrollment in the QPR <u>Time period:</u> 6.5 years prior to index date up to 6 months thereafter

[1] **Sex will be considered in all data analyses by 1) stratifying descriptive statistics and association measures, 2) assessing statistical significance of this variable in the multivariable prediction models, and 3) testing statistical significance of this variable when included in the interaction terms. There is no direct measure of the gender in the QPR or RAMQ databases but some variables relating or interacting with gender are available. The influence of these variables will be explored by using second-level of disaggregation procedures or by creating if possible a gender-related index and including this index in the analyses.**

[2] All data analyses will be conducted using SAS for Windows version 9.4 or R version 3.3.0. The *a priori* alpha level for all inferential analyses (unless specified otherwise) will be set at 0.05; all statistical tests will be 2-tailed, when applicable.

[3] Only patients with complete RAMQ data prior and after the index date will be considered for Obj.3.2.

[4] Pain duration of 15 months will ensure that patients suffered from chronic pain (pain of a minimum of 3 months duration) at the beginning of opioid monitoring period (12 months prior to enrollment in QPR). Only patients with complete data in the administrative databases prior and after the index date will be considered for the present research project

[5] In the province of Quebec, patients with pain due to an active cancer are usually not treated in pain clinics.

[6] Date of dispensation, common drug denomination, form, dosage, and quantity.

[7] Pain diagnosis established by the physicians at the multidisciplinary pain treatment clinics and recoded into ICD-11beta codes for chronic pain (Treede et al 2015)

14

Data transformation

- Transformation of opioid prescriptions into morphine equivalent doses (MEQ) (Nielsen et al. 2016)
- Calculation of the Charlson Comorbidity Index (Charlson et al. 1994) from ICD-9 or 10 diagnostic codes

Data analysis:
PART A

Timeline (Years, QPR T_0 as the index period):

| -7 | -6 | -5 | -4 | -3 | -2 | -1 | 0 | 0.5 |

Wash-out period | Opioid consumption – morphine equivalent dose

QPR T_0 | QPR T_6
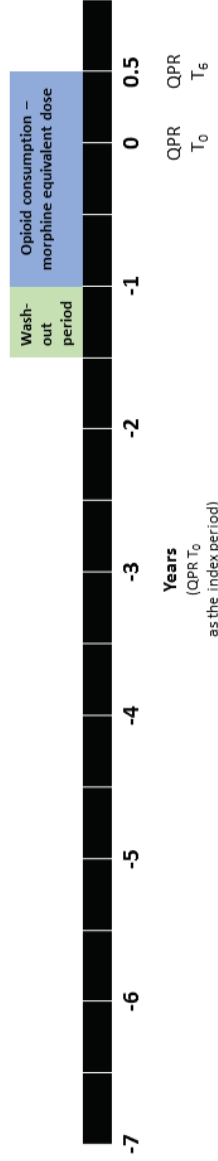
Wash-out period: minimum of a 6-month opioid-free period before beginning of opioid monitoring period (12-18 months before index date that represents enrollment in the Quebec Pain Registry up to 6 months thereafter)

MEQ opioid prescriptions (averaged over periods of 1 month) will be used to compute the latent classes using 27 different indicators.

Obj. The aim of PART A is to identify subgroups of patients using a latent process that share similar characteristics of opioid consumption over an 18-month period (one year prior to entry in the QPR and the subsequent 6 months). These subgroups will then be characterised based on unique characteristics that enhance within group homogeneity and between group heterogeneity.

Step 1 The choice of statistical approach is based on the assumption that the opioid consumption trajectories will not follow parametric functions, namely because many patients should have interruptions in their opioid consumption over time. As such, a non-parametric approach to the examination of trajectories was adopted. As such, a series of indicators capturing different aspects of the trajectories (e.g., contrasting early vs. late changes, inconsistency of change) will be computed (Leffondre et al. 2004; Sylvestre et al. 2006).

Step 2 In order to identify the indicators that best model the different changes in opioid consumption over time, principal factor analysis will be used. Parallel analysis on the polychoric correlation matrix of the indicators will be used to determine number of factors to retain. Second, maximum likelihood factor analysis on polychoric correlation matrix with varimax rotation will be used to select the best indicators (indicator with highest factor loading per factor will be retained).

Step 3 Identification of latent subgroups using cluster analysis. Partitioning cluster analysis on standardized indicators retained in Step 2 will be used to identify patient clusters. Solutions ranging from 2 to N (number of factors retained) will be tested (NbClust package in R). Once number of clusters is determined, partitioning around medoids used to obtain final clusters and descriptive statistics (e.g., MEQ characteristics, age, sex) will be used to describe clusters.

End result Nominal variable representing cluster membership (e.g., stable long-lasting opioid users, short-lasting users, non-users). Membership assigned based on highest probability of belonging to a specific cluster

15

Data analysis: PART B

The objective of PART B is to use the patient subgroup membership (patients are assigned to the subgroup for which they have the highest probability of belonging to it) identified in PART to examine how opioid consumption trajectories are associated with pain related outcomes.

Dependent variables: QPR patient self-report measures collected 6 months after 1st visit at the multidisciplinary pain treatment center (MPTC)

Predictors of pain outcomes

Control variables: (a) pain duration, (b) number of months on opioids over the 5 years prior to study period; (c) non-opioid treatments received in the 6 months following 1st visit at the MPTC

Descriptive statistics + multivariate general linear models to predict which patients are most likely to benefit from long-term opioid therapy—i.e., associations between outcome measures and opioid latent classes, age, sex, comorbidities, pain diagnosis while controlling for pain duration, opioid consumption 5 years before 1st visit at the MPTC, and other pharmacological and non-pharmacological treatments (tx) received at the MPTC
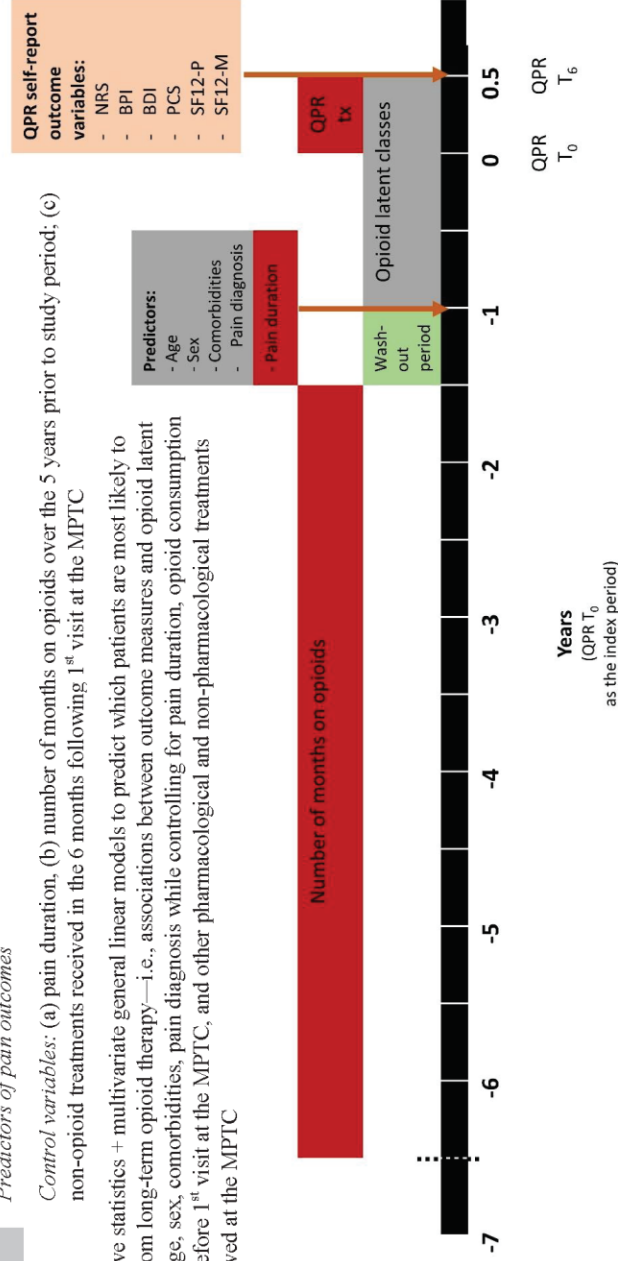
Sample size estimation

- Assuming 4 latent groups
- 7 predictor variables and control variables
- Effect size = 0.017, alpha level = 0.05, statistical power = 80%
- Required sample size: 282 patients
- Patients eligible in the QPR+RAMQ database: N = 2 270

The PAIR Project
OBJECTIVE 3.3

To address the issue of opioid abuse in CNCP patients by using the RAMQ databases in the years preceding and following the advent of the opioid crisis (2006-2016) and examining the 1-year incidence and risk factors of opioid doctor shopping behaviors as well as the associated serious adverse events *(Abbreviations: CNCP: Chronic Non-Cancer pain; RAMQ: Régie de l'assurance maladie du Québec; QPR: Quebec Pain Registry; ICD-9 and ICD-10: International Classification of Diseases, Ninth and Tenth Revision)*

PATIENT SELECTION	RAMQ VARIABLES January 1st 2006 – December 31st 2016	QPR VARIABLES	STATISTICAL ANALYSES	TIME FRAME
<u>Inclusion criteria</u> - Age ≥ 18 years - Treated with opioids for at least 6 consecutive months (proxy for the presence of CNCP) - Prescribed medication ensured by the RAMQ plan <u>Exclusion criteria</u> - Cancer diagnosis at index date	- Date of birth - Sex - Gender (?)[1] - Opioid prescriptions[8] - Opioid-related serious adverse events[9] - Psychotropic drug prescriptions[10] - Physical and mental comorbidities including substance use disorders (ICD-9 and ICD-10 diagnostic codes) - Medical speciality of prescriber - Location of opioid dispensation	N/A	- Descriptive statistics - Generalized linear models - Structural marginal Cox proportional hazards models	<u>Index date</u> Date of the first dispensation of a continuous sequence of opioid prescriptions over 6 months <u>Time period</u> Index date up to 12 months thereafter

<u>**Data transformation and calculation**</u>
- Transformation of opioid prescriptions into morphine equivalent doses (MEQ) (Nielsen et al. 2016)
- Transformation of benzodiazepine prescriptions into benzodiazepine equivalent dose (BEQ) (Ashton 2002)
- Calculation of the Charlson Comorbidity Index (Charlson et al. 1994)
- Calculation of the number of opioid shopping episodes during the 1-year follow-up + descriptive statistics
- Calculation of the time to first shopping episode + descriptive statistics
- Calculation of the 1-year incidence rate of opioid shopping behavior → Kaplan Meier method + descriptive statistics

<u>**Inferential statistics - PART I: 1-year incidence of opioid doctor shopping**</u>
Differences in the incidence of opioid doctor shopping according to sex and age groups → log-rank tests

---

[8] Date of dispensation, common drug denomination, form, dosage and quantity.
[9] Opioid-related serious adverse events = 1) emergency room visit or inpatient admission for fatal or non-fatal overdose, and 2) admission to publicly funded treatment program for opioid use disorder.
[10] Psychotropic drugs: benzodiazepines, antidepressants, antipsychotics, and mood stabilizers

17

277

Inferential statistics - PART I: 1-year incidence of opioid doctor shopping

Differences in the incidence of opioid doctor shopping according to sex and age groups → log-rank tests

Inferential statistics – Part II: Risk factors of opioid doctor shopping

Regression models: Cox proportional hazards models
Dependent variable: Opioid doctor shopping
Independent variables: RAMQ variables selected for their clinical relevance
 - Age
 - Sex
 - Opioid prescriptions (MEQ and classification (strong/weak))
 - Psychotropic drug prescriptions (benzodiazepines, antidepressants, antipsychotics, and mood stabilizers)
 - Mental health disorders
 - Substance use disorders (including opioid use disorders)
 - Charlson Comorbidity Index

Steps
 - Verification of the Cox proportional proportional-hazard hypothesis by using Schoenfeld's test and plotting residuals vs. time
 - Inclusion of the variables which meet this hypothesis in the Cox multivariate model + age and sex/gender
 - Diagnostics of multicollinearity
 - Test for interactions between the different variables (significant interactions if p < 0.05)
 - Report of hazard ratios and 95% confidence intervals

Sample size estimation
 - Rule of 10 events per variable (EVP) (Harrell et al. 1996)
 - 11 predictor variables
 - Need to include 123 patients with opioid doctor shopping for an effect size (f²) of = 0.15, alpha level = 0.05, statistical power = 80%
 - Assuming a 1-year incidence of doctor shopping of 2.5% (Chenaf et al. 2016a, 2016b)
 - Required sample size = 4 920 CNCP patients treated with opioids
 - Expected N in the RAMQ database considering the prevalence of CNCP = 20% (Schopflocher et al. 2011) and the prevalence of opioid use = 15% (CCSA 2015) = 108 000 patients

Inferential statistics – Part III: Associations between opioid-related serious adverse effects and opioid doctor shopping

Regression models: Structural marginal Cox proportional hazards models
 Dependent variables taken one at a time

Choinière et al.   The PAIR Project

- Emergency room visit or inpatient admission for fatal and non-fatal overdose
- Admission to publicly funded treatment program for opioid use disorder

Independent variable
- Opioid doctor shopping

Confounding variables
- Age
- Sex/gender
- Opioid prescriptions (MEQ and classification (strong/weak))
- Medical speciality of opioid prescriber
- Geographic area of opioid dispensation
- Psychotropic drug prescriptions (benzodiazepines, antidepressants, antipsychotics, and mood stabilizers)
- Mental health disorders
- Substance use disorders (including opioid use disorders)
- Charlson Comorbidity Index (Charlson et al. 1994)

Steps
- Logistic regression to compute the inverse-probability-of-treatment weights by considering the confounders
- Logistic regression to compute the inverse-probability-of-census by considering the confounders
- Computing the final weights as the product of the inverse-probability-of-treatment weights and the inverse-probability-of-census
- Use of the final weights to adjust the structural marginal Cox proportional hazards model
- Report of hazard ratios and 95% confidence intervals

Sample size estimation

- Assuming an overdose frequency of 2.63% with opioid doctor shopping and 0.43% without opioid doctor shopping (Yang et al. 2015)
- Need to include 485 patients with opioid doctor shopping for an alpha level = .05, statistical power = 80%
- Assuming a 1-year incidence of doctor shopping of 2.5% (Chenaf et al. 2016a, 2016b)
- Required sample size = 19 400 CNCP patients treated with opioids
- Expected N in the RAMQ database considering that the prevalence of CNCP = 20% (Schopflocher et al. 2011) and the prevalence of opioid use = 15% (CCSA 2015) = 108 000 patients

19

279

OBJECTIVE 3.4

To use the QPR+RAMQ infrastructure to examine whether CNCP characteristics (type, duration, severity) are important in predicting which patients are most likely to engage in opioid shopping behaviors and experience severe adverse events. *(Abbreviations: CNCP: Chronic Non-Cancer pain; QPR: RAMQ: Régie de l'assurance maladie du Québec; QPR: Quebec Pain Registry; ICD-9 and ICD-10: International Classification of Diseases, Ninth and Tenth Revision; NRS: Numerical Rating Scale; BPI: Brief Pain Inventory; BDI: Beck Depression Inventory; PCS: Pain Catastrophizing Scale)*

PATIENT SELECTION	RAMQ VARIABLES	QPR VARIABLES	STATISTICAL ANALYSES	TIME FRAME
Inclusion criteria - Age ≥ 18 years - Enrolled in the QPR - Completion of both the QPR baseline patient self-report and nurse-administered questionnaires - Prescribed medication ensured by the RAMQ plan - No opioid prescription in the 6 months preceding index date Exclusion criteria - Cancer diagnosis at index date[11]	- Date of birth - Sex - Gender (?)[1] - Opioid prescriptions[12] - Medical speciality of opioid prescriber - Geographic area of opioid dispensation - Psychotropic drug prescriptions[5,13] - Physical and mental comorbidities including substance use disorders (ICD-9 and ICD-10 diagnostic codes)	- Patient enrolment date in the QPR - Pain diagnosis[14] - Pain duration - Pain intensity (NRS) - Pain interference (BPI) - Depression (BDI) - Quality of life - Physical (SF-12v2-P) - Quality of life - Mental (SF12-v2-M) - Pain catastrophizing (PCS)	- Descriptive statistics - Kaplan Meier survival analysis - Cox proportional hazards model	Index date: First opioid prescription after patient enrolment in the QPR Time period: Index date up to 12 months thereafter

Data transformation and calculation
- Transformation of opioid prescriptions into morphine equivalent doses (MEQ) (Nielsen et al. 2016)
- Transformation of benzodiazepine prescriptions into benzodiazepine equivalent dose (BEQ) (Ashton 2002)
- Calculation of the Charlson Comorbidity Index (Charlson et al. 1994)
- Calculation of the number of opioid shopping episodes during the 1-year follow-up + descriptive statistics
- Calculation of the time to first shopping episode + descriptive statistics
- Calculation of the 1-year incidence rate of opioid shopping behavior → Kaplan Meier method + descriptive statistics
-

---

[11] In the province of Quebec, patients with pain due to an active cancer are usually not treated in pain clinics.

