

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

**DÉTERMINANTS DE LA RÉTENTION EN TRAITEMENT PAR AGONISTES
OPIOÏDES CHEZ LES PERSONNES FAISANT USAGE DE DROGUES PAR
INJECTION À MONTRÉAL, CANADA**

Par
Dragos Vlad

Département de médecine sociale et préventive
École de santé publique de l'Université de Montréal

Mémoire présenté à
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise en sciences (M.Sc.)
en épidémiologie

janvier 2023

© Dragos Vlad, 2023
Université de Montréal

Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique

Ce mémoire intitulé

**Déterminants de la rétention en traitement par agonistes opioïdes
chez les personnes faisant usage de drogues par injection
à Montréal, Canada**

Présenté par
Dragos Vlad

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Marie-Hélène Mayrand
Présidente-rapporteuse

Julie Bruneau
Directrice de recherche

Kate Zinszer
Membre du jury

RÉSUMÉ

Contexte: La crise des surdoses d'opioïdes qui sévit actuellement est un problème majeur de santé publique. Les personnes faisant usage de drogues par injection (PUDI) avec un trouble d'usage d'opioïdes (TUO) sont particulièrement vulnérables aux méfaits des opioïdes. Le traitement par agonistes opioïdes (TAO) est une intervention clé pour contrer l'épidémie de surdoses. L'engagement à long terme en traitement est un facteur important dans l'atteinte d'issues favorables. Nous avons examiné les facteurs individuels, contextuels et programmatiques qui sous-tendent la rétention en TAO dans une population de PUDI à Montréal, Canada.

Méthodes: Nous avons mené une étude transversale basée sur les données provenant du questionnaire initial d'une cohorte longitudinale de PUDI à Montréal (HEPCO). Les participants recrutés avaient ≥ 18 ans et s'étaient injectés des drogues dans les derniers 6 mois. L'éligibilité au TAO était définie par l'utilisation d'opioïdes dans les 6 derniers mois et/ou l'engagement récent ou actuel en TAO. La rétention en TAO a été définie par la mesure auto-rapportée du temps passé en traitement au moment de l'entrevue, catégorisée en 4 groupes (non-engagé en TAO, <1 an, 1-3 ans, ≥ 3 ans). Des analyses par régression logistique multinomiale ont été menées pour identifier les facteurs associés à la rétention en traitement.

Résultats: Parmi les 805 participants recrutés entre mars 2011 et janvier 2020, 546 (68%) étaient éligibles au TAO (78% hommes, âge moyen 37 ans), desquels 255 (47%) étaient engagés en TAO. Parmi ceux-ci, 29% l'étaient depuis <1 an, 21% entre 1-3 ans et 50% ≥ 3 ans. Dans les analyses multivariées, être une femme, l'âge, la stabilité de logement et l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) étaient positivement associés avec une plus longue durée d'engagement en TAO (comparé aux non-engagés), alors que des associations négatives étaient observées pour la consommation régulière d'opioïdes, de cocaïne et de cannabis. Parmi les participants engagés en TAO, ceux recevant davantage de doses non-supervisées et ceux non soumis à des dépistages urinaires réguliers étaient davantage retenus en traitement. Une dose de méthadone ≥ 60 mg/jour était associée à une cote 3 fois plus élevée d'être engagé en traitement pour ≥ 1 an (vs <1 an), mais cette association n'était pas statistiquement significative pour la rétention ≥ 3 ans.

Conclusion: La moitié des participants éligibles au TAO étaient engagés en traitement. Parmi les PUDI en TAO, une grande proportion était engagée en traitement pour ≥ 3 ans. En plus des facteurs

sociodémographiques, nous avons identifié des facteurs programmatiques associés à une plus longue durée d'engagement en traitement. Des approches plus flexibles dans les programmes de TAO pourraient contribuer à une plus longue rétention en traitement. En raison du devis transversal employé, la causalité inverse ne peut être exclue; des analyses longitudinales sont nécessaires.

Mots clés: personnes faisant usage de drogues par injection (PUDI), traitement par agoniste opioïde, rétention en traitement

ABSTRACT

Background: The ongoing opioid overdose crisis is a major public health issue. People who inject drugs (PWID) with opioid use disorder (OUD) are the most vulnerable to opioid-related harms. Opioid agonist therapy (OAT) is a safe and efficient treatment for OUD and is a key intervention to curb the epidemic. Longer-term engagement in OAT has been associated with better health and social outcomes. Retention in treatment is paramount. We sought to identify individual, contextual and treatment factors associated with retention in OAT in Montréal, Canada.

Methods: We conducted a cross-sectional analysis of baseline data collected within a longitudinal cohort study of PWID in Montreal (HEPCO). Eligible participants were aged ≥ 18 years and had injected drugs in the previous 6 months. We restricted the analysis to those eligible for OAT, inferred from self-reported illicit opioid use or OAT receipt in the past-six months. The outcome variable, retention in OAT, was defined as self-reported time spent in treatment at baseline, categorized as not on OAT, < 1 year, 1-3 years, ≥ 3 years. Multinomial logistic regression analyses were conducted to identify factors associated with retention.

Results: Of 805 cohort participants enrolled between March 2011 and January 2020, 546 (68%) were considered eligible for OAT (mean age: 37; 78% male) and included in analyses. Of those, 255 (47%) were currently enrolled in OAT (29% in treatment for < 1 year, 21% for 1-3 years and 50% for ≥ 3 years). In multivariable analyses, female gender, older age, stable housing, and chronic hepatitis C infection were positively associated with longer stay in OAT (compared to not on OAT), whereas negative associations were noted for regular opioid, cocaine and cannabis use. Among PWID enrolled in OAT, those receiving take-home doses and those who did not have regular urine drug screening were more likely to have a longer stay in treatment. Methadone dose ≥ 60 mg/day was associated with over 3-fold odds of retention ≥ 1 year (vs < 1 year), but the association was not statistically significant for ≥ 3 years retention.

Conclusion: Half of participants likely to be eligible for OAT were enrolled in treatment. Among active PWID receiving OAT, high prevalence of long-term engagement in treatment was observed. In addition to sociodemographic factors, we identified treatment-related factors associated with greater treatment duration, suggesting the need for flexible implementation approaches in OAT

programmes. Due to our cross-sectional design, however, reverse causation cannot be excluded; findings should be confirmed in longitudinal samples

Key words: people who inject drugs (PWID), opioid agonist therapy, retention in treatment

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	iii
ABSTRACT	v
LISTE DES TABLEAUX	ix
LISTE DES FIGURES	xi
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	xii
REMERCIEMENTS	xiii
INTRODUCTION	1
1. RECENSION DE LA LITTÉRATURE	2
1.1. Le trouble d’usage d’opioïdes	3
1.1.1. Définition du trouble d’usage d’opioïdes	3
1.1.2. Épidémiologie du trouble d’usage d’opioïdes	5
1.1.3. Fardeau du trouble d’usage d’opioïdes	6
1.2. L’injection de drogues	7
1.2.1. Épidémiologie de la consommation de drogues par injection	7
1.2.2. Fardeau de l’utilisation de drogues par injection	8
1.2.3. L’injection de drogues et le risque de surdose	10
1.3. Traitement par agonistes opioïdes	11
1.3.1. Méthadone.....	12
1.3.2. Buprénorphine/naloxone.....	13
1.3.3. Modalités de prescription dans le contexte québécois	15
1.4. Rétention en traitement	18
1.4.1. Définition de la rétention en traitement	18
1.4.2. Bénéfices de la rétention en traitement	19
1.4.3. Facteurs associés à la rétention en traitement	20
1.4.4. Changement de paradigme dans la définition de la rétention en TAO	26
2. OBJECTIFS	29
3. MÉTHODES	30

3.1. Devis de l'étude	30
3.2. Cohorte HEPCO	30
3.2.1. Recrutement des participants	31
3.2.2. Collecte de données	32
3.2.3. Questionnaire	32
3.2.4. Population à l'étude	33
3.3. Mesures	35
3.3.1. Variable dépendante.....	35
3.3.2. Variables indépendantes	36
3.3.3. Données manquantes	40
3.3. Analyses statistiques	40
3.3.2. Description de l'échantillon à l'étude (objectif spécifique 1).....	40
3.3.3. Analyses principales (objectifs spécifiques 2 et 3).....	40
3.4. Analyses de sensibilité.....	43
3.5. Considérations éthiques.....	43
4. RÉSULTATS.....	45
5. DISCUSSION	65
CONCLUSION	97
RÉFÉRENCES.....	102
ANNEXES	133

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques des participants éligibles au TAO en fonction de leur engagement en traitement au nouveau questionnaire initial de la cohorte HEPCO entre le 10 mars 2011 et le 29 janvier 2020 (n = 546)

Tableau 2: Caractéristiques des participants éligibles au TAO en fonction de la durée d'engagement en traitement au nouveau questionnaire initial de la cohorte entre le 10 mars 2011 et le 29 janvier 2020 (n = 546)

Tableau 3: Régression logistique multinomiale univariée des facteurs individuels et contextuels en fonction de la durée d'engagement en TAO, catégorisée comme moins d'un an, 1 à 3 ans et ≥ 3 ans, versus non-engagés en TAO (ref.)

Tableau 4 : Régression logistique multinomiale multivariée des facteurs individuels et contextuels en fonction de la durée d'engagement en TAO, catégorisée comme moins d'un an, 1 à 3 ans et ≥ 3 ans, versus non-engagés en TAO (ref.)

Tableau 5 : Caractéristiques des participants éligibles au TAO en fonction de la molécule reçue (méthadone vs buprénorphine/naloxone) (n = 255)

Tableau 6 : Caractéristiques des participants engagés dans un programme de méthadone en fonction de la durée d'engagement à l'entrée dans la cohorte HEPCO entre le 10 mars 2011 et le 29 janvier 2020 (n = 239)

Tableau 7 : Modèles de régression multinomiale multivariés ajustés pour estimer l'effet des caractéristiques du programme sur la durée d'engagement en traitement de méthadone, catégorisée comme 1 à 3 ans et ≥ 3 ans versus < 1 an (référence)

Tableau 8 : Modèle de régression linéaire multivarié ajusté pour estimer l'effet des facteurs individuels, contextuels et programmatiques sur la durée d'engagement en traitement de méthadone

Tableau 9 : Analyse de sensibilité estimant l'effet des caractéristiques du programme sur la durée d'engagement en traitement de méthadone, catégorisée comme 1 à 3 ans et ≥ 3 ans versus < 1 an (référence), avec différents seuils de dose de méthadone (≥ 80 mg/jour, ≥ 100 mg/jour et ≥ 120 mg/jour)

ANNEXES

Tableau A1 : Résumé des facteurs associés à la rétention et à la discontinuation du traitement par agonistes opioïdes dans la littérature

Tableau A2 : Caractéristiques des participants recrutés dans la cohorte HEPCO ayant complété le nouveau questionnaire initial entre le 10 mars 2011 et le 29 janvier 2020 (n = 805)

Tableau A3: Régression logistique multinomiale multivariée des facteurs individuels et contextuels en fonction de la durée d'engagement en TAO, catégorisée comme moins d'un an, 1 à 3 ans et ≥ 3 ans, versus non-engagés en TAO (ref.)

Tableau A4 : Modèle de régression multinomiale multivarié ajusté pour estimer l'effet des caractéristiques du programme sur la durée d'engagement en traitement de méthadone, catégorisée comme 1 à 3 ans et ≥ 3 ans versus < 1 an (référence)

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Fréquence des suivis dans la cohorte St-Luc puis HEPCO, de 1992 à ce jour

Figure 2 : Population à l'étude, selon les objectifs spécifiques

Figure 3 : Graphe dirigé acyclique (DAG) pour le contrôle de la confusion dans la relation entre les caractéristiques du programme et la rétention en TAO

ANNEXES

Figure A1 : Vérification de la normalité des résidus du modèle retenu à l'aide de la fonction qqplot

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AIC	Akaike Information Criterion
ARN-VHC	Acide ribonucléique du virus de l'hépatite C
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
HEPCO	Hepatitis Cohort
IC95%	Intervalle de confiance 95%
ICRAS	Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances
OMS	Organisation mondiale de la santé
PUDI	Personnes faisant usage de drogues par injection
Q1	1 ^{er} quartile
Q3	3 ^e quartile
RC	Rapport de cotes
RC _{ajusté}	Rapport de cotes ajusté
RDI	Ratio des densités d'incidence
RR	Risque relatif
SMD	différence moyenne standardisée
TAO	Traitement par agonistes opioïdes
TUO	Trouble d'usage d'opioïdes
TUS	Trouble lié à l'utilisation de substances
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VHC	Virus de l'hépatite C

REMERCIEMENTS

En premier lieu, j'aimerais remercier ma directrice de recherche, Dre Julie Bruneau, d'avoir cru en moi dans les moments où je ne pouvais plus le faire. Merci pour votre patience, vos encouragements indéfectibles et votre capacité à toujours voir le positif. Vous avez été et serez toujours pour moi un modèle de clinicien et de personne.

Je remercie également Stine Hoj de m'avoir accueilli au laboratoire avec ouverture et bienveillance. Merci pour ta disponibilité, même lorsque les contraintes de temps étaient serrées. J'aimerais offrir un merci tout spécial à Nanor Minoyan et Geng Zang pour leur guidance statistique et leur sollicitude à mon égard.

Merci à Dre Marie-Pierre Sylvestre. Vous avez été une lumière sur mon chemin et, au-delà de m'avoir appris des outils précieux en statistique, vous m'avez inspiré à questionner, à critiquer et à faire preuve de rigueur dans plus d'un aspect de ma vie.

J'aimerais transmettre ma gratitude au Programme clinicien érudit de l'Université de Montréal et sa directrice, Dre Isabel Rodrigues, pour leur accompagnement tout au long de cette aventure. À toutes mes équipes cliniques, merci pour votre soutien constant et pour les accommodements que vous m'avez accordés pour compléter ce mémoire.

À Stéphanie, Audrey, Andrea, Anthony, mes amis et mes parents, je veux vous remercier du plus profond de mon cœur. Vous avez été mes piliers dans cette aventure ! Votre support inconditionnel, vos conseils et votre amour ont été pour moi des balises dans mon incursion dans le monde de la recherche.

Enfin, un immense merci aux participants de la cohorte HEPCO et aux employés qui y œuvrent avec dévouement, sans qui ce projet n'aurait pas été possible.

INTRODUCTION

Depuis le début des années 2000, l'Amérique du Nord connaît une crise de santé publique sans précédent reliée à un nombre grandissant de décès par surdose d'opioïdes¹. Aux États-Unis, entre 1999 et 2020, le *Centers for Disease Control* a rapporté plus de 932 000 décès par surdose de drogues², dont plus de 75% sont liés aux opioïdes³. Au Canada, 32 632 décès apparemment liés à la consommation d'opioïdes ont été dénombrés entre janvier 2016 et juin 2022⁴.

À l'échelle mondiale, les États-Unis et le Canada sont les plus grands prescripteurs et consommateurs de médicaments opioïdes^{5,6}. Vers la fin des années 1990 et au début des années 2000, une promotion agressive des compagnies pharmaceutiques accompagnée d'une absence de régulation ont mené à une surprescription substantielle de médicaments opioïdes qui s'est traduite par une augmentation de la morbidité et de la mortalité dans les années subséquentes^{7,8}. L'apparition du fentanyl, un opioïde synthétique très puissant, et de ses analogues sur le marché des drogues illicites dans les dernières années a fortement contribué à l'épidémie de surdoses qui sévit à l'heure actuelle. En Colombie-Britannique, des analyses toxicologiques ont détecté la présence de fentanyl dans 86% des décès par surdose en 2021, alors qu'il était retrouvé dans seulement 5% des cas en 2012⁹. Ainsi, en Amérique du Nord, dans les deux dernières décennies, les taux élevés de prescription de médicaments opioïdes^{1,7,10}, leur utilisation à des fins non-médicales^{11,12} et l'émergence de puissants opioïdes synthétiques sur le marché des drogues illégales¹³ sont considérés être des éléments clés à l'origine de cette épidémie de surdoses.

L'injection de drogues, qui se caractérise par un début d'action beaucoup plus rapide et des effets plus immédiats et plus puissants que d'autres modes de consommation, met les personnes qui utilisent des drogues particulièrement à risque de surdose; le taux de mortalité des personnes qui font usage de drogues par injection (PUDI) étant estimé 15 fois supérieur à celui de la population générale¹⁴. Les PUDI aux prises avec un trouble d'usage d'opioïdes (TUO) sont à haut risque d'exposition intentionnelle ou accidentelle au fentanyl et à ses analogues¹⁵ et, depuis 2010, contribuent lourdement au fardeau de décès en raison des années de vie perdues¹⁶. Le TUO non-traité demeure un des vecteurs majeurs de l'épidémie de surdose d'opioïdes actuelle¹⁷.

Le traitement par agonistes opioïdes (TAO) tels que la méthadone et la buprénorphine/naloxone constitue le traitement de choix du TUO. Les études démontrent que le TAO est associé à une diminution de la morbidité, de la mortalité, ainsi que des méfaits liés à

l'usage d'opioïdes^{18,19}, ce qui en fait une intervention essentielle pour contrer la crise des surdoses qui sévit actuellement. Alors que le traitement avec un de ces deux agonistes opioïdes entraîne une diminution substantielle du risque de surdose¹⁹⁻²², un effet qui se maintient même dans le contexte où des opioïdes synthétiques très puissants dominent le marché des drogues illicites²³, l'interruption du TAO double le risque de décès des personnes avec un TUO²³. La rétention en traitement est donc cruciale pour conserver cet effet protecteur²³⁻²⁵. Toutefois, malgré les bénéfices démontrés du TAO au niveau individuel et populationnel, la rétention est généralement basse : moins de la moitié demeurent en traitement au-delà de six mois^{26,27}.

À Montréal, les déterminants favorisant la rétention en TAO demeurent inexplorés. Le présent mémoire vise à examiner les facteurs individuels, contextuels et programmatiques associés à la rétention en TAO dans une population de personnes faisant usage de drogues par injection. Pour ce faire, nous avons mené une analyse secondaire qui a mis à profit les données colligées dans le cadre d'une étude de cohorte montréalaise de PUDI bien établie – la cohorte HEPCO – qui vise à mieux comprendre les enjeux individuels, contextuels et psychosociaux de la transmission du virus de l'hépatite C (VHC) et du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les PUDI. Le Chapitre 1 du présent mémoire offre une recension de la littérature existante sur l'épidémiologie de l'injection de drogues et plus particulièrement des opioïdes ainsi qu'une revue des TAO, leurs bénéfices et les facteurs de rétention en traitement identifiés dans la littérature. La recension de la littérature présentée dans ce Chapitre a été menée entre le printemps 2020 et l'été 2021. Depuis, la littérature en ce qui a trait à la rétention en traitement par agonistes opioïdes a pris de l'expansion, particulièrement dans le contexte de la pandémie de COVID-19 qui a permis de repenser les modèles de soins pour les personnes faisant usage de drogues. Nous résumerons ces nouveaux développements dans une section à part du présent mémoire (voir **section 5.8 du Chapitre 5 : Discussion**). Une mise-à-jour de la revue de la littérature a été effectuée en 2023. Le reste du présent mémoire suit une division classique. Les Chapitres 2 et 3 détaillent les objectifs de notre projet et la méthodologie utilisée pour y répondre. Les résultats de notre étude sont décrits au Chapitre 4 et discutés en plus ample détail dans le Chapitre 5.

1. RECENSION DE LA LITTÉRATURE

La crise des opioïdes a très bien été documentée en Amérique du Nord, et particulièrement aux États-Unis, où elle a débuté dans les années 1990 dans un effort bien intentionné pour mieux

adresser la douleur post-chirurgicale et dans les soins palliatifs⁷. Cela a toutefois mené à une augmentation importante de la prescription d'opioïdes pour le traitement de la douleur, incluant la douleur chronique non-cancéreuse, malgré l'absence de données probantes pour en soutenir l'efficacité^{1,28}. Entre 1999 et 2011, aux États-Unis, la prescription d'opioïdes a quadruplé et, parallèlement, l'utilisation d'opioïdes de prescription au Canada a doublé durant la même période^{1,29}. Cette augmentation alarmante est en grande partie attribuable à une promotion agressive des opioïdes, décrits fallacieusement comme étant sécuritaires, hautement efficaces dans la douleur chronique et ayant un faible potentiel addictif par les compagnies pharmaceutiques^{1,30}. Les décès se sont ensuivis, en trois vagues. La première, débutant dans les années 1990, reflétait l'augmentation des prescriptions d'opioïdes et leur disponibilité accrue et touchait principalement un groupe d'adultes de 50 à 64 ans¹. La seconde vague a débuté autour des années 2010 et se caractérisait par une hausse des décès liés à l'usage d'héroïne²⁸. En effet, une régulation plus stricte de la prescription d'opioïdes, ainsi que les nouvelles formulations d'opioïdes qui les rendaient impropres au mésusage, a mené les personnes dépendantes de ces médicaments à se tourner vers l'héroïne^{28,31}. Les jeunes dans les centres urbains et les populations racialisées étaient principalement touchées par cette seconde vague, exacerbée par le stigma et l'absence de soins et de services de réduction des méfaits en filigrane²⁸. Une troisième vague de décès par surdose se déroule actuellement avec l'émergence dans la dernière décennie d'opioïdes synthétiques tels que le fentanyl et ses analogues qui sont 50 à 400 fois plus puissants que l'héroïne¹³.

1.1. Le trouble d'usage d'opioïdes

1.1.1. Définition du trouble d'usage d'opioïdes

Tous les consommateurs d'opioïdes ne développeront pas nécessairement un trouble d'usage³², c'est-à-dire une consommation problématique d'opioïdes ayant des impacts sur leur fonctionnement ou leur santé. Une étude américaine colligeant 15 années de données d'enquêtes populationnelles (2002 à 2016) estime à 30 % (intervalle de confiance 95% [IC95%] 23 – 38) le risque de développer un trouble d'usage d'héroïne à l'intérieur de la première année de consommation³³. Des estimés du *National Epidemiologic Survey of Alcohol and Related Conditions* (2012-2013) abondent dans le même sens : 25% des répondants ayant fait usage

d'héroïne au moins une fois dans leur vie ont développé un trouble d'usage³⁴. Il a été démontré que le risque de chronicisation de l'usage d'opioïdes et le risque de TUO subséquent augmente chez les patients qui en font un usage continu qui dépasse 90 jours²⁸. En 2008, une revue systématique de 24 études dénombrant 2 507 participants avec une douleur chronique non-cancéreuse traitée avec des analgésiques opioïdes a estimé à 3.27% le risque de développer un TUO à la suite d'une exposition moyenne de 26 mois³⁵. Une revue systématique plus récente suggère que ce chiffre varie entre 3% et 26% après un usage prolongé (plus d'un an) d'opioïdes prescrits pour un problème de douleur chronique non-cancéreuse³⁶. Chez les adolescents de 12 à 21 ans, le risque de développer une TUO à l'intérieur de la première année de consommation d'opioïdes de prescription atteint un pic de 7.4% à l'âge de 14-15 ans³⁷. Des facteurs génétiques, individuels, sociaux et environnementaux sont considérés interagir dans le développement de la dépendance aux opioïdes^{18,38,39}.

Pour définir la consommation pathologique de drogues, l'Association américaine de psychiatrie, dans la plus récente édition de son *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5), propose de fusionner les critères de l'« abus » et de la « dépendance » des éditions antérieures sous un diagnostic unique : le trouble lié à l'utilisation d'une substance psychoactive (TUS)⁴⁰. À l'instar de tous les TUS, le TUO s'inscrit dans un continuum de sévérité basé sur le nombre de critères rencontrés. Au nombre de onze, ces critères incluent des critères de perte de contrôle sur la consommation (1 à 4), des critères d'altération du fonctionnement social (5 à 7), des critères de consommation à risque (8 et 9) et des critères pharmacologiques de tolérance et de sevrage (10 et 11). Des spécificateurs peuvent s'appliquer pour définir, le cas échéant, la rémission précoce (au moins trois mois sans critères applicables hormis l'envie de consommer) ou prolongée (au moins douze mois sans critères applicables hormis l'envie de consommer). Dans la nouvelle édition du DSM, les spécificateurs « en thérapie de maintien » et « en environnement protégé » offrent davantage d'information pour détailler le diagnostic.

Dans la foulée du retrait des termes « abus » et « dépendance » du DSM-5, un intérêt grandissant a été porté envers une définition plus humaine, déstigmatisante et médicalement définie du trouble d'usage d'opioïdes. Les avancées scientifiques dans la domaine de la neurobiologie des addictions ont permis une meilleure compréhension de cette maladie⁴¹⁻⁴³. En effet, de plus en plus de gènes sont identifiés comme des facteurs prédisposant à une transmission familiale des troubles d'usage de substances et les effets des drogues sur le cerveau ainsi que la

nature des circuits neuronaux impliqués dans le développement de comportements pathologiques liés à l'usage d'opioïdes peuvent maintenant être mesurés et imagés à l'aide de l'imagerie fonctionnelle⁴⁴. Le TUO est donc maintenant globalement considéré comme une maladie biopsychosociale complexe et chronique, dans laquelle des facteurs génétiques et neurodéveloppementaux, des comorbidités de santé mentale, de même que les normes sociales, l'exposition aux drogues et la disponibilité du marché illicite agissent de concert pour influencer la propension pour l'usage d'opioïdes, ainsi que progression et le développement d'un TUO et, ultimement, des méfaits qui y sont associés⁴⁴. La nature chronique du TUO signifie que la trajectoire de la maladie est caractérisée par des périodes de maintien et de rechutes qui s'échelonnent sur des années, voire même des décennies^{44,45}. L'atteinte d'une rémission soutenue est possible et des traitements basés sur les données probantes existent^{43,45}. Conséquemment, des modèles de soins ouverts sont préconisés⁴⁵.

1.1.2. Épidémiologie du trouble d'usage d'opioïdes

À l'échelle mondiale, en 2017, 40.5 millions (IC95% 34.3 – 47.9) de personnes étaient aux prises avec un trouble d'usage d'opioïdes, selon une estimation de l'étude *Global Burden of Diseases* (GBD), dont le plus récent rapport publié dans *The Lancet* en 2018 collige des données de 195 pays sur plus de 350 indicateurs de maladies et de facteurs de risque¹⁸. Cette estimation représente une augmentation alarmante de 13.7 millions de nouveaux cas globalement en 2017¹⁶.

Aux États-Unis, les données les plus récentes de la *National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions* nous renseignent sur la prévalence du trouble d'usage d'opioïdes. Entre 2001-2002 et 2012-2013, la prévalence à vie du trouble d'usage d'héroïne a augmenté considérablement dans toutes les strates d'âge, passant de 0.2 à 0.7%. Cette augmentation est plus importante chez les hommes avec un niveau de scolarité plus faible³⁴. Il est estimé qu'en 2018, environ 526 000 Américains de 12 ans et plus remplissaient les critères diagnostiques du trouble d'usage d'héroïne (basé sur la définition de la dépendance à l'héroïne dans le DSM-IV, utilisée au moment de la collecte de données)⁴⁶. En ce qui concerne le trouble d'usage d'opioïdes de prescription, une augmentation dramatique de 125% a été documentée entre 2001-2002 et 2012-2013. La prévalence à vie du trouble d'usage non-médical d'opioïdes de prescription a grimpé de 1.4 à 2.9%, reflétant l'augmentation des prescriptions d'opioïdes depuis la fin des années 1990, la

disponibilité accrue de ces médicaments et leur promotion par les compagnies pharmaceutiques. La prévalence du trouble d'usage d'opioïdes de prescription est plus importante chez les individus de 18 à 64 ans, chez les Blancs et les Autochtones, ainsi que chez ceux avec un plus faible statut socio-économique⁴⁷. Au Canada, il est estimé qu'entre 500 000 et 1.25 millions de personnes font un usage non-médical d'opioïdes de prescription, parmi lesquelles entre 125 000 et 200 000 rempliraient les critères d'un trouble d'usage¹¹. Les données de l'Enquête canadienne sur l'alcool et les drogues, dans son plus récent rapport de 2019, rapportait que 14% des Canadiens âgés de 15 ans et plus ont déclaré avoir fait usage d'analgésiques opioïdes au cours de la dernière année, en hausse par rapport à 2017 (12 %), et que 1% avaient déclaré en avoir fait un usage problématique dans la dernière année⁴⁸. Cette prévalence semble être en augmentation chez les femmes⁴⁸.

1.1.3. Fardeau du trouble d'usage d'opioïdes

Dans les dernières années, le fardeau mondial de l'usage de drogues illicites attribuable au TUO continue de s'alourdir. Entre 1990 et 2016, le nombre de personnes aux prises avec un TUO a grimpé de 18.2 millions à 26.8 millions, une augmentation de 47%⁴⁹. En 2017, ce nombre a atteint 40.5 millions, une augmentation additionnelle de 51% par rapport à 2016¹⁸.

Les années de vie corrigées de l'incapacité (de l'anglais *disability-adjusted life year* ou DALY) constituent l'indicateur utilisé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour évaluer le fardeau global de plusieurs maladies et facteurs de risque. Cet indicateur représente le « nombre d'année de vie en santé perdues à cause de la mortalité prématurée ou en raison de temps passé dans un état de santé fonctionnelle qui n'est pas optimal »⁵⁰ attribuable à une maladie ou à un facteur de risque particulier. Il combine le nombre d'années de vie perdues et celles vécues avec de l'incapacité pour présenter un portrait global de l'état de santé de la population.

En 2016, le TUO était le plus important contributeur au fardeau mondial de l'usage de drogues illicites, contribuant à près de la moitié¹⁶ des années de vie corrigées de l'incapacité perdues. Cela était attribuable à un grand nombre de vie perdues (mortalité prématurée), à un niveau d'incapacité élevé et à la grande prévalence du TUO dans le monde¹⁶. En 2010, 55% des décès liés à l'usage de substances illicites étaient attribuables au TUO¹⁶ ; cette proportion risque d'être plus importante lors de la prochaine itération du rapport *Global Burden of Diseases*.

En Amérique du Nord, l'arrivée sur le marché des drogues illicites du fentanyl et d'autres opioïdes synthétiques très puissants a contribué à alourdir le fardeau lié au TUO²³. Une étude menée au Canada utilisant les mêmes indicateurs a noté, entre 1990 et 2014, une augmentation de 142% dans le nombre d'années de vie perdues et de 63% dans le nombre d'années de vie corrigées de l'incapacité, reflétant l'épidémie de méfaits associés aux opioïdes qui se trame depuis deux décennies⁵¹. À l'instar des résultats obtenus à l'échelle mondiale, ce fardeau était plus élevé chez les hommes de 20 à 29 ans^{16,51}.

Aux États-Unis, il a été estimé que le fardeau économique du TUO s'élevait à 1.02 trillions de dollars en 2017⁵². Une grande partie de ces coûts (85%) était attribuable à la réduction de la qualité de vie chez les personnes ayant un TUO et aux décès par surdose d'opioïdes. D'autres coûts qui s'additionnaient étaient les coûts associés au système de santé, à la médication pour le traitement du TUO, à la criminalité et à la perte de productivité.

En bref, le fardeau du trouble d'usage d'opioïdes à l'échelle nationale et mondiale est très lourd et les tendances portent à croire qu'il va s'alourdir davantage dans les prochaines années. L'intensification des traitements du trouble d'usage d'opioïdes qui ont démontré leur efficacité et qui sont basés sur les données probantes est essentielle pour détourner cette tendance sombre.

1.2. L'injection de drogues

1.2.1. Épidémiologie de la consommation de drogues par injection

À l'échelle mondiale, il a été estimé que 14.8 millions de personnes ont fait usage de drogues par injection en 2021, représentant environ 0.29% des personnes âgées entre 16 et 64 ans⁵³. La prévalence de l'injection de drogues était globalement plus importante chez les hommes que chez les femmes, mais des variations géographiques ont été notées : alors que les femmes représentaient environ le tiers des PUDI en Amérique du Nord et en Australie, elles comptaient pour 1.6% des PUDI en Asie du Sud⁵³. Les pays à revenu élevé comptaient également une plus grande proportion de PUDI de plus de 30 ans que les pays à faible revenu⁵⁴. Dans la plupart des pays, les opioïdes étaient les drogues les plus injectées (83%), suivis des stimulants (20%)^{53,54}.

Au Canada, il a été estimé que le nombre de PUDI en 2016 s'élevait à 171 900 (0.55% des personnes âgées entre 15 et 64 ans), avec la plus grande prévalence en Colombie-Britannique

(1.48%) et la moins grande en Alberta (0.16%)⁵⁵. Au Québec, on estimait que 14 900 personnes avaient fait usage de drogues par injection en 2016, représentant 0.27% de la population québécoise.