[12] Date of dispensation, common drug denomination, form, dosage, and quantity.

[13] Psychotropic drugs: benzodiazepines, antidepressants, antipsychotics, and mood stabilizers

[14] Pain diagnosis established by the physicians at the multidisciplinary pain treatment clinics and recoded into ICD-11 beta codes for chronic pain (Treede et al 2015)

Inferential statistics – PART I: 1-year incidence of opioid doctor shopping
Differences in the incidence of opioid doctor shopping according to sex and age groups → log-rank tests

Inferential statistics – Part II: Pain characteristics associated with opioid doctor shopping and opioid-related serious adverse events

Regression models: Cox proportional hazards models

Dependent variables (taken one at a time):
- Opioid doctor shopping
- Emergency room visit or inpatient admission for fatal or non-fatal overdose
- Admission to publicly funded treatment program for opioid use disorder

Independent variables (taken one at a time)
- Pain diagnosis
- Pain duration
- Pain intensity
- Pain interference
- Pain catastrophizing

Confounding variables
- Age
- Sex
- Opioid prescriptions (MEQ and classification (strong/weak))
- Medical speciality of prescriber
- Geographic area of opioid dispensation
- Psychotropic drug prescriptions
- Mental health disorders
- Substance use disorders (including opioid use disorders)
- Charlson Comorbidity Index
- Depression (BDI)
- Quality of life - Physical (SF-12v2-P)
- Quality of life - Mental (SF12-v2-M)

Steps
- Transformation of each independent variable to a binary variable
  - Pain diagnosis (neuropathic pain vs. non-neuropathic pain)
  - Pain duration (duration ≤ median vs. duration > median)
  - Pain intensity (moderate to severe vs mild)
  - Pain interference (moderate to severe vs mild)

- Pain catastrophizing (yes vs no)
  - Computing propensity score using logistic regression for each independent variable by considering confounders listed above and other independent variables
  - Compute the inverse -probability-of-treatment weights for each independent variable
  - Use of weights to adjust a Cox proportional hazards model (after verification of the proportional-hazard hypothesis by using Schoenfeld's test and plotting residuals vs. time) for each independent variable taken one at a time
  - Report of hazard ratios and 95% confidence intervals

Sample size estimation

- Rule of 10 events per variable (EVP) (Harrell et al. 1996)
- 1 predictor among 5 taken one at a time
- Need to include 42 patients with opioid doctor shopping behaviors for an effect size (f^2)= 0.20; alpha = 0.05, statistical power = 80%
- Assuming a 1-year incidence of doctor shopping of 2.5% (Chenaf et al. 2016a, 2016b)
- - Required sample size of CNCP patients treated with opioids = 1 680
- Eligible patients in the QPR+ RAMQ database: N = 1 900

OBJECTIVE 3.5

To harness the RAMQ databases over a period of 10 years in order to examine how the opioid crisis has changed the trends in opioid prescriptions and the associated serious adverse effects *(Abbreviations: RAMQ: Régie de l'assurance maladie du Québec; QPR: Quebec Pain Registry; ICD-9 and ICD-10: International Classification of Diseases, Ninth and Tenth Revision)*

PATIENT SELECTION	RAMQ VARIABLES January 2006 – December 2016	QPR VARIABLES	STATISTICAL ANALYSES	TIME FRAME
Inclusion criteria - Age ≥ 18 years - Prescribed medication ensured by the RAMQ plan	- Date of birth - Sex - Gender (?)[1] - Opioid prescriptions[15] - Medical speciality of opioid prescriber - Geographic location of opioid dispensation - Opioid-related serious adverse events[16] - Psychotropic drug prescriptions[17] - Physical and mental comorbidities including substance use disorders (ICD-9 and ICD-10 diagnostic codes)	N/A	- Descriptive statistics - Generalized linear models	Time period January 1st, 2006 to December 31st, 2016

---

[15] Date of dispensation, common drug denomination, form, dosage and quantity.

[16] Opioid-related serious adverse events = 1) emergency room visit or inpatient admission for fatal or non-fatal overdose, and 2) admission to publicly funded treatment program for opioid use disorder.

[17] Psychotropic drugs: benzodiazepines, antidepressants, antipsychotics, and mood stabilizers

22

Data transformation, assessment of opioid use and calculation of prevalence of opioid-related serious adverse events for each year

- Transformation of opioid prescriptions into morphine equivalent doses (MEQ) (Nielsen et al. 2016)
- Percentage per year of opioid users = (number of patients with at least 1 prescription of opioid / total number of patients included in the prescription claims RAMQ database) X 100%
- Average yearly opioid prescriptions expressed in MEQ among all patients included in the prescription claims of the RAMQ
- Average daily MEQ = total daily doses / the total number of patients with at least 1 prescription of opioid
- Prevalence per year among patients with at least one opioid prescription of:
  1. Emergency room visit or inpatient admission for fatal or non-fatal overdose
  2. Admission to publicly funded treatment program for opioid use disorder

Inferential statistics: generalized linear models

Generalized linear models
Dependent variables taken one at a time
- Percentage of opioid users
- Average opioid prescription expressed in MEQ
- Average daily MEQ
- Prevalence of opioid-related serious adverse events[18]

Independent variable
Year

Adjustment/stratification variables
- Age groups
- Sex/gender

Sample size estimation
- 1 predictor (year) and 2 covariates (age and sex)
- Need of 55 opioid users for an effect size (f^2) of = 0.15, alpha = 0.05, statistical power = 80%
- Assuming a prevalence of opioid use of 15% (CCSA 2015)
- Required sample size = 367 patients
- Expected N in the RAMQ database = 3.6 million

---

[18] Opioid-related serious adverse events = 1) emergency room visit or inpatient admission for fatal or non-fatal overdose, and 2) admission to publicly funded treatment program for opioid use disorder.

References:

- Ashton, C.H. (2002), *Benzodiazepines: How They Work and How to Withdrawn*. (England UK (http://www.benzo.org.uk/manual/index.htm).).
- CCSA (2015), 'Canadian Centre on Substance Abuse. Canadian Drug Summary. Prescription opioids. http://www.cclt.ca/Resource%20Library/CCSA-Canadian-Drug-Summary-Prescription-Opioids-2015-en.pdf'.
- Charlson, M., et al. (1994), 'Validation of a combined comorbidity index', *Journal of Clinical Epidemiology*, 47, 1245-51.
- Chenaf, Chouki, et al. (2016a), 'Codeine Shopping Behavior in a Retrospective Cohort of Chronic Noncancer Pain Patients: Incidence and Risk Factors', *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society*, 17, 1291-301.
- Chenaf, Kaboré, et al. (2016b), 'Incidence of tramadol shopping behavior in a retrospective cohort of chronic non-cancer pain patients in France', *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 25, 1088-98.
- Leffondre, K., et al. (2004), 'Statistical measures were proposed for identifying longitudinal patterns of change in quantitative health indicators', *J Clin Epidemiol*, 57 (10), 1049-62.
- Nielsen, Suzanne, et al. (2016), 'A synthesis of oral morphine equivalents (OME) for opioid utilisation studies', *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 25, 733-37.
- Schopflocher, Donald, Taenzer, Paul, and Jovey, Roman (2011), 'The prevalence of chronic pain in Canada', *Pain Research & Management*, 16, 445-50.
- Sylvestre, M. P., et al. (2006), 'Classification of patterns of delirium severity scores over time in an elderly population', *Int Psychogeriatr*, 18 (4), 667-80.
- Yang, Z., et al. (2015), 'Defining risk of prescription opioid overdose: pharmacy shopping and overlapping prescriptions among long-term opioid users in medicaid', *J Pain*, 16 (5), 445-53.
- Treede, R.D., et al. (2015), ' A classification of chronic pain for ICD-11, *Pain*, 156 (6), 1003-7.

284

Annexe 3. Questionnaire HEPCO

Version : 18 juillet 2017

EPIDEMIOLOGY OF HIV AND HCV INFECTIONS AMONG MONTREAL IDUS

BASELINE QUESTIONNAIRE

Subject code: | Coller ici |

Interviewer's name: _____

Date of interview: _____

Recruitment source:

2	☐	Service de médecine des toxicomanies, Hôpital St-Luc
3	☐	Other service CHUM, other hospital : _____
4	☐	CLSC, medical clinic : _____
5	☐	Therapy : _____
6	☐	Dollard-Cormier Center
7	☐	Cran/Relais Méthadone
8	☐	Cactus
9	☐	Dans la rue (Pops)
10	☐	Maison du Père
11	☐	Spectre
12	☐	Other community organization : _____
13	☐	Word of mouth (street): _____
14	☐	Other (specify): _____

SECTION 1 : ATTITUDE TOWARDS HEPATITIS C INFECTION OR REINFECTION RISKS

1A. For each of the following statements, tell us how much you agree or disagree using the choices :

	1.Strongly agree	2. Agree	3.Disagree	4. Strongly disagree
a) I am preoccupied with catching the Hepatitis C virus.				
b) My life would be completely disorganized if I had Hepatitis C.				
c) I will have to change some of my life habits if I get infected with Hepatitis C.				
d) I will be very affected emotionally if I get Hepatitis C.				
e) I will be rejected by certain people of my entourage if I get Hepatitis C.				

1B. Based on your present behaviour, what are your probabilities to get infected by Hepatitis C?

1 ☐ Very probable
2 ☐ Probable
3 ☐ Remotely probable
4 ☐ Very remotely probable
5 ☐ Improbable

SECTION 2: SOCIO-DEMOGRAPHIC INFORMATION

2A. What is your birth date?

                                          Day   Month   Year

2B. Were you born in Canada?   1 ☐ Yes   2 ☐ No

    ⇨   Si Oui, demander :

    In what province and city were you born?

    ⇨   Si Non, demander:

    In what country were you born in?

    In what year did you come to Canada?

2C. With which ethnic group do you most identify?

1 ☐ Caucasian/White	9 ☐ South-East Asian (ex. Vietnamese, Thai)
2 ☐ Latin American (specify) : _____	10 ☐ West Asian (ex. Indian, Pakistani)
3 ☐ West African (ex. Senegalese, Beninese)	11 ☐ Asian other (specify) : _____
4 ☐ African, other (specify) :_____	12 ☐ Aboriginal
5 ☐ Caribbean (ex. Jamaican)	13 ☐ Inuit
6 ☐ Haitian	14 ☐ Metis
7 ☐ Eastern European (ex. Russian, Serbian)	15 ☐ Other (specify) : _____
8 ☐ Western European (ex. Greek, Italian)	

2D. What language do you feel most comfortable speaking?

1 ☐ French	5 ☐ Vietnamese
2 ☐ English	6 ☐ Italian
3 ☐ Spanish	7 ☐ Greek
4 ☐ Creole	8 ☐ Other (specify) : _____

2E. What is the highest level of education you have completed?

⇨ Lire les choix de réponse et cocher une seule case.

⇨ Une année d'études secondaires est considérée complétée si les cours de français, anglais et mathématiques ont été réussis.

1 ☐   None

2 ☐   Some elementary school

3 ☐   Completed elementary school

4 ☐   Some high school

5 ☐   Completed high school

6 ☐   Some CEGEP/College/Trade (vocational) school

7 ☐   Completed CEGEP/College/Trade (vocational) school

8 ☐   Some university

9 ☐   Completed university

10 ☐   Other, specify : _____

2F. What gender do you identify yourself as?

1 ☐ Male

2 ☐ Female

3 ☐ Other

⇨ L'endroit où la personne a habité est celui où elle a vécu et dormi.

2H.a) What kind of place have you lived in longest during each of the past three months?

⇨ Lire les choix de réponse et inscrire le chiffre correspondant à l'endroit désigné directement dans le tableau pour chacun des mois.

Last month	
2 months ago	
3 months ago	

1	Your own apartment/house
2	Parent's house
3	House of another family member
4	Friends' house
5	Hotel/motel room
6	Rooming/boarding house
7	Shelter
8	Rehabilitation/detox centre
9	Mid/long-term shelter
10	Street (squat, park, bus station, car, sauna, etc.)
11	Jail/penitentiary
12	Psychiatric institution
13	Correctional services halfway house
14	Other transition house
15	Other, specify : _____

2H. What kind of place have you lived in longest in the past three months?

_____

2I. What is the postal code of the place where you most often slept in the past month?

⇨ Il doit y avoir un code postal pour tous les participants.

⇨ Pour ceux qui ont habité la majorité du temps dans des refuges, inscrire le code postal du refuge le plus fréquenté dans le dernier mois.

⇨ Pour ceux qui ont dormi la majorité du temps dans la rue, il faut noter plus bas le coin de rue le plus près. Dans le cas où la personne n'a jamais dormi au même endroit, il faut définir plus bas le quadrilatère le plus précis et chercher un code postal qui correspond à un point assez central du quadrilatère.

Nord

Ouest   Est

Sud

289
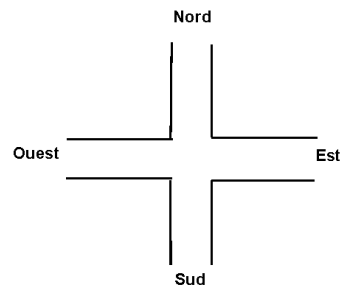
2J. What is your marital status?

1 ☐ Legally married and not separated   4 ☐ Never married/Single

2 ☐ Divorced   5 ☐ Separated but still legally married

3 ☐ Widowed

2K. Do you currently live with someone as if you were married (boyfriend/girlfriend/significant other – with at least three months of cohabitation)?

1 ☐ Yes   2 ☐ No

2L. Do you live alone now?

1 ☐ Yes   2 ☐ No   3 ☐ N/A (street)

SECTION 3: MAJOR/IMPORTANT EVENTS AND CALENDAR

Most of the following questions relate to the past six months. To help you remember, we prepared a calendar on which we will write down the major/important events that occurred during that time period.

⇨ Inscrire la date du questionnaire et générer le calendrier au moyen du programme informatique préparé à cette fin. Inscrire le code du participant sur le calendrier.

⇨ Poser les questions suivantes une à la fois. Si le sujet répond « oui », lui demander la date/période et mettre un ou des collants sur le calendrier. Il pourrait aussi être pertinent d'écrire sur le calendrier.

In the past six months …

3A.	…	**did you have a health problem, were you hospitalised, did you overdose on drugs?**	1 ☐ Yes	2 ☐ No
3B.	…	**did someone close to you get ill or die?**	1 ☐ Yes	2 ☐ No
3C.	…	**did you get a new boyfriend or girlfriend or did you split up with someone?**	1 ☐ Yes	2 ☐ No
3D.	☐ **Women**	**were you pregnant or did you give birth?**		
	☐ **Men**	**were you with a woman you had gotten pregnant or did you become a parent?**	1 ☐ Yes	2 ☐ No
3E.	…	**did you have conflicts with anyone close to you?**	1 ☐ Yes	2 ☐ No
3F.	…	**did you change job or did your income change significantly?**	1 ☐ Yes	2 ☐ No
3G.	…	**were you a victim of violence, robbery or sexual assault?**	1 ☐ Yes	2 ☐ No
3H.	…	**did you go on or come back from a trip?**	1 ☐ Yes	2 ☐ No
3I.	…	**did you start or stop attending school or college?**	1 ☐ Yes	2 ☐ No
3J.	…	**did you celebrate your birthday or someone else's birthday?**	1 ☐ Yes	2 ☐ No
3K.	…	**were you incarcerated or discharged from prison?**	1 ☐ Yes	2 ☐ No
3L.	…	**did you move?**	1 ☐ Yes	2 ☐ No
3M.		**Aside from events we have just talked about, did anything else happen in the past six months for which you remember the date or time period?**	1 ☐ Yes	2 ☐ No

⇨ Récapituler les informations inscrites sur le calendrier avec le sujet et apporter les modifications pertinentes.

⇨ Il pourrait être pertinent de recopier au propre sur un nouveau calendrier.

291

SECTION 4 : INCOME

4A. In the past three months, what were your sources of income?

⇨ Montrer le calendrier. Lire et cocher tous les choix qui s'appliquent.

⇨ Ce qui distingue le travail occasionnel/jobines (#5) et le travail à temps partiel (#6), c'est que le travail à temps partiel est prévu régulièrement à chaque semaine.

⇨ Si un même emploi a été un travail occasionnel, à temps partiel et à temps plein, il faut cocher aux 3 endroits (travail occasionnel/jobines, emploi à temps partiel et emploi à temps plein).