La dernière mise-à-jour de l'étude de surveillance Tracks (anciennement I-Track), qui a été mise en place par l'Agence de la santé publique du Canada depuis 2002⁵⁶ pour documenter les tendances canadiennes en matière d'infections par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et l'hépatite C, ainsi que des comportements à risque qui leur sont associés, nous brosse le portrait des PUDI au Canada entre 2017 et 2019⁵⁷. Les Canadiens faisant usage de drogues par injection sont principalement des hommes cisgenre (65.6%) d'âge moyen de 40.1 ans et relativement peu scolarisés⁵⁷. À l'inverse de ce qui est observé à l'échelle mondiale, le Canada présente une grande prévalence d'injection de cocaïne⁵⁸. En effet, dans le rapport de 2017-2019 de l'enquête Tracks, l'injection de cocaïne était rapportée par près des deux tiers des participants (60.0%), suivie de l'injection d'hydromorphone (50.1%), de méthamphétamine (43.5%), de morphine (41.6%), d'héroïne (32.4%), de fentanyl (24.3%) et de *crack* (20.0%)⁵⁷. Des proportions similaires ont été retrouvées chez les participants du réseau SurvUDI, une étude de surveillance épidémiologique des PUDI au Québec et en Ontario⁵⁹, dont le dernier rapport de 2021 fait état des données recueillies jusqu'en 2018. Alors que la cocaïne est demeurée la drogue injectée par la plus grande proportion des participants (69% en 2018), on observait une hausse importante de l'injection de médicaments opioïdes qui étaient injectés par 64% des participants⁵⁹. À titre d'exemple, la prévalence d'injection d'hydromorphone est passée de 27% en 2003 à 50% au Québec en 2018⁵⁹. En comparaison, l'injection d'héroïne était rapportée par 34% des participants en 2018. À Montréal, une étude de cohorte prospective de PUDI a révélé que l'injection d'opioïdes de prescription avait triplé entre 2004 et 2009 parmi les participants de l'étude⁶⁰.

Dans les deux dernières décennies, cette augmentation de la prévalence de l'injection d'opioïdes de prescription^{58,60-62} fait directement écho à l'épidémie nationale de surdoses d'opioïdes qui sévit.

1.2.2. Fardeau de l'utilisation de drogues par injection

L'injection de drogues est un enjeu majeur de santé publique dans plusieurs pays, avec un fardeau croissant lié aux complications sociales, économiques, médicales et psychiatriques de cette

méthode de consommation de drogues^{16,63,64}. Les PUDI présentent un plus grand risque de complications infectieuses et non infectieuses de la peau et des systèmes cardiovasculaire, pulmonaire, neurologique et musculosquelettique⁶⁵. Nous détaillons ci-dessous quelques unes des complications les plus fréquentes et importantes contribuant au fardeau de l'utilisation de drogues par injection.

Les infections de la peau et des tissus mous (cellulite, abcès) sont très fréquentes chez les PUDI, avec 11% des PUDI rapportant avoir eu au moins un abcès dans les derniers six mois⁶⁶. Ces infections constituent une des raisons principales de consultation à l'urgence ou d'hospitalisation dans cette population⁶⁷. L'endocardite infectieuse est une autre complication sérieuse de l'usage de drogues intra-veineuses et survient lorsque des bactéries (ou des éléments fongiques) provenant de la peau ou du matériel d'injection pénètrent dans la circulation sanguine et se logent sur les valves du cœur⁶⁸. Dans les dernières années, une hausse des hospitalisations pour cas d'endocardite a été observé, ce qui est préoccupant compte tenu de la morbidité⁶⁹ et de la mortalité élevée (25-35%)⁶⁸ qui y est associée. D'autres complications associées aux infections bactériennes incluent la bactériémie, la dissémination vers d'autres organes, ainsi que les événements thrombo-emboliques.

L'injection de drogues est également l'un des plus importants mécanismes d'acquisition d'infections virales transmises par le sang, plus particulièrement l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le virus de l'hépatite C. Ces dernières sont contractées par le biais de matériel d'injection contaminé par contact direct ou indirect avec le sang infectieux d'autrui, incluant non seulement les aiguilles/seringues, mais aussi le reste du matériel impliqué dans la préparation des drogues par injection, p. ex. les cuillères, les filtres et l'eau^{63,71,72}. À l'échelle mondiale, plus de la moitié des PUDI ont été exposés au virus de l'hépatite C et un individu sur six vivait avec le VIH⁵⁴. L'infection par le virus de l'hépatite C est liée à un nombre d'années potentielles de vie perdues plus élevé que toutes autres infections au Canada⁷³, incluant le VIH, principalement en raison des complications hépatiques associées (cirrhose, cancer du foie).

Le risque d'acquisition et de transmission du VIH et de l'hépatite C est directement relié aux comportements d'injection à risque tel que le partage de seringues et de matériel d'injection⁷⁴⁻⁷⁶, mais peut également être influencé par la fréquence d'injection et le type de substance injecté. L'injection par *binge*, qui se définit par des épisodes d'injection rapprochés, intenses et compulsifs, classiquement jusqu'à l'épuisement de la substance ou du consommateur⁵⁸, fréquemment lié à

l'injection de stimulants (cocaïne, méthamphétamines) a été associée à une augmentation de l'incidence du VIH^{77,78}. L'injection d'opioïdes de prescription a également été associée à un risque plus élevé d'acquisition de l'hépatite C, en comparaison à ceux qui consomment également de l'héroïne⁶⁰. Cela s'explique probablement par le fait qu'un plus grand volume d'eau est requis pour dissoudre ces opioïdes destinés à une prise par voie orale et donc que cela donne lieu à davantage d'injections lors d'un épisode de consommation^{58,60}. Lorsque la même seringue est utilisée pour ces multiples injections, la seringue et le matériel d'injection peut devenir contaminé de sang et, lorsque partagés avec d'autres PUDI, deviennent un véhicule pour la transmission du VIH et de l'hépatite C^{58,60}.

Finalement, d'autres corrélats de l'injection de drogues, tels qu'un plus grand risque d'arrestation, d'incarcération, de travail du sexe, d'itinérance, de suicide, de problèmes de santé mentale⁷⁹ et de surdoses fatales et non-fatales^{80,81} contribuent à alourdir davantage le fardeau de santé publique associé à l'usage de drogues par injection.

1.2.3. L'injection de drogues et le risque de surdose

Parmi les personnes qui utilisent des drogues, celles qui en font usage par injection sont physiologiquement plus vulnérables aux surdoses fatales et non-fatales que celles qui en font usage via d'autres modes d'administration^{14,80}. Généralement, l'injection de drogues a un début d'action beaucoup plus rapide et entraîne des effets plus immédiats et plus puissants que les autres modes d'administration⁸⁰.

Globalement, les surdoses sont la principale cause de décès parmi les PUDI (0.62 décès par 100 personnes-années)¹⁴. Les surdoses surviennent généralement à la suite d'une prise d'opioïdes (dépression respiratoire¹⁸) ou de stimulants (arythmie, ischémie, convulsions, accident vasculaire cérébral)⁸². La majorité des études qui comparaient les opioïdes et les stimulants ont noté que la mortalité par surdose était plus élevée chez les personnes qui s'injectaient des opioïdes que chez celles qui s'injectaient des stimulants¹⁴.

Les surdoses non-fatales sont substantiellement plus fréquentes que les surdoses fatales et représentent un enjeu important de santé publique, car elles sont fortement liées à un risque plus élevé de surdose fatale subséquente⁸³. Une méta-analyse a révélé qu'une PUDI sur 5 a vécu une surdose non-fatale dans les 12 derniers mois⁸⁰. Les surdoses non-fatales, bien qu'elles ne soient

pas définitives, sont associées à une grande morbidité : 80% des individus avaient au moins une séquelle après la survenue d'une surdose non-fatale⁸⁴. Les principales séquelles décrites étaient liées à des blessures et traumatismes physiques survenues à la suite de la perte de conscience/chute, à des dommages cérébraux hypoxiques (neuropathie, paralysie, convulsion), ainsi qu'à des complications cardiaques, pulmonaires et rénales^{84,85}. Le fardeau économique des surdoses fatales ou non est donc non-négligeable^{80,86}.

Dans le contexte de la crise des surdoses qui sévit à l'heure actuelle en Amérique du Nord, une analyse toxicologique des décès par surdose en Colombie-Britannique a détecté la présence du fentanyl dans 87% des décès survenus en 2021, alors qu'il était détecté dans seulement 5% des décès par surdose en 2012^{5,9}. Les méthamphétamines et la cocaïne étaient impliquées respectivement dans 41% et 47% des décès en 2021, suggérant une grande prévalence de consommation simultanée de plusieurs drogues et possiblement la contamination des diverses drogues par le fentanyl⁹.

Nous avons décrit dans les sections précédentes les principaux méfaits associés à l'injection de drogues. Ainsi, il est probable que la majorité des personnes qui adoptent ce mode d'administration malgré tout présentent d'importants problèmes de contrôle, de tolérance ou de sevrage, caractéristiques notables du trouble d'usage de substances⁴⁰. Dans plusieurs pays développés, les personnes ayant un TUO sont typiquement des personnes qui s'injectent quotidiennement ou quasi-quotidiennement de l'héroïne ou d'autres opioïdes⁸⁷. Les PUDI qui ont un TUO sont particulièrement vulnérables aux surdoses car ils s'exposent, de façon intentionnelle ou accidentelle, à des drogues qui contiennent de puissants opioïdes synthétiques, tel que le fentanyl²³. Le TUO non-traité demeure un des vecteurs majeurs de l'épidémie de surdose d'opioïdes actuelle¹⁷.

1.3. Traitement par agonistes opioïdes

Le traitement par agonistes opioïdes (TAO) est la thérapie de première ligne dans le traitement du TUO⁸⁸⁻⁹¹. Le TAO fait référence au traitement à long terme au moyen d'un médicament agoniste opioïde dont l'utilisation pour traiter le trouble d'usage d'opioïdes est bien documentée. La méthadone et la buprénorphine/naloxone sont les agonistes opioïdes les plus prescrits. La morphine orale à libération lente fait également partie de l'arsenal thérapeutique. Des

avenues thérapeutiques émergentes incluent le traitement de buprénorphine injectable, l'implant de buprénorphine et le traitement à la diacétylmorphine et à l'hydromorphone injectable. Tant la méthadone que la buprénorphine/naloxone ont démontré leur efficacité pour réduire la consommation d'opioïdes illicites⁹², de même que plusieurs conséquences néfastes d'une consommation problématique d'opioïdes¹⁸, incluant la transmission du VIH et du virus de l'hépatite C^{93,94}, le contact avec le système de justice criminel^{95,96} et la mortalité¹⁹.

1.3.1. Méthadone

La méthadone est un opioïde synthétique qui agit comme un agoniste pur au niveau du récepteur opioïde de type μ ⁹⁷. L'activation du récepteur μ est responsable de la sensation d'euphorie et d'analgésie caractéristique des effets des opioïdes, cause la dépression respiratoire, et induit une tolérance et une dépendance physiologique lorsque constamment exposé aux opioïdes⁹⁷. Lorsque administrée par voie orale, la méthadone est lentement absorbée – ce qui limite l'effet euphorisant associé à des opioïdes plus rapidement absorbés –, a une longue demi-vie (approximativement 24 heures) et est donc lentement éliminée – ce qui minimise la survenue rapide des symptômes de sevrage⁹⁷. Lorsque titrée à une dose thérapeutique, elle permet d'éviter le sevrage, d'atténuer le manque d'opioïdes et de bloquer les effets euphoriques des autres opioïdes⁹⁸.

L'efficacité de la méthadone dans le traitement du TUO a été vastement démontrée. En comparaison aux traitements non-pharmacologiques du TUO, la méthadone est significativement plus efficace pour supprimer la consommation d'héroïne et pour retenir les patients en traitement^{99,100}. Lorsque dispensée et administrée tel que recommandé, la méthadone est également un traitement sécuritaire. Toutefois, étant un agoniste opioïde pur, elle présente une augmentation du risque de décès par surdose durant l'induction du traitement si les doses initiales sont trop élevées pour le niveau de tolérance du patient ou encore s'il y a consommation concomitante d'autres opioïdes. Une méta-analyse de données observationnelles a mis en évidence un risque de mortalité plus élevé associé à la méthadone dans les quatre semaines suivant l'induction, ainsi que dans les quatre semaines suivant l'arrêt du traitement¹⁹.

D'une part, le risque plus élevé observé dans les premières semaines de traitement peut s'expliquer par la longue demi-vie de la molécule, qui peut mener à une accumulation de

méthadone qui dépasse le niveau de tolérance^{101,102}. D'autres facteurs peuvent également jouer un rôle, notamment la consommation concomitante d'autres substances qui augmentent le risque de dépression respiratoire (p. ex. l'alcool et les benzodiazépines) ou certains facteurs psychosociaux^{103,104}. D'autre part, le risque de mortalité élevé observé suivant l'arrêt du traitement est lié à la perte rapide de la tolérance aux opioïdes suivant une période prolongée d'abstinence¹⁹. Ainsi, une personne qui s'injecterait la même quantité qu'elle avait l'habitude de s'injecter avant le traitement s'exposerait à un risque plus élevé de surdose. Des périodes particulièrement vulnérables à la survenue de surdoses comprennent les périodes suivant une sortie de prison¹⁰⁵, un congé de l'hôpital¹⁰⁶ ou encore l'achèvement ou l'abandon d'une thérapie de désintoxication^{107,108}.

Les propriétés de la méthadone en font également un médicament à risque de détournement, c'est-à-dire le transfert d'un médicament d'une personne à qui il est prescrit à une autre à qui il ne l'est pas, en vue d'une distribution ou d'un usage illégal¹⁰⁹. Lorsque utilisée hors de ses indications par une personne naïve aux opioïdes ou encore une personne qui n'a pas la même tolérance aux opioïdes, elle peut causer une surdose et un décès. D'ailleurs, aux États-Unis, la méthadone a été impliquée dans le tiers des décès par surdose liés aux opioïdes de prescription dans le début des années 2000¹¹⁰, similaire à ce qui a été trouvé en Colombie-Britannique entre 2004 et 2013¹¹¹. Ainsi, comme pour tout TAO, il est nécessaire d'avoir des politiques destinées à prévenir le détournement vers des fins autres que médicales et assurer la sécurité des patients. Ces politiques comprennent la dispensation supervisée de la médication (doit être prise devant le pharmacien qui doit confirmer l'ingestion), les évaluations et les suivis réguliers et le dénombrement aléatoire des doses de médicament dans le cas de la prescription de doses non-supervisées¹¹².

1.3.2. Buprénorphine/naloxone

La buprénorphine est un opioïde semi-synthétique à longue action qui doit ses propriétés particulières à une activation partielle des récepteurs opioïdes μ ¹¹³. Ainsi, à l'inverse d'un agoniste complet comme la méthadone, la buprénorphine, même si elle saturait l'ensemble des récepteurs μ , ne produirait que partiellement les effets qu'on observerait avec un agoniste complet (p. ex. euphorie, dépression respiratoire). Cela lui confère un « effet plafond », c'est-à-dire que même à de hautes doses, le risque de dépression respiratoire est significativement moins important que

celui d'un agoniste complet comme par exemple la méthadone^{113,114}. La buprénorphine a également une forte affinité pour le récepteur μ , supérieure généralement à celle d'autres opioïdes¹¹³. Cela fait en sorte que lorsque administrée à une personne ayant encore des opioïdes dans le corps, la buprénorphine va déloger ou supplanter les autres opioïdes, se lier préférentiellement au récepteur μ et exercer son effet d'agoniste partiel, créant ainsi un syndrome de sevrage chez la personne^{113,115}. Dans cette optique, il était classiquement nécessaire qu'un patient qui désire amorcer un TAO à base de buprénorphine cesse sa consommation d'opioïde quelques heures avant l'induction, pour éviter de précipiter un sevrage^{89,112}. Dans les dernières années, les modèles de traitement utilisant la buprénorphine ont évolué et des stratégies d'induction plus rapides et qui minimisent la phase de sevrage sont désormais utilisées¹¹⁶.

La buprénorphine est généralement administrée par voie sublinguale sous la forme de comprimés ou de films fondants. Elle est disponible en monothérapie, mais elle plus fréquemment combinée à la naloxone, un antagoniste des récepteurs opioïdes, dans le but de réduire les risques associés à l'injection de buprénorphine. Lorsque la buprénorphine/naloxone est prise telle que prescrite, c'est-à-dire par voie sublinguale, la naloxone est très peu absorbée et n'engendre aucun effet clinique. Toutefois, lorsque la buprénorphine/naloxone est injectée, la naloxone précipite un sevrage, décourageant ainsi le détournement du mode d'administration^{113,115}.

Ainsi, son profil plus sécuritaire en fait un traitement de choix¹¹⁷. Dans la littérature, la buprénorphine était 4 à 6 fois plus sécuritaire que la méthadone en terme de risque de surdose^{118,119}. En terme d'efficacité, elle a été démontrée supérieure au placebo et non-inférieure à la méthadone pour garder les patients en traitement et éliminer la consommation d'opioïdes illicites^{92,117}. D'autres molécules ont été étudiées en TAO et ont été démontrées efficaces, mais sont actuellement moins prescrites que la buprénorphine/naloxone et la méthadone et nécessitent une expertise particulière. Brièvement, de nouvelles formulations de buprénorphine ont récemment eu l'approbation de Santé Canada, entre autres sous forme d'implant et sous forme d'injection sous-cutanée administrée mensuellement. Pour les cas réfractaires, certains experts ont recours avec succès à la morphine à libération lente. En mai 2019, l'usage de la diacétylmorphine (héroïne d'ordonnance) ainsi que l'hydromorphone injectable a été approuvé pour traiter les troubles graves liés à l'utilisation d'opioïdes chez les adultes¹²⁰.

1.3.3. Modalités de prescription dans le contexte québécois

Dans un effort d'améliorer l'accessibilité au TAO à un plus grand nombre de patients dans le contexte de la crise actuelle des surdoses d'opioïdes, au Québec, il n'est plus nécessaire d'obtenir une exemption fédérale pour prescrire de la méthadone, peu importe son indication, et ce depuis le 19 mai 2018¹²⁰. Ainsi, tout prescripteur habilité à le faire peut prescrire un TAO, incluant les résidents en médecine et les infirmières praticiennes spécialisées selon leur classe de spécialité. Une formation sur l'évaluation et la prise en charge du TUO est toutefois fortement recommandée par les différents ordres professionnels. Au Québec, ainsi que dans l'ensemble des provinces canadiennes, les services de santé dans le régime public sont gratuits et coût du TAO est couvert par le régime d'assurance maladie propre à chaque province¹²¹.

La plus récente version des lignes directrices nationales sur la prise en charge clinique du TUO de 2018¹¹² recommande la buprénorphine/naloxone comme traitement de première intention pour le TUO lorsque possible, notamment en raison de son profil d'innocuité supérieur à celui de la méthadone. La méthadone, quant à elle, demeure une option de traitement lorsque la buprénorphine/naloxone est contre-indiquée ou inefficace, ou encore lorsque son efficacité peut être limitée par d'autres facteurs.

La prise en charge des symptômes physiques du sevrage uniquement est à proscrire, puisqu'elle n'a pas démontré son efficacité et compromet la sécurité du patient en augmentant le risque de surdose¹¹². Cette approche devrait donc être évitée.

Dosage. En raison du risque de mortalité accru associé à l'induction discuté précédemment, le titrage de la méthadone doit se faire progressivement. Les recommandations actuelles sur la prescription de méthadone suggèrent une dose de départ de 20 à 30 mg (jusqu'à 40 mg chez certains patients avec une tolérance élevée suspectée et une consommation importante d'opioïdes et en l'absence de contre-indications), qui peut être titrée aux 5 jours, habituellement jusqu'à ce que les symptômes de sevrage soient entièrement enrayés et qu'un état de confort soit atteint sans causer de sédation ni provoquer d'autres effets négatifs indésirables. Bien qu'on mentionne des doses allant de 80 à 90 mg en moyenne pendant la stabilisation, il n'existe pas de seuil maximal et on suggère d'ajuster le dosage aux besoins de chaque individu^{112,122,123}. Pour ce qui est de la buprénorphine/naloxone, compte tenu de son profil plus sécuritaire, l'induction peut se faire plus rapidement. Alors qu'il était classiquement nécessaire qu'un patient qui désire amorcer un TAO à

base de buprénorphine cesse sa consommation d'opioïde quelques heures avant l'induction pour éviter de précipiter un sevrage, dans les dernières années, les modèles de traitement utilisant la buprénorphine ont évolué et des stratégies d'induction plus rapides et qui minimisent la phase de sevrage sont désormais de plus en plus utilisées, incluant l'induction à domicile¹¹⁶ et le micro-dosage¹²⁴. La dose initiale suggérée pour l'induction de la buprénorphine/naloxone est de 2 mg et peut être titrée rapidement en quelques jours pour atteindre 12 à 16 mg au terme de la première semaine. Pour les patients dont les symptômes de sevrage, la sensation de manque (*craving*) ou la consommation d'opioïdes illicites persistent, des doses allant jusqu'à 24 à 32 mg peuvent être nécessaires. Aucun bénéfice supplémentaire n'a été démontré au-delà de ces doses maximales^{89,112}.

Prise supervisée. Pour minimiser le mésusage et le détournement de la méthadone, il a été suggéré de dispenser la méthadone sous supervision stricte¹²⁵. Une fois le plan d'intervention établi, la prescription originale est habituellement acheminée par télécopieur à une pharmacie communautaire choisie par le patient, souvent en fonction de son lieu de résidence ou sur le territoire fréquenté. Le TAO est généralement dispensé quotidiennement cette pharmacie, où le patient devra se présenter pour prendre sa médication devant le pharmacien à chaque jour. La solution de méthadone est reconstituée à l'aide d'un diluant impropre à l'injection, afin d'en limiter davantage le détournement¹²⁰.

Tests urinaires de dépistage de drogues. Un test urinaire de dépistage de drogues avant l'introduction du TAO est requis pour confirmer le diagnostic. Par la suite, la fréquence recommandée dans les lignes directrices varient selon les provinces et les pays et se base principalement sur des opinions d'experts¹²⁶. Au Québec, les lignes directrices recommandent un test urinaire de dépistage de drogues hebdomadaire jusqu'à la stabilisation^{112,120}. Dans la première année de traitement, on recommande 1 à 2 tests urinaires de dépistage par mois et 2 par mois si les résultats sont systématiquement positifs pour la présence de drogues^{112,120}. Après le 12^e mois de traitement sans interruption, les tests urinaires de dépistage de drogue sont faits au besoin. Pour ces tests, le patient doit se présenter en clinique ou à l'hôpital, ce qui peut représenter une barrière importante au traitement, particulièrement lorsque la fréquence des tests est accrue¹²⁷.

Octroi de doses non-supervisées en cours de traitement. Une dose non-supervisée se définit comme l'autorisation d'emporter avec soi la dose d'une journée ou de plusieurs journées de traitement¹¹². L'obtention de doses non-supervisées de méthadone repose sur des critères stricts, dans le but de minimiser le mésusage et le détournement. Pour être éligible à recevoir des doses non-supervisées, le patient doit démontrer une stabilité clinique, économique, sociale et psychologique, une réduction de la consommation de drogues illicites (et idéalement l'abstinence de toute consommation d'opioïdes non-prescrits), ainsi que l'habileté à entreposer ses doses non-supervisées de façon sécuritaire^{112,120}. Les lignes directrices actuelles recommandent aucune dose non-supervisée dans les 3 premiers mois de traitement à la méthadone. Par la suite, pour les patients qui correspondent aux critères susmentionnés, une dose non-supervisée par semaine peut être octroyée à partir du quatrième mois, jusqu'à concurrence de 5 à 6 doses non-supervisées par semaine¹¹². De façon similaire aux États-Unis, il peut prendre jusqu'à 8 à 12 mois pour obtenir l'équivalent d'une semaine de doses non-supervisées au Canada^{90,112}. Ces recommandations strictes se basent également sur des opinions d'expert, car peu de données probantes étaient disponibles en la matière jusqu'à tout dernièrement (voir **section 5.8**). En raison de son profil de sécurité favorable, la buprénorphine/naloxone peut être fournie au patient en doses non-supervisées plus rapidement et pour une durée de traitement plus longue que pour les autres TAO^{112,120}. Pour certains patients, les doses non-supervisées de buprénorphine/naloxone peuvent être prises dès la période d'induction et être servies pour une durée allant jusqu'à un mois, si la situation est jugée sécuritaire par le prescripteur.

Approches. Au Québec, les programmes de TAO ont évolué depuis leur création en 1998 pour inclure des modèles adaptés, notamment par l'adoption de cliniques « bas-seuil » et la distribution des médicaments dans les pharmacies communautaires. Les cliniques à bas seuil d'exigence adoptent une perspective axée sur la réduction des méfaits dans le but d'aller rejoindre les personnes avec un TUO les plus vulnérables et favoriser les contacts répétés avec le système de santé¹²⁸. Ces programmes sont définis par une approche flexible et non-punitive basée sur l'élimination de l'exigence d'abstinence, la mitigation des conséquences associées à des rendez-vous manqués ou à la rechute, ainsi que la facilitation des conditions pour débiter, poursuivre ou réintégrer un traitement^{128,129}. L'objectif poursuivi est alors davantage axé sur la diminution des

comportements à risque pour la santé que sur l'abstinence totale de la consommation d'opioïdes^{128,129}.

1.4. Rétention en traitement

Malgré les bénéfices bien documentés du traitement par agonistes opioïdes au niveau individuel et populationnel, l'accès et la rétention en traitement demeurent très faible. Généralement, il est estimé que moins de 30% des personnes avec un trouble d'usage d'opioïdes entament un traitement et que moins de la moitié de ceux-ci sont retenus en traitement à 12 mois¹³⁰⁻¹³³.

1.4.1. Définition de la rétention en traitement

Découlant du principe que l'efficacité d'une thérapie dépend de l'engagement en traitement de ceux qui la reçoivent, la rétention en traitement par agonistes opioïdes est devenue une issue d'intérêt dans les essais cliniques randomisés, les études observationnelles et les méta-analyses portant sur le traitement du TUO¹³⁴.

Dans la plupart des études observationnelles et expérimentales s'intéressant à la méthadone et à la buprénorphine, la rétention en traitement est définie par la proportion de participants encore en traitement à la fin de l'étude^{92,100,135,136} ou encore par le temps écoulé entre l'initiation et la cessation du traitement (*time to drop-out*)¹³⁷. Une revue systématique de 2016 rapporte une grande variabilité de la mesure de la rétention en traitement¹³⁰. Dans les essais cliniques randomisés recensés ($n = 38$), la rétention en TAO est évaluée à 1 mois, 3 mois, 4 mois, 6 mois ou 12 mois. Les autres devis inclus dans la revue systématique ($n = 17$) – observationnels pour la plupart – ont évalué la rétention en TAO à 3, 6 ou 12 mois. Les taux de rétention varient de façon notable dans les essais cliniques randomisés inclus dans cette même revue systématique : 72% à 1 mois, 19 à 94% à 3 mois, 46 à 92% à 4 mois, 3 à 88% à 6 mois et 37 à 91% à 12 mois¹³⁰. Les études observationnelles menées dans des cohortes prospectives rapportent également d'importantes variations dans les taux de rétention : 68 à 87% à 3 mois, 21 à 78% à 6 mois et 26 à 85% à 12 mois¹³⁰.

Au Canada, une étude comptabilisant plus de 31 700 épisodes de traitement de maintien avec la méthadone en Colombie-Britannique à partir de registres de prescriptions a estimé à 40.5%

la proportion de participants retenus en traitement à 12 mois en 2005¹³⁸. Un taux de rétention à 12 mois similaire a été rapporté aux États-Unis et en Australie (41%)¹³⁹, alors qu'il grimpe à plus de 70% en Allemagne¹⁴⁰. Des études suggèrent qu'alors qu'un taux de rétention en traitement de méthadone inférieur à 3 mois apporte peu de bénéfices, la rétention en traitement pour au moins 12 mois est un prédicteur de meilleures issues cliniques¹⁴¹⁻¹⁴³. Malheureusement, l'attrition à 12 mois demeure importante. Quelques études seulement rapportent des données concernant la rétention en TAO au-delà de 2 ans¹⁴⁴ et 3 ans^{138,145-147}, avec une proportion variable de participants étant retenus en traitement sur le long terme.

1.4.2. Bénéfices de la rétention en traitement

Les bénéfices de la rétention en traitement sont bien décrits dans la littérature. La rétention en traitement par agonistes opioïdes a été associée à une diminution de l'utilisation de drogues et de l'activité criminelle, à une amélioration du fonctionnement social et de la qualité de vie et à une diminution de la morbidité et de la mortalité liées à la consommation d'opioïdes.

L'étude *Drug Abuse Treatment Outcome Study*, conduite aux États-Unis et suivant 1203 participants en traitement de méthadone sur une période d'un an (taux de rétention à 1 an de 60%), a démontré une réduction considérable de l'utilisation de drogues chez les participants retenus en traitement¹⁴⁸. Ils ont noté que la proportion des participants retenus en traitement qui rapportaient une consommation régulière d'héroïne à un an était passée de 89 à 28% à un an et que la consommation régulière de cocaïne avait diminué de moitié (42 à 22%). Une revue systématique de 2011 rapporte une diminution de l'utilisation d'opioïdes illicites à six mois chez les participants engagés en traitement par agoniste opioïde, une diminution de la fréquence d'injection ainsi que du partage de matériel d'injection^{18,149}. D'autres études abondent dans le même sens^{24,150,151}. Parallèlement à la diminution de l'utilisation de drogues, plusieurs études ont démontré que la rétention en traitement par agonistes opioïdes réduisait l'activité criminelle^{148,151,152}. Une revue systématique récente démontre que les participants en traitement de méthadone depuis six mois étaient considérablement moins engagés dans des activités criminelles dans le dernier mois¹⁵².

L'association entre la rétention en TAO et la qualité de vie a également été étudiée. Une étude de 2015 s'est intéressée à la rétention en traitement par la buprénorphine et la qualité de vie par l'analyse secondaire de données provenant d'un essai clinique randomisé¹⁵³ qui comparait un

suivi en externe intensif à un suivi en externe standard sur plusieurs issues d'intérêt chez de 300 participants Afro-Américains nouvellement engagés en traitement de buprénorphine dans la ville de Baltimore aux États-Unis. La dose moyenne de buprénorphine était de 12.9 mg une fois le dosage de maintien atteint. La rétention en traitement était évaluée à 3 et à 6 mois. La proportion des participants retenus en traitement à 6 mois s'élevait à 58%. Le niveau de qualité de vie était mesuré en utilisant un instrument à 32 items développé par l'OMS (WHOQOL-BREF) et utilisé à l'échelle internationale dans plusieurs populations. Le score obtenu était classifié sur une échelle à 5 niveaux allant de « très pauvre » à « très bonne ». Parmi les participants engagés en traitement à 6 mois, 84% considéraient leur qualité de vie bonne ou très bonne, en comparaison à 59% de ceux ayant discontinué le traitement. Parallèlement, parmi les participants ayant discontinué le traitement à 6 mois, 14% considéraient leur qualité de vie pauvre ou très pauvre, comparativement à seulement 3% de ceux engagés en traitement¹⁵⁴. Une revue systématique de 8 études de cohorte prospective utilisant le WHOQOL-BREF a démontré une amélioration dans la qualité de vie et le fonctionnement social chez des participants engagés en traitement pendant 6 à 24 mois¹⁵⁵.

Les personnes utilisant des drogues par injection s'exposent à un risque accru d'infections transmissibles par voie hématogène, notamment le VIH et l'hépatite C. Une revue systématique a démontré une diminution de plus de 50% de l'incidence de l'infection par le VIH chez les participants engagés en traitement par agonistes opioïdes à six mois. Peu d'études ont documenté une durée de traitement supérieure à six mois, mais des évidences suggèrent qu'une plus longue durée de traitement pourrait être associée à une réduction encore plus importante de l'incidence du VIH⁹⁴. Une réduction dans l'incidence de l'infection par le virus de l'hépatite C de moitié a également été démontrée chez les individus engagés en traitement par agonistes opioïdes⁹³.

De plus, une revue systématique récente examine le risque de mortalité et le traitement par agonistes opioïdes. On remarque que le risque de mortalité par surdose est élevé lors de l'initiation ou la discontinuation du traitement, mais que les patients retenus en traitement voient leur risque de mortalité par surdose diminuer grandement. De façon similaire, on note une réduction de la mortalité de toutes causes chez les patients engagés en traitement¹⁹.

1.4.3. Facteurs associés à la rétention en traitement

Malgré les évidences des bienfaits de la rétention en traitement à long terme, une revue systématique récente examinant la rétention en TAO fait état d'une grande variabilité en ce qui a trait aux déterminants étudiés et aux associations observées; par conséquent, les trouvailles notées dans une étude ne sont pas toujours reproductibles dans d'autres¹⁵⁶. Cette variabilité peut s'expliquer par des différences dans les tailles d'échantillon, les durées de suivi, les types de traitement étudiés, les contextes dans lesquels ont été menées les études, ainsi que par le fait qu'il n'existe pas de consensus sur la définition de l'issue d'intérêt. Il est probable que les facteurs associés à la rétention varient d'un endroit à un autre, en raison de facteurs contextuels, socio-économiques et systémiques. Dans les dernières années, de plus en plus d'études se sont intéressées aux facteurs associés à la rétention en traitement et, parallèlement, à la discontinuation du traitement. Dans la trajectoire de soins des patients aux prises avec un TUO, les déterminants de la cessation du traitement sont aussi pertinents que ceux de la rétention, car ils offrent une perspective privilégiée permettant d'adapter les stratégies d'intervention de façon à diminuer l'attrition. Dans cette section, nous présenterons les facteurs identifiés dans la littérature, regroupés en cinq sections : (1) les facteurs socio-démographiques et les comorbidités, (2) le profil d'utilisation de substances et comportements à risque, (3) les facteurs associés au trouble d'usage d'opioïdes, (4) les facteurs liés au traitement par agonistes opioïdes, ainsi que (5) les facteurs systémiques liés aux contextes de soins.

Le **tableau A1** à l'**Annexe I** résume les facteurs associés à la rétention et à la discontinuation du TAO identifiés par notre recension de la littérature. Par souci de concision, la section qui suit énumère l'ensemble de ces facteurs. Une version plus détaillée peut être retrouvée à l'**Annexe II**.

Facteurs socio-démographiques. Les facteurs socio-démographiques associés à une plus longue rétention en TAO identifiés dans la littérature comprenaient : un âge plus avancé^{145,156,141,157-159}, le genre féminin^{142,157,160}, le fait d'être parent (vs ne pas avoir d'enfant)^{161,162}, le statut civil^{163,164} – avec les individus mariés, qui vivaient avec un proche ou qui étaient en relation de couple (vs célibataire) étant davantage retenus en traitement –, un niveau d'éducation plus élevé^{165,166} et le fait de détenir un emploi (vs non)^{160,164}. Les facteurs socio-démographiques associés à la discontinuation du TAO comprenaient : faire partie d'une minorité ethnique – avec les personnes afro-américaines^{141,160,162,167}, hispaniques^{160,164} et autochtones¹⁵⁷

affichant des résultats défavorables en terme de rétention en TAO, en comparaison aux caucasiens –, ne pas recevoir quelque forme d'assistance sociale, chez les individus sans emploi¹⁵⁹, ne pas avoir un revenu stable à l'initiation du TAO¹⁶⁸, ne pas détenir de logement stable à l'admission en traitement¹⁶⁹, avoir vécu à plus d'une place dans la dernière année¹⁷⁰, avoir été en situation d'itinérance dans les derniers 6 mois^{133,159,171}, avoir été incarcéré dans les 6 derniers mois^{17,157,159} ou dans les 12 derniers mois¹⁷², ainsi que d'avoir des problèmes légaux et d'être impliqué dans des activités criminelles^{142,156,167,170,173}.

Facteurs liés à une condition de santé. Les facteurs liés à une condition de santé associés à une plus longue rétention en TAO comprenaient : le fait d'avoir ou d'avoir déjà eu l'hépatite C^{17,165,171}, vivre avec le VIH^{130,157,171,174} et avoir un fardeau plus important de comorbidités médicales concomitantes au TAO¹⁴². Cette association ne semblait toutefois pas être retrouvée lorsqu'il était question des comorbidités psychiatriques; plusieurs études n'ayant pas réussi à démontrer un lien entre les troubles psychiatriques et la rétention ou l'abandon du traitement, dont une revue systématique^{156,175,176}.

Profil d'utilisation de substances et comportements à risque. D'une part, les variables liées à l'utilisation de substances psychoactives étaient principalement des facteurs prédictifs d'attrition dans les études. Elles comprenaient : la consommation concomitante de cocaïne^{128,159,162,164,165,169,177}, d'héroïne^{157,159,166,169,171,177,178}, d'opioïdes de prescription (injectés ou non)¹⁵⁹, d'amphétamines^{141,159,162,179} et de benzodiazépines¹⁸⁰⁻¹⁸². Étonnamment, dans une étude de cohorte de la Colombie-Britannique, les consommateurs quotidiens de cannabis avaient une probabilité plus élevée d'être retenus en TAO à 6 mois lorsque comparés aux non-consommateurs, mais aucune différence statistiquement significative n'a été observée avec les consommateurs occasionnels de cannabis¹⁸³. Contrastant ces trouvailles, une revue systématique avec méta-analyse publiée en 2019 sur le sujet n'a quant à elle pas identifié d'association entre l'usage de cannabis et une plus longue rétention en traitement¹⁸⁴. D'autre part, les facteurs liés aux comportements à risque élevés de méfaits associés à la discontinuation du TAO comprenaient : une fréquence d'injection quotidienne ou plus fréquente, le partage de seringues ou de matériel d'injection^{157,166,172}, le travail du sexe récent^{128,157,185}, ainsi que la consommation d'alcool par *binge* et le *binge* d'injection de drogues¹⁵⁹.

Facteurs associés au trouble d'usage d'opioïdes. Les facteurs en lien avec le TUO associés à une plus longue rétention en traitement comprenaient : une plus longue durée de consommation d'opioïdes illicites^{141,165,168} et avoir eu multiples épisodes de traitement de méthadone ou de buprénorphine/naloxone antérieurs^{158,175,186-188}.

Facteurs liés au traitement par agonistes opioïdes. Le choix de la molécule utilisée dans le TAO a été extensivement étudié. La méthadone a été démontrée plus efficace que les traitements non-pharmacologiques pour retenir les patients avec un TUO en traitement⁹⁹. En ce qui a trait à la buprénorphine, une large méta-analyse parue en 2014 dans la revue Cochrane recensant 31 essais cliniques randomisés ($n = 5430$ participants) a conclu à une efficacité supérieure de la buprénorphine sur la rétention en traitement lorsque comparée au placebo⁹². Lorsque comparées entre elles, cette même méta-analyse a démontré la supériorité de la méthadone sur la buprénorphine en terme de rétention en traitement⁹². Des résultats similaires ont également été observés dans des études de cohorte à 6 et 12 mois¹³⁰, ainsi que dans une plus récente méta-analyse de 2023¹⁸⁹. Toutefois, une majorité de ces études comparatives s'appuyaient sur des doses inférieures de buprénorphine et sur des protocoles dont l'induction se faisait plus lentement que les normes actuelles¹¹⁷. Dans les dernières années, les modèles de traitement utilisant la buprénorphine ont évolué et des stratégies d'induction plus rapides et qui minimisent la phase de sevrage sont désormais utilisées¹¹⁶. Si bien que depuis l'introduction de la buprénorphine dans la pratique clinique, des études australiennes ont noté que l'écart avec la méthadone en terme de rétention s'amenuisait dans les plus récentes cohortes^{190,191}. Chez les patients réfractaires aux modalités de traitement de première ligne, le TAO injectable à l'aide de diacétylmorphine, l'ingrédient actif retrouvé dans l'héroïne, a démontré une supériorité dans la rétention à 12 mois lorsque comparé à la méthadone^{192,193}. L'hydromorphone injectable a également été démontrée une option de TAO injectable d'efficacité similaire à la diacétylmorphine lorsque celle-ci n'est pas disponible¹⁹⁴.

Le dosage du TAO est également un facteur important dans la rétention en traitement. Une dose quotidienne de méthadone élevée, définie comme une dose entre 60 et 120 mg/jour, a été associée à une plus longue durée d'engagement en traitement lorsque comparée aux doses plus faibles^{123,142,145,158,159,177}. Certaines études ont trouvé que des doses supérieures à 100 mg/jour

étaient plus efficaces à retenir les participants en traitement et à diminuer la consommation d'opioïdes illicites^{159,161,165,195}. Pour ce qui est de la buprénorphine, on notait un effet sur la rétention en traitement à partir d'une dose supérieure à 2 mg/jour lorsque comparée au placebo. À une dose moyenne (7 à 16 mg/jour) et élevée (≥ 16 mg/jour), la buprénorphine performait aussi bien que la méthadone à doses équivalentes en terme de rétention.

En plus du dosage, la perception du patient que ce dosage était adéquatement ajusté à ses besoins a été identifié comme un facteur significatif de la rétention en traitement. Dans une étude française, les participants enrôlés dans un programme de méthadone qui percevaient leur dose de méthadone comme inadéquate (soit trop faible ou trop élevée) avaient une probabilité 3 fois plus élevée d'attrition à 1 an, en comparaison à ceux qui la considéraient adéquate¹⁶⁹.

Des modalités de traitement psychosociales complémentaires au TAO ont été étudiées afin de déterminer si elles permettent d'optimiser la rétention en traitement. Or, selon une revue Cochrane de 2011 analysant 34 essais cliniques randomisés, l'ajout d'interventions de traitement psychosocial en complément au TAO à base de méthadone (par exemple les interventions de type motivationnel, cognitivo-comportemental, psychanalytique) n'apportait pas de bénéfices supplémentaires au TAO standard en terme d'adhérence ou de rétention en traitement¹⁹⁶. Seule la gestion des contingences, une intervention thérapeutique largement étudiée dans le domaine des troubles d'usage, où un comportement perçu comme positif (par exemple, le maintien de l'abstinence) mène à une récompense, qu'elle soit financière ou qu'elle donne accès à des privilèges particuliers¹⁹⁷, a démontré un bénéfice sur la rétention en traitement à 3 mois lorsque combinée à un programme de méthadone (versus la méthadone seule)^{198,199}.

La prise supervisée du TAO est également un facteur programmatique d'intérêt dans la rétention en TAO. Une revue Cochrane de 2017 n'a pas réussi à mettre en évidence un bénéfice de la prise supervisée systématique sur la rétention en traitement, mais la qualité des données probantes a été qualifiée de faible (ce qui signifie qu'il est hautement probable que de nouvelles données puissent changer l'orientation ou l'ampleur des résultats)²⁰⁰. Ainsi, bien que peu de données supportent la prise supervisée du TAO, elle est généralement recommandée dans les guides de pratique à l'échelle provinciale et nationale^{120,88,89,112}, dans une optique de minimiser le mésusage et le détournement de l'agoniste opioïde. Des études qualitatives ont révélé que l'accès limité à des doses non-supervisées et, par conséquent, le besoin de se déplacer quotidiennement au site de dispensation du TAO constituent des barrières importantes à l'initiation et à la rétention

en traitement^{201,202} et contribuent à une augmentation du sentiment de stigmatisation^{203,204}. Une faible quantité d'essais cliniques de petite taille abondent dans le même sens et suggèrent qu'une supervision plus stricte serait associée à une réduction de la durée d'engagement dans un programme de méthadone^{205,206}, alors que d'autres n'ont pas noté de différence sur la rétention en traitement^{207,208}. Finalement, la buprénorphine/naloxone, en raison de ses propriétés pharmacocinétiques qui lui confèrent un profil plus sécuritaire que la méthadone^{113,114,119}, permet d'être plus flexible dans l'octroi de doses non-supervisées très tôt dans le traitement, avec des données qui suggèrent même qu'une transition rapide vers des doses non-supervisées suivant l'induction améliore l'adhérence et la rétention²¹⁰. Un récent essai clinique comparant un modèle de traitement de buprénorphine/naloxone plus flexible en terme de doses non-supervisées à un traitement de méthadone standard favorisait toutefois la méthadone en ce qui a trait à la rétention à 6 mois²¹¹ dans une population de personnes avec un trouble d'usage d'opioïdes de prescription.

En ce qui a trait aux tests urinaires de dépistage réguliers, une autre pratique généralement recommandée dans la prise en charge du TUO et dans le suivi du TAO^{88,89,112,120}, les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour soutenir l'efficacité de ces tests sur la rétention en TAO^{126,212}. Étant donné l'impact de ces tests souvent invasifs sur la stigmatisation des personnes aux prises avec un TUO et l'aspect punitif qui leur est associé, des études supplémentaires sont nécessaires afin d'établir, à l'aide de données probantes rigoureuses, si les tests urinaires de dépistage de drogues améliorent les résultats des programmes de TAO et, advenant le cas, uniformiser la manière de les administrer, compte tenu de la large variabilité des recommandations actuelles au sein des provinces canadiennes²¹³.

D'autres facteurs liés au traitement qui ont été associés à la rétention en TAO comprenaient l'individualisation du traitement à l'aide de doses flexibles (versus des doses fixes)^{92,214}, le rapport intervenant-patient et la satisfaction perçue par rapport au programme et à l'intervenant^{142,215}, un niveau de motivation plus élevé vis-à-vis du TAO à l'initiation du traitement¹⁴².

Facteurs systémiques liés au contexte de soins. L'éligibilité à une assurance médicament^{141,216,217} ainsi que l'accès à une couverture des services de santé²¹⁶ étaient des facteurs importants qui ont été associés à la rétention en traitement dans des études américaines. Il est important de rappeler toutefois qu'au Québec, ainsi que dans l'ensemble des provinces

canadiennes, les services de santé dans le régime public sont gratuits et coût du TAO est couvert par le régime d'assurance maladie propre à chaque province¹²¹.

La distance du site de dispensation du TAO a également été identifiée comme facteur systémique pouvant constituer une barrière à la rétention en traitement^{170,217}. Inversement, la disponibilité d'un moyen de transport pour se rendre au site de traitement semble avoir un impact positif sur la rétention^{218,219}. Une étude menée dans un contexte ontarien, où le TAO est habituellement dispensé en pharmacie, a trouvé les participants qui recevaient leur TAO sur le même site où ils recevaient leurs services de santé avaient une moins grande probabilité d'attrition à 1 an, comparativement à ceux dont la pharmacie n'était pas au même endroit²²⁰, suggérant qu'une coordination des soins plus étroite entre le prescripteur et le pharmacien puisse possiblement favoriser la rétention.

Des facteurs liés au prescripteur ont également été étudiés. Tout d'abord, des données provenant d'un registre national en Irlande ont mis en évidence que les participants engagés en traitement de méthadone suivis en centre spécialisé avaient une probabilité 2 fois plus élevée d'attrition à 1 an, comparativement à ceux qui étaient suivis en première ligne²²¹. Cependant, étant donné que le registre utilisé ne permettait pas d'extraire des données cliniques exhaustives, il n'est pas exclu que les patients suivis en première ligne soient plus stables, aient moins de comorbidités psychiatriques et présentent un TUO moins sévère que ceux suivis en centre spécialisé, ce qui limite la validité des résultats. Des résultats similaires ont été obtenus dans une étude de cohorte rétrospective américaine chez des patients sous buprénorphine/naloxone, mais présentaient également des biais et un ajustement incomplet pour la sévérité du TUO²²². Ensuite, une étude américaine a identifié que la continuité des soins, définie par la proportion des consultations médicales totales qui sont faites par le même médecin durant la période à l'étude, était un prédicteur clé de la rétention en TAO à 1 an²¹⁶. De plus, la prise en charge par un médecin avec une moins grande charge de patients était associée à une plus longue rétention en traitement¹⁵⁸. Enfin, une plus grande expérience clinique du prescripteur en matière de TAO était, quant à elle, associée à une probabilité moins grande de discontinuation du traitement, en comparaison à des prescripteurs moins expérimentés¹⁹⁰.

1.4.4. Changement de paradigme dans la définition de la rétention en TAO

Globalement, la rétention en traitement constitue un indicateur largement accepté pour évaluer l'efficacité d'un programme de TAO^{221,223,224}. Les interventions étudiées dans le domaine, sont typiquement évaluées sur leur capacité à réduire le taux de discontinuation d'un programme de traitement chez les personnes aux prises avec un TUO. Cependant, cela soulève un paradoxe : alors qu'il est maintenant bien établi que le TUO est une condition chronique, les épisodes de traitement sont généralement courts, habituellement d'une durée inférieure à 1 an^{158,225}. Cette façon de décrire la rétention en traitement – c'est-à-dire le temps écoulé entre l'initiation et la cessation du TAO lors d'un épisode unique de traitement – a suscité des réflexions parmi un groupe de chercheurs suisses qui ont proposé d'autres modèles pour conceptualiser la rétention en TAO¹³⁴.

La trajectoire généralement observée parmi les individus ayant un TUO est ponctuée de multiples entrées et sorties de traitement. Des études ont même démontré un effet cumulatif du nombre d'épisodes de traitement : les patients avec multiples tentatives de traitement de méthadone étaient retenus en traitement pour de plus longues périodes au cours des tentatives subséquentes^{158,225,226}. Ainsi, partant du principe que la définition de la rétention en traitement qui met l'accent sur un seul épisode de soins ne réussit pas à tenir compte de la cyclicité de la trajectoire de traitement du TUO, trois perspectives sur la rétention ont été contrastées en utilisant des données administratives recensant l'ensemble des épisodes de TAO à Zurich de 1991 à 2015 ($n = 11\ 819$ participants ayant contribué à 34 455 épisodes de traitement)¹³⁴.

La première, la perspective de l'essai clinique (*the trial perspective*) réfère au modèle couramment utilisé dans particulièrement dans les études expérimentales s'intéressant à l'efficacité d'un TAO : le temps passé en traitement depuis l'initiation, jusqu'à la cessation d'un épisode. Lorsque les auteurs ont appliqué cette lentille à leur base de données extensive, ils ont trouvé que la durée médiane de l'engagement en TAO était d'approximativement 8 mois.

La seconde perspective décrite est la perspective du prescripteur (*the provider's perspective*), qui réfère au regard rétrospectif qui pourrait être posé par un prescripteur en ce qui a trait à ses patients engagés en traitement à un moment donné dans le temps. Elle s'intéresse plus particulièrement à répondre à la question : « À ce jour, depuis combien de temps est ce que les patients actuellement engagés en traitement le sont-ils ? ». Dans la même base de données, la durée médiane de la rétention en TAO pour les participants actuellement engagés en traitement était alors de 3.85 ans. Comparativement à la première perspective décrite, la perspective du prescripteur traduit mieux la chronicité de la condition qu'est le TUO en évitant de mettre l'emphase sur un

seul épisode de traitement. Alors que cette manière de conceptualiser la rétention considère plus largement la durée d'engagement en traitement pour les participants actuellement en TAO, elle présente le risque de capturer davantage les participants ayant une longue durée d'engagement en traitement (un biais de sélection communément appelé le biais de survie²²⁷).

Enfin, la perspective de la santé publique (*the public health perspective*) est la troisième perspective décrite et réfère à celle que pourrait adopter un décideur de la santé publique pour évaluer les besoins et la capacité d'un programme de TAO. Elle s'intéresse plus particulièrement à la proportion de jours dans une année donnée passée en TAO sans égard au nombre d'épisodes de traitement. Lorsque cette perspective était appliquée dans la même base de données pour l'année 2014, les auteurs ont trouvé qu'une large majorité (73.7%) des participants étaient en TAO tous les jours de l'année, alors que seulement 13% cumulaient moins de la moitié des jours de l'année en traitement. Cette façon de conceptualiser la rétention permet de considérer plusieurs épisodes de traitement avec plusieurs entrées et sorties, mais restreint l'analyse à la somme de journées en traitement dans une année donnée. Elle permet de véhiculer une perspective de la rétention qui tient davantage compte la chronicité du TUO, mais requiert l'arrimage avec un registre de pharmacie ou des bases de données administratives.

L'importance de maintenir les PUDI ayant un TUO en traitement est de plus en plus souligné dans la littérature²⁵, particulièrement chez les PUDI qui présentent un risque considérable de surdose²³, faisant de la rétention en TAO une issue d'intérêt grandissante. Toutefois, nous ne disposons pas de données à l'échelle locale en ce qui a trait aux déterminants de la rétention en TAO dans la population de PUDI à Montréal. Dans le contexte de la crise des surdoses d'opioïdes qui sévit actuellement, il est impératif de se doter de données probantes sur l'efficacité de nos programmes de traitement des troubles d'usage à un niveau local, car ils constituent une intervention clé pour répondre à la crise des surdoses.

2. OBJECTIFS

L'objectif principal de ce projet de maîtrise était d'examiner les facteurs associés à la durée de rétention en TAO dans une population d'adultes faisant activement usage de drogues par injection à Montréal. Plus spécifiquement, le projet s'intéressait à examiner les caractéristiques individuelles, les profils de consommation de substances psychoactives, les comportements à risque élevés de méfaits et les caractéristiques des programmes de TAO en fonction de la durée d'engagement en traitement dans un contexte montréalais, dans le but d'identifier des facteurs pouvant possiblement faire l'objet d'une intervention de santé publique. Nous avons examiné trois objectifs spécifiques dans le cadre de cette étude :

Objectif spécifique 1 :

Comparer les caractéristiques sociodémographiques, le profil d'utilisation de drogues et les comportements à risque élevé de méfaits chez les participants éligibles au TAO, selon qu'ils soient engagés ou non en traitement au moment du recrutement ;

Objectif spécifique 2 :

Parmi les personnes engagées en TAO, examiner les facteurs individuels et contextuels associés à la durée d'engagement en traitement (< 1 an, 1 à 3 ans ou ≥ 3 ans) ;

Objectif spécifique 3 :

Parmi les personnes engagées spécifiquement dans un programme de méthadone, examiner les caractéristiques du programme (dose, doses non-supervisées et tests urinaires de dépistage réguliers) associées à la durée d'engagement en traitement (< 1 an, 1 à 3 ans ou ≥ 3 ans).

3. MÉTHODES

3.1. Devis de l'étude

Cette étude est une analyse secondaire de données provenant d'une étude de cohorte prospective de PUDI. Afin de répondre à nos objectifs de recherche, nous avons utilisé un devis d'étude transversal, utilisant les données colligées au recrutement dans la cohorte.

3.2. Cohorte HEPCO

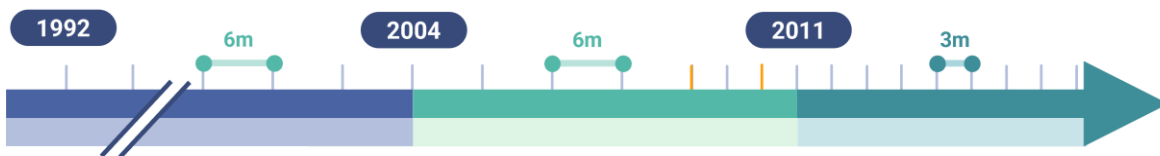
Les données à l'étude proviennent de la HEPatitis COhort (HEPCO), une cohorte prospective qui s'inscrit dans la continuité de la cohorte Saint-Luc.

La cohorte Saint-Luc est une étude de cohorte prospective établie à Montréal en 1988 pour étudier les déterminants de l'infection par le VIH dans une population de PUDI. Pour être éligibles au recrutement dans la cohorte, les participants devaient être (1) séronégatifs pour le VIH, (2) âgés de 18 ans ou plus, (3) vivre dans la grande région de Montréal et (4) avoir fait usage de drogues par injection dans les 6 derniers mois.

En 2004, les objectifs de l'étude ont été élargis pour étudier les déterminants de l'infection par le virus de l'hépatite C chez les PUDI, en plus du VIH. À partir de ce moment-là, tous les participants ont également commencé à être dépistés pour les anticorps de l'hépatite C. Les critères de recrutement dans cette cohorte renouvelée de participants, dorénavant nommée HEPCO, sont demeurés les mêmes, à la différence près que les participants devaient être séronégatifs pour l'hépatite C. Les participants antérieurement suivis dans la cohorte Saint-Luc étaient également invités à participer. Les suivis se faisaient à un intervalle de 6 mois.

Depuis mars 2011, la cohorte a davantage élargi ses objectifs et ses critères d'éligibilité pour désormais considérer plus largement les facteurs individuels, contextuels et psychosociaux influençant l'état de santé autant des individus séronégatifs pour l'hépatite C que de ceux ayant été précédemment infectés, ainsi que pour mieux comprendre les enjeux liés à l'amélioration des soins, des services et de la qualité de vie de cette population. Un nouveau questionnaire initial (*baseline*) a été introduit pour capturer l'ensemble de ces facteurs et les suivis se faisaient dorénavant aux 3 mois. Il est à noter toutefois qu'une bonne proportion des participants étaient

déjà suivis dans la cohorte antérieurement; ainsi, ce nouveau questionnaire initial ne représente pas un vrai questionnaire d'entrée en cohorte pour les anciens participants, mais plutôt un questionnaire de suivi plus exhaustif. La **figure 1** ci-dessous illustre le suivi dans la cohorte HEPCO de 2004 à ce jour.



Cohorte St-Luc | HEPCO | nouvelle mouture de HEPCO

Figure 1. Fréquence des suivis dans la cohorte St-Luc puis HEPCO, de 1992 à ce jour

La nouvelle mouture de la cohorte HEPCO de 2011 à ce jour comprenait au moment de l'étude 805 participants, dont 60.7% étaient d'anciens participants des itérations antérieures de la cohorte, 23.9% étaient recrutés par bouche-à-oreille et 15.0% étaient référés par des organismes partenaires. Au fil des années, la cohorte Saint-Luc/HEPCO a été soutenue de manière ininterrompue, obtenant du financement de plusieurs organismes subventionnaires incluant des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), du Réseau SIDA et Maladies infectieuses du Fonds de la Recherche en Santé du Québec (SIDA-MI, FRSQ), du Réseau canadien pour l'élaboration de vaccins et d'immunothérapies (CANVAC), ainsi que du *National Institute on Drug Abuse* (NIDA).

3.2.1. Recrutement des participants

Les participants ont été recrutés dans la cohorte HEPCO via des stratégies de proximité (dépliants, affiches, cartes dans les trousse d'injection), via le bouche-à-oreille dans la communauté, via des programmes de première ligne (CLSC, Clinique des Jeunes de la rue), ainsi que via des références du service de médecine des toxicomanies du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) et des organismes communautaires œuvrant auprès des PUDI à Montréal, entre autres des refuges et des sites d'injection supervisée.

3.2.2. Collecte de données

Les données ont été colligées à partir d'un questionnaire administré par des interviewers formés ayant une vaste expérience de travail avec les PUDI. Bien que des questionnaires de suivi étaient complétés tous les 3 mois, la présente étude se base sur les données exhaustives colligées au nouveau questionnaire initial révisé en 2011. Toutes les entrevues se déroulaient face-à-face au site de recherche de la cohorte Saint-Luc situé au centre-ville de Montréal. Au début du questionnaire, les interviewers établissaient avec les participants un calendrier annoté d'événements clés de la vie, afin d'aider avec le rappel. Cette méthode du calendrier (*timeline follow-back method*) a été démontrée efficace pour obtenir des données auto-rapportées valides dans une population souvent aux prises avec des difficultés au niveau de l'attention, de la mémoire et de la communication²²⁸⁻²³⁰.

Après la complétion du questionnaire, les infirmières de recherche prélevaient des échantillons de sang pour la détection des anticorps contre le VIH et l'hépatite C, ainsi que l'ARN-VHC pour les participants ayant une infection actuelle ou passée par le virus de l'hépatite C. À noter que la présence d'anticorps contre l'hépatite C nous renseigne que le participant a déjà été en contact avec le virus de l'hépatite C. Cet anticorps demeurera positif à vie. On estime qu'environ 25% des personnes infectées par le VHC éliminent le virus de manière spontanée, alors que d'autres progressent vers la forme chronique. L'infection chronique par le VHC est déterminée par la présence d'ARN du VHC dans le sang²³¹. Les participants étaient encouragés à revenir après 2 semaines pour obtenir leurs résultats et être orientés vers des services de santé si nécessaire. Une compensation financière était offerte aux participants au terme de l'entrevue.

3.2.3. Questionnaire

Le questionnaire initial de l'étude HEPCO est exhaustif et comprend 15 sections récoltant des informations sur les caractéristiques socio-démographiques, le type, la quantité et le mode de consommation de diverses substances psychoactives, les comportements à risque, l'état de santé, ainsi que les services communautaires et les services de santé utilisés par les participants. Les données sont généralement mesurées en référence au dernier mois, aux derniers 3 mois ou encore aux derniers 6 mois. À chaque visite subséquente, les participants répondent à un questionnaire de

suivi portant sur les mêmes catégories, en posant un regard rétrospectif sur le dernier mois, les derniers 3 mois ou encore les derniers 6 mois.

Les questionnaires initiaux de l'étude HEPCO ont été développés à partir d'instruments de mesure validés et utilisés dans d'autres études de cohorte de PUDI. Puis, au fil du temps, ils ont évolué pour mieux cerner les questions émergentes et, dans la mesure du possible, de récolter l'information à l'aide d'outils validés (par exemple l'intégration du questionnaire structuré CIDI (*Composite International Diagnostic Interview*) pour l'évaluation des troubles de santé mentale et du *Brief Pain Inventory*). Si des outils validés n'étaient pas disponibles pour mesurer une variable d'intérêt, les nouvelles questions étaient testées sur un sous-groupe de participants avant leur intégration dans les questionnaires.

3.2.4. Population à l'étude

Pour cette étude, nous avons utilisé les données colligées dans HEPCO depuis le 10 mars 2011 – et dont le nouveau questionnaire initial révisé comprenait les questions plus spécifiques sur le TAO utilisées dans cette étude – et jusqu'au 29 janvier 2020 – moment du début des analyses. Durant cette période, 805 participants ont complété le nouveau questionnaire initial.

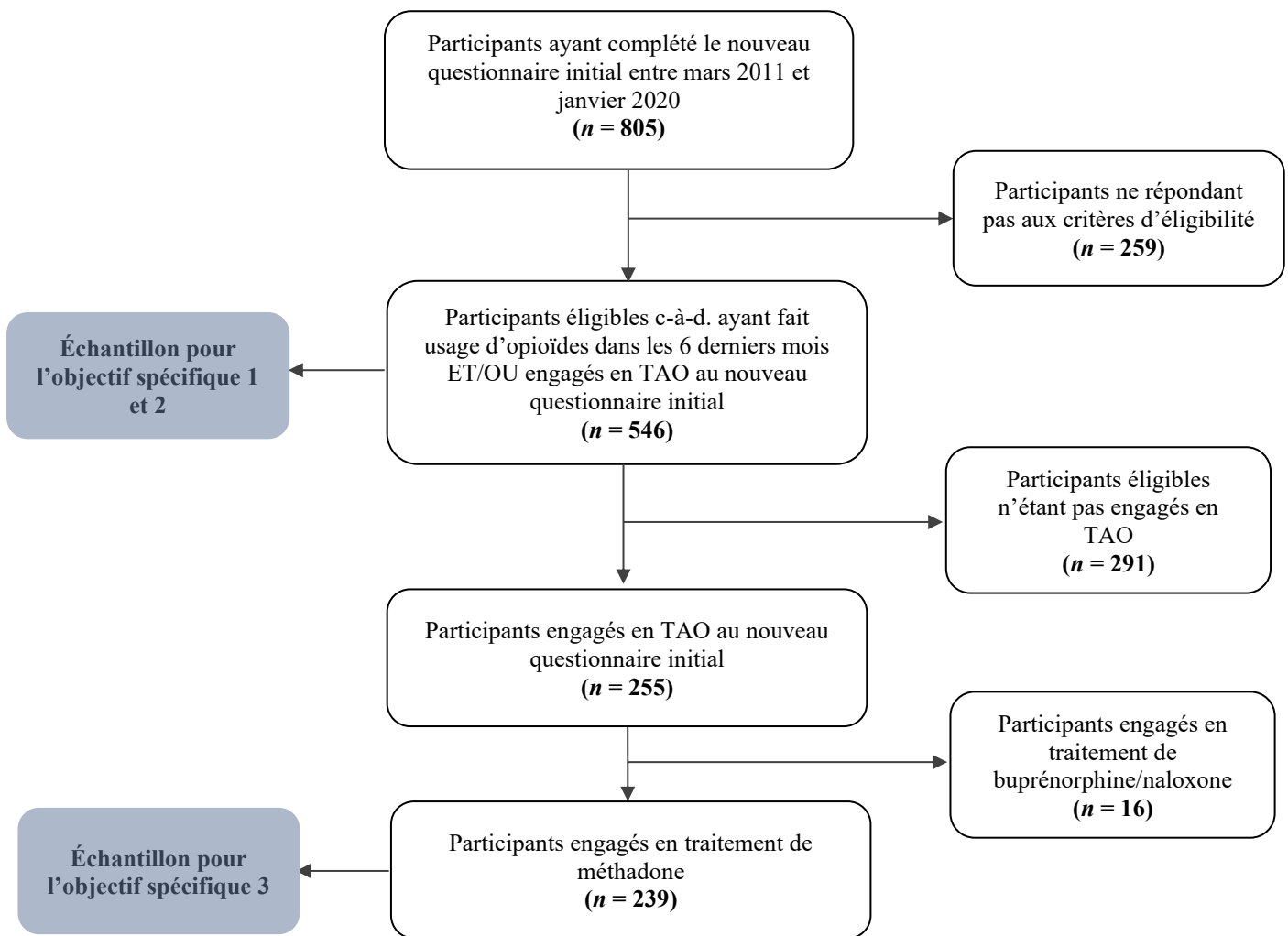
Étant donné que notre projet s'intéresse à la rétention en traitement par agonistes opioïdes, nous avons défini des critères d'éligibilité au TAO afin de mieux définir notre population d'intérêt. Les participants ayant rapporté avoir consommé des opioïdes illicites dans les six mois précédant le début de l'étude et/ou ayant rapporté un engagement récent ou actuel en TAO étaient considérés éligibles au TAO. Sur les 805 participants ayant complété le nouveau questionnaire initial, 546 répondaient à ces critères. L'échantillon à l'étude comprenait ainsi ces 546 participants éligibles. Parmi ceux-ci, 255 (46.7 %) étaient engagés en TAO et 291 (53.3%) ne l'étaient pas au moment de la complétion du questionnaire.