1 ☐ Wellfare   Si coché, demander :

4B. On average, how long does your monthly check last?   _____/_____

Hours   /   Days

4C. Are you administered?   1 ☐ Yes 2 ☐ No

⇨ Si Non, passer aux autres sources de revenu

4D. How often do you get money on your check?
- 1 ☐ More than once a week
- 2 ☐ Once a week
- 3 ☐ Every second week
- 4 ☐ Once a month
- 5 ☐ Other
- 6 ☐ Upon asking

2 ☐ Employment insurance
3 ☐ Government loans and bursaries
4 ☐ Other governmental/paragovernmental source of income (CSST, SAAQ)
5 ☐ Occasional work or little jobs now and then
6 ☐ Part-time work, that is, less than 35 hours a week
7 ☐ Full-time work, that is, 35 hours a week or more
8 ☐ Support from family members
9 ☐ Support from friend(s)
10 ☐ Prostitution
11 ☐ Pimping
12 ☐ Robbery/selling stolen goods/fraud
13 ☐ Selling personal items (pawn shop, etc.)
14 ☐ Selling drugs
15 ☐ Artistic activities in the metro or on the streets
16 ☐ Begging (panhandling)
17 ☐ Squeegee
18 ☐ Other, specify :   _____

4E. Think about all your sources of income over the past three months. What was your average monthly income?

$ _____

292

SECTION 5 : MENTAL HEALTH

The following questions deal with feelings you may have had in the past month.

⇨ Montrer le calendrier.

5A. In the past month, about how often did you feel tired out for no good reason?

⇨ Lire les choix de réponse.

1 ☐ All of the time
2 ☐ Most of the time
3 ☐ Some of the time
4 ☐ A little of the time
5 ☐ None of the time

5B. In the past month, about how often did you feel nervous?

⇨ Lire les choix de réponse.

1 ☐ All of the time
2 ☐ Most of the time
3 ☐ Some of the time
4 ☐ A little of the time
5 ☐ None of the time   ⇨ Si Jamais, passer à la question 5D

5C. In the past month, about how often did you feel so nervous that nothing could calm you down?

⇨ Lire les choix de réponse.

1 ☐ All of the time
2 ☐ Most of the time
3 ☐ Some of the time
4 ☐ A little of the time
5 ☐ None of the time

5D. In the past month, about how often did you feel hopeless?

⇨ Lire les choix de réponse.

1 ☐ All of the time
2 ☐ Most of the time
3 ☐ Some of the time
4 ☐ A little of the time
5 ☐ None of the time

5E. In the past month, about how often did you feel restless or fidgety?

⇨ Lire les choix de réponse.

1 ☐ All of the time
2 ☐ Most of the time
3 ☐ Some of the time
4 ☐ A little of the time
5 ☐ None of the time   ⇨   Si Jamais, passer à la question 5G.

5F. **In the past month, about how often did you feel so restless you could not sit still?**

⇨ Lire les choix de réponse.

1 ☐ All of the time
2 ☐ Most of the time
3 ☐ Some of the time
4 ☐ A little of the time
5 ☐ None of the time

5G. **In the past month, about how often did you feel sad or depressed?**

⇨ Lire les choix de réponse.

1 ☐ All of the time
2 ☐ Most of the time
3 ☐ Some of the time
4 ☐ A little of the time
5 ☐ None of the time   ⇨   Si Jamais, passer à la question 5I.

5H. **In the past month, about how often did you feel so depressed that nothing could cheer you up?**

⇨ Lire les choix de réponse.

1 ☐ All of the time
2 ☐ Most of the time
3 ☐ Some of the time
4 ☐ A little of the time
5 ☐ None of the time

5I. **In the past month, about how often did you feel that everything was an effort?**

⇨ Lire les choix de réponse.

1 ☐ All of the time
2 ☐ Most of the time
3 ☐ Some of the time
4 ☐ A little of the time
5 ☐ None of the time

5J. **In the past month, about how often did you feel worthless?**

⇨ Lire les choix de réponse.

1 ☐ All of the time
2 ☐ Most of the time
3 ☐ Some of the time
4 ☐ A little of the time
5 ☐ None of the time

294

SECTION 6 : LIFE BIOGRAM

⇨   Avant de remplir le *Biogramme vie* avec la personne, prendre note des consignes suivantes :

1.   Lire à la personne le texte figurant avant le début du tableau afin de la rassurer sur l'utilité des informations recueillies, sur le fait que nous sommes conscients de la difficulté de se rappeler toutes les dates précisément et que nous ne voulons pas les détails de chaque événement.

2.   Il faut répondre au tableau de la façon suivante :
     a)   Événement ponctuel :   mettre un X vis-à-vis l'âge où l'événement s'est produit.
     b)   Événement prolongé :   mettre un X vis-à-vis l'âge où l'événement a débuté, puis tracer une ligne jusqu'à l'âge où l'événement se termine et
                                                      mettre un X vis-à-vis de cet âge.
     c)   Événement intermittent :   suivre la procédure en b) pour chaque période où l'événement se produit.

3.   Par relation soutenue, on entend une relation stable qui a duré suffisamment longtemps pour que la personne considère que cela a marqué sa vie (union libre ou autre relation).

4.   Finalement, voici le sens complet des choix de réponse utilisés dans la colonne située immédiatement après la liste des événements à considérer :
     N/A =   Non applicable
     NSP =   Ne sait pas
     Refus = Refuse de répondre

⇨ Lire ce qui suit au participant avant de commencer à remplir le *Biogramme vie*.

The following table will allow to place in time important events in your life . We do not want to know the details of these events, but rather how old you were when they occured. Please answer as precisely as you can, at least concerning your age at the time of the event. This information will serve to pinpoint certain periods for the rest of the questionnaire.

Important Events	1= N/A 2= NSP 3= Refus	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
Alcohol use																																
Drug use																																
Injection drug use																																
Methadone/Suboxone Program																																
Inpatient Therapy > 1 month																																
Outpatient Therapy/Support Group > 1 month																																
End of Education																																
Marriage/Long-term relationship																																
Birth/Children																																
Incarceration> 1 month																																

295

Important Events	1= N/A 2= NSP 3= Refus	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
Alcohol use																															
Drug use																															
Injection drug use																															
Methadone/Suboxone Program																															
Inpatient Therapy > 1 month																															
Outpatient Therapy/Support Group > 1 month																															
End of Education																															
Marriage/Long-term relationship																															
Birth/Children																															
Incarceration> 1 month																															

296

SECTION 7 : DRUG/PSYCHOACTIVE SUBSTANCE USE PROFILE

⇨ Montrer le calendrier et vérifier dans le *Biogramme* si l'âge de la première consommation d'alcool et de drogue est conforme avec ce qu'il répond en 7A.

⇨ Si la personne répond Oui à la première question, ce qui signifie qu'elle a consommé cette drogue ou substance psychoactive dans sa vie, il faut poser la question pour les six derniers mois. Si elle répond Oui pour les six derniers mois, il faut poser la question pour les trois derniers mois et, quelle que soit la réponse, passer à la drogue ou substance suivante dans le tableau.

⇨ Si la personne répond Non à la première question, ce qui signifie qu'elle n'a jamais consommé cette drogue ou substance dans sa vie, il faut passer à la drogue ou substance suivante dans le tableau.

⇨ Si la personne répond Oui à la première question, mais qu'elle répond Non à la question pour les six derniers mois, il faut cocher la dernière case pour indiquer qu'il n'y a eu aucune consommation de cette drogue ou substance dans les six derniers mois.

7A. a) Have your ever used any of the following drugs or psychoactive substances?
    b) If yes, how old were you when you first used them?
    c) Did you use any in the past six months?
    d) Did you use any in the past three months?
    e) You haven't used this drug or psychoactive substance in the past six months?

	Age of first consumption	During the past six (6) months	During the past three (3) months	No consumption in the past six (6) months
1. ☐ Alcohol	————	☐	☐	☐
2. ☐ Heroin IV	————	☐	☐	☐
3. ☐ Heroin smoked or snorted	————	☐	☐	☐
4a ☐ Cocaine IV (powder)	————	☐	☐	☐
4b ☐ Cocaine IV (from crack)	————	☐	☐	☐
5a ☐ Cocaine smoked (powder)	————	☐	☐	☐
5b ☐ Cocaine smoked (freebase, crack)	————	☐	☐	☐
6. ☐ Cocaine snorted	————	☐	☐	☐
7. ☐ Speedball (heroin and cocaine or other opiates in the same syringe)	————	☐	☐	☐
8a ☐ Suboxone non-injected, for non-medical purposes	————	☐	☐	☐
8b ☐ Suboxone IV, for non-medical purposes	————	☐	☐	☐
9a ☐ Methadone non-injected, for non-medical purposes	————	☐	☐	☐
9b ☐ Methadone IV, for non-medical purposes	————	☐	☐	☐
10 ☐ Other opiates non-injected, for non-medical purposes _____	————	☐	☐	☐
11 ☐ Other opiates IV, for non-medical purposes _____	————	☐	☐	☐
12 ☐ Amphetamines and other psychostimulants non- injected, as tablet, puff, or other (speed, crystal, meth, ice)	————	☐	☐	☐

297

	Age of first consumption	During the past six (6) months	During the past three (3) months	No consumption in the past six (6) months
13 ☐ Amphetamines and other psychostimulants IV (speed, crystal, meth, ice)	————	☐	☐	☐
14 ☐ Barbiturates (barbs, goofball) non-injected, for non-medical purposes	————	☐	☐	☐
15 ☐ Barbiturates IV (barbs, goofball), for non-medical purposes	————	☐	☐	☐
16a ☐ Tranquilizers non-injected (downers, peanuts, benzos), for non-medical purposes	————	☐	☐	☐
16b ☐ Tranquilizers IV (downers, peanuts, benzos), for non-medical purposes	————	☐	☐	☐
17 ☐ Marijuana (for non-medical purposes), hashish, pot, weed	————	☐	☐	☐
18a ☐ Psychedelic drugs non-injected (LSD, PCP, Mescaline, MDA, MDMA, Ecstasy, DMT, Mushrooms, Ketamine, GHB)	————	☐	☐	☐
18b ☐ Psychedelic drugs IV (LSD, PCP, Mescaline, MDA, MDMA, Ecstasy, DMT, Mushrooms, Kétamine, GHB)	————	☐	☐	☐
19 ☐ Other medication non-injected, for non-medical purposes (including Ritalin) _____	————	☐	☐	☐
20 ☐ Other medication IV, for non-medical purposes (including Ritalin)_____	————	☐	☐	☐
21a ☐ Other drugs non-injected _____	————	☐	☐	☐
21b ☐ Other drugs IV _____	————	☐	☐	☐

7A.f) How many days have you been using <u>in the past month</u> (all substances mentioned above)?

_____

7B. Alcohol use profile

    7B.a) In your lifetime, have people ever annoyed you by criticising your drinking?
        1 ☐ Yes   2 ☐ No

    7B.b) In your lifetime, have you ever felt you ought to cut down your drinking?
        1 ☐ Yes   2 ☐ No

    7B.c) In your lifetime, have you ever felt bad or guilty about your drinking?
        1 ☐ Yes   2 ☐ No

298

7B.d) **In your lifetime, have you ever had a drink first thing in the morning to steady your nerves or get rid of a hangover?**

1 ☐ Yes   2 ☐ No

7B.e) **In the past month, how many days have you used alcohol?**

_____days   ⇨   Si 0 jour, passer à la section suivante.

1 beer = 1 glass of wine = 1,5 ounces of liquor	= 1 drink
King Can beer (750 ml)	= 2 drinks
Beer Boss (950ml)	= 3 drinks
1,18 litres of beer	= 4 drinks
1 pitcher of beer	= 5 drinks
Bottle of wine (750 ml)	= 6 drinks
Bottle of wine (1 litre)	= 8 drinks
Listerine bottle 1 litre = 26 ounces of liquor	= 17 drinks
40 ounces of liquor	= 27 drinks

7B.g)   ⇨   **For men only**

In the past month, have you had five drinks or more in one occasion?

1 ☐ Yes   2 ☐ No

⇨ If Yes, **How many times did it happen?** _____ times

⇨   **For women only**

In the past month, have you had four drinks or more in one occasion?

1 ☐ Yes   2 ☐ No

⇨ If Yes, **How many times did it happen?** _____ times

299

Heroin consumption

I'm going to ask you detailed questions about your drug and other psychoactive substance use in the past month. We will start with heroin, which you have taken alone or mixed with other drugs.

⇨ Compléter les colonnes du tableau, une ligne à la fois. Toujours lire les choix de réponse au participant.

⇨ Vérifier la cohérence avec la consommation des trois derniers mois, voir choix 2 et 3 à la question 7A. Si la personne a répondu Non à ces deux questions (pas de consommation d'héroïne blanche, beige ou brune dans les trois derniers mois), passer au tableau de consommation mensuel suivant.

a) In the past month …	b) How many days in total?	d) On average, how many times a day did you do it?
7C… did you inject heroin? 1 ☐ Yes ⇨ Si Oui 2 ☐ No	——————	1 ☐ 1 to 3 2 ☐ 4 to 6 3 ☐ More than 6
7D… did you smoke or snort heroin through your nose? 1 ☐ Yes ⇨ Si Oui 2 ☐ No	——————	1 ☐ 1 to 3 2 ☐ 4 to 6 3 ☐ More than 6

300

Cocaine consumption

⇨ Vérifier la cohérence avec la consommation des trois derniers mois, voir choix 4a, 4b, 5a, 5b et 6 à la question 7A. Si la personne a répondu Non à toutes ces questions (pas de consommation de cocaïne injectée, fumée ou sniffée dans les trois derniers mois), passer au tableau de consommation mensuel suivant.

a) In the past month …	b) How many days in total?	d) On average, how many times a day did you do it?
7Ea… did you inject cocaine (powder)? 1 ☐ Yes ⇨ Si Oui 2 ☐ No	_____	1 ☐ 1 to 3 2 ☐ 4 to 6 3 ☐ 7 to 10 4 ☐ 11 to 20 5 ☐ More than 20
7Eb… did you inject cocaine (from crack)? 1 ☐ Yes ⇨ Si Oui 2 ☐ No	_____	1 ☐ 1 to 3 2 ☐ 4 to 6 3 ☐ 7 to 10 4 ☐ 11 to 20 5 ☐ More than 20
7Fa… did you smoke cocaine (powder)? 1 ☐ Yes ⇨ Si Oui 2 ☐ No	_____	1 ☐ 1 to 3 2 ☐ 4 to 6 3 ☐ 7 to 10 4 ☐ 11 to 20 5 ☐ More than 20
7Fb… did you smoke cocaine (freebase, crack)? 1 ☐ Yes ⇨ Si Oui 2 ☐ No	_____	1 ☐ 1 to 3 2 ☐ 4 to 6 3 ☐ 7 to 10 4 ☐ 11 to 20 5 ☐ More than 20
7G… did you snort cocaine through your nose? 1 ☐ Yes ⇨ Si Oui 2 ☐ No	_____	1 ☐ 1 to 3 2 ☐ 4 to 6 3 ☐ 7 to 10 4 ☐ 11 to 20 5 ☐ More than 20

Speedball consumption (cocaine and heroin or other opiates in the same syringe)

⇨ Vérifier la cohérence avec la consommation des trois derniers mois, voir choix 7 à la question 7A. Si la personne a répondu Non à cette question (pas de consommation de speedball dans les trois derniers mois), passer au tableau de consommation mensuel suivant.

a) In the past month …	b) How many days in total?	d) On average, how many times a day did you do it?
7H… did you inject speedball, that is, a mix of cocaine and heroin or other opiates in the same syringe? 1 ☐ Yes ⇨ Si Oui 2 ☐ No	_____	1 ☐ 1 to 3 2 ☐ 4 to 6 3 ☐ 7 to 10 4 ☐ 11 to 20 5 ☐ More than 20

301

Suboxone or methadone consumption for non-medical purposes

⇨ Vérifier la cohérence avec la consommation des trois derniers mois, voir choix 8a et 8b (Suboxone) et 9a et 9b (Méthadone) à la question 7A. Si la personne a répondu Non à ces deux questions (pas de consommation de Suboxone ni de méthadone à usage non médical dans les trois derniers mois), passer au tableau de consommation mensuel suivant.

a) In the past month …	b) How many days in total and how many mg/day?
7Ia… did you inject Suboxone for non-medical purposes? 1 ☐ Yes ⇨ Si Oui 2 ☐ No	_____ **How many days in total** _____ **How many mg/day**
7I… did you take Suboxone non-injected, for non-medical purposes? 1 ☐ Yes ⇨ Si Oui 2 ☐ No	_____ **How many days in total** _____ **How many mg/day**
7Ja… did you inject Methadone for non-medical purposes? 1 ☐ Yes ⇨ Si Oui 2 ☐ No	_____ **How many days in total** _____ **How many mg/day**
7J… did you take Methadone non-injected, for non-medical purposes? 1 ☐ Yes ⇨ Si Oui 2 ☐ No	_____ **How many days in total** _____ **How many mg/day**

302

Other opiates consumption for non-medical purposes

⇨ Vérifier la cohérence avec la consommation des trois derniers mois, voir choix 10 et 11 à la question 7A. Si la personne a répondu Non à ces deux questions (pas de consommation d'autres opiacés injectés ou non injectés dans les trois derniers mois), passer au tableau de consommation mensuel suivant.

a) In the past month …	b) How many days in total?	d) On average, how many times a day did you do it?
7K… did you inject other opiates for non-medical purposes? 1 ☐ Yes 2 ☐ No ⇨ Si Oui **Which other opiates did you inject?** ⇨ Montrer la liste _____ **Among those other opiates, which one did you inject the most often?** _____ **On average, how many mg a day of this other opiate did you inject?** _____ mg/day	_____	1 ☐ 1 to 3 2 ☐ 4 to 6 3 ☐ 7 to 10 4 ☐ More than 10

7K.1 In the past month, when you did a hit of _____
(nommer les opiacés injectés, autres que l'héroïne, mentionnés en 7K), **has it happened that the mixture did not all fit into the syringe?**
⇨ Si le participant a besoin de précision, donner l'exemple d'un hit de dilau 8mg ou de l'hydro 18mg.