Pour répondre à l'objectif spécifique 1 qui visait à comparer les participants engagés ou non en TAO, ainsi que pour répondre à l'objectif spécifique 2 qui s'intéressait à déterminer les facteurs individuels et contextuels associés à la rétention en TAO, nous nous sommes basés sur l'échantillon total à l'étude qui comprenait les 546 participants éligibles au TAO. Ensuite, pour examiner l'objectif spécifique 3 qui visait à déterminer les facteurs programmatiques associés à la rétention en TAO, nous avons restreint l'échantillon à l'étude aux participants engagés dans un

programme de méthadone au moment de la complétion du nouveau questionnaire initial (239 participants). Cette décision a été prise car les variables d'intérêt liées au traitement (dose, doses non-supervisées et dépistage urinaire de drogues) n'étaient colligées que pour les participants sous méthadone dans le questionnaire initial 2011.

Le diagramme de flux ci-après (**figure 2**) illustre la composition des échantillons à l'étude, en fonction des objectifs spécifiques.

Figure 2 : Population à l'étude, selon les objectifs spécifiques¹



¹ Les caractéristiques des participants éligibles et non-éligibles sont présentées dans le **tableau 2A** l'**Annexe II**.

3.3. Mesures

3.3.1. Variable dépendante

La variable dépendante d'intérêt était la durée de la rétention en TAO, définie par la mesure auto-rapportée du temps passé en traitement. Les participants ayant rapporté être engagés en TAO devaient subséquemment répondre à la question suivante : « Depuis combien de temps êtes-vous dans ce programme ? ». Tel que discuté à la **section 1.4.4.**, cette façon de mesurer la variable dépendante permet de mieux tenir compte de la chronicité du TUO¹³⁴. En effet, cette perspective capture probablement mieux les multiples entrées et sorties de traitement qui ponctuent fréquemment la trajectoire des personnes aux prises avec un TUO^{134,225}. Les unités de mesure étaient le nombre de jours, de semaines ou de mois que le participant rapportait. Dans le cadre de ce projet, la durée de la rétention en TAO a été convertie en jours afin d'assurer une uniformité dans les analyses.

La rétention en traitement a été par la suite catégorisée en fonction du temps passé en traitement : non-engagés en traitement, moins d'un an (< 1 an), 1 à 3 ans, et 3 ans ou plus (≥ 3 ans). En l'absence de définitions claires dans la littérature, le choix des catégories a été guidé par des seuils cliniquement significatifs. Un premier seuil a été établi à 1 an, étant donné les participants engagés en TAO pour 1 an ou plus présentaient de meilleures issues que ceux dont la durée d'engagement était inférieure à 1 an^{25,143,148,151}. De plus, étant donné que la plupart des études s'intéressant à la rétention en TAO utilisent le seuil de 1 an, ce dernier a été également choisi pour une raison de comparabilité des résultats avec la littérature existante. Un deuxième seuil a été établi à 3 ans. Quelques études seulement rapportent des données concernant la rétention en TAO au-delà de 3 ans^{138,145-147}. Toutefois, étant donné le manque de données sur la rétention à long terme en TAO et que les participants de notre population étaient engagés chroniquement en TAO (au-delà de 3 ans), un deuxième seuil a été établi à ≥ 3 ans. Les catégories précisées étaient mutuellement exclusives et exhaustives, c'est-à-dire que chaque observation appartenait à un seul groupe et que les catégories comprenaient l'ensemble des observations.

Nous avons préféré utiliser des seuils avec une pertinence clinique pour guider le choix des catégories, plutôt que de catégoriser l'issue d'intérêt par quantiles basés sur la distribution de la variable, ce qui n'aurait pas permis une comparabilité des résultats avec la littérature existante²³².

Nous avons également considéré la durée de la rétention en TAO comme une variable continue dans une analyse de sensibilité afin de ne pas omettre de l'information qui peut être perdue par la catégorisation d'une variable continue²³³. Toutefois, étant donné que les résultats étaient moins informatifs et pour faciliter l'interprétation, nous avons opté pour communiquer les résultats à l'aide des catégories susmentionnées.

Pour répondre à l'objectif spécifique 2, nous nous sommes intéressés aux facteurs individuels associés à la durée de rétention en TAO dans l'échantillon total de la population à l'étude ($n = 546$). La variable dépendante comprenait donc les quatre catégories suivantes : non-engagés en TAO, < 1 an, 1 à 3 ans, et ≥ 3 ans. Pour répondre à l'objectif spécifique 3, où seulement les participants engagés dans un programme de méthadone étaient retenus ($n = 239$), la durée de la rétention en TAO a été catégorisée en 3 modalités : < 1 an, 1 à 3 ans et ≥ 3 ans.

3.3.2. Variables indépendantes

3.2.2.1. Objectif spécifique 2

Pour examiner les facteurs individuels et contextuels associés à la rétention en traitement dans la population à l'étude, les variables indépendantes ont été sélectionnées à partir de la recension de la littérature (discuté exhaustivement à la **section 1.4.3.**) et de la disponibilité des mesures dans notre base de données. Ces variables ont été classées en trois catégories : les facteurs socio-démographiques, les facteurs liés à la consommation de substances psychoactives, ainsi que les facteurs liés à des comportements à risque élevé de méfaits.

Les facteurs socio-démographiques incluaient : l'âge, le genre, le fait d'habiter avec un/e conjoint/e de fait, le niveau d'éducation, le revenu provenant d'une source stable, la stabilité de logement, l'incarcération récente et un statut sérologique positif pour l'infection par le VIH ou par le VHC. La variable âge était normalement distribuée et a donc été considérée comme variable continue. Le genre était évalué à partir de la question « À quel sexe vous identifiez-vous ? » et était catégorisée en 3 catégories : « masculin », « féminin », « autre ». Le niveau d'éducation a été défini en fonction de la littérature sur la rétention en TAO^{158,161,166} et dichotomisée en 2 catégories : « Scolarité de niveau secondaire complétée, oui/non ». Le fait de ne recevoir aucune forme d'assistance sociale était associé dans la littérature à une plus grande probabilité de discontinuation

du TAO¹⁵⁹ et le fait de détenir un emploi était associé à la rétention²³⁴. Dans notre échantillon, > 80 % des participants étaient bénéficiaires de l'assistance sociale. Nous avons défini la variable « revenu provenant d'une source stable » comme le revenu provenant exclusivement de prestations gouvernementales (aide de dernier recours, chômage) ou d'un emploi régulier à temps partiel ou à temps plein, en contraste avec un revenu provenant partiellement ou exclusivement d'activités illégales (quête, vol, vente de drogues, travail du sexe, etc.) à l'instar d'autres études provenant de la même cohorte²³⁵. La stabilité de logement a été mesurée sur les 3 mois précédant l'administration du questionnaire et a été définie comme ayant dormi dans un logement stable chaque mois sur les 3 derniers mois (oui/non). Si le participant rapportait avoir dormi dans la rue, un refuge ou dans un loyer temporaire loué mensuellement au moins un mois sur les 3 derniers, il était considéré dans une situation d'instabilité résidentielle, tel que précédemment défini dans d'autres études^{60,236}. L'incarcération récente a été définie comme ayant séjourné dans un centre de détention dans les 6 derniers mois (oui/non). Les résultats pour les sérologies pour le VIH et l'hépatite C prélevées au moment du questionnaire ont également été inclus.

Les facteurs liés à la consommation de substances psychoactives incluaient la consommation régulière d'alcool, d'opioïdes, de *crack*/cocaïne, d'amphétamines, de benzodiazépines et autres hypnotiques, et de cannabis. La consommation d'alcool a été définie comme régulière lorsque la consommation hebdomadaire dépassait ≥ 8 consommations par semaine pour les femmes et ≥ 15 consommations par semaine pour les hommes, en accord avec les définitions utilisées dans d'autres études²³⁶ et établies à partir des définitions du *United States Centers for Disease Control and Prevention*²³⁷. Comme nous n'avons pas accès à cette information directement, nous avons utilisé la catégorisation suivante : ≥ 32 consommations dans le dernier mois pour les femmes et ≥ 60 pour les hommes. De façon similaire, la consommation des autres substances psychoactives était définie en fonction d'études antérieures²³⁶ et des définitions du *United States Office of National Drug Control Policy*²³⁸. La consommation des autres substances psychoactives était considérée comme régulière lorsque le participant rapportait avoir fait usage de la substance ≥ 4 jours au cours du dernier mois et occasionnelle lorsque le participant rapportait avoir fait usage de la substance entre 1 et 3 jours dans le dernier mois.

Les facteurs liés à des comportements à risque élevé de méfaits étudiés comprenaient une fréquence d'injection quotidienne ou plus fréquente dans le dernier mois ainsi que le partage de

seringues (oui/non), le partage de matériel d'injection (oui/non), la consommation par *binge* (oui/non) et le travail du sexe (oui/non) dans les 3 derniers mois.

Outre les variables démographiques de base, l'ensemble des variables a été mesurée pour le dernier mois (consommation de substances psychoactives et comportements d'injection), les derniers 3 mois (situation de logement, comportements à risque élevé de méfaits comme le partage de matériel de consommation, la consommation par *binge* et le travail du sexe) ou encore les derniers 6 mois (incarcération). Cette décision a été prise afin d'examiner si ces facteurs de vulnérabilité récents dans la vie du participant engendraient un effet sur la durée du traitement rapportée, ainsi que pour mitiger le biais de rappel (sera discuté davantage à la **section 5.9.3.3**).

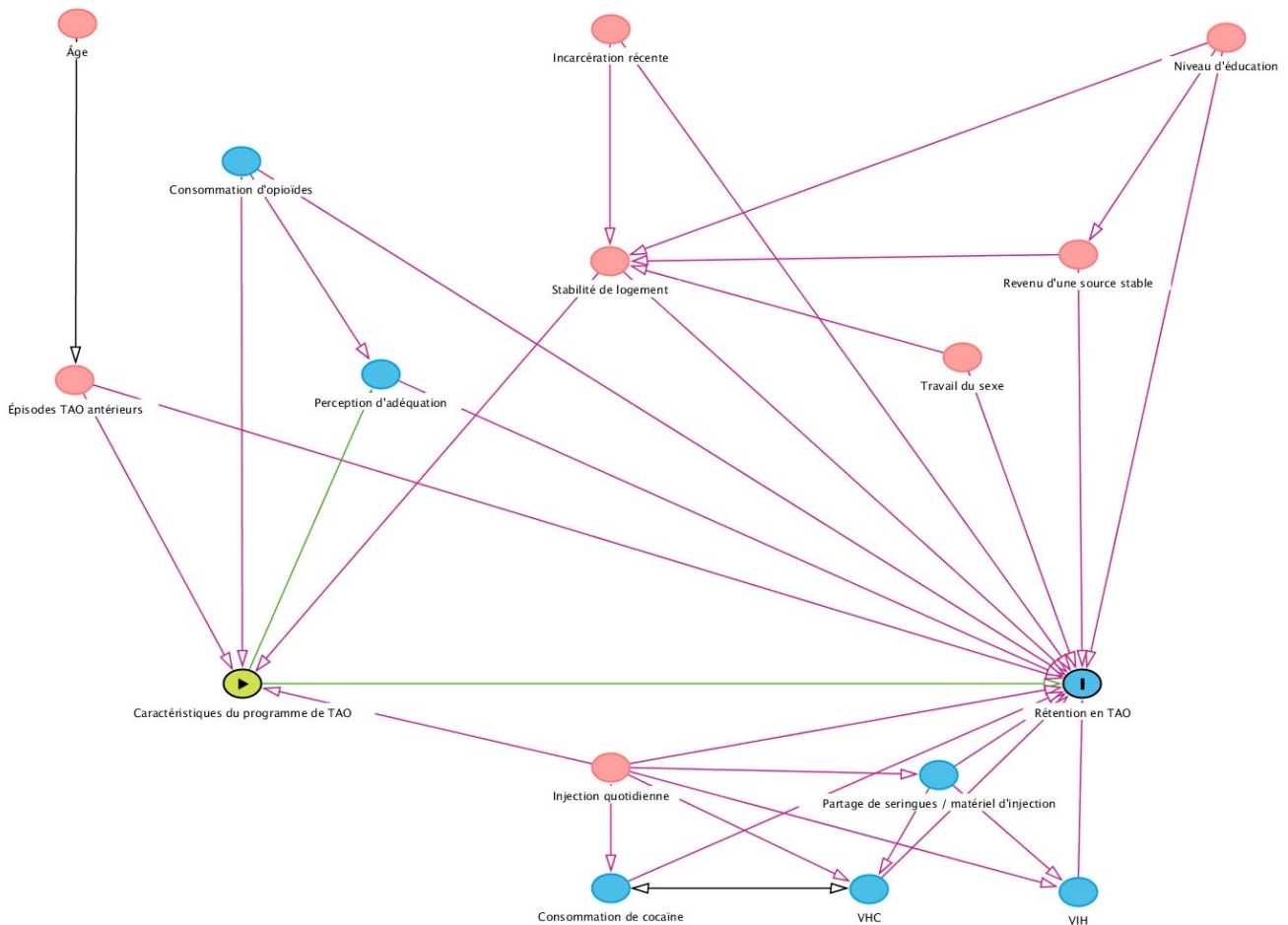
3.2.2.2. Objectif spécifique 3

Pour répondre à l'objectif spécifique 3, trois facteurs programmatiques d'intérêt ont été examinés afin de déterminer s'ils étaient associés à la rétention dans un programme de méthadone dans la population à l'étude : la dose de méthadone que le participant rapportait recevoir, le nombre de doses non-supervisées qui lui étaient octroyées et l'exigence de se soumettre à des tests urinaires de dépistage de drogues réguliers. Alors qu'une association entre la dose reçue et l'engagement en TAO a été démontrée dans la littérature, l'impact des doses non-supervisées et les dépistages urinaires réguliers n'est pas clairement établi dans la littérature au moment de la réalisation de ce projet.

La dose de méthadone n'était pas normalement distribuée. Ainsi, nous avons catégorisé la variable « dose » en établissant un seuil cliniquement significatif qui, dans la littérature, correspondait à une dose « élevée » et était associé à un engagement en traitement prolongé : ≥ 60 mg/jour¹²³. Le nombre de doses non-supervisées a été déterminé en soustrayant le nombre de jours de présence obligatoire en pharmacie aux 7 jours totaux de la semaine (7 – nombre de jours où le patient doit se présenter en pharmacie pour recevoir sa méthadone). Les participants engagés dans un programme de méthadone répondaient également à la question « Dans le programme de méthadone, donnez-vous régulièrement un échantillon d'urine? ». La réponse était dichotomisée (oui / non). La fréquence des tests urinaires de dépistages urinaires recommandée au moment de l'élaboration du questionnaire était au moins mensuellement, tout en laissant la fréquence à la discrétion du prescripteur dans le suivi longitudinal de la personne aux prises avec un TUO.

Les facteurs de confusion potentiels, c'est-à-dire les variables qui peuvent être associées à la fois aux caractéristiques du programme et à la rétention en traitement sans être sur le chemin causal de leur association, ont été déterminés sur la base des connaissances sur la relation d'intérêt et les hypothèses élaborées avec l'équipe de recherche. La confusion a été conceptualisée sous la forme d'un graphe acyclique dirigé (DAG)²³⁹, une stratégie de plus en plus employée dans les études observationnelles pour identifier les variables de confusion pour lesquelles un ajustement est nécessaire lors de l'estimation d'associations exposition-issue (voir **figure 3**).

Figure 3 : Graphe dirigé acyclique (DAG) pour le contrôle de la confusion dans la relation entre les caractéristiques du programme et la rétention en TAO



À partir du DAG, un ensemble minimal suffisant d'ajustement pour estimer l'effet des caractéristiques du programme sur la rétention en TAO a été déterminé. L'ensemble minimal

suffisant comprenait les variables suivantes : nombre d'épisodes antérieurs de TAO (continue), consommation régulière d'opioïdes, injection quotidienne, stabilité de logement et perception d'adéquation du traitement (dosage adéquat versus trop faible/trop élevé). L'âge et le genre, qui sont des facteurs associés à la rétention en TAO dans des études antérieures, ont été également inclus dans la modélisation.

3.2.3. Données manquantes

Dans la base de données, les observations étaient enregistrées comme « manquantes » lorsque le participant refusait de répondre à une question, lorsqu'il ne réussissait pas à se souvenir de la réponse ou encore si l'interviewer avait oublié de poser la question ou d'enregistrer la réponse.

Il n'y avait aucune donnée manquante pour l'issue d'intérêt. Peu de données étaient manquantes pour les covariables à l'étude (moins de 5%). Le nombre de valeurs manquantes sont consignées dans le **tableau 1** du **Chapitre 4 : Résultats**. Afin de maximiser la puissance et la précision et de ne pas perdre de l'information importante, nous avons procédé à une imputation directe basée sur la médiane (variable continue) ou sur le mode (variable catégorielle)^{240,241}.

3.3. Analyses statistiques

3.3.2. Description de l'échantillon à l'étude (objectif spécifique 1)

Les caractéristiques des participants ont été décrites à l'aide de proportions (fréquence) pour les variables catégorielles et de mesures de centralité et de dispersion pour les variables continues. Lorsque la distribution d'une variable était relativement normale ou symétrique, la moyenne et écart-type ont été rapportés, alors que nous avons rapporté la médiane et l'étendue interquartile lorsque la distribution était asymétrique.

3.3.3. Analyses principales (objectifs spécifiques 2 et 3)

Étant donné que l'issue d'intérêt était catégorisée en ≥ 2 catégories de rétention, des modèles de régression logistique multinomiale ont été ajustés afin d'examiner l'association entre les variables indépendantes et la durée de la rétention en TAO.

La régression logistique multinomiale est une extension de la régression logistique binomiale qui permet d'examiner l'association entre une variable dépendante catégorielle composée de plus de 2 catégories et une ou plusieurs variables indépendantes²⁴². Étant donné que les catégories ont été déterminées selon des seuils d'intérêt clinique tel que discuté précédemment, qu'elles ne représentent pas une gradation hiérarchique et que l'hypothèse de proportionnalité des risques (*proportional odds assumption*) ne peut pas être présupposée, le modèle de régression logistique multinomial a été utilisé plutôt qu'un modèle de régression ordinal^{243,244}.

À l'instar de la régression logistique binomiale, la régression logistique multinomiale estime les paramètres d'intérêt par maximisation de vraisemblance (*maximum likelihood*)²⁴³⁻²⁴⁵. Ainsi, les critères d'information qui se basent sur la vraisemblance (i.e. Akaike Information Criterion (AIC), Bayesian Information Criterion (BIC)) peuvent être utilisés pour comparer les différents modèles estimés afin de sélectionner le modèle le plus parcimonieux et avec la meilleure adéquation aux données.

La régression logistique multinomiale modélise la probabilité d'appartenir à une catégorie de la variable dépendante²⁴³. Chaque modalité de la variable dépendante est comparée à la modalité de référence. Ainsi, lors de l'interprétation des résultats dans le présent manuscrit, les rapports de cotes seront exprimés par rapport à la catégorie de référence.

La régression logistique multinomiale a l'avantage de ne pas exiger les présuppositions de normalité, de linéarité ni de constance de la variance (homoscédasticité)²⁴⁵. Toutefois, cette méthode de modélisation statistique présuppose l'indépendance de l'appartenance à une des catégories de la variable dépendante, c'est-à-dire qu'on assume que les catégories sont distinctes et que l'appartenance à une catégorie est indépendante de l'appartenance à une autre catégorie de la variable dépendante. Les catégories précisées dans la présente étude étaient mutuellement exclusives et exhaustives, c'est-à-dire que chaque observation appartenait à un seul groupe et que les catégories comprenaient l'ensemble des observations.

La régression logistique multinomiale présuppose également que chaque catégorie de la variable dépendante n'est pas expliquée complètement par un jeu de variables indépendantes (principe de séparation). Si une des catégories est parfaitement expliquée par une combinaison

linéaire de variables indépendantes, alors on parlera d'une séparation complète ou quasi-complète et le modèle risque d'estimer des coefficients irréalistes, voir même ne pas converger²⁴⁵. Cette présupposition a été vérifiée dans le jeu de données à l'étude à partir des tableaux descriptifs.

Pour étudier l'association entre les facteurs individuels/contextuels et la durée d'engagement TAO (objectif spécifique 2), des analyses univariées ont d'abord été effectuées pour chaque variable afin d'explorer leur association avec l'issue d'intérêt. Subséquemment, un modèle de régression logistique multinomiale multivarié a permis d'estimer les coefficients ajustés pour les variables à l'étude. La catégorie « non-engagés en TAO » a été sélectionnée comme catégorie de référence afin de faciliter l'interprétation pour cet objectif. Étant donné que nous étions intéressés à explorer s'il existait une association indépendante entre la durée d'engagement en TAO et les différents facteurs individuels et contextuels pré-identifiées dans la revue de la littérature, nous avons inclus l'ensemble de ces facteurs dans le modèle multivarié. Compte tenu de la nature exploratoire de cet exercice, nous n'avons pas opté pour des modèles plus parcimonieux à cette étape-ci, mais plutôt à l'objectif spécifique 3.

Pour répondre à l'objectif spécifique 3, nous avons également ajusté des modèles de régression multinomiale multivariés. Le premier modèle comportait seulement les 3 variables indépendantes d'intérêt (dose, doses non-supervisées, tests urinaires de dépistage réguliers). Les modèles subséquents ont été séquentiellement ajustés pour tenir compte des variables suivantes : (1) nombre d'épisodes antérieurs de TAO et perception d'adéquation du traitement, (2) variable du modèle (1) + âge et genre, (3) variables du modèle (2) + stabilité de logement, (4) variables du modèle (3) + injection quotidienne de drogues + consommation régulière d'opioïdes (ensemble minimal suffisant établi à la **section 3.2.2.2.**). La catégorie « < 1 an » a été sélectionnée comme catégorie de référence pour cet objectif.

Étant donné que la régression logistique multinomiale estime les coefficients par maximisation de la vraisemblance, le critère d'information d'Akaike (AIC) a été utilisé pour guider la sélection des modèles. L'AIC tient compte du nombre de paramètres estimés et pénalise pour les modèles plus complexes. Un AIC plus petit représente une meilleure adéquation du modèle aux données²⁴⁶. Une différence d'AIC inférieure à 4 points signifie que deux modèles ont une vraisemblance semblable.

De plus, la multicolinéarité entre les variables indépendantes a été vérifiée à l'aide de *variance inflation factor* (VIF) sur un modèle linéaire généralisé incluant les variables à l'étude.

Le VIF mesure l'inflation des variances des coefficients estimés qui est explicable par leur multicolinéarité²⁴⁷. Un VIF plus grand que 10 est souvent considéré problématique, mais certains parlent aussi de 5²⁴⁷. Une analyse de la colinéarité n'a révélé aucun problème de multicolinéarité pour les variables à l'étude (VIF inférieur à 5 pour toutes les covariables).

Toutes les analyses statistiques ont été menées avec la version 4.1.0 du logiciel R²⁴⁸. Les modèles de régression logistique multinomiale ont été estimés avec les ensembles de routine *nnet*²⁴⁹ et *mlogit*²⁵⁰. Le seuil de signification retenu était $p < 0.05$ et les résultats des modèles de régression ont été exprimés sous forme de rapport de cotes (RC) accompagnés de leur intervalle de confiance 95% (IC95%).

3.4. Analyses de sensibilité

Des analyses de sensibilité ont été menées dans un premier temps avec les données non-imputées afin de s'assurer que l'imputation n'avait pas modifié les associations estimées. De plus, dans une deuxième analyse de sensibilité, nous avons modélisé la variable dépendante comme une variable continue et nous avons ajusté un modèle de régression linéaire multivarié. Cela a été fait dans l'objectif de vérifier si la catégorisation de la variable dépendante avait mené à une perte d'information et/ou à des estimations biaisées. Finalement, nous avons également mené une analyse de sensibilité en utilisant différents seuils de dose de méthadone afin de vérifier si le seuil choisi (≥ 60 mg/jour) était adéquat et s'il y avait des différences observées sur les estimations à des seuils différents.

3.5. Considérations éthiques

L'étude HEPCO a été approuvée par le Comité d'éthique de la recherche du Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM) et cette approbation est réévaluée périodiquement. Compte tenu que les objectifs de la présente étude concordent avec les objectifs élargis de l'étude de cohorte HEPCO, une approbation spécifique pour ce projet n'était pas requise. Tous les participants ont fourni un consentement libre et éclairé à chaque étape de l'étude et étaient en droit de se retirer à tout moment. Les interviewers étaient disponibles pour fournir des explications supplémentaires et les points importants du formulaire étaient expliqués

aux participants, afin de tenir compte du niveau de littératie de ceux-ci. L'ensemble des formulaires incluant les questionnaires et les formulaires de consentement sont entreposés dans un bureau sécurisé au site de recherche de la cohorte Saint-Luc et les données électroniques étaient enregistrées dans la plateforme sécurisée du CHUM. Les données utilisées pour cette étude étaient anonymisées et fournies sous la forme d'un jeu de données par la statisticienne de l'équipe de recherche.

4. RÉSULTATS

4.1. Description de l'échantillon à l'étude (objectif spécifique 1)

L'échantillon à l'étude était composé des 546 participants éligibles au TAO ayant complété le nouveau questionnaire initial entre le 10 mars 2011 et le 29 janvier 2020. Parmi ceux-ci, 255 (46.7 %) étaient engagés en TAO au moment de la complétion du questionnaire. Le **tableau 1** présente les caractéristiques des participants en fonction de leur engagement en TAO.

L'échantillon à l'étude était composé en majorité d'hommes (78.3 %) âgés en moyenne de 37 ans (écart-type \pm 10.0). Les participants engagés en TAO comptaient une plus grande proportion de femmes (24.7 vs 18.9 %) et rapportaient une plus grande stabilité de logement dans les trois mois précédant l'administration du questionnaire (76.5 vs 54.5 %) que les participants qui n'étaient pas engagés en traitement. Davantage avaient complété un niveau d'études secondaires (62.4 vs 55.7 %) et davantage avaient un revenu qui provenait de sources stables (46.7 vs 35.7%). Les participants engagés en traitement rapportaient avoir consommé de façon régulière dans le dernier mois moins d'opioïdes (48.6 vs 68.4 %), moins de cocaïne (30.6 vs 46.7 %) et moins de cannabis (39.6 vs 54.6 %). La proportion de participants ayant des anticorps contre le virus de l'hépatite C était plus élevée chez ceux engagés en TAO (72.9 vs 50.2 %) et une plus grande proportion était activement infectée par le virus de l'hépatite C, tel que défini par la détection d'ARN-VHC dans le sang (37.3 vs 28.9 %). Enfin, les participants engagés en traitement rapportaient en général moins de comportements à risque : moins de jours d'injection dans le dernier mois, moins de partage de matériel d'injection (autre que les seringues) et moins de consommation par *binge* dans les trois derniers mois. Une plus faible proportion rapportait s'injecter de façon quotidienne parmi les participants engagés en TAO (15.2 vs 34.7 %). Toutefois, davantage de participants engagés en traitement rapportaient avoir fait du travail du sexe dans les 3 mois précédant l'administration du questionnaire (8.2 vs 4.5 %).

Tableau 1 : Caractéristiques des participants éligibles au TAO en fonction de leur engagement en traitement au nouveau questionnaire initial de la cohorte HEPCO entre le 10 mars 2011 et le 29 janvier 2020 (n = 546)

Variables	Non-engagés en TAO n = 291	Engagés en TAO n = 255
Variabes socio-démographiques		
Genre, féminin, no. (%)	55 (18.9)	63 (24.7)
Âge, années, moyenne ± écart-type	37.1 ± 10.9	37.5 ± 8.9
Habite avec un/e conjoint/e de fait, no. (%)	41 (14.1)	39 (15.3)
Scolarité de niveau secondaire complétée, no. (%)	161** (55.7)	159 (62.4)
Bénéficiaire de l'assistance sociale, no. (%)	218* (75.2)	211 (82.7)
Revenu provenant exclusivement de sources stables, no. (%)	104 (35.7)	119 (46.7)
Revenu ≥ 1000 \$ dans le dernier mois, no. (%)	144 (49.5)	135 (52.5)
Stabilité de logement†, no. (%)	157** (54.5)	195 (76.5)
Incarcération récente‡, no. (%)	59*** (20.5)	54 (21.2)
Statut sérologique VIH, positif, no. (%)	13 (4.5)	10 (3.9)
Anticorps anti-hépatite C, positif, no. (%)	146 (50.2)	186 (72.9)
VHC-ARN, positif, no. (%)	84 (28.9)	95 (37.3)
Usage régulier d'alcool ou de drogues dans le dernier mois		
Alcool, no. (%)	64 (22.0)	39 (15.3)
Opioides, no. (%)	199 (68.4)	124 (48.6)
Crack/cocaïne, no. (%)	136 (46.7)	78 (30.6)
Amphétamines, no. (%)	40 (13.7)	22 (8.6)
Benzodiazépines et hypnotiques, no. (%)	40 (13.7)	42 (16.5)
Cannabis, no. (%)	159 (54.6)	101 (39.6)
Comportements associés à un risque élevé de méfaits		
Nombre de jours d'injection dans le dernier mois, médiane [Q1-Q3]	19 [4-30]	7 [1-20]
Fréquence d'injection quotidienne ou plus fréquente dans le dernier mois, no. (%)	101 (34.7)	39 (15.2)
Partage de seringues†, no. (%)	36** (12.5)	28 (11.0)
Partage de matériel d'injection†, no. (%)	73* (25.2)	34* (13.4)
Consommation par binge†, no. (%)	50 (17.2)	26 (10.2)
Travail du sexe‡, no. (%)	13 (4.5)	21 (8.2)

TAO : traitement par agonistes opioïdes ; HEPCO : HEPatitis COhort ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; VHC-ARN : dosage de l'ARN du virus de l'hépatite C dont la présence dénote une infection active par le VHC

* : 1 donnée manquante ; ** : 2 données manquantes ; *** : 3 données manquantes

† variable mesurée pour les 3 derniers mois

‡ variable mesurée pour les 6 derniers mois

Parmi les participants recevant un TAO, la durée moyenne de l'engagement en traitement était de 4.8 années (écart-type \pm 5.1). La médiane – qui est une mesure qui permet de mitiger les effets des valeurs extrêmes dans la distribution – s'élevait à 3 ans (intervalle interquartile : 0.625 – 7). Parmi les participants engagés en traitement, 73 rapportaient être en traitement depuis moins d'un an, 53 entre 1 an et 3 ans et 129 pendant 3 ans ou plus. Le **tableau 2** détaille les caractéristiques des participants éligibles en fonction de la durée auto-rapportée d'engagement en TAO.

Variables socio-démographiques. Une plus grande proportion de femmes rapportait être engagées en traitement \geq 3 ans (30.2%, versus 13.2% pour la catégorie 1 à 3 ans, 23.3% pour la catégorie $<$ 1 an et 18.9% pour la catégorie des non-engagés en TAO). Les participants dans la catégorie \geq 3 ans étaient en moyenne plus âgés que dans les autres catégories et davantage rapportaient habiter avec un/e conjoint/e de fait. On observait une gradation dans la proportion de participants dont le revenu provenait exclusivement de sources stables allant de 35.7% pour les non-engagés en traitement à 53.5% pour ceux engagés \geq 3 ans. Une gradation était également observée dans la proportion de participants qui rapportait vivre dans une situation de logement stable à travers les catégories de rétention : 54.5 % parmi participants non-engagés en TAO, alors que ce pourcentage augmentait à 69.9 %, 73.6 % et 81.4 % respectivement pour les catégories $<$ 1 an, 1 à 3 ans et \geq 3 ans. La proportion de participants qui rapportaient avoir été récemment incarcérés diminuait à travers les catégories de rétention parmi ceux engagés en TAO (24.7 % vs 24.5 % vs 17.8 % respectivement pour les catégories $<$ 1 an, 1 à 3 ans et \geq 3 ans), alors que la proportion était de 20.5 % parmi ceux non-engagés en TAO. Davantage de participants engagés en TAO étaient séropositifs pour l'ARN-VHC en comparaison à ceux non-engagés en traitement.

Consommation de substances psychoactives

Opiïdes. 488 sur les 546 participants éligibles au TAO (89.3%) rapportaient avoir consommé des opioïdes illicites dans les 6 mois précédant l'administration du nouveau questionnaire initial. Parmi les participants non-engagés en TAO, c'était la quasi-totalité (99.7%) qui avaient rapporté avoir consommé des opioïdes de façon occasionnelle ou régulière dans les 6 derniers mois ; le seul participant non-engagé en TAO qui n'avait pas fait usage d'opioïdes illicites dans les 6 derniers mois avait été en TAO dans les 6 derniers mois, mais ne l'était plus lors du nouveau questionnaire initial (ce qui le rendait toutefois éligible à être inclus dans l'échantillon à l'étude). La proportion de participants qui rapportait avoir consommé des opioïdes illicites de

façon régulière (soit ≥ 4 fois par mois) dans les 6 derniers mois était moindre parmi les participants engagés en TAO. Notons toutefois que près de la moitié des participants engagés en TAO continuaient à faire usage d'opioïdes de façon régulière et ce, à travers l'ensemble des catégories de rétention.

Autres substances psychoactives. En comparaison aux participants non-engagés en TAO, les participants engagés en traitement rapportaient consommer de façon régulière moins de *crack*/cocaïne, d'amphétamines et de cannabis, sans qu'une tendance soit observée parmi les catégories de rétention. On notait une stabilité dans la consommation régulière de benzodiazépines et autres hypnotiques à travers toutes les catégories.

Comportements associés à un risque élevé de méfaits

On observait généralement une diminution des comportements associés à un risque élevé de méfaits chez les participants engagés en TAO, notamment l'injection quotidienne ou plus fréquente de drogues, le partage de matériel d'injection et la consommation par *binge*.

Variables liées au programme de TAO

Épisodes antérieurs de TAO. Parmi les 546 participants éligibles au TAO, 330 rapportaient avoir déjà été en TAO à un moment donné ou à un autre de leur vie. La moyenne des épisodes antérieurs de TAO parmi les participants non-engagés en TAO était de 0.82 épisode (écart-type : ± 1.95), alors qu'elle s'élevait à 2.58 (± 2.59) pour ceux engagés en TAO depuis moins d'un an, à 3.30 (± 3.13) pour ceux engagés en TAO entre 1 et 3 ans, et à 2.82 (± 2.52) pour les participants engagés en TAO depuis 3 ans et plus. Les autres variables liées au programme de TAO sont décrites davantage à la **section 4.3.1**.

Tableau 2: Caractéristiques des participants éligibles au TAO en fonction de la durée d'engagement en traitement au nouveau questionnaire initial de la cohorte HEPCO entre le 10 mars 2011 et le 29 janvier 2020 (n = 546)

Variables	Non-engagés en TAO n = 291	Engagés en TAO (n = 255)		
		< 1 an (n = 73)	1 – 3 ans (n = 53)	≥ 3 ans (n = 129)
Variables socio-démographiques				
Genre, féminin, no. (%)	55 (18.9)	17 (23.3)	7 (13.2)	39 (30.2)
Âge, années, moyenne ± écart-type	37.1 ± 10.9	34.7 ± 8.5	36.1 ± 8.4	39.7 ± 8.8
Habite avec un/e conjoint/e de fait, no. (%)	41 (14.1)	9 (12.3)	6 (11.3)	24 (18.6)
Scolarité de niveau secondaire complétée, no. (%)	161** (55.7)	42 (57.5)	35 (66.0)	82 (63.6)
Bénéficiaire de l'assistance sociale, no. (%)	218* (75.2)	63 (86.3)	42 (79.2)	106 (82.2)
Revenu provenant exclusivement de sources stables, no. (%)	104 (35.7)	27 (37.1)	23 (43.4)	69 (53.5)
Revenu ≥ 1000 \$ dans le dernier mois, no. (%)	144 (49.5)	41 (56.1)	26 (49.1)	67 (51.9)
Stabilité de logement†, no. (%)	157** (54.5)	51 (69.9)	39 (73.6)	105 (81.4)
Incarcération récente‡, no. (%)	59*** (20.5)	18 (24.7)	13 (24.5)	23 (17.8)
Statut sérologique VIH, positif, no. (%)	13 (4.5)	3 (4.1)	2 (3.8)	5 (3.9)
Anticorps anti-hépatite C, positif, no. (%)	146 (50.2)	49 (67.1)	38 (71.7)	99 (76.7)
Statut VHC-ARN, positive, no. (%)	84 (28.9)	28 (38.4)	20 (37.7)	47 (36.4)
Usage régulier d'alcool ou de drogues dans le dernier mois				
Alcool, no. (%)	64 (22.0)	5 (6.8)	9 (17.0)	25 (19.4)
Opioides, no. (%)	199 (68.4)	37 (50.7)	27 (50.9)	60 (46.5)
Crack/cocaïne, no. (%)	136 (46.7)	22 (30.1)	19 (35.8)	37 (28.7)
Amphétamines, no. (%)	40 (13.7)	7 (9.6)	4 (7.5)	11 (8.5)
Benzodiazépines et hypnotiques, no. (%)	40 (13.7)	10 (13.7)	9 (17.0)	23 (17.8)
Cannabis, no. (%)	159 (54.6)	27 (37.0)	26 (49.1)	48 (37.2)
Comportements associés à un risque élevé de méfaits				
Nombre de jours d'injection dans le dernier mois, médiane [Q1-Q3]	19 [4-30]	8 [0-23]	10 [1-16]	6 [2-20]

Fréquence d'injection quotidienne ou plus fréquente dans le dernier mois, no. (%)	101 (34.7)	11 (15.0)	5 (9.4)	23 (17.8)
Partage de seringues [†] , no. (%)	36** (12.5)	10 (13.7)	3 (5.7)	15 (11.6)
Partage de matériel d'injection [‡] , no. (%)	73* (25.2)	14 (19.2)	5 (9.4)	15* (11.7)
Consommation par <i>binge</i> [†] , no. (%)	50 (17.2)	14 (19.2)	4 (7.5)	8 (6.2)
Travail du sexe [†] , no. (%)	13 (4.5)	7 (9.6)	1 (1.9)	13 (10.1)

Variables liées au programme de TAO

Épisodes antérieurs de TAO, moyenne ± écart-type	0.82 ± 1.95	2.63* ± 2.59	3.37* ± 3.12	2.89*** ± 2.51
Épisodes antérieurs de TAO, médiane [Q1-Q3]	0 [0-1]	2* [1-3]	2* [1-4]	2*** [1-4]
Molécule, methadone, no. (%)		64 (87.7)	47 (88.7)	128 (99.2)
Molécule, buprénorphine/naloxone, no. (%)		9 (12.3)	6 (11.3)	1 (0.8)

TAO : traitement par agonistes opioïdes ; HEPCO : HEPatitis COhort ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; VHC-ARN : dosage de l'ARN du virus de l'hépatite C dont la présence dénote une infection active par le VHC

* : 1 donnée manquante ; ** : 2 données manquantes ; *** : 3 données manquantes

[†] variable mesurée pour les 3 derniers mois

[‡] variable mesurée pour les 6 derniers mois

4.2. Facteurs individuels associés à la rétention en TAO (objectif spécifique 2)

4.2.1. Analyses univariées

Des analyses univariées ont d'abord été effectuées pour chaque variable afin d'explorer leur association avec l'issue d'intérêt (**tableau 3**). La catégorie « non-engagés en TAO » a été sélectionnée comme catégorie de référence afin de faciliter l'interprétation.

4.2.2. Analyses multivariées

Le **tableau 4** présente les résultats de la régression logistique multinomiale multivariée qui s'intéressait aux facteurs individuels associés à la rétention en TAO.

Tout d'abord, dans les analyses multivariées, en comparaison aux participants éligibles à un TAO mais non-engagés en traitement, ceux qui étaient engagés en traitement pour moins d'un an avaient une probabilité plus grande d'avoir un revenu provenant exclusivement de sources stables [$RC_{\text{ajusté}} 2.04$, IC95% 1.13-3.66], d'avoir demeuré dans des conditions résidentielles stables dans les derniers 3 mois [$RC_{\text{ajusté}} 1.95$, IC95% 1.05-3.64] et d'avoir une infection chronique par le virus de l'hépatite C [$RC_{\text{ajusté}} 2.00$, IC95% 1.12-3.59]. De plus, ils avaient une probabilité moins grande de rapporter un usage régulier d'alcool [$RC_{\text{ajusté}} 0.23$, IC95% 0.09-0.62], d'opioïdes [$RC_{\text{ajusté}} 0.30$, IC95% 0.17-0.54], de *crack*/cocaïne [$RC_{\text{ajusté}} 0.44$, IC95% 0.24-0.82] et de cannabis [$RC_{\text{ajusté}} 0.39$, IC95% 0.22-0.70] dans le dernier mois, ainsi qu'une probabilité moins grande de s'être injectés quotidiennement dans le dernier mois [$RC_{\text{ajusté}} 0.32$, IC95% 0.14-0.71].

Ensuite, en comparaison aux participants non-engagés en TAO, ceux qui étaient engagés en traitement pour 1 à 3 ans avaient une plus grande probabilité d'avoir demeuré dans des conditions résidentielles stables dans les derniers 3 mois [$RC_{\text{ajusté}} 2.28$, IC95% 1.13-4.61]. Ils avaient également une probabilité moins grande d'avoir fait un usage régulier d'opioïdes [$RC_{\text{ajusté}} 0.39$, IC95% 0.21-0.75] dans le dernier mois et de s'être injectés quotidiennement dans le dernier mois [$RC_{\text{ajusté}} 0.20$, IC95% 0.07-0.56].

Enfin, toujours en comparaison aux participants non-engagés en TAO, ceux qui étaient engagés en traitement ≥ 3 ans avaient une plus grande probabilité d'être des femmes [$RC_{\text{ajusté}} 2.14$,

IC95% 1.12-3.24], d'être plus âgés [RC_{ajusté} 1.02, IC95% 1.00-1.05], d'avoir un revenu provenant exclusivement de sources stables [RC_{ajusté} 1.63, IC95% 1.01-2.63], d'avoir demeuré dans des conditions résidentielles stables dans les derniers 3 mois [RC_{ajusté} 3.49, IC95% 2.01-6.04] et d'avoir une infection chronique par le virus de l'hépatite C [RC_{ajusté} 1.67, IC95% 1.03-2.73]. De plus, en comparaison aux participants non-engagés en traitement, ils avaient une probabilité moins grande d'avoir fait un usage régulier d'opioïdes [RC_{ajusté} 0.32, IC95% 0.20-0.53], de *crack*/cocaïne [RC_{ajusté} 0.48, IC95% 0.29-0.80] et de cannabis [RC_{ajusté} 0.49, IC95% 0.30-0.78] dans le dernier mois.

Tableau 3: Régression logistique multinomiale univariée des facteurs individuels et contextuels en fonction de la durée d'engagement en TAO, catégorisée comme moins d'un an, 1 à 3 ans et ≥ 3 ans, versus non-engagés en TAO (ref.)

Variables	Engagés en TAO					
	< 1 an		1 – 3 ans		≥ 3 ans	
	RC	IC95%	RC	IC95%	RC	IC95%
Variables socio-démographiques						
Genre, féminin	1.30	[0.70-2.41]	0.65	[0.28-1.52]	1.86	[1.15-2.99]
Âge, années (continue)	0.97	[0.95-1.00]	0.99	[0.96-1.02]	1.02	[1.00-1.05]
Habite avec un/e conjoint/e de fait	0.86	[0.40-1.86]	0.78	[0.31-1.94]	1.39	[0.80-2.42]
Scolarité de niveau secondaire complétée	1.09	[0.65-1.84]	1.57	[0.85-2.90]	1.41	[0.92-2.16]
Revenu provenant exclusivement de sources stables	1.31	[0.78-2.19]	0.98	[0.55-1.77]	1.10	[0.73-1.67]
Stabilité de logement [†]	1.90	[1.09-3.29]	2.28	[1.19-4.38]	3.58	[2.17-5.91]
Incarcération récente [‡]	1.29	[0.70-2.35]	1.28	[0.64-2.54]	0.85	[0.50-1.46]
Statut sérologique VIH, positif	0.92	[0.25-3.30]	0.84	[0.18-3.83]	0.86	[0.30-2.47]
Statut VHC-ARN, positif	1.53	[0.90-2.62]	1.49	[0.81-2.75]	1.41	[0.91-2.19]
Usage régulier d'alcool ou de drogues dans le dernier mois						
Alcool	0.26	[0.10-0.67]	0.75	[0.34-1.56]	0.85	[0.51-1.43]
Opioides	0.48	[0.28-0.80]	0.48	[0.27-0.87]	0.40	[0.26-0.62]
Crack/cocaine	0.49	[0.28-0.85]	0.64	[0.35-1.17]	0.46	[0.29-0.72]
Amphétamines	0.67	[0.29-1.55]	0.51	[0.18-1.50]	0.58	[0.29-1.18]
Benzodiazépines et hypnotiques	1.00	[0.47-2.10]	1.28	[0.58-2.83]	1.36	[0.78-2,39]
Cannabis	0.49	[0.29-0.83]	0.80	[0.44-1.44]	0.49	[0.32-0.75]
Comportements associés à un risque élevé de méfaits						
Fréquence d'injection ≥ quotidienne dernier mois	0.33	[0.17-0.66]	0.20	[0.08-0.51]	0.41	[0.24-0.68]
Partage de seringues [†]	1.12	[0.53-2.39]	0.43	[0.13-1.43]	0.93	[0.49-1.77]
Partage de matériel d'injection [†]	0.71	[0.37-1.34]	0.31	[0.12-0.81]	0.39	[0.22-0.71]
Consommation par binge [†]	1.14	[0.59-2.20]	0.39	[0.14-1.14]	0.32	[0.15-0.63]
Travail du sexe [†]	2.27	[0.87-5.91]	0.41	[0.05-3.21]	2.40	[1.07-5.33]

TAO : traitement par agonistes opioïdes ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; VHC-ARN : dosage de l'ARN du virus de l'hépatite C dont la présence dénote une infection active par le VHC

[†] variable mesurée pour les 3 derniers mois

[‡] variable mesurée pour les 6 derniers mois

en gras : résultats statistiquement significatifs à un seuil $p < 0.05$

Tableau 4 : Régression logistique multinomiale multivariée des facteurs individuels et contextuels en fonction de la durée d'engagement en TAO, catégorisée comme moins d'un an, 1 à 3 ans et ≥ 3 ans, versus non-engagés en TAO (ref.)

Variables	Engagés en TAO					
	< 1 an		1 – 3 ans		≥ 3 ans	
	RC	IC95%	RC	IC95%	RC	IC95%
Variabiles socio-démographiques						
Genre, féminin	1.34	[0.66-2.73]	0.61	[0.24-1.51]	2.14	[1.12-3.24]
Âge, années	0.95	[0.92-0.99]	0.97	[0.94-1.01]	1.02	[1.00-1.05]
Habite avec un/e conjoint/e de fait	0.68	[0.29-1.59]	0.74	[0.28-1.94]	1.12	[0.60-2.10]
Scolarité de niveau secondaire complétée	0.97	[0.54-1.72]	1.61	[0.83-3.10]	0.99	[0.61-1.61]
Revenu provenant exclusivement de sources stables	2.04	[1.13-3.66]	1.33	[0.70-2.50]	1.63	[1.01-2.63]
Stabilité de logement [†]	1.95	[1.05-3.64]	2.28	[1.13-4.61]	3.49	[2.01-6.04]
Incarcération récente [‡]	1.38	[0.70-2.69]	1.25	[0.59-2.61]	1.14	[0.62-2.08]
Statut sérologique VIH, positif	1.10	[0.26-4.61]	0.90	[0.18-4.57]	0.74	[0.23-2.40]
Statut VHC-ARN, positif	2.00	[1.12-3.59]	1.74	[0.92-3.33]	1.67	[1.03-2.73]
Usage régulier d'alcool ou de drogues dans le dernier mois						
Alcool	0.23	[0.09-0.62]	0.70	[0.31-1.59]	0.75	[0.42-1.34]
Opioides	0.30	[0.17-0.54]	0.39	[0.21-0.75]	0.32	[0.20-0.53]
Crack/cocaine	0.44	[0.24-0.82]	0.66	[0.34-1.28]	0.48	[0.29-0.80]
Amphétamines	0.82	[0.33-2.11]	0.55	[0.18-1.74]	0.85	[0.39-1.89]
Benzodiazépines et hypnotiques	1.21	[0.54-2.71]	1.52	[0.65-3.52]	1.96	[1.03-3.70]
Cannabis	0.39	[0.22-0.70]	0.75	[0.40-1.39]	0.49	[0.30-0.78]
Comportements associés à un risque élevé de méfaits						
Fréquence d'injection ≥ quotidienne dernier mois	0.32	[0.14-0.71]	0.20	[0.07-0.56]	0.65	[0.34-1.23]
Partage de seringues [†]	1.07	[0.40-2.86]	0.68	[0.17-2.70]	1.21	[0.51-2.91]
Partage de matériel d'injection [†]	0.93	[0.40-2.14]	0.45	[0.15-1.34]	0.47	[0.22-1.04]
Consommation par <i>binge</i> [†]	1.47	[0.68-3.18]	0.61	[0.20-1.90]	0.47	[0.20-1.13]
Travail du sexe [†]	1.74	[0.53-5.59]	0.44	[0.05-3.89]	2.57	[0.97-6.81]

TAO : traitement par agonistes opioïdes ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; VHC-ARN : dosage de l'ARN du virus de l'hépatite C dont la présence dénote une infection active par le VHC

[†] variable mesurée pour les 3 derniers mois

[‡] variable mesurée pour les 6 derniers mois

en gras : résultats statistiquement significatifs à un seuil $p < 0.05$

4.3. Facteurs liés au traitement associés à la rétention dans un programme de méthadone (objectif spécifique 3)

4.3.1. Description de l'échantillon à l'étude pour l'objectif spécifique 3

Parmi les 255 participants engagés en TAO, 239 (93.7%) rapportaient recevoir de la méthadone. Les 16 participants restants étaient en traitement de buprénorphine/naloxone. Aucun participant n'avait rapporté recevoir de la morphine orale à libération lente. Rappelons ici que pour l'objectif 3, nous n'avons inclus que les participants sous méthadone étant donné que les variables d'intérêt liées au traitement (dose, doses non-supervisées, tests urinaires de dépistage réguliers) n'étaient pas mesurées au questionnaire pour les participants recevant de la buprénorphine/naloxone. À noter, il n'y avait toutefois pas de différence statistiquement significative dans la distribution des autres variables entre les participants sous méthadone et ceux sous buprénorphine/naloxone (voir **tableau 5**).

Le **tableau 6** présente les caractéristiques des participants engagés dans un programme de méthadone en fonction de la durée auto-rapportée d'engagement. En bref, les participants retenus pour l'objectif spécifique 3 étaient comparables aux participants engagés en TAO décrits à la **section 4.1** qui étaient presque exclusivement ceux en programme de méthadone. À noter, environ 50% des participants engagés dans un programme de méthadone rapportaient avoir fait usage d'opioïdes de façon régulière dans le dernier mois et ce dans les 3 catégories.

Parmi les 239 participants engagés dans un programme de méthadone, 234 (98%) rapportaient avoir déjà été en TAO à un moment donné ou à un autre de leur vie. La moyenne des épisodes antérieurs de TAO était de 2.38 épisodes (écart-type : ± 1.52) pour ceux sous méthadone depuis moins d'un an, de 3.09 (± 2.93) pour ceux sous méthadone entre 1 et 3 ans, et de 2.83 (± 2.59) pour ceux sous méthadone depuis 3 ans et plus. La dose de méthadone médiane rapportée par les participants engagés en traitement de méthadone était de 70 [intervalle inter-quartile 40-100]. La dose la moins élevée était de 1 mg et la dose la plus élevée était de 300 mg. La dose moyenne de l'épisode actuel était de 65.5 mg/jour (± 33.0), 83.4 mg/jour (± 40.7) et 79.9 mg/jour (± 57.7) respectivement, pour les catégories < 1 an, 1-3 ans et ≥ 3 ans. Une proportion de 49.2 % des participants sous méthadone depuis < 1 an avaient une dose supérieure au seuil établi de 60 mg/j, alors que cette proportion augmentait à 73.9 % pour ceux sous méthadone entre 1 à 3 ans et

à 57.8 % pour ceux sous méthadone pour ≥ 3 ans. Le nombre médian de doses non-supervisées octroyées augmentait en fonction des catégories de rétention, alors que la proportion des participants rapportant devoir subir des tests de dépistage urinaires réguliers diminuait en fonction des catégories de rétention. Davantage de participants percevaient leur dose de méthadone adéquate parmi ceux en traitement pour 1 à 3 ans (82.2%), alors que le pourcentage se situait à 61.7 % pour ceux en traitement < 1 an et à 72 % pour ceux en traitement ≥ 3 ans.

Tableau 5 : Caractéristiques des participants éligibles au TAO en fonction de la molécule reçue (méthadone vs buprénorphine/naloxone) (n = 255)

Variables	Méthadone n = 239	Buprénorphine/naloxone n = 16
Durée de la rétention en TAO		
Durée de la rétention en TAO, moyenne en années ± écart-type	5.01 ± 5.18	0.93 ± 0.87
< 1 an, no. (%)	64 (26.8)	9 (56.3)
1-3 ans, no. (%)	47 (19.7)	6 (37.5)
≥ 3 ans, no. (%)	128 (53.5)	1 (6.3)
Variables socio-démographiques		
Genre, féminin, no. (%)	58 (24.3)	5 (31.3)
Âge, années, moyenne ± écart-type	37.6 ± 9.0	36.3 ± 7.7
Habite avec un/e conjoint/e de fait, no. (%)	36 (15.1)	3 (18.8)
Scolarité de niveau secondaire complétée, no. (%)	148 (61.9)	11 (68.8)
Bénéficiaire de l'assistance sociale, no. (%)	196 (82.0)	15 (93.8)
Revenu provenant exclusivement de sources stables, no. (%)	114 (47.7)	5 (31.3)
Revenu ≥ 1000 \$ dans le dernier mois, no. (%)	124 (51.9)	10 (62.5)
Stabilité de logement [†] , no. (%)	181 (75.7)	14 (87.5)
Incarcération récente [‡] , no. (%)	52 (21.8)	2 (12.5)
Statut sérologique VIH, positif, no. (%)	9 (3.8)	1 (6.3)
Statut VHC-ARN, positif, no. (%)	87 (36.4)	8 (50.0)
Usage régulier d'alcool ou de drogues dans le dernier mois		
Alcool, no. (%)	37 (15.5)	2 (12.5)
Opioides, no. (%)	116 (48.5)	8 (50.0)
Crack/cocaïne, no. (%)	71 (29.7)	7 (43.8)
Amphétamines, no. (%)	20 (8.4)	2 (12.5)
Benzodiazépines et hypnotiques, no. (%)	36 (15.1)	6 (37.5)
Cannabis, no. (%)	98 (41.0)	3 (18.8)
Comportements associés à un risque élevé de méfaits		
Nombre de jours d'injection par mois, dernier mois, médiane [Q1-Q3]	7 [1-20]	15 [2-17.5]
Fréquence d'injection ≥ quotidienne dernier mois, no. (%)	38 (15.9)	1 (6.3)
Partage de seringues [†] , no. (%)	24 (10.0)	4* (25.0)
Partage de matériel d'injection [†] , no. (%)	31 (13.0)	3 (18.8)
Consommation par binge [†] , no. (%)	23 (9.6)	3 (18.8)
Travail du sexe [†] , no. (%)	17 (7.1)	4 (25.0)

TAO : traitement par agonistes opioïdes ; HEPCO : HEPatitis COhort ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; VHC-ARN : dosage de l'ARN du virus de l'hépatite C dont la présence dénote une infection active par le VHC

* : 1 donnée manquante

[†] variable mesurée pour les 3 derniers mois

[‡] variable mesurée pour les 6 derniers mois

Tableau 6 : Caractéristiques des participants engagés dans un programme de méthadone en fonction de la durée d'engagement à l'entrée dans la cohorte HEPSCO entre le 10 mars 2011 et le 29 janvier 2020 (n = 239)

Variables	Engagés dans un programme de méthadone		
	< 1 an (n = 64)	1 – 3 ans (n = 47)	≥ 3 ans (n = 128)
Variabes socio-démographiques			
Genre, féminin, no. (%)	12 (18.8)	7 (14.9)	39 (30.5)
Âge, années, moyenne ± écart-type	35.0 ± 8.6	35.6 ± 8.7	39.6 ± 8.8
Habite avec un/e conjoint/e de fait, no. (%)	7 (10.9)	5 (10.6)	24 (18.8)
Scolarité de niveau secondaire complétée, no. (%)	36 (56.3)	30 (63.8)	82 (64.1)
Revenu provenant exclusivement de sources stables, no. (%)	24 (37.5)	21 (44.7)	69 (53.9)
Stabilité de logement [†] , no. (%)	43 (67.2)	34 (72.3)	104 (81.3)
Incarcération récente [‡] , no. (%)	17 (26.6)	12 (25.5)	23 (18.0)
Statut sérologique VIH, positif, no. (%)	2 (3.1)	2 (4.3)	5 (3.9)
Statut VHC-ARN, positive, no. (%)	22 (34.4)	18 (38.3)	47 (36.7)
Usage régulier d'alcool ou de drogues dans le dernier mois			
Alcool, no. (%)	3 (4.7)	9 (19.1)	25 (19.5)
Opioïdes, no. (%)	34 (53.1)	22 (46.8)	60 (46.9)
Crack/cocaïne, no. (%)	17 (26.6)	17 (36.2)	37 (28.9)
Amphétamines, no. (%)	5 (7.8)	4 (8.5)	11 (8.6)
Benzodiazépines et hypnotiques, no. (%)	8 (12.5)	6 (12.8)	22 (17.2)
Cannabis, no. (%)	25 (39.1)	26 (55.3)	47 (36.7)
Comportements associés à un risque élevé de méfaits			
Fréquence d'injection ≥ quotidienne dernier mois, no. (%)	10 (15.6)	5 (10.6)	23 (18.8)
Partage de seringues [†] , no. (%)	6 (9.4)	3 (6.4)	15 (11.7)
Partage de matériel d'injection [†] , no. (%)	12 (18.8)	4 (8.5)	15 (11.7)
Consommation par binge [†] , no. (%)	11 (17.2)	4 (8.5)	8 (6.3)
Travail du sexe [†] , no. (%)	3 (4.7)	1 (2.1)	13 (2.3)
Variabes liées au programme de méthadone			
Épisodes antérieurs de TAO, moyenne ± écart-type	2.38 ± 1.52	3.09 ± 2.93	2.83 ± 2.59
Dose de méthadone			
Moyenne ± écart-type	65.5* ± 33.0	83.4* ± 40.7	79.9 ± 57.7
Médiane [Q1-Q3]	55.0* [40.0-82.5]	82.5* [56.3-104.5]	65.0 [40.0-110.0]
Dose ≥ 60 mg/jour, no. (%)	31* (49.2)	34* (73.9)	74 (57.8)
Doses non-supervisées / semaine, médiane [Q1-Q3]	0* [0-1]	1* [0-4.75]	3 [0-6]
Dépistages urinaires de drogues réguliers, no. (%)	43*** 67.2	29*** 61.7	59*** 46.0
Perception d'un traitement adéquat, no. (%)	37**** (61.7)	37** (82.2)	90*** (72.0)

TAO : traitement par agonistes opioïdes ; HEPSCO : HEPatitis COhort ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; VHC-ARN : dosage de l'ARN du virus de l'hépatite C dont la présence dénote une infection active par le VHC

* : 1 donnée manquante ; ** : 2 données manquantes ; *** : 3 données manquantes ; **** : 4 données manquantes ;

† variable mesurée pour les 3 derniers mois

‡ variable mesurée pour les 6 derniers mois

4.3.2. Caractéristiques du programme de méthadone associées à la rétention en traitement

Le **tableau 7** présente les différents modèles de régression logistique multinomiale ajustés pour estimer l'association entre les caractéristiques du programme de méthadone et la rétention en traitement. La catégorie « moins de 1 an » a été sélectionnée comme catégorie de référence afin de faciliter l'interprétation. L'AIC a été utilisé pour guider la sélection du modèle le plus parcimonieux possible avec la meilleure adéquation aux données. Rappelons ici qu'entre deux AIC, le plus petit évoque une meilleure adéquation aux données et qu'une différence de > 4 points entre deux modèles est considérée significative.

Tableau 7 : Modèles de régression multinomiale multivariés ajustés pour estimer l'effet des caractéristiques du programme sur la durée d'engagement en traitement de méthadone, catégorisée comme 1 à 3 ans et ≥ 3 ans versus < 1 an (référence)

	< 1 an	1 à 3 ans		≥ 3 ans	
	<i>ref.</i>	RC	95%CI	RC	95%CI
Modèle non-ajusté					
Dose ≥ 60 mg/jour	Ref.	3.12	[1.35-7.20]	1.50	[0.77-2.94]
Doses non-supervisées / semaine	Ref.	1.31	[1.09-1.58]	1.46	[1.24-1.73]
Dépistages urinaires réguliers	Ref.	0.56	[0.23-1.38]	0.21	[0.10-0.43]
Modèle 1					
Dose ≥ 60 mg/jour	Ref.	2.87	[1.29-6.69]	1.46	[0.74-2.86]
Doses non-supervisées / semaine	Ref.	1.28	[1.06-1.54]	1.45	[1.23-1.71]
Dépistages urinaires réguliers	Ref.	0.53	[0.21-1.33]	0.20	[0.10-0.43]
Modèle 2					
Dose ≥ 60 mg/jour	Ref.	2.90	[1.23-6.84]	1.46	[0.72-2.93]
Doses non-supervisées / semaine	Ref.	1.31	[1.08-1.59]	1.41	[1.19-1.67]
Dépistages urinaires réguliers	Ref.	0.55	[0.22-1.38]	0.19	[0.09-0.41]
Modèle 3					
Dose ≥ 60 mg/jour	Ref.	3.10	[1.29-7.47]	1.64	[0.80-3.38]
Doses non-supervisées / semaine	Ref.	1.29	[1.06-1.58]	1.36	[1.14-1.63]
Dépistages urinaires réguliers	Ref.	0.51	[0.20-1.30]	0.17	[0.08-0.37]
Modèle 4					
Dose ≥ 60 mg/jour	Ref.	3.17	[1.31-7.66]	1.74	[0.84-3.60]
Doses non-supervisées / semaine	Ref.	1.29	[1.06-1.58]	1.37	[1.15-1.63]
Dépistages urinaires réguliers	Ref.	0.50	[0.20-1.28]	0.16	[0.07-0.36]

Modèle non-ajusté (AIC 441)

Modèle 1 : ajusté pour nombre d'épisodes antérieurs de TAO et perception de l'adéquation du traitement (AIC 444)

Modèle 2 : ajusté pour M1 + âge et genre (AIC 436)

Modèle 3 : ajusté pour M2 + stabilité de logement (AIC 436.3)

Modèle 4 : ajusté pour M3 + consommation régulière d'opioïdes + injection quotidienne de drogues (439) (ensemble minimal suffisant)

Dans le modèle final sélectionné (**modèle 4**), c'est-à-dire celui dont l'AIC démontrait la meilleure adéquation aux données, les variables d'ajustement retenues étaient l'âge, le genre, la stabilité de logement, la consommation régulière d'opioïdes, une fréquence quotidienne d'injection, le nombre d'épisodes antérieurs de TAO et la perception d'un traitement adéquat. Comme l'AIC des modèles 4 et 3 diffère peu (439 vs 436), nous avons choisi de conserver le modèle 4 comme modèle final afin d'éviter d'introduire un biais de confusion en n'ajustant pas pour l'ensemble minimal suffisant décrit à la **section 3.2.2.2**.