2 ☐ No
⇨ Si Non, passer à 7K.2

1 ☐ Yes ⇨Si Oui, demander :
Did it happen that you had to inject yourself several times because the syringe could not hold all the liquid?

2 ☐ No ⇨ Si Non, passer à 7K.2
1 ☐ Yes ⇨ Si Oui, demander :

Did it happen at least once that you used a single syringe to do it?
► ⇨ Lire les choix et cocher une seule réponse
1 ☐ Yes, most of the time/all the time
3 ☐ Yes, from time to time
2 ☐ No

7K.2 In the past month, did it happen that you injected yourself with left overs of_____
_____ (nommer les opiacés injectés, autres que l'héroïne, mentionnés en 7K) **extracted from a filter and/or a container?**

2 ☐ No
1 ☐ Yes ►**Had this filter or container been used by someone else beforehand?**
2 ☐ No
1 ☐ Yes

7K.3 In the past month, did you happen to give someone else your left overs of

_____ (nommer les opiacés injectés, autres que l'héroïne, mentionnés en 7K) **extracted from a filter and/or a container that you had used?**

2 ☐   No

1 ☐   Yes

a) In the past month …	b) How many days in total?	d) On average, how many times a day did you do it?
7L… did you take other opiates non-injected, for non-medical purposes? 1 ☐ Yes 2 ☐ No ⇨ Si Oui **Which other opiates non-injected did you use?** ⇨Montrer la liste _____ **Among those other opiates non-injected, which one did you use the most often?** _____ **On average, how many mg a day of this other opiate did you use?** _____ mg/day	_____	1 ☐ 1 to 3 2 ☐ 4 to 6 3 ☐ 7 to 10 4 ☐ More than 10

Amphetamines and other psychostimulants consumption

⇨   Vérifier la cohérence avec la consommation des trois derniers mois, voir choix 12 et 13 à la question 7A. Si la personne a répondu Non à ces deux questions (pas de consommation d'amphétamines et autres psychostimulants injectés ou non injectés dans les trois derniers mois), passer au tableau de consommation mensuel suivant.

a) In the past month …	b) How many days in total?	d) On average, how many times a day did you do it?
7M… did you inject amphetamines or other psychostimulants (speed, crystal, meth, ice)? 1 ☐ Yes ⇨ Si Oui 2 ☐ No	_____	1 ☐ 1 to 3 2 ☐ 4 to 6 3 ☐ 7 to 10 4 ☐ More than 10
7N… did you take amphetamines or other psychostimulants non-injected in tablet, puff, or other form (speed, crystal, meth, ice)? 1 ☐ Yes ⇨ Si Oui 2 ☐ No	_____	1 ☐ 1 to 3 2 ☐ 4 to 6 3 ☐ 7 to 10 4 ☐ More than 10

304

Tranquilizers consumption for non-medical purposes

⇨ Vérifier la cohérence avec la consommation des trois derniers mois, voir choix 16a et 16b à la question 7A. Si la personne a répondu Non à ces deux questions (pas de consommation de tranquillisants injectés ou non injectés dans les trois derniers mois), passer au tableau de consommation mensuel suivant.

a) In the past month …	b) How many days in total?	d) On average, how many times a day did you do it?
7Oa… did you inject tranquilizers for non-medical purposes (downers, peanuts, benzos)? 1 ☐ Yes ⇨ Si Oui 2 ☐ No	_____	1 ☐ 1 to 3 2 ☐ 4 to 6 3 ☐ More than 6
7Ob… did you take tranquilizers non-injected, for non-medical purposes (downers, peanuts, benzos)? 1 ☐ Yes ⇨ Si Oui 2 ☐ No	_____	1 ☐ 1 to 3 2 ☐ 4 to 6 3 ☐ More than 6

Marijuana (for non-medical purposes), hashish, pot, weed consumption

⇨ Vérifier la cohérence avec la consommation des trois derniers mois, voir choix 17 à la question 7A. Si la personne a répondu Non à cette question (pas de consommation de marijuana, de hashish, de pot, d'herbe dans les trois derniers mois), passer au tableau de consommation mensuel suivant.

a) In the past month …	b) How many days in total?	d) On average, how many times a day did you do it?
7P… did you take marijuana (for non-medical purposes), hashish, pot, weed? 1 ☐ Yes ⇨ Si Oui 2 ☐ No	_____	1 ☐ 1 to 3 2 ☐ 4 to 6 3 ☐ More than 6

305

Psychedelic drugs consumption

⇨ Vérifier la cohérence avec la consommation des trois derniers mois, voir choix 18a et 18b à la question 7A. Si la personne a répondu Non à ces deux questions (pas de consommation de drogues psychédéliques injectées ou non injectées dans les trois derniers mois), passer au tableau de consommation mensuel suivant.

a) In the past month …	b) How many days in total?	d) On average, how many times a day did you do it?
7Qa…did you inject psychedelic drugs? (LSD, PCP, mescaline, MDA, MDMA, Ecstasy, DMT, mushrooms, kétamine, GHB) 1 ☐ Yes ⇨ Si Oui 2 ☐ No	_____	1 ☐ 1 to 3 2 ☐ 4 to 6 3 ☐ More than 6
7Qb… did you take psychedelic drugs non-injected? (LSD, PCP, mescaline, MDA, MDMA, Ecstasy, DMT, mushrooms, kétamine, GHB) 1 ☐ Yes ⇨ Si Oui 2 ☐ No	_____	1 ☐ 1 to 3 2 ☐ 4 to 6 3 ☐ More than 6

306

Other medication consumption for non-medical purposes

⇨ Vérifier la cohérence avec la consommation des trois derniers mois, voir choix 19 et 20 à la question 7A. Si la personne a répondu Non à ces deux questions (pas de consommation d'autres médicaments à usage non médical injectés ou non injectés dans les trois derniers mois), passer au tableau de consommation mensuel suivant.

a) In the past month …	b) How many days in total?	d) On average, how many times a day did you do it?
7R… did you inject other medication for non-medical purposes (including Ritalin)? 1 ☐ Yes 2 ☐ No ⇨ Si Oui **Which other medication for non-medical purposes did you inject in the past month?** _____ _____	——————	1 ☐ 1 to 3 2 ☐ 4 to 6 3 ☐ More than 6
7S… did you take other medication non-injected, for non-medical purposes (including Ritalin)? 1 ☐ Yes 2 ☐ No ⇨ Si Oui **Which other medication for non-medical purposes did you use in the past month?** _____ _____	——————	1 ☐ 1 to 3 2 ☐ 4 to 6 3 ☐ More than 6

307

Other drugs consumption

⇨ Vérifier la cohérence avec la consommation des trois derniers mois, voir choix 21a et 21b à la question 7A. Si la personne a répondu Non à ces deux questions (pas de consommation d'autres drogues injectées ou non injectées dans les trois derniers mois), passer à la section suivante.

a) In the past month …	b) How many days in total?	d) On average, how many times a day did you do it?
7Ta…did you inject other drugs? 1 ☐ Yes 2 ☐ No ⇨ Si Oui **Which other drugs did you inject in the past month?** _____ _____	_____	1 ☐ 1 to 3 2 ☐ 4 to 6 3 ☐ More than 6
7Tb… did you take other drugs non-injected? 1 ☐ Yes 2 ☐ No ⇨ Si Oui **Which other drugs non-injected did you take in the past month?** _____ _____	_____	1 ☐ 1 to 3 2 ☐ 4 to 6 3 ☐ More than 6

308

SECTION 8 : INJECTION PROFILE

⇨ Être cohérent avec le tableau sur les drogues.

⇨ Si la date de la dernière injection est avant les trois derniers mois, inscrivez la date puis passez à la question 8L

8D. When was the last time you injected yourself?   _____/_____/_____
day   month   year

⇨ Pour la question 8B, consulter la carte pour trouver l'arrondissement et inscrire le numéro correspondant.

8B. In the past three months, in which city or which borough of Montreal, did you inject most often?
_____

8C. In the past three months, did you inject in the following places and what percentage of your injections did you do there?   ⇨   Le total doit donner 100%

		% injection			% injection
1 ☐	At home (room/apartment)	%	7 ☐	At the dealer's	%
2 ☐	Public restrooms/bar/restaurant	%	8 ☐	In a sauna	%
3 ☐	At a friend's home	%	9 ☐	In prison, in a detention centre	%
4 ☐	Crack house/shooting gallery	%	10 ☐	Peepshow	%
5 ☐	Street (alley/entrance way)	%	11 ☐	Other _____	%
6 ☐	Park	%	12 ☐	Room rented for an injection period	%

8E. How many days did you inject during the past three months?

⇨ Montrer le calendrier pour bien situer les mois concernés.

⇨ Par Mois 1 on entend : durant le mois qui précède, à partir de la date d'aujourd'hui. Par Mois 2 on entend : durant le deuxième mois qui précède, à partir de la date d'aujourd'hui. Par Mois 3 on entend : durant le troisième mois qui précède, à partir de la date d'aujourd'hui.

Month 1   _____

Month 2   _____

Month 3   _____

8F. How many times have you re-used the same syringe in the past three months?   _____

8H. In the past three months, how many times did you need help to inject?

1 ☐ Always (100%)   4 ☐ Rarely (< 25%)

2 ☐ Often (> 75%)   5 ☐ Never (0%)

3 ☐ Sometimes (26 – 74%)   6 ☐ Don't know

8I. During the past month, what were your injection habits?

How many days of injection?   _____

How many injections per day?   _____

8J. According to your answers, you have injected a total of _____ times in the past month. Does that seem correct?

1 ☐ Yes   ⇨ Si Oui, passer à la question 8L   2 ☐ No ⇨   Si Non, passer à la question 8K

309

8K. If that number is incorrect, what do you think is the correct total number of times you have injected in the past month?

_____ injections in the past month

8L. In the past three months, have you stopped injecting voluntarily or by obligation?

A « stop » refers to a period during which you have decided, or been forced by certain circumstances, to stop injecting, but should not include your usual injection cycle. For example, if you usually use on weekends, or at the beginning of each month, the days you are not using do not count as stoppages.

⇨ Répondre oui, même si l'arrêt a débuté avant la période de trois mois mais qu'il s'est prolongé durant cette période.

⇨ Montrer le calendrier pour bien situer les mois concernés.

⇨ Par Mois 1 on entend : durant le mois qui précède, à partir de la date d'aujourd'hui. Par Mois 2 on entend : durant le deuxième mois qui précède, à partir de la date d'aujourd'hui. Par Mois 3 on entend : durant le troisième mois qui précède, à partir de la date d'aujourd'hui.

1 ☐ Yes   2 ☐ No   ⇨   Si Non, passer à la section 9.

If you have stopped injecting during this three month period, was it during :

Month 1   _**Total number of days without using?**_ _____

Was it voluntarily or by obligation?

1 ☐ **Voluntarily : detox/therapy/by themselves**   **Number of days**   _____

2 ☐ **By obligation : forced therapy, prison, vacation, other**   **Number of days**   _____

Month 2   _**Total number of days without using?**_ _____

Was it voluntarily or by obligation?

1 ☐ **Voluntarily : detox/therapy/by themselves**   **Number of days**   _____

2 ☐ **By obligation : forced therapy, prison, vacation, other**   **Number of days**   _____

Month 3   _**Total number of days without using?**_ _____

Was it voluntarily or by obligation?

1 ☐ **Voluntarily : detox/therapy/by themselves**   **Number of days**   _____

2 ☐ **By obligation : forced therapy, prison, vacation, other**   **Number of days**   _____

310

SECTION 9: DRUG EXCESS

9A.a) Have you ever injected large quantities of drug, without stopping, over a limited period of time, until you had no more or until you were no longer physically capable of consuming any?

1 ☐ Yes 2 ☐ No ⇨ Si Non, passer à la question 9M

9A.b) Generally speaking, would you say these episodes are periods when you lost control over your consumption?

1 ☐ Yes 2 ☐ No

9A.c) Generally speaking, would you say these episodes involve long periods of time with no sleep?

1 ☐ Never
2 ☐ Some of the time
3 ☐ All of the time

⇨ Les prochaines questions concernent les trois derniers mois.

9B. In the past three months, have you injected large quantities of drug, without stopping, over a limited period of time, until you had no more or until you were no longer physically capable of consuming any?

1 ☐ Yes 2 ☐ No ⇨ Si Non, passer à la question 9K

***If yes,* how often did you have these episodes?** ⇨ Au besoin faire la moyenne

1 ☐ More than once a week   5 ☐ Once a month
2 ☐ Once a week   6 ☐ Once every second month
3 ☐ Once every second week   7 ☐ Once
4 ☐ Once every third week

9C. How many hours, or days, did these episodes last?

_____ _____
\# hours \# days

9D. What was the longest period you went without sleep?

⇨ Noter l'information en nombre d'heures ☐ Hours

9E. During these episodes, how many times did you inject yourself, on average?

_____
injections

9F. During these episodes, what were the principal drugs you injected?

1 ☐ Heroin IV   5 ☐ Amphetamines and other psychostimulants IV (speed, crystal, meth, ice)

2 ☐ Cocaine IV   6 ☐ Others _____
3 ☐ Speedball
4 ☐ Other opiates IV (ex. Morphine)

311

9J.   During these episodes, did you take any other drugs that you did not inject?

1 ☐ Marijuana　　　　　　　　　　　　　　10 ☐ Alcohol
2 ☐ Smoked crack　　　　　　　　　　　　 11 ☐ None
3 ☐ Amphetamines and other psychostimulants　　12 ☐ Sniffed cocaine
　　non- injected, as tablet, puff, or other
　　(speed, crystal, meth, ice)
6 ☐ Tranquilizers/sedatives　　　　　　　　13 ☐ Smoked heroin
9 ☐ Other (hallucinogens, ecstasy,　　　　　14 ☐ Other opiates (medication sniffed,
　　ketamine, GHB, synthetic drugs, etc.)　　　　ingested, or other modes)
　　Specify _____　　　　Specify _____

9G.a) Were there other people present?　　　　　　1 ☐ Yes　　　2 ☐ No

⇨ Si Non, passer à la question 9H. Si Oui, cocher le(s) choix pertinent(s) dans la liste.

1 ☐ Girlfriend/boyfriend/spouse
2 ☐ Other regular sex partner
3 ☐ Close friend
4 ☐ Friends/acquaintances
5 ☐ Family members
6 ☐ Drug buddies/ « cutter »
7 ☐ Business relations not in categories 1-5 (client, dealer, pimp, etc.)
8 ☐ Strangers
10 ☐ Uncertain
11 ☐ Other, specify : _____

9G.b) Among all these people, which one was present most of the time?

⇨ Inscrire la réponse à partir de la liste précédente　　　　　　_____

9H.   During these episodes, did you always know where your syringes were?

1 ☐ Yes　　　　　　　2 ☐ No

9K.   During these episodes, did you reuse your syringes?

1 ☐ Yes　　　　　　　2 ☐ No　　　　　3 ☐ Not certain

9I.   During these episodes, did you use syringes that had already been used by someone else?

1 ☐ Yes　　　　　　　2 ☐ No　　　　　3 ☐ Not certain

9L.   During these episodes, did you use injection works which had been used by someone else to inject

1 ☐ Yes　　　　　　　2 ☐ No　　　　　3 ☐ Not certain

9M.   In the past three months, have you experienced EPISODES OF DRUG USE, WITHOUT INJECTING YOURSELF DURING THE EPISODE, in which you used large amounts of substances (drugs or alcohol), non-stop for a certain period of time until you had no more or you were no longer physically capable of using anymore?

1 ☐ Yes　　　　　2 ☐ No　　　⇨　　Si Non, passer à la section 10.

If yes, how often have you had these episodes? ⇨　Au besoin faire la moyenne

1 ☐ More than once a week　　　5 ☐ Once a month
2 ☐ Once a week　　　　　　　　6 ☐ Once every second month
3 ☐ Once every second week　　　7 ☐ Once
4 ☐ Once every third week

9N. If yes, what were the substances that you took non-stop?