Dans le modèle final, un dosage de méthadone ≥ 60 mg/j était associé à 3 fois la cote d'appartenir à la catégorie 1 à 3 ans, vs la catégorie de référence [RC_{ajusté} 3.17, IC95% 1.31-7.66]. Cette association n'était pas retrouvée chez les participants engagés en traitement de méthadone pour 3 ans et plus (association non statistiquement significative).

L'octroi d'une dose non-supervisée supplémentaire était associé à une augmentation statistiquement significative de la cote d'appartenir à la catégorie 1 à 3 ans de 1.3 fois celle de la catégorie de référence [RC_{ajusté} 1.29, IC95% 1.06-1.58] et à une augmentation également statistiquement significative de la cote d'appartenir à la catégorie ≥ 3 ans de 1.4 fois [RC_{ajusté} 1.37, IC95% 1.15-1.63].

Finalement, les participants engagés dans un programme de méthadone rapportant être soumis à des tests urinaires de dépistage réguliers avaient une probabilité plus faible de 50 % d'être engagés en traitement pour 1 à 3 ans [RC_{ajusté} 0.50, IC95% 0.20-1.28] et plus faible de 84 % d'être engagés en traitement pour 3 ans ou plus [RC_{ajusté} 0.16, IC95% 0.07-0.36], versus moins de 1 an.

4.4. Analyses de sensibilité

4.4.1. Jeu de données avec observations complètes (sans imputation)

Des analyses de sensibilité ont été menées dans un premier temps avec les données non-imputées afin de s'assurer que l'imputation n'avait pas modifié les associations estimées. Les tableaux des résultats de cette première analyse de sensibilité sont présentés à l'**Annexe IV**. En bref, les analyses excluant les observations avec des données manquantes produisaient sensiblement les mêmes résultats que nos analyses principales, avec toutefois un manque de précision (intervalles de confiance plus grands), vraisemblablement lié à une taille d'échantillon

plus petite, étant donné que, par défaut, le logiciel R supprime en totalité les observations (dans notre cas, les participants) contenant une ou plusieurs données manquantes.

4.4.2. Modélisation de la variable dépendante comme variable continue (régression linéaire multivariée)

Nous avons également mené une analyse de sensibilité en considérant la variable dépendante (durée d'engagement en TAO) comme une variable continue. Cela a été fait dans l'objectif de vérifier si la catégorisation de la variable dépendante avait mené à une perte d'information et/ou à des estimations biaisées. Dans le questionnaire, les participants rapportaient depuis combien de jours, de semaines ou de mois ils étaient engagés dans le programme de méthadone. Dans le cadre de cette analyse de sensibilité, la durée de la rétention en TAO a été convertie en nombre de mois afin de faciliter l'interprétation. Un modèle de régression linéaire multivarié a été ajusté pour évaluer l'association entre les variables indépendantes d'intérêt et la durée d'engagement en TAO. Les présuppositions du modèle linéaire ont été testées et vérifiées à l'aide d'une analyse des résidus. Une vérification visuelle de la normalité des résidus a également été menée à l'aide d'un *qqplot*. La **figure A1** à l'**Annexe IV** nous renseigne visuellement que la présupposition de la linéarité de l'association était rencontrée et que les résultats obtenus par l'ajustement d'une régression linéaire multivariée étaient valides.

Le **tableau 8** présente les résultats du modèle multivarié ajusté pour l'ensemble minimal suffisant déterminé à la **section 3.2.2.2**.

Dans le modèle ajusté, une dose de méthadone supérieure ou égale à 60 mg/jour était associée à une augmentation statistiquement significative de la durée d'engagement en traitement de 14 mois. Pour chaque augmentation d'une dose non-supervisée octroyée, on observait une augmentation statistiquement significative de la durée d'engagement en traitement de 4 mois. Le fait d'être soumis à des tests urinaires de dépistage de drogue réguliers était, quant à lui, associé à une diminution statistiquement significative de la durée d'engagement en traitement de 34 mois. Comparativement aux hommes, le genre féminin était associé à une augmentation de la durée d'engagement en traitement de 18 mois. Pour chaque augmentation d'un an, on observait une augmentation de la durée d'engagement en traitement de plus de 2 mois. Finalement, en comparaison aux participants vivant de l'instabilité résidentielle, ceux ayant une stabilité de logement étaient engagés en traitement plus longtemps. Aucune association entre la perception de

l'adéquation du traitement, la consommation régulière d'opioïdes et l'injection quotidienne de drogues et la durée d'engagement en traitement n'a été mise en évidence.

Tableau 8 : Modèle de régression linéaire multivarié ajusté pour estimer l'effet des facteurs individuels, contextuels et programmatiques sur la durée d'engagement en traitement de méthadone

Variables	Coefficient de régression $\hat{\beta}$ [IC95%]	Erreur-type	Valeur <i>p</i>
Intercept	- 38.32 [- 74.24 – - 2.41]	18.23	0.037
Dose de méthadone \geq 60 mg/jour	14.31 [0.02 – 28.59]	7.25	0.049
Doses non-supervisées pour chaque augmentation de 1 unité	4.08 [1.11 – 7.05]	1.51	0.007
Tests urinaires de dépistage réguliers	- 33.84 [- 47.85 – - 19.84]	7.11	< 0.001
Nombre d'épisodes antérieurs de TAO pour chaque augmentation de 1 unité	- 4.27 [- 7.17 – - 1.36]	1.47	0.004
Perception adéquation du traitement	2.34 [- 13.29 – 17.97]	7.93	0.768
Genre, féminin	18.31 [2.20 – 34.42]	8.17	0.026
Âge pour chaque augmentation de 1 unité	2.39 [1.60 – 3.19]	0.40	< 0.001
Stabilité de logement	20.08 [2.69 – 37.47]	8.82	0.024
Injection quotidienne de drogues	11.11 [- 8.21 – 30.43]	9.80	0.258
Consommation régulière d'opioïdes	- 10.2 [- 25.7 – 5.2]	7.84	0.193

R2 0.30

Modèle ajusté pour âge, genre, stabilité de logement, consommation régulière d'opioïdes, injection quotidienne de drogues, nombre d'épisodes antérieurs de TAO et perception de l'adéquation du traitement

Ainsi, les résultats des analyses modélisant la variable dépendante comme une variable continue allaient globalement dans le même sens que nos analyses principales, mais l'interprétation (en terme de mois d'engagement en TAO) nous apparaît peu informative en comparaison aux rapports de cotes estimés par les modèles de régression multinomiale.

4.4.3. Différents seuils de dose de méthadone (\geq 80 mg/jour, \geq 100 mg/jour et \geq 120 mg/jour)

Finalement, nous avons également mené une analyse de sensibilité en utilisant différents seuils de dose de méthadone afin de vérifier si le seuil choisi (\geq 60 mg/jour) était adéquat et s'il y

avait des différences observées sur les estimations à des seuils différents, en gardant en tête que des doses plus élevées de méthadone étaient associés à une plus longue rétention en TAO dans la littérature existante. Le **tableau 9** présente les associations observées entre les différents seuils de dose de méthadone et les catégories de rétention en TAO.

Tableau 9 : Analyse de sensibilité estimant l'effet des caractéristiques du programme sur la durée d'engagement en traitement de méthadone, catégorisée comme 1 à 3 ans et ≥ 3 ans versus < 1 an (référence), avec différents seuils de dose de méthadone (≥ 80 mg/jour, ≥ 100 mg/jour et ≥ 120 mg/jour)

	< 1 an <i>ref.</i>	1 à 3 ans		≥ 3 ans	
		RC	95%CI	RC	95%CI
Modèle retenu dans l'analyse principale, avec un seuil de la dose de méthadone ≥ 60 mg/jour (AIC 438)					
Dose ≥ 60 mg/jour	Ref.	3.17	[1.31-7.66]	1.74	[0.84-3.60]
Doses non-supervisées / semaine	Ref.	1.29	[1.06-1.58]	1.37	[1.15-1.63]
Dépistages urinaires réguliers	Ref.	0.50	[0.20-1.28]	0.16	[0.07-0.36]
Seuil dose ≥ 80 mg/jour (AIC 439)					
Dose ≥ 80 mg/jour	Ref.	2.77	[1.21-6.37]	1.80	[0.86-3.77]
Doses non-supervisées / semaine	Ref.	1.31	[1.07-1.59]	1.37	[1.15-1.64]
Dépistages urinaires réguliers	Ref.	0.48	[0.19-1.23]	0.16	[0.07-0.36]
Seuil dose ≥ 100 mg/jour (AIC 438)					
Dose ≥ 100 mg/jour	Ref.	3.62	[1.35-9.68]	2.51	[0.99-6.37]
Doses non-supervisées / semaine	Ref.	1.25	[1.02-1.52]	1.33	[1.11-1.59]
Dépistages urinaires réguliers	Ref.	0.53	[0.21-1.36]	0.17	[0.08-0.38]
Seuil dose ≥ 120 mg/jour (AIC 440)					
Dose ≥ 120 mg/jour	Ref.	6.98	[1.69-28.80]	7.34	[1.86-28.93]
Doses non-supervisées / semaine	Ref.	1.28	[1.05-1.55]	1.35	[1.13-1.60]
Dépistages urinaires réguliers	Ref.	0.50	[0.20-1.28]	0.16	[0.07-0.36]

Modèles ajustés pour : ajusté pour âge, genre, stabilité de logement, consommation régulière d'opioïdes, injection quotidienne de drogues, nombre d'épisodes antérieurs de TAO et perception de l'adéquation du traitement

Les coefficients estimés pour les seuils ≥ 60 mg/jour, ≥ 80 mg/jour et ≥ 100 mg/jour sont de taille relativement similaire (*effect size*). Toutefois, les intervalles de confiance sont plus larges, suggérant une plus faible précision de la taille de l'effet. Les coefficients estimés pour le seuil ≥ 120 mg/jour sont nettement plus élevés, suggérant des associations plus fortes avec les catégories de rétention, mais beaucoup moins précises. En effet, les participants recevant une dose supérieure ou égale à 120 mg/jour de méthadone avaient une probabilité plus grande d'appartenir aux catégories de rétention en TAO 1 à 3 ans et ≥ 3 ans, environ 7 fois celle d'appartenir à la catégorie

de référence. Toutefois, les intervalles de confiance étaient très larges pour les estimations utilisant un seuil de ≥ 120 mg/jour, témoignant d'un manque de puissance probable.

Par ailleurs, étant donné que les modèles comparés ne sont pas imbriqués / nichés l'un dans l'autre, l'utilisation du test ANOVA n'est pas recommandée pour déterminer si un modèle démontre une meilleure adéquation aux données qu'un autre. Toutefois, étant donné que les modèles sont estimés par maximisation de la vraisemblance, le critère d'information d'Akaike (AIC) peut être utilisé pour comparer les modèles. Les différents modèles estimés nous retournent un AIC comparable, suggérant qu'aucun seuil de dose supplémentaire testé n'apporte une meilleure adéquation aux données.

Ainsi, le choix d'un différent seuil de dose pour la méthadone ne semblait pas modifier significativement les estimations obtenues, hormis à partir de ≥ 120 mg/jour; toutefois cette estimation était très imprécise.

5. DISCUSSION

L'objectif général de cette maîtrise était d'approfondir nos connaissances actuelles portant sur les facteurs individuels, contextuels et programmatiques associés à une plus longue durée d'engagement en traitement par agonistes opioïdes chez les individus utilisant activement des drogues par injection. Pour y parvenir, nous avons utilisé les données colligées au nouveau questionnaire initial de 2011 dans l'étude HEPCO, une cohorte prospective de PUDI à Montréal. Nous avons plus précisément utilisé les données des participants éligibles au TAO (c'est-à-dire ceux ayant rapporté avoir fait usage d'opioïdes illicites dans les 6 derniers mois et/ou ayant rapporté avoir été récemment ou actuellement engagés en TAO) entre mars 2011 et janvier 2019.

Le premier objectif spécifique était de comparer les caractéristiques sociodémographiques, le profil d'utilisation de drogues et les comportements à risque élevé de méfaits chez les participants engagés ou non en TAO. Les **sections 5.1. à 5.4.** résument la composition de l'échantillon à l'étude en comparant les caractéristiques identifiées à celles d'autres cohortes de PUDI. Le deuxième objectif spécifique était de déterminer les facteurs individuels et contextuels associés à la durée d'engagement en traitement. Les résultats présentés au chapitre précédent, qui seront discutés à la **section 5.5**, suggèrent que l'âge, le genre féminin, la stabilité de logement et l'infection par le virus de l'hépatite C sont associés à une plus longue durée d'engagement en TAO, alors que la consommation concomitante d'opioïdes, de cocaïne et de cannabis sont associés à une moins longue durée d'engagement en traitement.

Enfin, le troisième objectif spécifique visait à mettre en lumière, parmi les personnes engagées dans un programme de méthadone, les caractéristiques du programme (dose, doses non-supervisées et tests urinaires de dépistage réguliers) associées à la rétention en traitement. Les résultats de ces analyses, qui seront discutés à la **section 5.6**, suggèrent qu'une dose élevée de méthadone est associée à une durée d'engagement en traitement supérieure à 1 an, mais inférieure à 3 ans et que l'octroi de doses non-supervisées est associé à une plus longue durée d'engagement en traitement. À l'inverse, le fait d'être soumis à des tests urinaires de dépistage de drogues réguliers semble associé à une moins longue durée d'engagement.

5.1. Caractéristiques des participants

Dans cette section, nous reviendrons sur la composition de notre échantillon à l'étude en ce qui a trait à leurs principales caractéristiques socio-démographiques, de consommation et de comportements à risques élevés de méfaits. En les comparant à d'autres populations de PUDI étudiées dans un contexte québécois et à l'échelle nationale, il nous sera possible de déterminer en quoi ces particularités ont pu avoir un impact sur nos principaux résultats.

Les 546 participants éligibles au TAO dans notre échantillon étaient en grande majorité des hommes (78%). Une proportion majoritairement masculine est assez typique dans les études recrutant des PUDI. Le réseau de surveillance épidémiologique du VIH, de l'hépatite C et des comportements à risque associés chez les personnes utilisatrices de drogues par injection (réseau SurvUDI) est une initiative québécoise et ontarienne qui offre un portrait détaillé des tendances épidémiologiques des facteurs de risque liés à l'infection par le VIH et l'hépatite C chez les PUDI à une échelle locale. Le plus récent rapport du réseau SurvUDI fait également état d'une majorité d'hommes (75%)⁵⁹. Les cohortes prospectives de PUDI, tant au niveau national¹⁵⁷ qu'international^{251,252} rapportent en général une proportion de sujets masculins 3 à 4 fois plus élevée que de sujets féminins. Ainsi, bien que la proportion de femmes soit faible dans notre échantillon, elle est similaire à celles des autres études. Il est à noter qu'une récente revue systématique de l'épidémiologie de l'utilisation de drogues par injection a révélé qu'à l'échelle mondiale, 12.1 millions d'hommes font usage de drogues par injection, en comparaison à 2.8 millions de femmes⁵³.

L'âge moyen des participants dans notre étude était de 37.3 ans, faisant écho à l'âge moyen des participants de l'enquête SurvUDI (35.2 ans). De plus, à l'instar des participants dans notre échantillon, une grande proportion des PUDI recrutés dans l'étude SurvUDI n'avaient pas complété l'école secondaire et près de 40% rapportaient avoir vécu de l'instabilité résidentielle tel que défini par le fait d'avoir dormi dans la rue, un *squat* ou un refuge au moins une fois dans les 6 derniers mois (vs 36% dans notre échantillon). Des cohortes de PUDI dans d'autres études révèlent généralement des proportions similaires en terme de facteurs de vulnérabilité sociale²⁵³. Finalement, il n'est pas inhabituel d'observer une grande prévalence de l'usage simultané de drogues dans les cohortes recrutant des PUDI employant des stratégies de recrutement similaires aux nôtres¹⁵⁷. Tous ces éléments nous renseignent sur la représentativité de notre échantillon.

5.2. Engagement en traitement par agonistes opioïdes et durée de l'engagement

En ce qui concerne l'engagement en traitement, dans notre échantillon de PUDI à l'étude, c'est près de 50% des personnes éligibles au TAO qui étaient engagées en traitement, une proportion supérieure à ce qui a été estimé au Québec en 2016 (43 par 100 PUDI) et comparable à ce qui a été estimé en Colombie-Britannique (49 par 100 PUDI)⁵⁵. Cette proportion est toutefois similaire à ce qui est observé dans des études observationnelles de PUDI dont les participants constituent habituellement une cohorte d'injecteurs chroniques, souvent plus âgés et ayant un grand nombre cumulatif d'années d'injection^{251,252}. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) fournit dans un rapport de 2012 des indicateurs pour mesurer la portée d'une intervention (*coverage* en anglais) en se basant sur la proportion de la population ciblée ayant été rejointe ou ayant reçu une intervention²⁵⁴. Selon cet organisme, la portée du TAO est considérée faible lorsque la proportion de consommateurs qui en prennent est inférieure à 20 %, elle est considérée moyenne lorsque cette proportion se situe entre 20 et 40 % et élevée lorsqu'elle est supérieure à 40 %. Cela veut dire que pour atteindre une portée considérable en terme de réduction de mortalité et de morbidité de l'injection de drogues, $\geq 40\%$ des PUDI aux prises avec un TUO devraient être engagés en TAO²⁵⁴. Selon les données recueillies dans le dernier rapport de l'enquête SurvUDI, ce sont 35.1% des participants qui se sont injectés des opioïdes dans les six derniers mois qui prenaient un TAO⁵⁹, une portée d'intervention qui se qualifierait de moyenne, alors qu'elle serait élevée dans notre échantillon.

5.3. Comparaison des participants en fonction de l'engagement en TAO

Les **tableaux 1 et 2** du chapitre **Résultats** présentent les caractéristiques des participants dans notre échantillon en fonction de leur engagement en TAO. Dans cette section, nous détaillerons en quoi les participants engagés en TAO diffèrent de ceux qui ne l'étaient pas.

Tout d'abord, en ce qui concerne l'âge des participants, bien que comparable entre les participants engagés et non-engagés en TAO (37.5 ans \pm 8.9 vs 37.1 ans \pm 10.9), un examen plus détaillé révèle que les participants avec une durée d'engagement en TAO ≥ 3 ans étaient significativement plus âgés (39.7 ans \pm 8.8) que ceux ayant une moins longue durée d'engagement en traitement et ceux qui n'étaient pas engagés en traitement. Classiquement, dans les cohortes de

PUDI, ceux engagés en TAO sont généralement plus âgés que ceux qui ne le sont pas^{157,252}. Cela peut refléter l'histoire naturelle du TUO, où l'entrée en traitement arrive après plusieurs années de consommation d'opioïdes. Une étude suggère qu'une durée d'injection supérieure à 10 ans serait un prédicteur de l'entrée en traitement de méthadone²⁵⁵.

Une plus grande proportion de participants engagés en TAO rapportait avoir vécu dans des conditions résidentielles stables dans les 3 derniers mois, en comparaison à ceux qui n'étaient pas engagés en traitement (76.5 vs 54.5%). L'instabilité de logement plus prévalente chez les participants non-engagés en TAO peut refléter une plus grande désorganisation et une plus grande difficulté à se conformer aux exigences d'un programme de TAO. Ainsi, l'instabilité de logement peut être une barrière à l'amorce et au maintien d'un TAO.

Une troisième différence notée était la plus grande prévalence de l'hépatite C parmi les participants engagés en traitement. Non seulement une plus grande proportion avait des anticorps contre le VHC, témoignant d'une exposition actuelle ou passée, mais une plus grande proportion avait une infection chronique, définie par la présence d'ARN du VHC dans le sang. D'une part, ces résultats sont particulièrement surprenants, étant donné que la prévalence de la présence d'anticorps anti-VHC chez les participants non-engagés en TAO est significativement inférieure à celle qui est rapportée dans la population de PUDI montréalais de l'enquête SurvUDI⁵⁹. De plus, lorsqu'on examine les profils de consommation de drogues et les comportements à risque élevé de méfaits, on note que davantage de participants non-engagés en traitement, en comparaison à ceux qui étaient engagés en traitement, avaient fait usage de cocaïne et s'étaient injectés quotidiennement dans le dernier mois, et que davantage avaient partagé du matériel d'injection et avaient consommé par *binge* dans les 3 derniers mois, tous autant de facteurs de risque décrits ou suspectés de l'acquisition du VHC²⁵⁶. Alors qu'il se pourrait que les participants engagés en TAO aient un plus long historique d'injection de drogues et que cela explique la plus grande prévalence du VHC dans ce groupe, une investigation plus détaillée serait nécessaire pour expliquer cette différence.

Un des éléments importants à noter dans notre échantillon était la consommation régulière d'opioïdes illicites. Alors que la proportion de participants engagés en TAO qui avaient fait un usage régulier d'opioïdes dans le dernier mois était moindre en comparaison à ceux qui n'étaient pas engagés en traitement, il n'empêche que près de la moitié continuaient à faire usage d'opioïdes malgré l'engagement en TAO. Plus étonnant encore, cette proportion se maintenait relativement

stable parmi les catégories d'engagement en TAO. L'usage concomitant d'héroïne et/ou d'autres opioïdes illicites durant un épisode de TAO n'est pas rare^{257,258}. Dans diverses populations de personnes engagées dans un programme de méthadone à l'échelle internationale, on rapporte une proportion allant de 20 à 93% de ceux-ci qui rapportent toujours faire usage d'opioïdes illicites ou dont les analyses urinaires démontrent la présence d'opioïdes en cours de traitement²⁵⁷. Plusieurs hypothèses peuvent être émises pour expliquer cette trouvaille dans notre échantillon. D'abord, il se pourrait que les doses de méthadone reçues ne soient pas suffisamment élevées pour bloquer entièrement l'effet des opioïdes et éliminer complètement les symptômes de sevrage. Les personnes pourraient alors se retourner vers la consommation d'opioïdes illicites pour mitiger l'intensité des symptômes de sevrage. L'usage persistant d'opioïdes illicites pendant le traitement est un indicateur établi de dosage sous-optimal du TAO et devrait susciter une réflexion par rapport aux objectifs du patient et à l'optimisation du traitement¹²². Dans notre échantillon, la dose moyenne de méthadone reçue par les 239 participants engagés en traitement était de 76.7 mg/jour (écart-type 49.4) et la dose médiane était de 70 mg/jour [40-100], signifiant que la moitié des participants recevaient une dose quotidienne inférieure à 70 mg, alors que les études recommandent une dose de méthadone ≥ 60 mg/jour et que des doses supérieures à 100 mg/jour (voire même 120 mg) puissent être nécessaires pour supprimer la consommation d'opioïdes illicites^{122,123,195,259}. La perception des participants vis-à-vis leur dosage de méthadone est également à considérer. Dans notre échantillon, alors que 72% des participants engagés en traitement rapportaient une dose de méthadone qu'ils qualifiaient d'adéquate, 22% décrivaient leur dose quotidienne comme « trop basse » et seulement une minorité (6%) la décrivaient comme « trop élevée ». Nous pouvons donc émettre l'hypothèse que la dose sous-optimale de méthadone, couplée à une perception que la dose était inadéquate par les participants, puisse expliquer en partie la consommation concomitante d'opioïdes illicites durant le traitement. De plus, il se pourrait également que certaines personnes, bien qu'engagées dans des programmes de TAO, ne soient pas prêtes dans leur trajectoire de consommation à s'engager à l'abstinence complète de tout opioïde²⁶⁰. Enfin, le détournement de la méthadone, c'est-à-dire le transfert d'un médicament d'une personne à qui il est prescrit à une autre à qui il ne l'est pas, en vue d'une distribution ou d'un usage illégal²⁶¹, ne peut être exclu comme hypothèse explicative de la consommation persistante d'opioïdes malgré le fait de rapporter recevoir un TAO.

Enfin, on notait une grande proportion de consommation concomitante de plusieurs substances tant pour les participants engagés en TAO que pour ceux qui ne l'étaient pas. L'usage simultané de plusieurs substances était également fréquent dans les différentes études de PUDI^{257,262}. Plusieurs explications peuvent être émises pour tenter d'expliquer cette grande prévalence de consommation concomitante. Elle pourrait refléter la recherche de la sensation d'intoxication, pour la gestion des symptômes de sevrage, ou pour pallier les effets d'une autre drogue. Par exemple, certains consommateurs de cocaïne peuvent rechercher l'effet dépressif de l'héroïne pour diminuer l'excitabilité produite par la cocaïne^{263,264}. De la même façon, les consommateurs d'opioïdes pourraient rechercher l'effet stimulant de la cocaïne pour contrebalancer l'effet sédatif des opioïdes^{265,266} ou pour réduire les symptômes de sevrage²⁶³.

5.4. Rétention parmi les participants engagés en TAO

Dans notre étude, parmi les participants recevant un TAO, la durée moyenne de l'engagement en traitement était de 4.8 années (écart-type \pm 5.1). La médiane s'élevait à 3 ans (intervalle interquartile : 0.625 – 7). Parmi les participants engagés en traitement, 73 (28.6%) rapportaient être en traitement depuis moins d'un an, 53 (20.8%) entre 1 an et 3 ans et 129 (50.6%) pendant 3 ans ou plus. Ainsi, plus de la moitié des participants étaient engagés en TAO pour 3 ans et plus, une proportion plus importante que ce qui est rapporté dans la littérature. En effet, dans une revue systématique de 2020, la rétention médiane en TAO parmi 63 études observationnelles était d'environ 57% à 12 mois et de 38.4% à 3 ans¹⁵⁶. Une étude utilisant des données de registre de pharmacie en Colombie-Britannique indique une rétention d'environ 40-45% à 12 mois et d'environ 20-25% à 3 ans¹³⁸.

Une étude menée en Colombie-Britannique a élargi les catégories de rétention en traitement, incluant des seuils à 1 mois, 3 mois, 1 an et 2 ans²⁶⁷. Les auteurs ont estimé qu'en 2017, sur les 18 519 personnes avec un TAO engagées en traitement par agonistes opioïdes, 48 % et 34 % affichaient respectivement une rétention en TAO supérieure ou égale à 1 an et 2 ans²⁶⁷. Des différences au niveau des caractéristiques socio-démographiques pourraient expliquer l'écart observé avec nos résultats ; en effet, dans notre échantillon, les participants engagés en TAO étaient plus vieux (médiane d'âge 36 vs 33 ans) et une plus grande proportion étaient bénéficiaires de l'assistance sociale (83 vs 76 %), deux facteurs ayant précédemment été identifiés comme

facteurs favorisant la rétention en traitement (voir **section 1.4.3.**). Une définition plus stricte d'un épisode de traitement dans l'étude de la Colombie-Britannique (défini par une dispensation de TAO avec moins de 5 jours consécutifs d'interruption pour la méthadone et la morphine orale à libération prolongée et moins de 6 jours consécutifs d'interruption pour la buprénorphine/naloxone) pourrait également contribuer à l'explication de la différence entre les résultats observés.

Toutefois, il importe de noter ici que la plupart des études portant sur la rétention en TAO examinent bien souvent la durée d'un épisode de soins unique, allant de l'initiation d'un traitement à la cessation, que ce soit en raison d'une rechute, d'un sevrage du TAO, d'un changement de prescripteur ou d'un décès. Tel que discuté précédemment (**section 1.4.4.**), cette façon de définir la rétention en traitement, « *the trial perspective* », bien qu'elle comporte des avantages dans les études expérimentales car elle fournit une issue facilement mesurable et pouvant être validée à partir de données administratives, ne tient pas adéquatement compte de la cyclicité du trouble d'usage d'opioïdes, qui se caractérise par plusieurs entrées et sorties de traitement. En contrepartie, si l'on s'intéresse à une perspective similaire de la rétention en TAO dans notre étude – c'est-à-dire « depuis combien de temps le participant est engagé dans le programme » –, nos résultats sont comparables à ce qui a été identifié à Zurich avec la lunette du prescripteur (« *the prescriber's perspective*»). Parmi les 2784 patients engagés dans un programme de méthadone à Zurich en 2014, la moitié était engagée en traitement pour environ 4 ans et 20% pour plus de 10 ans. Dans cette étude, la médiane de la durée d'engagement en traitement était 3.85 ans, une valeur comparable à ce qui était retrouvé dans notre échantillon (médiane de 3 ans [intervalle interquartile 0.625-7]). Ce regard rétrospectif sur la rétention en TAO tient davantage compte de la chronicité du trouble d'usage d'opioïdes.

5.5. Facteurs individuels et contextuels associés à la durée d'engagement en TAO

Notre étude a mis en évidence des associations positives et négatives entre plusieurs facteurs individuels et contextuels et la durée d'engagement en TAO.

Parmi les facteurs socio-démographiques, en comparaison aux hommes, les femmes avaient une probabilité 2 fois plus grande d'appartenir à la catégorie de rétention en traitement \geq 3 ans (versus la catégorie « non-engagés en TAO »). L'association avec le genre n'était pas retrouvée pour la catégorie « moins de 1 an » ni « 1 à 3 ans ». Des études suggèrent que les femmes

progresseraient plus rapidement que les hommes vers un TAO sévère et développeraient plus rapidement des problèmes liés à leur trouble d'usage²⁶⁸. Dans la même lignée, il a également été démontré que le délai de temps entre le début de la consommation d'opioïdes et l'entrée en traitement était plus court chez les femmes²⁶⁹. Ainsi, les femmes étaient plus susceptibles de se présenter précocement pour un traitement en raison de comorbidités médicales et psychiatriques²⁷⁰ ainsi que de problématiques de nature psychosociale²⁷¹⁻²⁷³. D'autres démontrent que les femmes étaient davantage retenues en TAO à long terme^{160,274}, allant dans le même sens que nos résultats. Notamment, une étude de cohorte prospective italienne s'échelonnant sur 18 mois ($n = 1984$) a démontré que les femmes avaient 30% plus de probabilité d'être retenues en traitement de méthadone à 18 mois que les hommes²⁷⁴. Une autre étude s'intéressant à l'impact du genre sur les résultats d'un traitement de méthadone a démontré que les jeunes hommes célibataires et sans emploi consommant quotidiennement de l'héroïne constituaient le groupe le plus à risque de discontinuer le traitement²⁷⁵. Ces données soulignent l'importance d'améliorer notre compréhension des relations complexes entre le genre et la rétention en traitement, dans le but d'adapter nos interventions pour tenir compte de la réalité des patients.

Une faible association avec l'âge a également été mise en évidence par nos résultats, suggérant que les participants plus âgés avaient une plus grande probabilité d'être engagés en traitement pour ≥ 3 ans. Ces résultats sont comparables avec des études antérieures qui suggèrent que les PUDI plus jeunes avaient une plus faible probabilité d'être retenus en traitement à long terme^{132,138,156,276,277}, possiblement témoignant d'un environnement plus instable et une plus grande propension à l'influence des pairs.

Plusieurs études soutiennent que les jeunes adultes sont plus difficilement arrimés aux soins de traitement des troubles d'usage. Par exemple, une étude américaine s'intéressant à la trajectoire de traitement dans une population de PUDI admis dans un programme de désintoxication a trouvé qu'en comparaison aux PUDI de 26 à 39 ans et ceux de 40 ans et plus, les jeunes PUDI de 18 à 25 ans avaient une moins grande probabilité d'être engagés dans des soins longitudinaux après un épisode de désintoxication, ainsi qu'une moins grande probabilité d'être enrôlés en traitement par agonistes opioïdes²⁷⁸. Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer l'impact de l'âge sur l'engagement dans des traitements des troubles d'usage.

Des modèles comportementaux élaborés dans le domaine des sciences sociales soutiennent que les individus ont recours à des services de santé lorsque la perception de la sévérité de leur

condition et que la conviction qu'un traitement aura des bénéfices importants sont élevés²⁷⁹. Sur la base de ces prémisses, il est possible d'émettre l'hypothèse que les jeunes adultes, en raison d'une plus courte durée d'usage d'opioïdes et d'une plus faible expérience des méfaits associés à leur consommation, pourraient avoir une perception moins sévère de leur condition, une plus faible motivation à diminuer leur consommation et une perception moins claire des bénéfices qu'un traitement pourrait leur apporter²⁷⁶.

Abondant dans le même sens, étant donné que l'âge est fortement corrélé avec le nombre d'années d'utilisation d'opioïdes, plusieurs études ont mis en évidence une association entre un plus grand nombre d'années d'utilisation d'opioïdes précédant l'engagement en traitement avec une probabilité plus élevée de rétention en TAO^{141,145,165,168}. Une récente étude de 2014 a notamment mis en évidence qu'une courte durée d'usage d'opioïdes (inférieure à 2 ans) était associée à une diminution de la rétention en traitement à 3 et 12 mois²⁷⁶. Cette association pourrait refléter qu'une accumulation d'événements indésirables liés à une plus longue durée de consommation d'opioïdes pourrait augmenter la propension et la motivation des personnes avec un TUO à rechercher et accepter un traitement.