1 ☐ Marijuana
2 ☐ Smoked crack
3 ☐ Amphetamines and other psychostimulants non- injected, as tablet, puff, or other (speed, crystal, meth, ice)
6 ☐ Tranquilizers/sedatives
9 ☐ Other (hallucinogens, ecstasy, ketamine, GHB, synthetic drugs, etc.)
Specify _____

10 ☐ Alcohol
11 ☐ None
12 ☐ Sniffed cocaine

13 ☐ Smoked heroin
14 ☐ Other opiates (drug sniffed, consumed, or other)
Specify _____

9O. How many hours, or days, did these episodes last?

_____   _____
hours   # days

9P. What was the longest period you went without sleep?

⇨   Noter l'information en nombre d'heures

☐ Hours

313

SECTION 10 : NEEDLE EXCHANGE

10A- In the past three months, did you get your syringes from the following sources?

⇨ Si oui, cocher et indiquer le pourcentage de seringues obtenues par l'entremise de cette source. Le total doit donner 100%.

⇨ Si la personne obtient ses seringues par l'entremise de quelqu'un d'autre, c'est cet individu qu'il faut désigner dans le tableau (amis(es)/partenaires, dealer, poteau) et non l'endroit d'où proviennent les seringues.

	% syringes			% syringes
a ☐ Cactus	%	j ☐ Friends/partners		%
b ☐ Anonyme	%	k ☐ Clinic		%
c ☐ Spectre	%	l ☐ CLSC		%
d ☐ Dopamine	%	m ☐ Street nurse		%
e ☐ Pharmacy	%	n ☐ Outreach worker		%
f ☐ Other needle exchange programs (NEP)	%	o ☐ Pad		%
g ☐ Bought in the street	%	p ☐ Relais Méthadone		%
h ☐ Dealer	%	q ☐ Dans la Rue (Pops)		%
i ☐ "Poteau" (person who get syringes from a needle exchange program and distributes them on the street, free of charge)	%	r ☐ Other_____ _____		%
		s ☐ Supervised injection site		

⇨ Si, à la question 10A, la personne a répondu Oui et un pourcentage >0% à un ou plusieurs des choix concernant des programmes d'échange ou des centres de distribution gratuite (a, b, c, d, f, l, m, n, p, q et s), il faut répondre à la question 10B. Si la personne a répondu Non et 0% à tous ces choix, passer à la question 10C.

10B. *In the past three months, you have received some of your syringes through an exchange program, or another free distribution center (Cactus, Anonyme, Spectre, Dopamine, other syringe exchange programs, CLSC, street nurses, street worker, Relais Méthadone, Dans la Rue, supervised injection site).*

a) How many syringes, on average, did you obtain per visit when you went yourself? _____

b) How many of these syringes were for your personal use? _____

c) How many of these syringes were for other people? _____

⇨ Si, à la question 10A, la personne a répondu Oui et un pourcentage >0% au choix concernant les pharmacies (e), il faut répondre à la question 10C. Si la personne a répondu Non et 0%, passer à la section suivante.

10C *In the past three months, you have received some of your syringes through a pharmacy. The syringes received in pharmacies can come in a « kit », be it in a package of four syringes with a stericup and a disinfectant, or can be bought individually. The next questions have to do first with the kits, and then with syringes bought on an individual basis.*

⇨ Vérifier si la personne comprend bien la distinction entre kits et seringues vendues individuellement.

a) How many kits have you obtained, on average, on each visit when you went yourself? _____

      This makes a total of _____ kits X 4 = _____ syringes

b) How many of these syringes were for your personal use? _____

c) How many of these syringes were for other people? _____

314

e) How many individually bought syringes have you obtained, on average, on each visit when you went yourself? _____

f) Of these syringes, how many were for your personal use? _____

g) How many of these syringes were for other people? _____

SECTION 11 : SHARING NEEDLES AND WORKS

⇨ Lire la définition suivante au participant avant de poser les questions 11A à 11F.

BY « SHARING A SYRINGE », WE MEAN : USING A SYRINGE THAT HAS ALREADY BEEN USED BY ANOTHER PERSON. THIS ENTAILS ANY PRACTICE INCLUDING A SYRINGE USED FOR INJECTION PURPOSES OR THAT HAS BEEN IN DIRECT OR INDIRECT CONTACT WITH BLOOD. FOR EXAMPLE, INJECTING YOURSELF WITH A SYRINGE THAT SOMEONE ELSE HAS ALREADY INJECTED THEMESELVES WITH, FILLING YOUR SYRINGE WITH ANOTHER SYRINGE THAT SOMEONE HAS USED TO INJECT THEMESELVES WITH, MIXING THE DRUGS IN A SYRINGE THAT SOMEONE HAS USED TO INJECT THEMESELVES WITH…

11A. Have you ever used a syringe which was used by someone else?

1 ☐ Yes   2 ☐ No   ⇨ Si Non, passer à la question 11G

⇨ Pour la question suivante, montrer le calendrier et inscrire la date

11C. When was the last time you shared?   _____/_____/_____
                                                       Day   Month   Year

11D. How many times have your shared a syringe in the past six months?

1 ☐ None   2 ☐ Once   3 ☐ < 5
4 ☐ 6-10   5 ☐ > 10   6 ☐ > 100

11E. How many times have your shared a syringe in the past three months?

1 ☐ None   2 ☐ Once   3 ☐ < 5
4 ☐ 6-10   5 ☐ > 10   6 ☐ > 100

⇨ Si le participant répond 1 (aucune) à la question 11E, passer à la question 11G. Si le participant répond un des autres choix, répondre à la question 11F.

11F. In the past month, from how many different people have you used a syringe with which they had already injected themselves?   _____

With whom did you use the same syringe?

1 ☐ Girlfriend/boyfriend/spouse
2 ☐ Other regular sex partner
3 ☐ Close friend
4 ☐ Friends/acquaintances
5 ☐ Family members
6 ☐ Drug buddies/ « cutter »
7 ☐ Business relations not in categories 1-5 (client, dealer, pimp, etc.)
8 ☐ Strangers
9 ☐ Found equipment
10 ☐ Uncertain
11 ☐ Other, specify : _____

Among all these people, whose syringe did you use the most?

⇨ Inscrire le chiffre à partir de la liste ci-dessus _____

316

⇨ Lire la définition suivante au participant avant de poser les questions 11G à 11K.

BY « INJECTION MATERIALS » WE MEAN : A NON-HEATED PREPARATION CONTAINER (SPOON, CAP, PLASTIC BAG), THE WASH (LEFT-OVER DRUGS EXTRACTED WITH A COTTON BALL, A FILTER, OR A CONTAINER), THE COOKER (HEATED CONTAINER), DILUTION AND RINCING LIQUID, THE FILTER, THE COTTON BALL AND THE TAMPON. ?

11G. Have you ever used injection works which had been used by someone else to inject?

1 ☐ Yes   2 ☐ No   ⇨ Si Non, passer à la question 11L.a

⇨ Pour la question suivante, montrer le calendrier et inscrire la date. Si la date remonte à > 6 mois, l'inscrire puis passer à la question 11L.a.

11H. When was the last time you have used injection works which had been used by someone else to inject?   _____/_____/_____
                                                                                            Day   Month   Year

11I. How many times in the past six months have you used injection works previously used by someone else?

1 ☐ None   2 ☐ Once   3 ☐ < 5

4 ☐ 6-10   5 ☐ > 10   6 ☐ > 100

11J. How many times in the past three months have you used injection works previously used by someone else?

1 ☐ None   2 ☐ Once   3 ☐ < 5

4 ☐ 6-10   5 ☐ > 10   6 ☐ > 100

⇨ Si le participant répond 1 (aucune) à la question 11J, passer à la question 11L.a. Si le participant répond un des autres choix, répondre à la question 11K.

11K. From how many people have you used previously used injection works?   _____

Whose works were they?

1 ☐ Girlfriend/boyfriend/spouse

2 ☐ Other regular sex partner

3 ☐ Close friend

4 ☐ Friends/acquaintances

5 ☐ Family members

6 ☐ Drug buddies/ « cutter »

7 ☐ Business relations not in categories 1-5 (client, dealer, pimp, etc.)

8 ☐ Strangers

9 ☐ Found equipment

10 ☐ Uncertain

11 ☐ Other, specify : _____

Among all these people, whose works did you use the most?

⇨ Inscrire le chiffre à partir de la liste ci-dessus _____

317

⇨ Pour les questions 11L.a et 11M.a, si la date du dernier partage de seringues est avant les six derniers mois, passer à la question 11N.a). Si la date du dernier partage de seringues est dans les six derniers mois, il faut répondre à 11L.a et 11M.a.

11L.a) In the past six months, has one or more people with whom you shared a syringe been infected with HIV at the time?

      1 ☐ Yes   2 ☐ No   3 ☐ Don't know

11M.a) In the past six months, has one or more people with whom you shared a syringe been infected with HCV at the time?

      1 ☐ Yes   2 ☐ No   3 ☐ Don't know

      1 ☐ Yes   2 ☐ No

⇨ Pour les questions 11N.a et 11O.a, si la date du dernier partage de matériel d'injection est avant les six derniers mois, passer à la question 11R. Si la date du dernier partage de matériel d'injection est dans les six derniers mois, il faut répondre à 11N.a et 11O.a.

11N.a) In the past six months, has one or more people with whom you have shared injection works been infected with HIV at the time?

      1 ☐ Yes   2 ☐ No   3 ☐ Don't know

11O.a) In the past six months, has one or more people with whom you have shared injection works been infected with HCV at the time?

      1 ☐ Yes   2 ☐ No   3 ☐ Don't know

      1 ☐ Yes   2 ☐ No

11R.   In the past month, did you inject yourself with someone who was injecting at the same time?

      1 ☐ Yes   2 ☐ No   3 ☐ N/A (no injection)

318

SECTION 12 : SEXUAL BEHAVIOUR

12A. What is your sexual orientation or preference?

1 ☐ Heterosexual   4 ☐ Refuse to answer

2 ☐ Homosexual   5 ☐ Other (specify) _____

3 ☐ Bisexual

12B. How old were you when you began having complete sexual activities (vaginal, oral or anal)?

_____

12C. Have you ever engaged in prostitution activities?	1 ☐ Yes 2 ☐ No
If yes, when was the first time?	_____/_____/_____ day month year
If yes, have you stopped your prostitution activities?	1 ☐ Yes 2 ☐ No
If yes, when did you stop?	_____/_____/_____ day month year

12D. In the past six months, have you had any sexual intercourse?

1 ☐ Yes   2 ☐ No

⇨ Si Oui, Répondre à la question 12E.

⇨ Si Non, Passer à la section 13.

12E. In the past six months, how many different sex partners did you have?

a) Male   _____

b) Female   _____

12F. In the past three months, have you had vaginal, oral or anal sexual relations with women?

1 ☐ Yes   2 ☐ No   ⇨ Si Non, Passer à la question 12N

12G. In the past three months, how many female partners have you had and, among those, how many injected drugs?

⇨   Une partenaire <u>régulière</u> est une personne avec qui l'on a été <u>pendant plus de trois mois</u>. Cette relation ne doit pas être dans un contexte de prostitution, avec échange d'argent.

⇨   Une partenaire <u>occasionnelle</u> est une personne avec qui l'on a été <u>pendant moins de trois mois</u>. Cette relation ne doit pas être dans un contexte de prostitution, avec échange d'argent.

⇨   Lire les choix de réponse et mettre un nombre de **0 à...** dans chaque case.

	Regular partner	**How many injected**	
	Casual	**How many injected**	
	Client	**How many injected**	
	Of whom you were a client (prostitute)	**How many injected**	

319

12G.1 In the past month, have you had vaginal, oral, or anal relations with women?

1 ☐ Yes   2 ☐ No   ⇨ Si Non, passer à la question 12N

12H. In the past month, how often did you use a male or female condom with your regular/casual/client female sexual partners or a woman of whom you were a client?

⇨Remplir les 3 lignes pour les partenaires régulières, puis les 3 lignes pour les occasionnelles, etc.

Types of partners	Sexual relations	Frequency of condom use in the past month			
		8- No sexual relation	0-Never	1- Some of the time	2- Every time
Regular	Vaginal				
	Oral				
	Anal				
Casual	Vaginal				
	Oral				
	Anal				
Client	Vaginal				
	Oral				
	Anal				
Of whom you were a client (prostitute)	Vaginal				
	Oral				
	Anal				

12I. In the past month, have you had vaginal, oral or anal sexual relations with HIV positive women?

1 ☐ Yes   2 ☐ No   3 ☐ Don't know ⇨ Si Non ou Ne sait pas, passer à la question 12K

12J. How often did you use a condom?

1 ☐ Never
2 ☐ Some of the time
3 ☐ Every time

12K. In the past month, have you had vaginal, oral or anal sexual relations with HCV positive women?

1 ☐ Yes   2 ☐ No   3 ☐ Don't know ⇨ Si Non ou Ne sait pas, passer à la question 12M

12L. How often did you use a condom?

1 ☐ Never
2 ☐ Some of the time
3 ☐ Every time

12M. In the past month, when you had sexual relations with female partners, how often were you under the influence of any of the following drugs/psychoactive substances?

	0- Never	1- Some of the time	2- Every time
Cocaine, crack and freebase			
Heroin or other opiates			
Main drug in the past month, if other than cocaine, heroin, or other opiates (_____)			
Amphetamines and other psychostimulants (speed, crystal, meth, ice)			
Other drugs and psychoactive substances for non-medical purposes (including Ritalin)			

320

12N. In the past three months, have you had vaginal, oral or anal sexual relations with men?

    1 ☐ Yes   2 ☐ No   ⇨ Si Non, passer à la section suivante.

12O. In the past three months, how many male partners have you had, and, among those, how many injected drugs?

⇨   Un partenaire <u>régulier</u> est une personne avec qui l'on a été <u>pendant plus de trois mois</u>. Cette relation ne doit pas être dans un contexte de prostitution, avec échange d'argent.

⇨   Un partenaire <u>occasionnel</u> est une personne avec qui l'on a été <u>pendant moins de trois mois</u>. Cette relation ne doit pas être dans un contexte de prostitution, avec échange d'argent.

⇨   Lire les choix de réponse et mettre un nombre de **0 à...** dans chaque case.

	Regular partner	How many injected	
	Casual	How many injected	
	Client	How many injected	
	Of whom you were a client (prostitute)	How many injected	

12O.1 In the past month, have you had vaginal, oral, or anal relations with men?

    1 ☐ Yes   2 ☐ No   ⇨ Si Non, passer à la section suivante

12P. In the past month, how often did you use a male or female condom with your regular/casual/client male sexual partners or a man of whom you were a client?

⇨   Remplir les 3 lignes pour les partenaires réguliers, puis les 3 lignes pour les occasionnels, etc.

Types of partners	Sexual relations	Frequency of condom use in the past month			
		8- No sexual relations	0-Never	1-Some of the time	2- Every time
Regular	Vaginal				
	Oral				
	Anal				
Casual	Vaginal				
	Oral				
	Anal				
Client	Vaginal				
	Oral				
	Anal				
Of whom you were a client (prostitute)	Vaginal				
	Oral				
	Anal				

12Q. In the past month, have you had vaginal, oral or anal sexual relations with HIV-positive men?

1 ☐ Yes   2 ☐ No   3 ☐ Don't know   ⇨ Si Non ou Ne sait pas, passer à la question 12S.

12R. How often did you use a condom?
1 ☐ Never
2 ☐ Some of the time
3 ☐ Every time

12S. In the past month, have you had vaginal, oral or anal sexual relations with HCV-positive men?

1 ☐ Yes   2 ☐ No   3 ☐ Don't know   ⇨ Si Non ou Ne sait pas, passer à la question 12U.

12T. How often did you use a condom?
1 ☐ Never
2 ☐ Some of the time
3 ☐ Every time

12U. In the past month, when you had sexual relations with male partners, how often were you under the influence of any of the following drugs/psychoactive substances?

	0- Never	1- Some of the time	2- Every time
Cocaine, crack and freebase			
Heroin or other opiates			
Main drug in the past month, if other than cocaine, heroin, or other opiates (_____)			
Amphetamines and other psychostimulants (speed, crystal, meth, ice)			
Other drugs and psychoactive substances for non-medical purposes (including Ritalin)			

SECTION 13 : DETENTION

13B. Have you ever spent time in a detention center (excluding a juvenile detention center)?

1 ☐ Yes   2 ☐ No   3 ☐ Refuse to answer   ⇨ Si Non, passer à la section suivante

If yes, how much time did you spend there since 1978?   _____

days   months years

⇨ Les questions suivantes (13C, 13D et 13E) concernent les six derniers mois.

13C. Have you been in a detention center in the past six months (excluding a juvenile detention center)?

1 ☐ Yes   2 ☐ No   3 ☐ Refuse to answer

If yes, how much time in the past six months globally?   _____/_____

days   months

When, and in what kind of detention center?

	Transition Center	Local	Provincial	Federal
	1	2	3	4
Last month				
2 months ago				
3 months ago				
4 months ago				
5 months ago				
6 months ago				

13D. Have you taken drugs during your detention in the past six months?

1 ☐ Yes   2 ☐ No   ⇨ Si Non, passer à la question 13J.

13E. Did you inject drugs during your stay?

1 ☐ Yes   2 ☐ No   ⇨ Si Non, passer à la question 13J.

⇨ Les questions suivantes (13F à 13J) concernent les trois derniers mois.

If Yes :

13F. Have you injected in the past three months?

1 ☐ Yes   2 ☐ No   ⇨ Si Non, passer à la question 13J.

13G. How many times did you inject?

1 ☐ Once   2 ☐ 2-5   3 ☐ 6-10   4 ☐ 11-100   5 ☐ > 100

13H. Have you shared your syringes with other people?

1 ☐ Yes   2 ☐ No

13I. Have you shared injection works with other people?

1 ☐ Yes   2 ☐ No

13J. In the past three months, have you had any sexual intercourse with inmates?

1 ☐ Yes   2 ☐ No

323

SECTION 14 : DRUG ADDICTION AND MENTAL HEALTH TREATMENTS

This first series of questions have to do with <u>drug addiction treatments</u>.

14A. Have you ever been in contact with a drug or alcohol treatment agency?

1 ☐ Yes   2 ☐ No

**If yes, how old were you the first time you have been in contact
with any service for your consumption problem?**   _____

How long have you spent in treatment in your life?

_____

Weeks   Months   Years

14B. In the past six months, were you in any kind of treatment for a drug or alcohol problem?

1 ☐ Yes   2 ☐ No

What kind?

1 ☐ Non-medical detoxification

2 ☐ Medical detoxification, except for
methadone or suboxone induction (detox. unit)

4 ☐ Methadone

6 ☐ Suboxone

7 ☐ Self-help group (AA, NA and other)

8 ☐ Outpatient therapy

9 ☐ Inpatient therapy/Therapeutic community

10 ☐ Other _____

11 ☐ Other hospital services _____

12 ☐ Hospitalization in acute care unit

⇨ Si la personne répond Non à 14B, passer à 14D si la personne consomme des opiacés. Si elle ne consomme pas d'opiacés, passer à 14O.

14C. In the past three months, were you in any kind of treatment for a drug or alcohol problem?

1 ☐ Yes   2 ☐ No

What kind?

1 ☐ Non-medical detoxification

2 ☐ Medical detoxification, except for
methadone or suboxone induction (detox. unit)

4 ☐ Methadone

6 ☐ Suboxone

7 ☐ Self-help group (AA, NA and other)

8 ☐ Outpatient therapy

9 ☐ Inpatient therapy/Therapeutic community

10 ☐ Other _____

11 ☐ Other hospital services _____

12 ☐ Hospitalization in acute care unit

⇨ Si la personne consomme des opiacés, poser la question 14D. Si elle ne consomme pas d'opiacés, passer à 14O.

<u>FOR OPIATE USERS.</u>

14D. Are you in a methadone treatment now?   1 ☐ Yes   2 ☐ No

If No, would you like to be in a methadone treatment?

1 ☐ Yes   2 ☐ No   3 ☐ Not certain

⇨ Si la personne a répondu Non à la question 14D, passer à la question 14J.

324

POUR LES USAGERS ACTUELS DE MÉTHADONE PRESCRITE.

14E. How long have you been in your current methadone program?

_____/_____/_____
days   weeks   months

14E.a) What is your current dose of methadone?

1 ☐   Stable   2 ☐   Being increased   3 ☐   Being decreased

14E.b) Are you being weaned off methadone?

1 ☐ Yes   2 ☐ No

14F. What is your present dosage?   _____mg.

14G. How many days a week do you receive your methadone at the pharmacy?   _____

14J. Are you in a Suboxone treatment now?   1 ☐ Yes   2 ☐ No

If No, **would you like to be in a Suboxone treatment?**

1 ☐ Yes   2 ☐ No   3 ☐ Not certain

⇨ Si la personne a répondu Non à la question 14J, passer à la question 14O.

POUR LES USAGERS ACTUELS DE SUBOXONE PRESCRIT.

14K. How long have you been in your current Suboxone program?

_____/_____/_____
days   weeks   months

14K.a) What is your current dose of Suboxone?

1 ☐   Stable   2 ☐   Being increased   3 ☐   Being decreased

14K.b) Are you being weaned off Suboxone?

1 ☐ Yes   2 ☐ No

14L. What is you current dosage?   _____ mg.

The next series of questions have to do with __mental health.__

14O. In the past three months, have you had one or more overdoses?

1 ☐ Yes   2 ☐ No

If Yes, **how many times in total?**   _____

How many were:

Voluntary with the intent to die   _____

Voluntary without the intent to die   _____

Accidental   _____

When was the last time?   _____/_____/_____
                                                              day   month year

Was this overdose:

Voluntary with the intent to die   1 ☐ Yes   2 ☐ No

Voluntary without the intent to die   1 ☐ Yes   2 ☐ No

Accidental   1 ☐ Yes   2 ☐ No

During this last overdose, what signs or symptoms did you have?

⇨ Nommer toutes les possibilités et cocher celles qui s'appliquent.

Respiratory arrest or near-arrest   1 ☐ Yes   2 ☐ No

Loss of consciousness   1 ☐ Yes   2 ☐ No

Convulsions (with tremors)   1 ☐ Yes   2 ☐ No

Other?   1 ☐ Yes   2 ☐ No

Specify : _____

_____

During this last overdose, did you receive one or more of the following services?

Ambulance	1 ☐ Yes	2 ☐ No	3 ☐ Don't know
Emergency services	1 ☐ Yes	2 ☐ No	3 ☐ Don't know
Naloxone or Narcan by a health professional	1 ☐ Yes	2 ☐ No	3 ☐ Don't know
Naloxone or Narcan by a non-health professional (partner, friend or family member, first responder)	1 ☐ Yes	2 ☐ No	3 ☐ Don't know
Other (specify) _____	1 ☐ Yes	2 ☐ No	3 ☐ Don't know

326

During this last overdose on _____ (voir date ci-haut), **which drugs or medications for non-medical use, injected or not, had you taken?**

⇨ Montrer la carte. Cocher dans la liste toutes les drogues et médicaments pour usage non-médical consommés à cette occasion.

2. ☐ Heroin IV

3. ☐ Heroin smoked or snorted

4a ☐ Cocaine IV (powder)

4b ☐ Cocaine IV (from crack)

5a ☐ Cocaine smoked (powder)

5b ☐ Cocaine smoked (freebase, crack)

6. ☐ Cocaine snorted

7. ☐ Speedball (heroin and cocaine or other opiates in the same syringe)

8a ☐ Suboxone non-injected, for non-medical purposes

8b ☐ Suboxone IV, for non-medical purposes

9a ☐ Methadone non-injected, for non-medical purposes

9b ☐ Methadone IV, for non-medical purposes

10 ☐ Other opiates non-injected, for non-medical purposes _____

11 ☐ Other opiates IV, for non-medical purposes _____

12 ☐ Amphetamines and other psychostimulants non- injected, as tablet, puff, or other (speed, crystal, meth, ice)

13 ☐ Amphetamines and other psychostimulants IV (speed, crystal, meth, ice)

14 ☐ Barbiturates (barbs, goofball) non- injected, for non-medical purposes

15 ☐ Barbiturates IV (barbs, goofball) for non-medical purposes

16a ☐ Tranquilizers non-injected (downers, peanuts, benzos), for non-medical purposes

16b ☐ Tranquilizers IV (downers, peanuts, benzos) for non-medical purposes

17 ☐ Marijuana (for non-medical purposes), hashish, pot, weed

18a ☐ Psychedelic drugs non-injected (LSD, PCP, Mescaline, MDA, MDMA, Ecstasy, DMT, Mushrooms, Ketamine, GHB)

18b ☐ Psychedelic drugs IV (LSD, PCP, Mescaline, MDA, MDMA, Ecstasy, DMT, Mushrooms, Kétamine, GHB)

19 ☐ Other medication non-injected, for non-medical purposes (including Ritalin)

_____

20 ☐ Other medication IV, for non-medical purposes (including Ritalin)

_____

21a ☐ Other drugs non-injected _____

21b ☐ Other drugs IV _____

Had you consumed alcohol during this last overdose?

1 ☐ Yes   2 ☐ No

327

14N. Has a doctor ever diagnosed a mental disorder (ex. Schizophrenia, depression)?

1 ☐ Yes   2 ☐ No

⇨ **If Yes, which one?** _____

_____

14P. In the past three months, did you use the following services for mental health problems?

1. Hospital Emergency Department	1 ☐ Yes	2 ☐ No
2. In-patient hospital unit (hospitalization)	1 ☐ Yes	2 ☐ No
3. Ambulatory hospital clinic	1 ☐ Yes	2 ☐ No
4. LCSC	1 ☐ Yes	2 ☐ No
5. Private clinic or office	1 ☐ Yes	2 ☐ No
6. Community organization with housing or housing assistance	1 ☐ Yes	2 ☐ No
7. Community organization without housing or housing assistance	1 ☐ Yes	2 ☐ No
8. Other (specify): _____	1 ☐ Yes	2 ☐ No

14S. In the past three months, have you consulted with any of the following professionals for mental health problems:

General practitioner?	1 ☐ Yes	2 ☐ No
Psychiatrist?	1 ☐ Yes	2 ☐ No
Psychologist?	1 ☐ Yes	2 ☐ No
Social worker?	1 ☐ Yes	2 ☐ No
Street/outreach worker?	1 ☐ Yes	2 ☐ No
Nurse?	1 ☐ Yes	2 ☐ No
Other?	1 ☐ Yes	2 ☐ No

Specify : _____

14W. If you used services or consulted professionals for mental health problems, do you think these services or professionals have met your needs?

1 ☐ Yes, completely   2 ☐ Yes, partially   3 ☐ No

⇨ Pour la question suivante, il faut cocher toutes les raisons données par le participant

14W.a If you did not use any services, what is (are) the reason(s)?

1. ☐   I did not need any
2. ☐   I needed them but preferred to find solutions myself
3. ☐   I needed them but did not know where to find help or to whom to turn
4. ☐   I needed them but did not have the financial means to get help
5. ☐   I needed them but I was afraid or embarrassed to ask for help
6. ☐   I asked for help but was not offered any
7. ☐   I asked for help but what I was offered did not suit me

⇨Pour la question suivante, il faut utiliser la liste ci-dessus pour indiquer le choix correspondant à la raison principale

If you did not use any services, what is the primary reason? _____

14T. In the past three months, have you taken any medications for your mental health, except for pain (for example for anxiety, depression, insomnia, psychosis, disorders of attention and concentration)?

1 ☐ Yes   2 ☐ No   3 ☐ Don't know

If yes, **what are these medications?** _____

_____

For all medications taken for mental health :

14U. Was the medication prescribed by a doctor?

1 ☐ Yes   2 ☐ No   3 ☐ Sometimes Yes/Sometimes No

14V. Did you take it as prescribed by the doctor, that is following the dose and frequency recommended?

1 ☐ Always
2 ☐ Most of the time
3 ☐ Some of the time
4 ☐ Never

14X. In the past three months, have you taken any medications to alleviate pain?

1 ☐ Yes   2 ☐ No   3 ☐ Don't know

If yes, **what are these medications?** _____

_____

Was the medication prescribed by a doctor?

1 ☐ Yes   2 ☐ No   3 ☐ Sometimes Yes/Sometimes No

Did you take it as prescribed by the doctor, that is following the dose and frequency recommended?

1 ☐ Always
2 ☐ Most of the time
3 ☐ Some of the time
4 ☐ Never

14XX. In the past three months, have you taken cannabis per a doctor's prescription?

▪ 1 ☐ Yes   2 ☐ No

If yes, for which sickness or ailment have you received this prescription? _____

_____

When you took cannabis prescribed by a doctor, have you taken it according to the recommended dose and frequency?

1 ☐ Always
2 ☐ Most of the time
3 ☐ Some of the time
4 ☐ Never

329

The following questions relate to suicide

14.Y   How often, since the beginning of your life, have you seriously thought of killing yourself?
- 0 ☐ Never   1 ☐ Rarely   2 ☐ Occasionally   3 ☐ Often   4 ☐ Very often

14.Z   Have you already attempted to commit suicide?

1 ☐ Yes   2 ☐ No

If Yes, how many times?   _____

14Z01   In the past three months, how often have you seriously thought of killing yourself?
- 0 ☐ Never   1 ☐ Rarely   2 ☐ Occasionally   3 ☐ Often   4 ☐ Very often

14Z02   In the past three months, have you attempted suicide?

1 ☐ Yes   2 ☐ No

If Yes, how many times?   _____

14Z03   Did you use the following services at the time of your last suicide attempt?

1. Hospital emergency department	1 ☐ Yes	2 ☐ No
2. In-patient hospital unit (hospitalization)	1 ☐ Yes	2 ☐ No
3. Ambulatory hospital clinic	1 ☐ Yes	2 ☐ No
4. LCSC	1 ☐ Yes	2 ☐ No
5. Private clinic or office	1 ☐ Yes	2 ☐ No
6. Community organization with housing or housing assistance	1 ☐ Yes	2 ☐ No
7. Community organization without housing or housing assistance	1 ☐ Yes	2 ☐ No
8. Other (specify): _____	1 ☐ Yes	2 ☐ No

14Z04   Did you consult one or more of the following professionals after your last suicide attempt?

General practitioner?	1 ☐ Yes	2 ☐ No
Psychiatrist?	1 ☐ Yes	2 ☐ No
Psychologist	1 ☐ Yes	2 ☐ No
Social worker?	1 ☐ Yes	2 ☐ No
Street/outreach worker?	1 ☐ Yes	2 ☐ No
Nurse?	1 ☐ Yes	2 ☐ No
Other? **Specify :** _____	1 ☐ Yes	2 ☐ No

14Z05   Which way(s)/mean(s) did you use during your last attempt?

1	☐	Cut yourself with a sharp object
2	☐	Take a voluntary overdose of drugs and/or medications
3	☐	Take a voluntary overdose by mixing alcohol with drugs and/or medications
4	☐	Burn yourself
5	☐	Strangle or hang yourself
6	☐	Jump from a high place
7	☐	Shoot yourself with a firearm
8	☐	Swallow a poison or toxic substance
9	☐	Asphyxiate/choke yourself
10	☐	Drown yourself
11	☐	Stab yourself
12	☐	Other (specify) : _____

330

14Z06 Which drug(s) have you used in 24 hours preceding your last suicide attempt?

1. ☐ Alcohol
2. ☐ Heroin IV
3. ☐ Heroin smoked or snorted
4a ☐ Cocaine IV (powder)
4b ☐ Cocaine IV (from crack)
5a ☐ Cocaine smoked (powder)
5b ☐ Cocaine smoked (freebase, crack)
6. ☐ Cocaine snorted
7. ☐ Speedball (heroin and cocaine or other opiates in the same syringe)
8a ☐ Suboxone non-injected, for non-medical purposes
8b ☐ Suboxone IV, for non-medical purposes
9a ☐ Methadone non-injected, for non-medical purposes
9b ☐ Methadone IV, for non-medical purposes
10 ☐ Other opiates non-injected, for non-medical purposes _____
11 ☐ Other opiates IV, for non-medical purposes _____
12 ☐ Amphetamines and other psychostimulants non- injected, as tablet, puff, or other (speed, crystal, meth, ice)
13 ☐ Amphetamines and other psychostimulants IV (speed, crystal, meth, ice)
14 ☐ Barbiturates (barbs, goofball) non- injected, for non-medical purposes
15 ☐ Barbiturates IV (barbs, goofball) for non-medical purposes
16a ☐ Tranquilizers non-injected (downers, peanuts, benzos), for non-medical purposes
16b ☐ Tranquilizers IV (downers, peanuts, benzos) for non-medical purposes
17 ☐ Marijuana (for non-medical purposes), hashish, pot, weed
18a ☐ Psychedelic drugs non-injected (LSD, PCP, Mescaline, MDA, MDMA, Ecstasy, DMT, Mushrooms, Ketamine, GHB)
18b ☐ Psychedelic drugs IV (LSD, PCP, Mescaline, MDA, MDMA, Ecstasy, DMT, Mushrooms, Kétamine, GHB)
19 ☐ Other medication non-injected, for non-medical purposes (including Ritalin) _____
20 ☐ Other medication IV, for non-medical purposes (including Ritalin) _____
21a ☐ Other drugs non-injected _____
21b ☐ Other drugs IV _____

14Z07 Did your last suicide attempt occur during an episode of excessive use (binge)?

1 ☐ Yes   2 ☐ No

331

⇨ Si cette dernière tentative de suicide correspond à l'overdose volontaire avec intention de mourir décrite à la question 14O, vous n'avez pas à répondre à la question 14.Z08.

14Z08 Which drug(s) or medication(s) have you used at the time of this last suicide attempt?