La stabilité résidentielle était un autre facteur important mis en évidence dans nos analyses ; les participants rapportant vivre dans un logement stable dans les trois derniers mois étaient 2 à 3 fois plus susceptibles de rapporter une plus longue durée d'engagement en TAO. Ces résultats sont cohérents avec les données de la littérature existante. Plusieurs études ont démontré l'impact des facteurs socioéconomiques et plus particulièrement de la stabilité de logement sur la rétention en traitement de méthadone^{133,132}. Une étude de 2005 dans une cohorte prospective de PUDI à Vancouver a notamment démontré que les individus ayant accès à un logement stable demeuraient en traitement de méthadone pour au moins un an de plus que ceux qui n'avaient pas accès à un logement¹⁵⁷. De plus, nous pourrions émettre l'hypothèse que l'accès à un logement stable permettrait aux individus d'avoir un horaire beaucoup plus structuré et favoriserait ainsi la présence assidue en pharmacie pour la dispensation de leur TAO. De surcroît, la stabilité résidentielle est souvent un facteur facilitant l'octroi de doses non-supervisées chez les individus engagés en traitement, étant donné la disponibilité d'un lieu d'entreposage sécuritaire de la médication^{89,112}, ce qui, comme on le verra plus tard dans la discussion, pourrait d'autant plus favoriser la rétention en traitement. À l'inverse, une plus grande probabilité de discontinuation du traitement a été observée chez les personnes ayant une situation de logement instable^{159,171,280}. Les

personnes ayant un trouble d'usage de substances qui vivent de l'instabilité résidentielle décrivent fréquemment que la priorité de se loger et de se nourrir l'emporte souvent sur l'adhésion à un traitement prescrit de méthadone²⁸¹. Il nous apparaît donc primordial de tenir compte des besoins fondamentaux, tel que l'accès à un logement stable et sécuritaire, dans les soins donnés aux personnes vivant avec un TUO. À titre d'exemple, des initiatives du type « logement d'abord », dans lesquelles des appartements sont fournis aux personnes vivant en situation d'itinérance ou aux prises avec des problèmes de santé mentale, ont démontré un bénéfice sur la rétention en traitement de méthadone chez les individus adéquatement logés²⁸².

Dans nos analyses, l'infection chronique par le virus de l'hépatite C, telle que défini par la détection d'ARN-VHC dans le sang, a également été associée à l'engagement en TAO, de façon relativement stable au travers des catégories de rétention. Il est reconnu que infection par le VIH et le virus de l'hépatite C font partie des facteurs qui influencent l'engagement dans les soins de santé parmi les personnes faisant usage de drogues¹⁷. Dans une étude de cohorte s'intéressant à la cascade de soins du TUO, les auteurs ont mis-en-évidence que les PUDI avec un TUO qui ont ou ont déjà eu une infection par le VHC (anti-VHC positif) avaient une probabilité plus grande de progresser à travers les catégories de la cascade de soins du TAO (non-engagement, engagement, rétention, stabilisation)¹⁷. Ainsi, cela pourrait refléter que des modèles de soins intégrés adressant non seulement le TUO, mais également les comorbidités médicales, puissent avoir un effet positif sur l'engagement à long terme en TAO. À titre d'exemple, dans une étude américaine, l'intégration du traitement de l'hépatite C au TAO chez les patients avec un TUO a amélioré l'adhérence ainsi que rétention en TAO (vs le traitement seulement du TUO)²⁸³. Il est donc surprenant qu'une association n'ait pas été également observée entre l'infection par le VIH et la rétention en traitement à l'instar d'autres études^{130,174}, mais cela peut s'expliquer par la faible prévalence du VIH dans notre échantillon à l'étude (4.2%).

Contrairement aux données existantes dans la littérature sur la rétention en TAO^{138,161,165,166}, nous n'avons pas réussi à mettre en évidence une association statistiquement significative entre le niveau d'éducation et une plus longue durée d'engagement en traitement, bien que la proportion de participants ayant complété des études de niveau secondaire était similaire par rapport à ce qui était rapporté dans la littérature dans cette population. Cela peut s'expliquer par la petite taille de notre échantillon qui n'avait possiblement pas la puissance nécessaire pour détecter cette association.

La consommation concomitante d'opioïdes, de *crack*/cocaïne et de cannabis était, quant à elle, associée à une moins grande probabilité d'être engagé en TAO de l'ordre de près de 60 à 70% au travers des catégories de rétention. Ces trouvailles concordent avec la littérature existante dans le domaine, qui suggèrent qu'un des prédicteurs principaux de la discontinuation d'un traitement de méthadone était la consommation régulière concomitante d'héroïne (source) et d'opioïdes de prescription (source). Ainsi, il est probable que les individus ayant un TUO très sévère et ceux ayant une consommation simultanée de multiples substances aient une moins grande probabilité d'être engagés en traitement avec succès.

Finalement, une fréquence d'injection quotidienne dans le dernier mois a également été associée à une durée d'engagement en TAO plus faible. Cette association a également été mise en évidence dans la littérature^{141,159,224}. Il est possible d'émettre l'hypothèse que les PUDI qui s'injectent quotidiennement ont une moins grande stabilité et discontinuent davantage le TAO.

5.6. Facteurs liés au traitement associés à la durée d'engagement dans un programme de méthadone

5.6.1. Molécule

Dans la population à l'étude, la quasi-totalité des participants engagés en traitement rapportaient recevoir de la méthadone comme traitement par agoniste opioïde (93.7%), avec une minorité étant en traitement avec de la buprénorphine/naloxone.

Plusieurs hypothèses peuvent être émises pour expliquer cette faible proportion de participants sous buprénorphine/naloxone. Rappelons ici qu'au Québec, suivant l'approbation par Santé Canada, la buprénorphine/naloxone a été acceptée comme médicament d'exception disponible par le Conseil du médicament du Québec en juin 2008²⁸⁴. Étant donné que la période de recrutement pour la présente étude débutait en 2011 à la suite de la mise-à-jour du questionnaire initial et qu'il est fréquent d'observer un délai entre l'approbation d'un médicament et son inclusion dans les pratiques cliniques, la prédominance de la méthadone comme TAO peut refléter une tendance de prescription dans la prise en charge du TUO à ce moment-là. Alors que la méthadone demeure tout de même la pharmacothérapie la plus fréquemment prescrite pour la prise en charge du TUO au Canada, on note tout de même une augmentation des autres modalités de traitement, principalement la buprénorphine/naloxone, dans les plus récentes années. À titre

d'exemple, en Ontario, bien que la méthadone ait demeuré le TAO le plus prescrit en 2019, la prescription de buprénorphine/naloxone a plus que triplé depuis son inclusion au formulaire provincial en 2012^{285,286}.

De plus, la faible proportion de participants sous buprénorphine/naloxone peut possiblement refléter la sévérité du TUO chez les participants dans l'échantillon à l'étude. En effet, la méthadone a été démontrée plus efficace que la buprénorphine/naloxone pour fidéliser en traitement les patients atteints d'un TUO plus sévère ou à risque élevé d'abandon^{92,117,287}. Il est donc possible que la sévérité du TUO chez les participants dans l'échantillon à l'étude soit plus importante, notamment en raison d'une consommation d'opioïdes de longue date, la consommation d'héroïne par injection, ou une consommation fréquente, et justifie donc la prescription de la méthadone comme TAO.

Enfin, dans notre échantillon, près de la moitié des participants en traitement rapportaient une consommation régulière d'opioïdes malgré l'engagement en TAO. En raison de ses propriétés pharmacocinétiques, de sa forte affinité pour les récepteurs opioïdes lui permettant de déloger d'autres opioïdes, de son effet partiel au niveau des récepteurs μ -opioïdes et de l'effet plafond décrit à la **section 1.3.2**, la buprénorphine/naloxone peut apparaître une option moins intéressante chez les patients dont l'objectif n'est pas l'abstinence complète et qui continuent à consommer des opioïdes, car les effets recherchés par la consommation concomitante d'opioïdes seraient considérablement amenuisés²⁸⁸. La méthadone étant un agoniste pur du récepteur μ -opioïde, à l'instar de la morphine ou de l'héroïne, par exemple, elle permettrait à l'inverse d'atteindre plus facilement l'effet euphorisant parfois recherché par la consommation d'opioïdes selon les patients²⁸⁸. Il est donc possible qu'en raison de la consommation concomitante d'opioïdes ou des préférences des patients, la méthadone ait été préconisée comme molécule dans le choix du TAO par les patients de l'étude et les prescripteurs.

Ainsi, les résultats obtenus dans cette section de l'analyse ne sont pas généralisables à l'ensemble des TAO disponibles à l'heure actuelle et se concentrent exclusivement sur la méthadone.

5.6.2. Dose

Notre étude a mis en évidence une association statistiquement significative entre une dose élevée de méthadone de ≥ 60 mg/jour et l'engagement en traitement pour 1 à 3 ans, en comparaison à la catégorie de référence (< 1 an). En effet, la cote d'appartenir à la catégorie « 1 à 3 ans » était environ 3 fois celle d'appartenir à la catégorie de référence pour les participants rapportant recevoir une dose quotidienne de méthadone de 60 mg et plus. Cependant, une dose élevée de méthadone ne semblait pas être associée statistiquement à l'engagement en traitement pour 3 ans et plus.

Ces résultats sont cohérents avec des études antérieures. En 2003, une revue systématique comptant 21 études, dont 11 essais cliniques randomisés, s'est intéressée à différents niveaux de dosage de méthadone : faible (1 à 39 mg/jour), moyen (40 à 59 mg/jour), élevé (60 à 109 mg/jour) et très élevé (≥ 110 mg/jour)¹²³. Lorsque comparées aux doses plus faibles, les doses de méthadone entre 60 et 120 mg/jour ou plus étaient plus efficaces à garder les personnes en traitement et à diminuer la consommation d'opioïdes illicites¹²³. Rappelons toutefois que d'autres études ont démontré que la méthadone donne des résultats de traitement optimaux lorsque la dose est de 80 mg/jour ou plus et que, chez certains patients, des doses au-delà de 100-120 mg/jour peuvent être requises pour bloquer entièrement l'effet des opioïdes et éliminer complètement les symptômes de sevrage^{122,123,195,259}.

Dans ce contexte, nous avons mené une analyse de sensibilité avec différents seuils pour la dose de méthadone (≥ 80 mg/jour, ≥ 100 mg/jour, ≥ 120 mg/jour) (**section 4.4.3.**). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les modèles estimés avec les seuils établis à 80 et 100 mg/jour. Il semblait y avoir toutefois un signal dans le modèle ajusté avec une dose de méthadone ≥ 120 mg/jour, dans lequel un seuil établi à 120 mg/jour était associé avec une plus forte probabilité d'être engagé en traitement pour 1 à 3 ans ($RC_{\text{ajusté}} = 6.98$, IC95% 1.69-28.80) et pour ≥ 3 ans ($RC_{\text{ajusté}} = 7.34$, IC95% 1.86-28.93), versus moins d'un an. Bien que la magnitude de l'effet était plus grande que les résultats obtenus, les intervalles de confiance étaient beaucoup plus larges, témoignant d'un manque de précision. Devant ces estimations beaucoup moins précises, nous avons décidé de conserver le seuil de 60 mg/jour dans l'interprétation de nos résultats.

Plusieurs hypothèses pourraient expliquer le fait que nous n'ayons pas réussi à mettre en évidence une association entre une dose élevée de méthadone et la rétention au-delà de 3 ans. Tout d'abord, il est possible que ces résultats reflètent une diminution des besoins des participants chroniquement engagés en traitement, qui pourraient avoir atteint des objectifs de stabilité et de fonctionnement et ne plus avoir besoin d'une dose importante de méthadone pour maintenir leurs

acquis. À noter, 72% des participants engagés en TAO ≥ 3 ans décrivaient leur dose de méthadone comme adéquate et 7.2% la décrivaient comme « trop élevée ». Par ailleurs, il est également possible que les participants engagés depuis 3 ans et plus dans un programme de méthadone aient décidé de se sevrer de leur méthadone et que nos résultats aient capturé cette tendance.

Le sevrage de la méthadone ou la diminution progressive de la dose parmi les patients engagés dans un programme de méthadone est commun^{138,289}. Plusieurs raisons, tant personnelles que systémiques, peuvent amener un patient engagé en traitement à se sevrer de la méthadone : le désir de se sevrer de tout opioïde, les pressions sociales de la famille ou des pairs, le fardeau associé au fait de se déplacer fréquemment – ou quotidiennement – en pharmacie pour recevoir leur traitement, le stigma associé à la prise d'un TAO ou encore des facteurs reliés à un programme trop strict ou non-adapté à la réalité du patient. Il est important toutefois de noter que généralement peu de patients réussissent à se sevrer de la méthadone^{290,291} et que la rechute est fréquente chez ceux qui le réussissent²⁹². Étant donné la rapide perte de tolérance aux opioïdes à l'arrêt, la rechute après une période d'abstinence – comme par exemple à la suite d'une hospitalisation ou d'une incarcération – a été associée à une augmentation de la mortalité par surdose^{19,107,293}. Ainsi, les recommandations actuelles sur la prise en charge du TUO découragent le sevrage seulement sans soins à long terme²⁹⁴. Un traitement par agoniste opioïdes à long terme est préconisé et des stratégies pour retenir les patients en traitement sont requises, notamment en optimisant la dose aux besoins des patients.

5.6.3. Doses non-supervisées

Pour ce qui est de l'octroi de doses non-supervisées et de sa relation avec la durée d'engagement en TAO, nous avons mis en évidence une association positive statistiquement significative entre le fait de recevoir des doses non-supervisées et les différentes catégories de rétention. En effet, pour chaque dose non-supervisée supplémentaire, la probabilité d'être engagé en TAO pour 1 à 3 ans et ≥ 3 ans était respectivement 1.3 fois et 1.4 fois celle d'être engagé pour moins d'un an.

Les données disponibles en la matière au moment de la conceptualisation et de la réalisation de ce projet ne sont pas arrivées à un consensus (bien que de plus en plus d'études ont été publiées à ce sujet depuis la pandémie de COVID-19 (sera discuté à la **section 5.8**)). Peu

d'études se sont spécifiquement intéressées à l'effet de l'octroi de doses non-supervisées sur la rétention en traitement. Dans la majorité des études répertoriées pré-pandémie l'octroi de doses non-supervisées était conditionnel à l'abstinence, telle que démontrée par un test urinaire de dépistage de drogues négatif, un concept appelé gestion des contingences, que nous avons décrit antérieurement.

Une étude prospective conduite dans trois centres offrant un programme de méthadone en Italie a comparé trois modalités de dispensation de la méthadone : (1) la prise supervisée quotidienne stricte, (2) l'octroi de doses non-supervisées basée sur l'abstinence démontrée par un test urinaire de dépistage négatif pour la présence de drogues, et (3) l'octroi de doses non-supervisées dès la deuxième semaine de traitement sans aucune condition ni exigence d'abstinence²⁰⁹. Les participants recevant des doses non-supervisées après avoir démontré leur abstinence (groupe 2) étaient davantage retenus en traitement à 1 an, avec près du trois quarts (74%) encore engagés en traitement à 1 an (versus 1 participant sur 2 dans les autres groupes)²⁰⁹. Les résultats de cette étude suggèrent également que lorsqu'octroyées à des patients non-stabilisés, les doses non-supervisées étaient associées à un risque plus élevé de détournement et de criminalité²⁰⁹, en plus d'un risque plus élevé d'attrition. Contrastant ces trouvailles, d'autres études suggèrent que l'octroi de doses non-supervisées dans une approche à bas seuil d'exigence, c'est-à-dire sans exigence d'abstinence, permettrait de renforcer la rétention à 6 mois, particulièrement si la dose de méthadone était sous-optimale (50 mg vs 80 mg dans l'étude)²⁰⁵. De plus, une revue systématique de 2020 a recensé 3 études de cohorte dont deux qui ont observé une association positive entre les doses non-supervisées de méthadone et la rétention en traitement à 3, 6²⁹⁵ et 12²³⁴ mois, avec la dernière qui avait noté une association positive entre les doses non-supervisées et la rétention à 3 ans seulement dans les analyses univariées¹⁸⁷.

Les données les plus intéressantes proviennent toutefois d'études qualitatives. Les patients engagés en TAO qui recevaient des doses non-supervisées rapportaient une augmentation du sentiment d'autonomie et une flexibilité qui leur permettait de se concentrer sur les autres aspects de leur vie tel que l'éducation et le travail²⁹⁶. À l'inverse, les patients qui ne recevaient pas de doses non-supervisées comparaient la prise supervisée systématique de méthadone à des « menottes liquides » et décriaient la stigmatisation vécue en raison de ces pratiques strictes²⁰¹. Pour certains patients qui avaient discontinué leur traitement – ou qui n'avaient jamais initié un traitement, la barrière principale était la prise supervisée quotidienne²⁰¹.

Pré-pandémie, l'obtention de doses non-supervisées était médiée par la capacité du patient à démontrer une stabilité clinique, économique, sociale et psychologique, une réduction de la consommation de drogues illicites (et idéalement l'abstinence de toute consommation d'opioïdes non-prescrits), ainsi que l'habileté à entreposer ses doses non-supervisées de façon sécuritaire. Ultimement, la majorité de ces critères sont tributaires des déterminants sociaux de la santé¹²⁷. À titre d'exemple, l'habileté à entreposer les doses non-supervisées de façon sécuritaire est intrinsèquement liée à la stabilité résidentielle. Ainsi, les personnes qui n'ont pas de logement stable ou qui présentent d'autres facteurs de vulnérabilité se voient refuser l'octroi de doses non-supervisées. Des auteurs soutiennent que les déplacements quotidiens au site de dispensation pour la prise supervisée systématique pourraient concurrencer avec les démarches de recherche de logement que pourraient entreprendre ces patients et ainsi ralentir leur processus de réhabilitation¹²⁷. Il est suggéré que les guides de pratique incluent la prise en charge des déterminants sociaux de la santé comme intervention essentielle pour améliorer les résultats des programmes de TAO.

Faisant écho à ces perspectives, il est intéressant de noter que dans nos analyses, les associations observées entre l'obtention de doses non-supervisées et la durée d'engagement en TAO n'étaient pas modifiées par l'ajout des variables liées à la consommation régulière d'opioïdes ni à l'injection quotidienne de drogues dans la modélisation (voir **Tableau 7**, Modèle 4), suggérant que dans notre échantillon, il ne semblait pas y avoir de relation entre les doses non-supervisées et ces variables. L'hypothèse qui pourrait être évoquée est que dans notre échantillon, l'abstinence n'était pas un facteur déterminant dans l'octroi de doses non-supervisées et que d'autres critères justifiaient probablement cette permissivité. Il est important toutefois de noter qu'en raison du devis transversal employé, l'association positive mise-en-évidence entre l'octroi de doses non-supervisée et la durée d'engagement en traitement de méthadone peut être sujette à un biais de causalité inverse, en ce sens que les participants engagés en traitement plus longtemps pourraient inversement se voir octroyer des doses non-supervisées supplémentaires en raison de leur engagement chronique en traitement.

5.6.4. Tests urinaires de dépistage de drogue

Dans notre étude, nous avons également mis en évidence une association négative statistiquement significative entre les tests urinaires de dépistage de drogue réguliers et la durée d'engagement en TAO. En effet, les participants engagés dans un programme de méthadone rapportant être soumis à des tests urinaires de dépistage réguliers avaient une probabilité plus faible de 50 % d'appartenir à la catégorie de rétention « 1 à 3 ans » et plus faible de 84 % d'appartenir à celle « 3 ans ou plus », versus la catégorie « moins de 1 an ».

Bien que la valeur diagnostique des tests de dépistage de drogues urinaires ait été démontrée^{212,297} et qu'ils font partie de l'évaluation initiale recommandée pour tout candidat au TAO pour confirmer le diagnostic^{294,298}, l'utilité et l'impact de ces tests dans le continuum de soins aux personnes avec un trouble d'usage d'opioïdes ne sont pas clairement établis dans la littérature. Une revue narrative de 2019 et une revue systématique de 2014 ont conclu à l'absence de données suffisantes pour supporter (ou non) cette pratique et son utilité dans la prise en charge clinique du trouble d'usage d'opioïdes^{126,212}. Cela s'explique principalement par le fait que peu d'études se sont intéressées spécifiquement à l'impact de ces tests et la façon de les administrer, et que les recommandations en vigueur et les pratiques dans les milieux cliniques diffèrent d'un endroit à l'autre¹²⁶. Nous avons identifié deux études seulement qui s'intéressaient spécifiquement à la fréquence des tests urinaires de dépistage.

Une première étude de 53 participants recrutés dans une clinique externe américaine offrant un programme de méthadone a démontré des résultats modestes supportant le dépistage de drogues urinaires hebdomadaire (versus mensuel et aléatoire) sur l'abstinence de consommation d'opioïdes illicites à 8 semaines, mais a également démontré que les participants soumis à ces tests de façon hebdomadaire avaient un taux de discontinuation du traitement plus important à 7 mois²⁹⁹. Des biais importants dans cette étude, notamment la sélection de participants ayant un TUO peu sévère (basé sur une consommation sporadique plutôt que régulière d'opioïdes) ainsi qu'une attrition importante dans le groupe soumis aux tests de dépistage urinaire hebdomadaires, ne permettait pas de tirer de conclusion satisfaisante de cette étude. Une autre étude plus récente utilisant un devis longitudinal basé sur des données administratives en Ontario a mis en évidence une association positive entre des tests de dépistage de drogues plus fréquents (allant de mensuellement à hebdomadairement) et la rétention en traitement à 1 an³⁰⁰. Il est important toutefois de noter que dans cet échantillon recensé à partir de données administrative, la proportion des patients retenus en traitement à 1 an était significativement inférieure à ce qui est observé dans la province dans

d'autres études de cohorte (entre 4 et 27% versus 40%¹⁴⁴). De plus, étant basée sur des données administratives, les auteurs reconnaissent ne pas avoir eu accès à plusieurs variables qui auraient pu introduire de la confusion dans les résultats obtenus, notamment des variables liées aux facteurs socio-démographiques et à la consommation d'autres substances psychoactives. Ils n'ont donc pas pu considérer plusieurs variables précédemment identifiées comme ayant un impact sur la rétention en traitement dans la gestion de la confusion, rendant les associations obtenues possiblement biaisées.

Ainsi, peu de données probantes supportent l'utilisation des tests urinaires de dépistage réguliers pour soutenir l'engagement en TAO. Il est important de souligner que ces tests sont souvent liés à l'exigence d'abstinence et considérés comme un prérequis pour l'octroi de doses non-supervisées¹¹². Certains auteurs suggèrent même qu'ils seraient délétères, car ils renforcent une dynamique de pouvoir entre le patient et le prescripteur, une dynamique qui n'est pas sans rappeler les traumatismes que plusieurs patients auraient pu vivre dans des contextes d'incarcération³⁰¹. D'autres abondent dans le même sens et soutiennent qu'en réduisant les tests urinaires de dépistage de drogue dans la routine clinique, la relation patient-prescripteur est renforcée et l'approche est désormais orientée vers les objectifs du patient et comment il a progressé dans les différents domaines de sa vie, plutôt que sur les résultats binaires d'un test³⁰². Dans le contexte où le TAO est principalement dispensé en médecine de première ligne, une approche holistique et longitudinale axée sur la relation patient-prescripteur est cohérente avec l'approche recommandée en médecine de première ligne³⁰³.

Encore une fois, il est important de noter qu'en raison du devis transversal employé, l'association négative mise-en-évidence dans notre étude entre les tests urinaires de dépistage de drogues réguliers et la durée d'engagement dans le programme de méthadone peut être sujette à un biais de causalité inverse, en ce sens que les participants engagés en traitement plus longtemps pourraient voir la fréquence des tests urinaires diminuer en raison de leur engagement chronique en traitement. Toutefois, il est intéressant de noter qu'il ne semblait pas y avoir de changement significatif dans les estimations obtenues avec l'inclusion des variables liées à la consommation régulière d'opioïdes et à l'injection fréquente de drogues (voir **Tableau 7**, Modèle 4), suggérant une absence de relation entre les tests urinaires de dépistage de drogues et ces variables dans notre échantillon.

5.7. Résumé

En résumé, notre étude a permis de mettre en évidence plusieurs facteurs individuels, contextuels et programmatiques associés à différentes durées d'engagement en TAO.

Tout d'abord, en comparaison aux participants éligibles à un TAO mais non-engagés en traitement, ceux qui étaient engagés en traitement pour moins d'un an avaient une probabilité plus grande de rapporter avoir un revenu provenant exclusivement de sources stables, d'avoir demeuré dans des conditions résidentielles stables dans les derniers 3 mois et d'être chroniquement infectés par le VHC. De plus, en comparaison aux non-engagés en traitement, ils avaient une probabilité moins grande de rapporter un usage régulier d'alcool, d'opioïdes, de *crack*/cocaïne et de cannabis dans le dernier mois, ainsi qu'une probabilité moins grande de s'être injectés quotidiennement dans le dernier mois.

De plus, en comparaison aux participants non-engagés en TAO, ceux qui étaient engagés en traitement pour 1 à 3 ans avaient une plus grande probabilité d'avoir demeuré dans des conditions résidentielles stables dans les derniers 3 mois et d'être chroniquement infectés par le VHC. Ces derniers avaient également une probabilité moins grande d'avoir fait un usage régulier d'opioïdes et de s'être injectés quotidiennement dans le dernier mois.

Ensuite, toujours en comparaison aux participants non-engagés en TAO, ceux qui étaient engagés en traitement ≥ 3 ans étaient plus âgés, avaient une probabilité plus grande de s'identifier comme femme, de rapporter avoir un revenu provenant exclusivement de sources stables, d'avoir demeuré dans des conditions résidentielles stables dans les derniers 3 mois et d'être chroniquement infectés par le VHC. De plus, en comparaison aux participants non-engagés en traitement, ils avaient une probabilité moins grande d'avoir fait un usage régulier d'opioïdes, de *crack*/cocaïne et de cannabis et, à l'inverse, une plus grande probabilité d'avoir fait un usage régulier de benzodiazépines.

Finalement, lorsqu'on examinait les caractéristiques liées au programme de méthadone en fonction de la durée d'engagement en traitement, on notait que les participants retenus pour 1 à 3 ans, en comparaison à ceux retenus moins d'un an, avaient une probabilité plus grande de recevoir une dose quotidienne de méthadone ≥ 60 mg et de recevoir des doses non-supervisées. Les participants engagés dans un programme de méthadone ≥ 3 ans, quant à eux, avaient une probabilité plus grande de recevoir des doses non-supervisées et moins grande d'être soumis à des

tests urinaires de dépistage de drogues réguliers, en comparaison à ceux engagés depuis moins d'un an.

Bien que nous soyons limités dans l'interprétation de nos résultats en raison de la possibilité de causalité inverse, nous avons observé une tendance vers un assouplissement du programme de méthadone au fil de l'engagement en traitement, caractérisé par une augmentation des doses non-supervisées et une diminution des tests urinaires de dépistage réguliers, et ce, malgré une forte prévalence de l'usage régulier d'opioïdes parmi les participants qui persistait au travers des catégories d'engagement en traitement. Une explication à cela serait que l'octroi de doses non-supervisées reflète le relativement long engagement en TAO observé parmi les participants dans notre étude (médiane de 3 ans); en ce sens qu'un patient ayant démontré une stabilité et une constance soutenue dans son traitement se voit accorder davantage de doses non-supervisées. Toutefois, sachant que près de 50% des participants engagés en TAO continuaient à faire usage régulier d'opioïdes dans notre étude, cela suggère que les bénéfices du TAO vont au-delà de la réduction de la consommation d'opioïdes illicites et que l'exigence d'abstinence qui régit les recommandations actuelles en terme d'octroi de doses non-supervisées est un critère sous-optimal pour guider les décisions. Les résultats que nous avons obtenus vont en ce sens : il ne semblait pas y avoir de relation entre la réception de doses non-supervisées et la consommation régulière d'opioïdes, ni entre celle-ci et l'exigence de se soumettre à des dépistages de drogue urinaires réguliers, tel que démontré par l'absence de changement dans l'estimation des coefficients à l'ajout de cette variable au modèle.

Ainsi, malgré les données robustes qui ont démontré que le TAO est associé à une diminution de la consommation d'opioïdes illicites^{92,99}, il n'est pas rare que les patients sous TAO continuent à consommer des opioïdes et d'autres substances psychoactives^{258,260,304}. Une étude suggérait même que lorsque la compliance au TAO était adéquate, la méthadone exerçait un effet protecteur et permettait un usage contrôlé de l'héroïne, c'est-à-dire un usage qui ne causait pas de méfaits au niveau des paramètres de fonctionnement social et de criminalité³⁰⁵.

De plus, des bénéfices liés au TAO ont tout de même été mis-en-évidence parmi les personnes avec un TUO qui continuaient à faire usage d'opioïdes pendant le traitement. Premièrement, une diminution de la mortalité et de la morbidité a été documentée dans parmi celles qui continuaient à faire usage de drogues pendant un traitement de TAO^{157,306,307}. De plus, parmi les PUDI qui fréquentaient un programme d'échange de seringues en Norvège, celles qui étaient

engagés en TAO rapportaient moins de surdoses non-fatales, une fréquence moins grande d'injection incluant l'héroïne, ainsi qu'une moins grande activité criminelle dans le dernier mois, en comparaison à celles qui n'avaient jamais été en TAO et celles antérieurement en TAO, mais qui ne l'étaient pas au moment de l'étude³⁰⁸. Finalement, dans une étude clinique pragmatique comparant une approche flexible de TAO avec la buprénorphine/naloxone en comparaison à un traitement standard de méthadone parmi 272 personnes vivant avec un TUO, il a été démontré que malgré la consommation concomitante d'opioïdes fréquente au cours du TAO dans l'étude, une amélioration de la qualité de vie a été notée chez les patients en traitement dans les deux bras de l'étude²¹¹.

La décision clinique d'octroyer des doses non-supervisées ou non est complexe et fait souvent écho aux variables sociodémographiques et structurelles. Dans notre étude, on voit que malgré la consommation persistante d'opioïdes, les participants engagés en TAO plus longtemps démontrent une plus grande stabilité socio-économique (stabilité de logement et de revenu), ce qui nous apparaît être de meilleurs critères pour assouplir les programmes de TAO.

En somme, il est possible que les programmes à l'heure actuelle soient plus stricts qu'ils ne le devraient. La flexibilité du programme basée sur des critères d'abstinence nous apparaît trop sévère et punitive. Dans plusieurs études qualitatives s'intéressant à la rétention en traitement par agonistes opioïdes, les programmes de méthadone stricts, qui exigent l'abstinence de toute substance psychoactive, la dispensation quotidienne et l'ingestion supervisée de méthadone ainsi que les tests urinaires de dépistage de drogues prévus ou aléatoires, ont été associés à une diminution de la satisfaction, à l'interruption du traitement^{309,310} et à une augmentation de la stigmatisation parmi les personnes aux prises avec un TUO^{204,311}.

La satisfaction des patients à l'égard du traitement est un déterminant important du succès d'un programme de TAO. À titre d'exemple, les patients insatisfaits de leur programme de TAO avaient une plus grande probabilité de rapporter des effets secondaires importants de leur traitement et de continuer à utiliser des opioïdes illicites. En comparaison, la satisfaction à l'égard du TAO a été associée à une augmentation significative de la rétention, une diminution de la consommation de substances illicites à 1 an et une amélioration du bien-être social, physique et émotionnel. La littérature actuelle suggère que la satisfaction peut être améliorée en diminuant les exigences des programmes, en adressant les besoins sociaux et médicaux, en diminuant la

stigmatisation vécue par les personnes en TAO, élargir l'accès à d'autres options de TAO, ainsi qu'implémenter des modèles de soins qui incorporent une approche centrée sur le patient³¹².

5.8. Pandémie de COVID-19 et impact sur les programmes de TAO

Au début de la pandémie de COVID-19 en mars 2020, suivant la déclaration de l'état d'urgence sanitaire par le gouvernement³¹³, des mesures de santé publique ont rapidement été mises en place pour tenter de prévenir la transmission du SARS-CoV-2, incluant des règles strictes de distanciation physique, la fermeture de tout lieu de rassemblement et une diminution des heures d'ouverture de plusieurs établissements. La diminution des services sociaux et de santé ainsi que des services de réduction des méfaits (refuges, banques alimentaires, sites de consommation supervisée) qui s'est ensuivie a mis en lumière la vulnérabilité des personnes qui utilisent des drogues illicites qui dépendent souvent de ces services pour accéder à des soins, du matériel de consommation, de la nourriture ou à un hébergement³¹⁴.