1. ☐ Alcohol
2. ☐ Heroin IV
3. ☐ Heroin smoked or snorted
4a ☐ Cocaine IV (powder)
4b ☐ Cocaine IV (from crack)
5a ☐ Cocaine smoked (powder)
5b ☐ Cocaine smoked (freebase, crack)
6. ☐ Cocaine snorted
7. ☐ Speedball (heroin and cocaine or other opiates in the same syringe)
8a ☐ Suboxone non-injected, for non-medical purposes
8b ☐ Suboxone IV, for non-medical purposes
9a ☐ Methadone non-injected, for non-medical purposes
9b ☐ Methadone IV, for non-medical purposes
10 ☐ Other opiates non-injected, for non-medical purposes _____
11 ☐ Other opiates IV, for non-medical purposes _____
12 ☐ Amphetamines and other psychostimulants non- injected, as tablet, puff, or other (speed, crystal, meth, ice)
13 ☐ Amphetamines and other psychostimulants IV (speed, crystal, meth, ice)
14 ☐ Barbiturates (barbs, goofball) non- injected, for non-medical purposes
15 ☐ Barbiturates IV (barbs, goofball) for non-medical purposes
16a ☐ Tranquilizers non-injected (downers, peanuts, benzos), for non-medical purposes
16b ☐ Tranquilizers IV (downers, peanuts, benzos) for non-medical purposes
17 ☐ Marijuana (for non-medical purposes), hashish, pot, weed
18a ☐ Psychedelic drugs non-injected (LSD, PCP, Mescaline, MDA, MDMA, Ecstasy, DMT, Mushrooms, Ketamine, GHB)
18b ☐ Psychedelic drugs IV (LSD, PCP, Mescaline, MDA, MDMA, Ecstasy, DMT, Mushrooms, Kétamine, GHB)
19 ☐ Other medication non-injected, for non-medical purposes (including Ritalin) _____
20 ☐ Other medication IV, for non-medical purposes (including Ritalin) _____
21a ☐ Other drugs non-injected _____
21b ☐ Other drugs IV _____

332

SECTION 15 : GLOBAL HEALTH

15A. In general, how is your health?

1 ☐ Excellent   2 ☐ Very good   3 ☐ Good   4 ☐ Fair   5 ☐ Poor

15B. In the past six months, have you been sick?   1 ☐ Yes   2 ☐ No

Did you consult with anyone?   1 ☐ Yes   2 ☐ No

If yes, who was that?

1 ☐ Social worker   4 ☐ Needle exchange program

2 ☐ Street nurse   5 ☐ Doctor

3 ☐ Outreach/street worker   6 ☐ Other _____

15C. In the past six months, did you see a doctor?   1 ☐ Yes   2 ☐ No

⇨ Si la personne répond Oui à 15C, il faut cocher tous les choix de médecins pour lesquels la personne répond Oui pour la période de six mois et, pour ceux qui sont cochés, il faut répondre à la question pour les trois derniers mois.

⇨ Si la personne répond Non à 15C, passer à 15D.

If yes, **which?**

1 ☐ Your family doctor, or a drug addiction doctor   **Was it in the past three months?**   ☐
who is your family doctor

2 ☐ A CLSC doctor or in a clinic that is not   **Was it in the past three months?**   ☐
your family doctor

3 ☐ A drug addiction doctor that is not your   **Was it in the past three months?**   ☐
family doctor

4 ☐ An AIDS doctor,   **Was it in the past three months?**   ☐
(L'Actuel Clinic, Quartier Latin)

5 ☐ A specialist (other than psychiatrist)   **Was it in the past three months?**   ☐

6 ☐ An emergency doctor   **Was it in the past three months?**   ☐

7 ☐ A psychiatrist   **Was it in the past three months?**   ☐

How many times have you seen your family doctor?

In the past six months   _____

In the past three months   _____

How many times have you seen the other doctors?

In the past six months   _____

In the past three months   _____

15D. In the past three months, have you had to go to a hospital emergency room?

1 ☐ Yes   2 ☐ No

If Yes :

15D.a) How many times have you had to go to the emergency room?

1 ☐ 1

2 ☐ 2 - 5

3 ☐ 6 - 10

4 ☐ > 10

333

15K. Throughout our live, most of us have pain from time to time (headache, toothache). Except for these kinds of pain, are you currently experiencing chronic pain, that is to say <u>that has been present for 3 months or more</u> (e.g., persistent back pain, arthritis, etc)

⇨ La douleur n'a pas besoin d'être présente 24 h sur 24 h, car certains types de douleur chronique sont intermittents. Le critère est que la douleur doit être présente depuis au moins 3 mois.

☐₁ Yes   ⇨ Répondre au questionnaire sur la douleur en annexe avant d'aller à 15F.

☐₀ No   ⇨ Passer directement à la question 15F

15F. Have you ever had one or more of the following viral hepatitis?

⇨ Si la personne répond Non ou Ne sait pas pour toutes les hépatites mentionnées, passer à la question 15G.

⇨ Pour chacune des hépatites pour laquelle la réponse est Oui, il faut poser la question concernant la jaunisse puis vérifier si cela s'est produit avant les six derniers mois et, si c'est le cas, indiquer en quelle année. Si cela s'est produit dans les six derniers mois, il faut vérifier si c'était dans les trois derniers mois.

Types of viral hepatitis	If yes, have you had jaundice?	If yes, when was it?		
		Before the past six months	In the past six months	In the past three months
Hepatitis A	1 ☐ Yes 2 ☐ No 3 ☐ Don't know	1 ☐ Yes 2 ☐ No 3 ☐ Don't know	☐ What year? _____	☐	☐
Hepatitis B	1 ☐ Yes 2 ☐ No 3 ☐ Don't know	1 ☐ Yes 2 ☐ No 3 ☐ Don't know	☐ What year? _____	☐	☐
Hepatitis C	1 ☐ Yes 2 ☐ No 3 ☐ Don't know	1 ☐ Yes 2 ☐ No 3 ☐ Don't know	☐ What year? _____	☐	☐

15G. In the past six months, were you ever in contact with someone else's blood wether on a lesion or a mucosis?   1 ☐ Yes   2 ☐ No

      If yes, was it in the past three months?   1 ☐ Yes   2 ☐ No

15H. Have you ever been vaccinated for:

1 ☐ **Hepatitis A**   1 ☐ Yes   2 ☐ No   3 ☐ Don't know
   If Yes : Vaccination completed ☐   Vaccination in process ☐   Vaccination not completed ☐

2 ☐ **Hepatitis B**   1 ☐ Yes   2 ☐ No   3 ☐ Don't know
   If Yes : Vaccination completed ☐   Vaccination in process ☐   Vaccination not completed ☐

3 ☐ **Twinrix (Hepatitis A and B)**   1 ☐ Yes   2 ☐ No   3 ☐ Don't know
   If Yes : Vaccination completed ☐   Vaccination in process ☐   Vaccination not completed ☐

4 ☐ **Pneumovac**   1 ☐ Yes   2 ☐ No   3 ☐ Don't know
   If Yes : Vaccination completed ☐   Vaccination in process ☐   Vaccination not completed ☐

5 ☐ **Flu vaccine** :_____   1 ☐ Yes   2 ☐ No   3 ☐ Don't know
   If Yes, when was the last time? _____

6 ☐ **Others** :_____   1 ☐ Yes   2 ☐ No   3 ☐ Don't know
   If Yes : Vaccination completed ☐   Vaccination in process ☐   Vaccination not completed ☐

334

SECTION 16 : HIV AND HCV STATUS

The next series of questions has to do with the tests and treatments for HIV and HCV infections.

16A. Have you ever been tested for HIV with a blood test?

1 ☐ Yes   2 ☐ No   3 ☐ Don't know   ⇨ Si Non ou Ne sait pas, passer à la question 16D

16B. When was your most recent HIV blood test?

1 ☐ Last month
2 ☐ More than a month ago, but less than 3 months ago
3 ☐ More than 3 months ago, but less than 6 months ago
4 ☐ More than 6 months ago, but less than 12 months ago
5 ☐ More than 12 months ago
6 ☐ Don't know

16C. What was the result of that last test?

1 ☐ Positive   ⇨ Si coché, demander :

16C.a) When was your first HIV positive test result?

_____ _____
Month   Year

2 ☐ Negative   **16C.b) Have you ever been in treatment for HIV/AIDS?**
3 ☐ Undetermined
4 ☐ Waiting for results   1 ☐ Yes   2 ☐ No
5 ☐ Did not pick up results   *If Yes :*
6 ☐ Refuse to answer   **Date of the first treatment:** _____ _____
Month   Year

Are you currently in treatment?

1 ☐ Yes   2 ☐ No

If Yes :

What percentage of the time do you take your medications as prescribed?

1 ☐ 0-50%   2 ☐ 51-80%   3 ☐ 81-90%   4 ☐ >90%

16C.c) Did you have a test to measure the viral load, that is, to find out if the HIV virus is active?

1 ☐ Yes   2 ☐ No
⇨ Si Non, passer à la question 16D.

16C.d) What was the result of the last viral load test?

1 ☐ < 50 copies of RNA HIV/ml
2 ☐ ≥ 50 copies of RNA HIV/ml
3 ☐ Don't know

16C.e) When was the HIV viral load test done?

1 ☐ Last month
2 ☐ More than a month ago, but less than 3 months ago
3 ☐ More than 3 months ago, but less than 6 months ago
4 ☐ More than 6 months ago, but less than 12 months ago
5 ☐ More than 12 months ago
6 ☐ Don't know

335

16D. In the past six months, have you received a post-exposure treatment (PPE) for HIV?

1 ☐ Yes   2 ☐ No

If yes, was it in the past three months?

1 ☐ Yes   2 ☐ No

Has the treatment been completed?

1 ☐ Yes   2 ☐ No   3 ☐ Still in treatment

We will now discuss PRE-exposure treatment against HIV. This treatment is different from POST-exposure treatment. PRE-exposure treatment consists of taking medications BEFORE being exposed to the virus. These medications, used continuously or intermittently, must be prescribed by a doctor and require medical follow-up. The treatment is recognized to be effective in PREVENTING infection, but not at 100%. These medications do not prevent other sexually transmitted infections such as gonorrhea or syphilis; they are also not effective in preventing hepatitis C. This treatment is called anti-HIV PrEP. It is this term – PrEP – that I shall use for the next questions.

16DD.1 Prior to today, had you heard of PrEP against HIV?

1 ☐ Yes   2 ☐ No

***If yes,* have you already taken it?**

1 ☐ Yes   2 ☐ No

If you have already taken it,

a) when have you started to take it?

<u>   </u> <u>   </u> <u>   </u>
Day   Month   Year

b) was it prescribed by a doctor?

1 ☐ Yes   2 ☐ No

c) was it the case, rather, that you took the medications of a friend or partner?

1 ☐ Yes   2 ☐ No

d) are you currently taking PrEP?

1 ☐ Yes   2 ☐ No

336

16DD.2 To which extent do you agree with the following statements?

1= Strongly agree   2= Somewhat agree   3= Somewhat disagree   4= Strongly disagree

	Strongly agree	Somewhat agree	Somewhat disagree	Strongly disagree
An IDU user should take PrEP if he/she shares injection materials with a person he/she knows to be infected with HIV				
An IDU user should take PrEP if he/she shares injection materials regardless of the HIV status of the persons with whom he/she shares				
An IDU user should take PrEP if he/she has unprotected sexual relations with a person whom he/she knows to be infected with HIV				
An IDU user should take PrEP if he/she has unprotected sexual relations regardless of the HIV status of his/her partners				
An IDU user should never take PrEP				
An IDU user should take PrEP as long as he/she is injecting drugs				
An IDU user who takes PrEP risks neglecting his/her preventive/safe behaviors, i.e./that is i. sharing injection materials more often				
An IDU user who takes PrEP risks neglecting his/her preventive/safe behaviors, i.e./that is ii. having more frequent unprotected sexual relations				

⇨ Lire le texte suivant à la personne en entrevue avant de lui poser les questions suivantes.

As I told you, PrEP does not prevent 100% of HIV infections but it reduces the risk significantly. Moreover, PrEP is not effective against other sexually transmitted infections, nor is it effective in preventing infection due to hepatitis C virus.

16DD.3

a) **Do you think an IDU user taking PrEP should still use a condom during sexual intercourse? (read the choices and check only one answer)**

    1. Yes, certainly   ☐

    2. Yes, probably   ☐

    3. No, probably not   ☐

    4. No, certainly not   ☐

337

b) Do you think an IDU person taking PrEP should nevertheless use clean injection material and never share the material? (read the choices and check only one answer)

1. Yes, certainly ☐

2. Yes, probably ☐

3. No, probably not ☐

4. No, certainly not ☐

16DD.4 All things considered, would you say that PrEP against HIV is a good thing? (read the choices and check only one answer)

1. Not at all a good thing ☐

2. Rather not a good thing ☐

3. Rather a good thing ☐

4. A very good thing ☐

16DD.5 Based on what you understand, would you be willing to take PrEP? (read the choices and check only one answer)

1. Yes, certainly ☐

2. Yes, probably ☐

3. No, probably not ☐

4. No, certainly not ☐

5. Not applicable ☐

16E. Have you ever been tested for Hepatitis C virus (HCV) with a blood test?

1 ☐ Yes   2 ☐ No   3 ☐ Don't know

⇨ Si Non ou Ne sait pas, passer à la section suivante

16F. When did you have your most recent HCV blood test?

1 ☐ Last month
2 ☐ More than a month ago, but less than 3 months ago
3 ☐ More than 3 months ago, but less than 6 months ago
4 ☐ More than 6 months ago, but less than 12 months ago
5 ☐ More than 12 months ago
6 ☐ Don't know

16G. What was the result of that last test?

1 ☐ Positive

⇨ Si coché, demander :

16G.a) Did you have a test to measure the viral load, that is, to find out if the HCV virus is still present and active?

1 ☐ Yes   2 ☐ No

⇨ Si Non, passer à la section suivante

2 ☐ Negative
3 ☐ Undetermined
4 ☐ Waiting for results
5 ☐ Did not pick up results

338

6 ☐ Refuse to answer

16G.b) What was the result of the viral load test?
　　1 ☐ < 2 millions copies of RNA HCV/ml
　　2 ☐ > 2 millions copies of RNA HCV/ml
　　3 ☐ Positive for RNA
　　4 ☐ Negative for RNA
　　5 ☐ Don't know

16G.c) When was the HCV viral load test done?
　　1 ☐ Last month
　　2 ☐ More than a month ago, but less than 3 months ago
　　3 ☐ More than 3 months ago, but less than 6 months ago
　　4 ☐ More than 6 months ago, but less than 12 months ago
　　5 ☐ More than 12 months ago
　　6 ☐ Don't know

16H. Have you ever been in treatment for Hepatitis C?
　　1 ☐ Yes　　　　　　　2 ☐ No　　　　⇨　　Si Non, passer à la section suivante

16H.a) If Yes, how many treatments have you initiated or continued?
　　1 ☐　　　　2 ☐　　　　3 ☐　　　　>3 ☐

16H.a1) For each initiated or continued treatment, please tell us:

1er　　**In which year did the treatment take place?**　＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿
　　　Was interferon one of the medications?　　1 ☐ Yes　　　2 ☐ No
　　　At which clinic or hospital were you treated?　＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿
　　　＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

2e　　**In which year did the treatment take place?**　＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿
　　　Was interferon one of the medications?　　1 ☐ Yes　　　2 ☐ No
　　　At which clinic or hospital were you treated?　＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿
　　　＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

3e　　**In which year did the treatment take place?**　＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿
　　　Was interferon one of the medications?　　1 ☐ Yes　　　2 ☐ No
　　　At which clinic or hospital were you treated?　＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿
　　　＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

⇨ Les questions suivantes concernent le dernier traitement initié ou suivi.

16H.c) When did the last treatment start?　＿＿＿＿＿＿ ＿＿＿＿＿＿ ＿＿＿＿＿＿
　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　Day　　　Month　　　Year

16H.f) What was the result?
　　1 ☐ Cured
　　2 ☐ Still infected
　　3 ☐ Still in treatment
　　4 ☐ Abandoned

339

5 ☐ Don't know

340

⇨ If participant reports being hepatitis C negative or has not been tested

16I. Would you be willing to enrol in a research project evaluating the effectiveness of a hepatitis C vaccine? This vaccine would consist in taking a few pills, with or without a few injections, that could prevent you from being infected with hepatitis C?

1. Yes, certainly ☐
2. Yes, probably ☐
3. No, probably not ☐
4. No, certainly not ☐
5. Don't know ☐
6. Refused ☐

⇨ Lire le texte suivant à la personne en entrevue avant de lui poser les questions suivantes.

Let's say the vaccine is efficient and offered to the community.

The vaccine against HCV infection may not prevent 100% of HCV infections. Moreover, that vaccine won't be effective against other sexually transmitted infections, nor is it effective in preventing infection due to HIV.

16J. Do you think an IDU person receiving the vaccine should nevertheless use clean injection material and never share the material? (read the choices and check only one answer)

1. Yes, certainly ☐
2. Yes, probably ☐
3. No, probably not ☐
4. No, certainly not ☐

16K. All things considered, would you say that receiving a vaccine against HCV is a good thing? (read the choices and check only one answer)

1. Not at all a good thing ☐
2. Rather not a good thing ☐
3. Rather a good thing ☐
4. A very good thing ☐

16L. Based on what you understand, if the vaccine was found to be efficient, would you be willing to receive a vaccine against HCV? (read the choices and check only one answer)

1. Yes, certainly ☐
2. Yes, probably ☐
3. No, probably not ☐
4. No, certainly not ☐

341

SECTION 17 : JOURNAL

THESE ARE SOME DETAILED QUESTIONS ABOUT YOUR DRUG USE OF THE LAST SEVEN DAYS THAT PRECEDE YOUR LAST DAY OF DRUG USE IN THE PAST MONTH.

17A. When was the last day you used drugs in the past month?

_____ / _____ / _____
Day   Month   Year

1 Alcohol	10 Other opiates non-injected, for non-medical purposes
2 Heroin IV	11 Other opiates IV, for non-medical purposes
3 Heroin smoked or snorted	12 Amphetamines and other psychostimulants non- injected, as tablet, puff, or other (speed, crystal, meth, ice)
4a Cocaine IV (powder)	13 Amphetamines and other psychostimulants IV (speed, crystal, meth, ice)
4b Cocaine IV (from crack)	14 Barbiturates (barbs, goofball) non- injected, for non-medical purposes
5a Cocaine smoked (powder)	15 Barbiturates IV (barbs, goofball) for non-medical purposes
5b Cocaine smoked (freebase, crack)	16a Tranquilizers non-injected (downers, peanuts, benzos), for non-medical purposes
6 Cocaine snorted	16b Tranquilizers IV (downers, peanuts, benzos), for non-medical purposes
7 Speedball	17 Marijuana (for non-medical purposes), hashish, pot, weed
8a Suboxone non-injected, for non-medical purposes	18a Psychedelic drugs non-injected LSD, PCP, Mescaline, MDA, MDMA, Ecstasy, DMT, Mushrooms, Ketamine, GHB
8b Suboxone IV, for non-medical purposes	18b Psychedelic drugs IV (LSD, PCP, Mescaline, MDA, MDMA, Ecstasy, DMT, Mushrooms, Kétamine, GHB)
9a Methadone non-injected, for non-medical purposes	19 Other medication non-injected, for non-medical purposes (including Ritalin)
9b Methadone IV, for non-medical purposes	20 Other medication IV, for non-medical purposes (including Ritalin)
	21a Other drugs non-injected
	21b Other drugs IV

	1 day before	2 days before	3 days before	4 days before	5 days before	6 days before	7days before
Date (day)							
Drugs used							
Number of injections							

342

INFORMATIONS SUR L'ENTREVUE

Date de l'entrevue : _____/_____/_____
                           JR   MS   AN

Heure de l'entrevue : _____

Durée de l'entrevue : _____ min. _____

Lieu de l'entrevue : _____

Intervieweur : _____

1 ☐ MARYSE   7 ☐ MARIE-LYNE   3 ☐ MARIE-EVE   8 ☐ ELYSE   5 ☐ ÉLISABETH   6 ☐ AUTRE: _____

Commentaires du participant :

_____

_____

_____

_____

_____

_____

Commentaires de l'intervieweur quant aux conditions de l'entrevue (incompréhension, impatience, agressivité, etc.) :

_____

_____

_____

_____

_____

_____

Appréciation par l'intervieweur de la véracité des réponses données par le participant :

1 ☐ Réponses très plausibles   2 ☐ Réponses moyennement plausibles   3 ☐ Réponses peu plausibles

Signature de l'intervieweur _____

343

Annexe 4. Questionnaire douleur

PAIN QUESTIONNAIRE

Subject code:

Paste here

Interviewer's name: _____

Date of interview: _____

1. Throughout our live, most of us have pain from time to time (headache, toothache). Except for these kinds of pain, are you currently experiencing chronic pain, that is to say <u>that has been present for 3 months or more</u> (e.g., persistent back pain, arthritis, etc)

(Pain does not need to be present 24 hours a day because some types of chronic pain are intermittent. The criterion is that the pain must have been present for at least 3 months.)
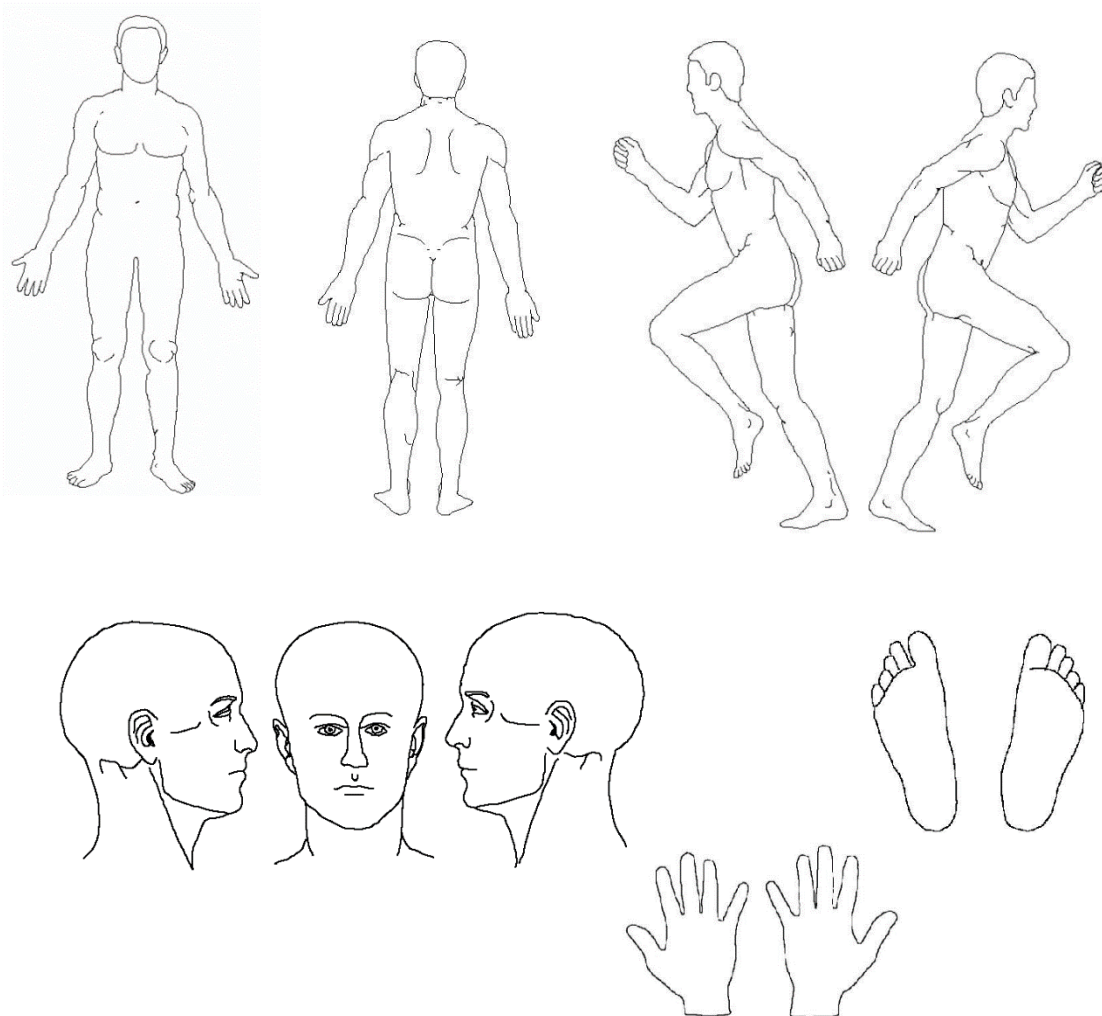
☐$_1$ Yes

☐$_0$ No

If your answer is « no », it will not be necessary to answer the following questions.

Thank you for your participation!

2. On the diagrams below, shade in the location(s) where you feel pain.

3. Thereafter, indicate with an arrow the painful location that interferes the most with your daily living (ONE LOCATION ONLY).

Please answer <u>the following questions</u> taking into account only <u>the painful location that interferes the most</u> with your daily living.

4. How old were you when you first experienced this pain? _____

5. How long have you been experiencing this pain?

☐₁ Less than 1 year

☐₂ Between 1 year and less than 5 years

☐₃ Between 5 years and less than 10 years

☐₄ 10 years or more

6. Please, point out the circumstances at the origin of your pain

(Check the box or the boxes that best fit your situation)

☐₁   Work accident

☐₂   Motor vehicle accident

☐₃   Accident at home

☐₄   Sport accident

☐₅   Accident in a public place

☐₆   During or after a cancer

☐₇   During or after a disease (other than cancer) *Specify*: _____

☐₈   After a surgery. *Specify*: _____

☐₉   Repetitive movement/trauma

☐₁₀   Following complications of injection(s)

☐₁₁   Aggression or fight

☐₁₂   Burn or frostbite

☐₁₃   No specific event

☐₁₄   Other circumstance or event. *Specify*: _____

7. In the past month, have you experienced this pain continuously?

☐₁ Yes

☐₀ No   <u>If no</u>, how many days? ____

---

8. Have you received a medical diagnosis for this pain?

☐₁ Yes   <u>If yes</u>, what is this diagnosis? _____

☐₀ No

9. During the past 3 months, have you visited a physician for your problem of chronic pain?

☐₁ Yes

☐₀ No

9.1. If yes, during this visit have you asked the physician to prescribe to you a drug to relieve your problem of chronic pain?

☐₁ Yes

☐₀ No

9.2. If yes, did the physician agree to prescribe to you a drug to relieve your problem of chronic pain?

☐₁ Yes

☐₀ No

10. During the past 3 months, have you taken drugs which were prescribed to you specifically to relieve your problem of chronic pain?

☐₁ Yes

☐₀ No → go to the question 13

<u>Among these drugs which were prescribed for you to relieve your problem of chronic pain,</u>

10.1. Have you taken non-opioid drugs? *(SHOW THE LIST AND IF YES ASK WHICH NON-OPIOID DRUGS)*

☐₁ Yes → which non-opioid drugs?

1…………………………………………

2…………………………………………

3…………………………………………

☐₀ No

10.2. Have you taken opioid drugs? *(SHOW THE LIST AND IF YES ASK WHICH OPIOID DRUGS)*

☐₁ Yes → which opioid drugs?

1……………………………………………

2……………………………………………

3……………………………………

☐₀ No

11. During the past 3 months, have you taken your own prescribed drugs specifically to relieve your problem of chronic pain but in higher dose or more frequently than prescribed?

☐₁ Yes

☐₀ No

12. Have you taken your own prescribed drugs specifically to relieve your problem of chronic pain but by a different route of administration than prescribed (for example by injection instead by mouth)?

☐₁ Yes

☐₀ No

13. During the past 3 months, have you taken drugs which were prescribed to you for another reason than pain (for example opioid dependence) but you have taken them to relieve your problem of chronic pain?

☐₁ Yes → which drugs?

1……………………………………………

2……………………………………………

3……………………………………………

☐₀ No

14. To relieve your problem of chronic pain, have you taken drugs which were not prescribed to you (for example drugs provided by someone else, stolen, bought in black market or obtained in pharmacy with a forged prescription)?

14.1. Have you taken opioid drugs? *(SHOW THE LIST)*

☐₁ Yes

☐₀ No

14.2. Have you taken non-opioid drugs? *(SHOW THE LIST)*

☐₁ Yes

☐₀ No

15. Have you consumed alcohol, cannabis or other illicit drugs like heroin or others to relieve your problem of chronic pain?

☐₁ Yes

☐₀ No

Please answer the following questions taking into account only the painful location that interferes the most with your daily living.

Please circle on the following scale the number that best describes:

If you have not experienced any pain in the past month, please circle "0" on the scales

16. Your pain RIGHT NOW

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
No pain												Worst possible pain

17. Your pain on the AVERAGE OR AT ITS USUAL LEVEL in the past month

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
No pain												Worst possible pain

Version March 8, 2017

18. Your pain at its WORST <u>in the past month</u>

0   1   2   3   4   5   6   7   8   9   10

No pain   Worst possible pain

Please circle on the following scale (taking into account only <u>the painful location that interferes the most</u> with your daily living) the number that describes how, <u>during the past month</u>, pain has interfered with your:

If you have not experienced any pain in the past month, please circle "0" on the scales

19. General activity

0   1   2   3   4   5   6   7   8   9   10
Does not   Interferes
interfere   completely

20. Mood

0   1   2   3   4   5   6   7   8   9   10
Does not   Interferes
interfere   completely

21. Walking ability

0   1   2   3   4   5   6   7   8   9   10
Does not   Interferes
interfere   completely

22. Normal work (includes both work outside the home and housework)

0   1   2   3   4   5   6   7   8   9   10
Does not   Interferes
interfere   completely

23. Relations with other people

0   1   2   3   4   5   6   7   8   9   10
Does not   Interferes
interfere   completely

24. Sleep

        0   1   2   3   4   5   6   7   8   9   10
Does not   Interferes
interfere   completely

25. Enjoyment of life

        0   1   2   3   4   5   6   7   8   9   10
Does not   Interferes
interfere   completely

26. Self-care

        0   1   2   3   4   5   6   7   8   9   10
Does not   Interferes
interfere   completely

27. Recreational activities

        0   1   2   3   4   5   6   7   8   9   10
Does not   Interferes
interfere   completely

28. Social activities

        0   1   2   3   4   5   6   7   8   9   10
Does not   Interferes
interfere   completely

29. Do you have problem(s) of chronic pain other than the one described before (pain lasting for 3 months or more)?

☐₁ Yes   <u>If yes</u>, list them? _____

☐₀ No

Thank you very much for having completed this questionnaire!

List of opioid drugs		
Nonproprietary Name	**Brand name (examples)**	**Street name**
Buprenorphine	BuTrans^{MD}	Bupe, bute
Buprenorphine-naloxone	Suboxone^{MD}	Subby, bupe, sobos
Butorphanol	Stadol^{MD}	
Codeine	Tylenol^{MD} 2,3,4 (codeine and acetaminophen), Empracet^{MD}, Emtec^{MD}, Codeine Contin^{MD}	Cody, captain cody, T1, T2, T3, T4
Fentanyl	Abstral^{MD}, Duragesic^{MD}, Onsolis^{MD}	Patch, sticky, sticker
Hydrocodone	Tussionex^{MD}, Vicoprofen^{MD}, Hycodan^{MD}	Hydro, vike
Hydromorphone	Dilaudid^{MD}, Hydromorph Contin^{MD}, Junista^{MD}	Juice, dillies, dust
Meperidine	Demerol^{MD}	Demmies
Methadone	Methadose^{MD}, Metadol^{MD}	Meth, drink, done
Morphine	Doloral^{MD}, Statex^{MD}, M.O.S.^{MD}, M-Eslon^{MD}, MS Contin^{MD}, Kadian^{MD}	M, morph, red rockets
Oxycodone	OxyNEO^{MD}, Percocet^{MD}, Oxycocet^{MD}, Percodan^{MD}, Supeudol^{MD}, Oxycontin^{MD}	Oxy, hillbilly heroin, percs
Pentazocine	Talwin^{MD}	T
Tapentadol	Nucynta^{MD}	-
Tramadol	Ultram^{MD}, Tramacet^{MD}, Tridural^{MD}, Durela^{MD}, Ralivia^{MD}, Zytram XL^{MD}	Chill pills, ultras

List of non-opioid drugs		
Therapeutic class	**Nonproprietary Name**	**Brand name (examples)**
Analgesics	Acetaminophen	Tylenol^{MD}
Antiepileptics	Gabapentin	Neurontin^{MD}
	Pregabalin	Lyrica^{MD}
Antidepressants	Amitriptyline	Élavil^{MD}, Levate^{MD}
	Desipramine	-
	Duloxetine	Cymbalta^{MD}
	Imipramine	-
	Mirtazapine	Remeron^{MD}
	Nortriptyline	Aventyl^{MD}
	Venlafaxine	Effexor^{MD}
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)	Celecoxib	Celebrex^{MD}
	Diclofenac	Arthrotec^{MD},Voltaren^{MD}
	Ibuprofen	Advil^{MD}, Motrin^{MD}, Robax Platinum^{MD}
	Indometacin	-
	Ketoprofen	-
	Meloxicam	Mobicox^{MD}
	Naproxen	Aleve^{MD}, Anaprox^{MD}, Naprelan^{MD}, Naproxyn^{MD}, Vimovo^{MD}
Benzodiazepines	Alprazolam	Xanax^{MD}
	Diazepam	Diastat^{MD}, Valium^{MD}
	Temazepam	Restoril^{MD}
	Clonazepam	Rivotril^{MD} (rivo)
	Zopiclone	Imovane^{MD}, Rhovane^{MD}
Medical marijuana/cannabinoids	Nabilone	Cesamet^{MD}
Muscle relaxants	Methocarbamol	Robaxacet^{MD}, Robaxin^{MD}