Ces mesures ont également exacerbé les barrières auxquelles faisaient déjà face les personnes engagées en TAO, notamment en devant se conformer à un nouvel horaire plus restreint de leur pharmacie pour recevoir leur traitement sous supervision et en s'exposant à un risque plus élevé d'infection par le SARS-CoV-2 en devant déplacer en pharmacie habituellement quotidiennement, alors qu'on recommandait la distanciation sociale. Des préoccupations ont été émises par des groupes d'experts³¹⁵ que cette perturbation des services puisse être délétère à l'accès et à la rétention en TAO, et ainsi contribuer à augmenter le risque de surdose et de mortalité chez les personnes avec un TUO^{19,20}.

Ainsi, dans le but de mitiger l'impact de la pandémie sur les personnes engagées en TAO, des recommandations ont rapidement été élaborées et déployées pour assurer la continuité des services³¹⁶⁻³¹⁸. Afin de maintenir l'accès au TAO tout en réduisant le risque d'infection à SARS-CoV-2 chez les personnes engagées en traitement, ces mesures temporaires recommandaient de privilégier les visites virtuelles (télémédecine) dans la mesure du possible, de réduire la fréquence des tests urinaires de dépistage de drogues et d'assouplir les critères d'octroi de doses non-supervisées³¹⁸.

Ainsi, alors que les études pré-pandémie étaient limitées et que nous n'avions pas de fortes évidences pour soutenir le maintien ou le retrait de l'exigence d'abstinence comme critère pour

l'octroi des doses non-supervisées dans les programmes de TAO, la pandémie a offert une opportunité sans pareil de vérifier notre hypothèse émise à la section précédente et d'évaluer « en temps réel » l'application de tels assouplissements et leur impact.

Une large étude de cohorte rétrospective de 21 297 personnes activement engagées en TAO (16 862 recevant de la méthadone et 4 435 recevant de la buprénorphine/naloxone) a été menée en Ontario en utilisant les données d'une base de données nationale pour étudier l'effet de ces mesures sur l'interruption du TAO, la discontinuation du TAO et la survenue de surdoses³¹⁹. Les résultats ont démontré que les participants qui se sont vu octroyer davantage de doses non-supervisées en accord avec les recommandations émises au début de la pandémie avaient un plus faible risque d'interruption et de discontinuation du traitement, en comparaison avec ceux qui n'avaient pas de changements dans le nombre de doses non-supervisées reçues. Ces associations étaient retrouvées chez les participants en traitement de méthadone peu importe le nombre de dose non-supervisées reçues pré-pandémie. Chez les participants en traitement de buprénorphine/naloxone, ce sont seulement ceux qui recevaient déjà 1 semaine de doses non-supervisées pré-pandémie et qui se sont vu octroyer 2 semaines qui affichaient une plus faible probabilité d'interruption et de discontinuation du TAO. Aucune association statistiquement significative n'a été observée entre la réception de doses non-supervisées supplémentaires et le risque de surdose dans les 6 mois subséquents. Des résultats similaires ont été obtenus dans d'autres études^{318,320,321}.

Ces résultats indiquent que lorsqu'on octroie des doses non-supervisées à des patients qui, sur la base des lignes directrices pré-pandémie, n'auraient pas nécessairement été éligibles à recevoir des doses non-supervisées⁹¹, on contribue à améliorer la rétention en TAO sans toutefois augmenter le risque de surdose. Avant la pandémie, les lignes directrices nationales limitaient l'octroi de doses non-supervisées aux patients qui rencontraient certains critères stricts : l'atteinte d'une stabilisation des conditions sociales et l'abstinence soutenue de tout usage de drogues⁹¹. Les recommandations élaborées au début de la pandémie, quant à elles, adoptent la perspective de la réduction des méfaits et suggèrent de retirer l'emphase sur l'abstinence et la gestion des contingences. Elles proposent désormais 3 critères qui contre-indiqueraient l'octroi de doses non-supervisées : (1) avoir récemment fait une surdose, (2) avoir une condition psychiatrique instable ou (3) utiliser des substances illicites de manière considérée hautement dangereuse³¹⁶.

À la suite de l'adoption de mesures similaires en terme d'assouplissement des critères de l'éligibilité à recevoir des doses non-supervisées aux États-Unis⁹⁰, une étude qualitative ayant

recueilli les perceptions des patients a démontré qu'une majorité des patients ont noté des bénéfices significatifs de ces mesures, incluant un sentiment de « normalité » et de stabilité, davantage de temps passé avec la famille, ainsi que des bénéfices dans leur milieu de travail qui ont augmenté leur estime de soi et leur engagement envers leur traitement³²². Une autre étude qualitative américaine a révélé que les patients qui n'étaient pas éligibles à recevoir des doses non-supervisées en raison de consommation persistante de benzodiazépines ou d'opioïdes de prescription réclamaient davantage de transparence et de prise de décision partagée²⁹⁶, signalant un désir à s'engager dans leurs soins.

Avec l'assouplissement des programmes de TAO en terme de doses non-supervisées et de présence en clinique (vs télémédecine), une réflexion sur la pertinence des tests urinaires de dépistage de drogues a également été entamée par les différents groupes d'experts et ont mené à l'élaboration d'énoncés de principes pour guider cette pratique³²³. Compte tenu de la paucité de données probantes pour supporter cette pratique¹²⁶, l'emphase est mise sur le fait qu'ils ne devraient être utilisés que pour des indications spécifiques (confirmer le diagnostic à l'admission, suspicion de détournement, évaluer la réponse au traitement) et uniquement lorsque les résultats vont modifier la conduite clinique. On recommande également que les patients soient impliqués dans les décisions³²³.

Ainsi, étant donné que la flexibilité introduite temporairement dans le traitement du TUO a été démontrée être fortement apprécié par les patients et associée à des bénéfices notés en terme de qualité de vie, de capacité à maintenir un emploi et de rétention, plusieurs experts recommandent l'extension, voir même l'implémentation permanente, de la dispensation plus flexible du TAO^{127,319,321}. D'autres suggèrent que ce revirement dans la pratique aura besoin d'être observé avec attention dans les prochaines années, particulièrement en terme de rétention à long terme³²⁴. Le détournement de la méthadone sera également à surveiller dans les prochaines années; les données actuelles ne semblant pas toutefois détecter une augmentation de la méthadone dans les décès par surdose depuis l'assouplissement des programmes de TAO en Amérique du Nord³²⁵. Cependant, une augmentation des décès reliés à la méthadone chez des individus qui n'en avaient pas de prescrit (vs ceux qui en avaient de prescrit) a été notée au Royaume Uni dans les 3 mois suivant le début de la pandémie en comparaison à la même période dans les 5 années précédentes³²⁶ : ces trouvailles justifient une surveillance accrue dans les mois et années à venir.

5.9. Limitations et sources de biais

Nos analyses sont sujettes à plusieurs limites qui peuvent avoir influencé la validité de nos résultats et qui sont à considérer dans l'interprétation des résultats.

5.9.1. Validité du devis

Pour répondre à nos objectifs, nous avons mené une étude transversale, utilisant les données colligées au recrutement dans la cohorte HEPCO. Le devis transversal est couramment utilisé par les chercheurs en épidémiologie et en santé publique, car il permet d'avoir un point de vue d'ensemble sur la prévalence d'un enjeu de santé. Les études transversales étudient une population d'intérêt (ou un échantillon de cette population) à un moment donné dans le temps. On fera souvent l'analogie avec une photographie, en ce sens qu'elles permettent d'avoir un portrait instantané d'une population en colligeant simultanément des données sur l'exposition et l'issue d'intérêt à un point spécifique dans le temps. Les études transversales sont largement utilisées pour établir la prévalence d'une issue d'intérêt ainsi qu'à explorer les facteurs qui y sont associés^{227,327}, car elles sont faciles à mettre en œuvre, peu coûteuses et, souvent, un bon point de départ pour orienter des études subséquentes^{327,328}. Ce devis d'étude est considéré approprié lorsque le sujet d'intérêt est relativement peu étudié et que l'objectif est de générer des hypothèses³²⁸. Étant donné les lacunes dans la littérature actuelle concernant la rétention en TAO chez les PUDI – et particulièrement dans un contexte montréalais –, nous considérons que ce devis d'étude était approprié pour répondre à nos objectifs de recherche.

5.9.2. Biais de sélection inhérents au devis

Dans les études épidémiologiques, un biais de sélection peut survenir en raison de plusieurs facteurs ; par exemple ceux qui influencent la participation d'un groupe d'individus plutôt qu'un autre, ceux liés à la méthode d'échantillonnage ainsi que des facteurs liés à l'attrition ou à la perte au suivi des sujets^{227,329}.

En raison du devis transversal qui donne un portrait instantané de la population étudiée à un moment précis dans le temps, les participants inclus dans l'échantillon représentent

exclusivement les cas *prévalents*. Or, plusieurs facteurs peuvent influencer la prévalence²²⁷. À titre d'exemple, dans notre étude, les participants engagés en traitement plus longtemps ont plus de chance d'être dans l'échantillon, alors que ceux ayant eu un court épisode de traitement ne seront pas nécessairement capturés. Toutefois, dans notre échantillon, un seul participant rapportait avoir été en TAO dans les six derniers mois et ne l'était plus au moment du questionnaire.

Il est important cependant de reconnaître que les participants de la cohorte constituent une population auto-sélectionnée plus stable et capable d'un certain engagement; la majorité (60.7%) des participants étant affiliés à la cohorte de longue date. Il importe donc de considérer que cela a probablement un impact non-négligeable sur le fait qu'une longue rétention en traitement a été observée dans notre population.

5.9.3. Biais d'information

Dans les études épidémiologiques, le biais d'information découle d'une définition imparfaite des variables de l'étude ou encore de procédures de collecte de données inexactes, pouvant mener à une classification erronée de l'exposition et/ou de l'issue²²⁷.

5.9.3.1. Biais liés à la mesure

Étant donné que notre projet constitue une analyse secondaire basée sur les données d'une étude de cohorte, les instruments utilisés pour mesurer les variables d'intérêt n'ont pas été définis pour spécifiquement examiner les facteurs associés à la rétention en TAO. Ainsi, nous dû recourir à une mesure brute et parfois imprécise pour plusieurs variables, selon l'information qui était colligée par les questionnaires de la cohorte. À titre d'exemple, dans notre étude, le fait d'être soumis à des tests urinaires de dépistage réguliers était mesuré par la question suivante : « Dans le programme de méthadone, donnez-vous régulièrement un échantillon d'urine ? : oui/non ». En l'absence d'une définition claire de ce que « régulièrement » comporte, notamment une indication sur la fréquence à laquelle ces tests urinaires sont exigés dans le programme, la question peut être interprétée de différentes façons par le participant et cela peut entraîner une erreur de classification.

Cependant, compte tenu que tous les participants à l'étude étaient soumis au même questionnaire, que ceux-ci étaient administrés par des interviewers standardisés et, donc, que l'information était recueillie de la même façon parmi les participants, une erreur de classification serait ici fort probablement aléatoire (ou non-différentielle) et pourrait affaiblir l'effet réel d'une association sans toutefois en modifier la direction^{227,330}, menant généralement à des estimations qui tendraient vers la valeur nulle.

Néanmoins, il est important de noter que pour minimiser les biais liés à la mesure, les différentes sections des questionnaires de la cohorte HEPCO ont été conçues à partir d'instruments validés et, lorsqu'un tel outil n'était pas disponible, les questions étaient testées sur un sous-groupe de participants avant leur intégration au questionnaire. Dans de futures études s'intéressant spécifiquement aux facteurs associés à la rétention en TAO, une attention particulière devrait être portée à la manière dont les variables d'intérêt sont colligées. Dans les dernières années, plusieurs instruments ont été développés et validés entre autres pour mesurer l'adéquation aux doses de TAO dans les programmes de traitement du TUO; ces instruments pouvant être considérés dans de futures études en la matière³³¹.

Il est important de soulever également le possible risque de biais lié à la classification de l'issue (durée d'engagement en TAO). L'outil utilisé pour mesurer cette variable était les données auto-rapportées par les participants. Étant donné que les données colligées dans la cohorte HEPCO ne sont pas arrimées avec des données administratives, contrairement à certaines autres cohortes notamment en Colombie-Britannique et en Australie, il nous a été impossible d'obtenir une mesure plus précise. Toutefois, compte tenu de la nature longitudinale de la cohorte, il nous a été possible de confirmer que les données auto-rapportées au questionnaire initial étaient cohérentes et consistantes avec les données sur la durée d'engagement en TAO obtenues aux visites subséquentes. Ainsi, le risque de biais lié à la mesure de l'issue nous apparaît ultimement minime. Cependant, un autre biais d'information ayant pu avoir un impact sur nos résultats est la catégorisation de la variable dépendante d'intérêt. Malgré le fait que la catégorisation d'une peut mener à une perte d'information et possiblement biaiser les estimations²³³, nous avons opté de catégoriser la durée d'engagement en TAO en fonction de seuils retrouvés dans la littérature afin d'assurer une comparabilité des résultats avec la littérature existante, ainsi que pour faciliter l'interprétation des résultats. La catégorisation peut engendrer plusieurs problèmes. D'une part, nous courons le risque que les participants rapportant une durée d'engagement aux extrêmes de

leur catégorie d'appartenance (par exemple, un individu rapportant être engagé en traitement pour 11 mois et un autre pour 13 mois) soient considérés comme très différents, alors qu'ils pourraient présenter des caractéristiques plutôt similaires. De la même façon, le choix des seuils pour les différentes catégories étant relativement large, un participant rapportant être engagé en traitement pour 13 mois et un autre pour 24 mois, par exemple, pourraient présenter des caractéristiques très différentes, mais être considérés comme faisant partie du même groupe dans les analyses. Pour tenter de pallier aux problèmes que peut introduire la catégorisation, nous avons mené des analyses de sensibilité en considérant la durée d'engagement en TAO auto-rapportée comme une variable continue.

5.9.3.2. Causalité inverse

Dans les études transversales, la séquence temporelle entre l'exposition et l'issue d'intérêt peut être difficile à établir, étant donné que les deux sont mesurées au même moment, et donc créer un phénomène de causalité inverse²²⁷. Étant donné que nous avons utilisé un devis transversal pour explorer les facteurs associés à la rétention en TAO et que les données concernant les expositions et l'issue d'intérêt sont collectées simultanément à l'aide d'un questionnaire, la direction des associations observées peut aller dans les deux sens et incite à la prudence dans l'interprétation des résultats. À titre d'exemple, regardons plus précisément l'association entre la stabilité de logement et l'engagement en TAO. Bien qu'il soit probable que la stabilité résidentielle favorise la rétention en TAO, tel que soutenu par plusieurs études dans le domaine^{159,157,280}, il n'est pas exclu que l'engagement en TAO amenuise la mesure dans laquelle l'acquisition et l'usage de drogues par injection concurrencent avec le maintien de conditions résidentielles stables.

Dans les études transversales basées sur des données auto-rapportées, il est parfois possible d'établir une temporalité à partir de la manière dont les questions sont formulées²²⁷. Dans notre étude, la plupart des facteurs individuels et contextuels examinés portaient sur une exposition récente (par exemple, la stabilité de logement a été mesurée pour les 3 derniers mois). Ainsi, il est somme toute difficile d'inférer sur la direction de l'association.

Pour remédier à ce biais potentiel, nous pourrions éventuellement mener des analyses similaires de façon longitudinale, étant donné la disponibilité des données au sein de HEPCO, une étude de cohorte prospective.

5.9.3.3. Biais liés au rappel

L'utilisation d'un questionnaire appelant à se souvenir d'expositions passées peut également introduire la possibilité d'un biais lié au rappel. Étant donné que les données à l'étude proviennent quasi-exclusivement de questionnaires et compte tenu de la quantité importante des questions posées aux participants, nous ne pouvons exclure un manque de précision dans la mesure de certaines variables liées aux expositions (par exemple celles liées à la consommation ou aux comportements à risque élevé de méfaits) ou à l'issue d'intérêt (durée d'engagement en traitement). De plus, la capacité de rappel des participants aurait pu être altérée par un état possible d'intoxication à une ou plusieurs substances lors de certaines entrevues, étant donné le profil actif de consommation chez les participants recrutés dans la cohorte. Pour favoriser le rappel, la méthode du calendrier (*timeline follow-back method*) a été utilisée par les interviewers au moment de l'administration des questionnaires. Tel que discuté précédemment (**section 3.2.3.** du chapitre **Méthodes**), cet outil a fait l'objet de nombreuses études de validation, initialement dans une population de consommateurs d'alcool²²⁸, puis a été étendu et validé dans une population de consommateurs de drogues illicites^{230,332}. Enfin, pour tenter de réduire davantage les effets d'un possible biais de rappel, nous avons utilisé les données rapportées par les participants principalement en regard au dernier mois (consommation de substances psychoactives et comportements d'injection), aux 3 derniers mois (situation de logement, comportements à risque élevé de méfaits) ou encore aux 6 derniers mois (incarcération), plutôt que l'exposition à vie.

5.9.3.4. Biais de désirabilité sociale

Finalement, en ce qui a trait au biais de désirabilité sociale, il est important de noter que notre étude récoltait de l'information sur des comportements qui sont délicats. Dans une population qui est particulièrement stigmatisée³³³, il est possible que la volonté inconsciente de bien paraître devant son interlocuteur, ou d'être conforme à une certaine norme, ait pu teinter les réponses des participants et amener à une minimisation de leur consommation ou des comportements associés par exemple. Afin de mitiger l'effet possible de ce biais, toutes les entrevues se déroulaient en privé, face-à-face, et les interviewers étaient formés à adopter une attitude empreinte d'ouverture et d'empathie à l'égard des participants.

Ainsi, la possible introduction d'un biais de rappel et de désirabilité sociale doit être considérée dans l'interprétation des résultats obtenus dans le cadre d'études observationnelles qui se basent sur des données auto-rapportées. La littérature suggère cependant que les données auto-rapportées sont suffisamment valides et fiables pour évaluer la consommation de drogues, les comportements à risque et les modalités du traitement par agonistes opioïdes chez les utilisateurs de drogues³³⁴⁻³³⁷.

5.9.4. Biais de confusion

Dans cette population complexe, il y a énormément de facteurs de confusion qui peuvent entrer en jeu et qui souvent sont difficilement mesurables, rendant un ajustement complet impossible. Toutefois, nous croyons avoir utilisé des stratégies adéquates pour minimiser la confusion, notamment en conceptualisant la confusion à l'aide de DAG et en ajustant pour les différents facteurs identifiés à l'aide de modèles statistiques multivariés. Il est néanmoins possible qu'il persiste de la confusion résiduelle engendrée par des facteurs non-inclus dans les modèles ou encore par des facteurs non-mesurés.

En effet, étant donné qu'il s'agissait d'une analyse secondaire des données de cohorte, certains facteurs systémiques liés au contexte de soins et au prescripteur précédemment identifiés dans la littérature comme ayant un impact sur la rétention en TAO n'ont pas pu être inclus dans les modèles, n'ayant pas été mesurés par les questionnaires. Par exemple, les attitudes envers le TAO et la satisfaction des participants à l'égard du programme et des intervenants, précédemment identifiées comme des facteurs ayant possiblement un impact sur la rétention, font partie des facteurs non-mesurés pouvant engendrer de la confusion résiduelle et mener à une surestimation ou une sous-estimation des effets observés. De la même façon, la distance du site de dispensation du TAO, le contexte de soins (spécialité vs première ligne) et l'expérience du prescripteur n'ont pas été pris en compte dans l'ajustement, car ils n'étaient pas mesurés au questionnaire.

Une expansion du questionnaire lors des prochaines versions pourrait inclure davantage d'indicateurs spécifiquement liés au TAO. Étant donné que le TAO a été reconnu comme une intervention clé dans la stratégie d'élimination de l'hépatite C^{93,338}, cela inscrit indéniablement dans les objectifs de la cohorte HEPCO.

5.9.5. Validité externe

En ce qui a trait à la validité externe, il est important de mentionner que les participants inclus dans notre étude ne constituent pas nécessairement un échantillon aléatoire représentatif de l'ensemble des PUDI à Montréal. En effet, en raison des critères d'éligibilité au recrutement dans la cohorte, c'est-à-dire le fait d'avoir utilisé des drogues par injection dans les 6 derniers mois, l'échantillon à l'étude se compose d'injecteurs de drogues actifs malgré un engagement en TAO de longue date, ce qui n'est pas toujours le cas des patients engagés en traitement qui vont, dans la majorité des cas, voir diminuer leur consommation d'opioïdes ainsi que leur fréquence d'injection¹⁸. Toutefois, étant donné le risque majoré de mortalité par surdose chez les PUDI qui font usage d'opioïdes illicites ainsi que chez ceux qui discontinuent leur TAO^{14,19,339}, cette population de PUDI actifs chroniquement engagés en TAO doit particulièrement être ciblée par des interventions favorisant la rétention en traitement.

De plus, de façon similaire à d'autres cohortes de PUDI au Québec et au Canada, les hommes d'âge moyen sont surreprésentés dans notre échantillon, bien que des efforts aient été déployés par l'équipe de recherche pour diversifier les sources de recrutement des participants d'HEPCO afin d'optimiser la représentativité (par exemple : bouche-à-oreille, affiches, cartes d'invitations, services communautaires et établissements de santé). À cet égard, il est important de noter qu'au Canada, de 2016 à 2022, plus de 70% des décès totaux apparemment liés à une intoxication aux opioïdes étaient dénombrés chez les hommes³⁴⁰, particulièrement entre l'âge de 30 et 49 ans, soulevant l'importance de nos résultats dans cette population particulièrement à risque de surdoses.

La sous-représentation des PUDI de jeune âge dans notre échantillon limite la généralisation de nos résultats à ce groupe d'individus. Nous avons utilisé les données d'une cohorte de PUDI plus âgés, principalement des utilisateurs d'héroïne de longue date, et qui présentent donc des profils de consommation et des comportements à risque qui peuvent ne pas refléter les pratiques des plus jeunes consommateurs d'opioïdes illicites et d'opioïdes de prescription. La hausse importante de l'injection de médicaments opioïdes observée dans le réseau SurvUDI depuis quelques années, particulièrement chez les jeunes de 24 ans et moins⁵⁹, est préoccupante et un effort supplémentaire devrait être mis-en-œuvre pour étudier cette sous-population de PUDI qui présente des enjeux particuliers.

Finalemment, les résultats obtenus en ce qui a trait aux caractéristiques liées au traitement concernent seulement la méthadone comme TAO, dont les propriétés pharmacocinétiques et le profil de sécurité diffère de la buprénorphine/naloxone. Nos résultats ne sont donc pas généralisables à l'ensemble des programmes de TAO.

CONCLUSION

En conclusion, rappelons que cette étude visait à identifier des facteurs individuels, contextuels et programmatiques associés à la rétention en TAO dans une population de personnes faisant usage de drogues par injection chroniquement engagées en traitement dans un contexte montréalais.

En dépit de ses limitations, cette analyse contribue à l'avancement des connaissances sur la nature complexe du trouble d'usage d'opioïdes et des déterminants associés à la rétention en traitement par agonistes opioïdes. Une multitude de facteurs individuels, contextuels et programmatiques sont associés à la rétention en TAO, nécessitant une prise en charge globale de la personne aux prises avec un TUO adaptée à ses besoins. Sur la base de nos trouvailles, nous suggérons qu'une approche plus flexible plus tôt dans la trajectoire de traitement pourrait contribuer à améliorer la rétention en TAO. Bien que d'intérêt clinique pour personnaliser le traitement aux besoins de chaque patient, il est fort possible que l'identification de facteurs de risque de discontinuation du TAO à un niveau individuel ne soit pas suffisante pour endiguer la crise des surdoses d'opioïdes et que des mesures au niveau populationnel soient nécessaires. En effet, il importe de tenir compte des facteurs systémiques liés aux déterminants sociaux de la santé dans l'élaboration de ces mesures, car ils peuvent constituer une barrière à l'accessibilité, à l'engagement et au maintien du TAO. À titre d'exemple, les personnes qui vivent de l'instabilité résidentielle rencontrent souvent des obstacles qui peuvent diminuer leur accès au traitement et leur engagement à long terme³⁴¹. Des interventions au niveau populationnel pour adresser l'instabilité résidentielle (p. ex. faciliter l'accès à un logement sécuritaire) seraient probablement efficaces pour améliorer la rétention en TAO des personnes plus vulnérables. De la même façon, l'assouplissement des critères pour l'octroi de doses non-supervisées aux patients en TAO durant la pandémie de COVID-19 a permis de mitiger les risques pour la santé chez ces personnes et, à la lumière des études actuelles, à améliorer la rétention en traitement³¹⁹.

De plus, l'intérêt de notre étude réside en la démonstration que l'engagement en TAO sur une longue période semble être positif à plusieurs égards, nonobstant la persistance de la consommation d'opioïdes même chez les individus chroniquement engagés en traitement. Dans le

contexte actuel d'un marché illicite saturé d'opioïdes synthétiques puissants tels que le fentanyl et ses analogues, une approche axée sur la réduction des méfaits plutôt que sur l'abstinence est de mise pour ces patients qui continuent à faire usage de substances alors qu'en traitement. L'émergence du concept d'approvisionnement plus sécuritaire (*safer supply*) au Canada dans les dernières années mérite réflexion. Ancrée dans la philosophie de la réduction des méfaits, l'approvisionnement plus sécuritaire se définit comme un approvisionnement légal et régulé de substances psychoactives traditionnellement accessible uniquement via le marché des drogues illicites^{342,343}. Rendre plus accessible des opioïdes de grade pharmacologique non-adultérés par le fentanyl et ses analogues pourrait non seulement prévenir les surdoses, mais potentiellement réduire les méfaits associés à l'obtention des drogues (p. ex. la violence prédominante dans le marché des drogues illicites) et améliorer la santé, le bien-être et le fonctionnement social de ces patients³⁴⁴, tel qu'il a été démontré avec l'héroïne de prescription (diacétylmorphine) et l'hydromorphone¹⁹²⁻¹⁹⁴.

Prochaines avenues de recherche

Ce mémoire met en lumière le besoin de mieux définir le concept de rétention en TAO dans de futurs projets de recherche. La grande variabilité du taux de rétention dans les études recensées reflète probablement des contextes de soins différents avec des spécificités locales dans les programmes de TAO. Alors qu'il nous apparaît important d'étudier la rétention en traitement localement afin d'informer efficacement les interventions de santé publique applicables et propres à chaque société, un effort pour uniformiser la conceptualisation de la rétention en TAO permettrait une meilleure comparabilité des résultats. Les différentes perspectives sur la rétention en TAO décrites à la **section 1.4.4.** peuvent être un point de départ. Néanmoins, la nature chronique du trouble d'usage d'opioïdes et la trajectoire de traitement cyclique des personnes avec un TUO en font un sujet particulièrement complexe à étudier.

Des analyses longitudinales sont essentielles pour mieux établir les déterminants de la rétention en traitement et préciser la direction des associations qui seraient observées. Étant donné que certaines variables d'exposition, telle que la stabilité résidentielle, les pratiques de consommation et la dose du TAO peuvent varier dans le temps et être affectées par une exposition

antérieure, des modèles structurels marginaux qui tiennent compte de cette relation complexe en pondérant par l'inverse de la probabilité de traitement seraient une approche intéressante pour évaluer la rétention en traitement³⁴⁵.

Finalement, nous avons mis en évidence une association entre le genre féminin et un plus long engagement en TAO. Bien que cette association soit cohérente avec la littérature sur le sujet, les facteurs qui sous-tendent la relation entre le genre et la rétention en traitement sont moins bien décrits. Une étude qui s'est intéressée à aux prédicteurs de la rétention et de l'abstinence spécifiques au genre a trouvé que malgré l'absence d'association avec le genre lorsque considéré comme un prédicteur indépendant, il semblait y avoir une modification de l'effet d'autres variables par le genre, notamment certains facteurs psychosociaux³⁴⁶. Ainsi, l'étude de ces interactions pourrait offrir un portrait plus complet de la relation entre le genre et la rétention en traitement. Cela nous apparaît particulièrement important d'un point de vue clinique, car une meilleure compréhension des spécificités liées au genre permettrait d'adapter les interventions dans la pratique clinique pour tenir compte des réalités de chaque personne.

Implications pour la santé publique

Ce projet s'inscrit dans un contexte où l'on observe une augmentation alarmante des décès par surdose à l'échelle provinciale, nationale et internationale. Malgré les avancées scientifiques dans le domaine du TAO qui démontrent de plus en plus clairement les effets protecteurs de l'engagement et de la rétention dans ce type de traitement^{19,23,87,347}, la mortalité chez les personnes avec un TUO continue d'augmenter en Amérique du Nord³⁴⁸. Il nous apparaît clair dans le contexte actuel de la crise des surdoses d'opioïdes qu'il est impératif d'escalader l'accessibilité et l'engagement en TAO, une intervention efficace pour diminuer les surdoses fatales²³ et non-fatales²⁶.

Toutefois, les interventions à un niveau individuel, bien qu'essentielles, semblent insuffisantes pour adresser le problème³⁴¹. Il serait probablement plus efficace que les efforts et les politiques en matière de santé publique soient dirigés davantage vers des interventions à un niveau populationnel, telles que l'implantation et l'expansion de modèles de soins à bas seuil

d'exigence orientés sur la réduction des méfaits plutôt que l'abstinence³⁴⁹, l'amélioration des conditions résidentielles des personnes faisant usage de drogues³⁵⁰⁻³⁵² et l'optimisation de l'accessibilité et de l'arrimage du TAO rapidement à la sortie d'une incarcération¹⁸, plutôt que de tenter de prédire et diminuer l'attrition à un niveau individuel³⁴¹.

La pandémie de la COVID-19 a amené à repenser les pratiques actuelles en matière de TAO et a permis un déploiement fulgurant de mesures plus flexibles. Les décideurs en matière de santé publique devraient capitaliser sur ces changements amorcés pour implanter des stratégies durables pour réduire les méfaits dans cette population. Nous sommes présentement à l'intersection de deux épidémies qui affectent de façon disproportionnée les personnes qui font usage de drogues. Une crise de santé publique de cette envergure et de cette complexité requiert une réponse concertée qui appelle à l'innovation, tout en optimisant les stratégies actuelles basées sur les données probantes. De surcroît, dans les dernières années, l'arrivée sur le marché des drogues illicites d'opioïdes plus puissants (par exemple, le fentanyl et ses analogues)^{353,354} qui augmentent la tolérance aux opioïdes représente un défi supplémentaire et est susceptible de complexifier davantage l'initiation d'un traitement et la stabilisation en TAO. Dans cette optique, il nous apparaît important :

- de conserver les acquis obtenus pendant la pandémie en terme de flexibilité dans la dispensation du TAO, tout en poursuivant une surveillance accrue du risque de détournement dans une optique de santé publique ;
- d'élargir l'offre de traitement en incluant des options fondées sur les données probantes lorsque les traitements actuels ne répondent pas aux besoins (p. ex. la morphine orale à libération lente³⁵⁵, la buprénorphine en formulation dépôt intra-musculaire^{356,357} et les alternatives injectables comme la diacétylmorphine¹⁹² et l'hydromorphone³⁵⁸) ;
- de diversifier les stratégies de réduction des méfaits (p. ex. l'approvisionnement plus sécuritaire^{354,359-361} ou l'octroi de doses non-supervisées de TAO injectable chez des patients sélectionnés³⁶²) ;
- de faire preuve de créativité pour implémenter des approches novatrices (p. ex. des unités de TAO mobiles pour rejoindre les groupes plus marginalisés³⁶³, des machines distributrices de médicaments opioïdes à Vancouver³⁴³ et, plus récemment, des

programmes de livraison de méthadone pour les individus devant s'isoler en raison d'une infection à SARS-CoV-2³⁶⁴);

... et ce, tout en continuant à œuvrer pour abaisser les barrières et améliorer l'accès et la rétention dans les traitements à base de méthadone et de buprénorphine/naloxone en adoptant une perspective globale et flexible, adaptée aux patients et à leurs besoins.

RÉFÉRENCES

1. Donroe JH, Socias ME, Marshall BDL. The deepening opioid crisis in North America: historical context and current solutions. *Curr Addict Rep*. 2018;5(4):454-463. doi:10.1007/s40429-018-0228-5
2. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Wide-ranging online data for epidemiologic research (WONDER). Published 2021. <http://wonder.cdc.gov>
3. Wilson N, Kariisa, Seth P, Smith HI, Davis N. Drug and opioid-involved overdose deaths - United States, 2017–2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:290-297. doi:10.15585/mmwr.mm6911a4
4. Comité consultatif spécial sur l'épidémie de surdoses d'opioïdes. Méfaits associés aux opioïdes au Canada. Ottawa : Agence de la santé publique du Canada, mars 2020. <https://sante-infobase.canada.ca/mefaits-associes-aux-substances/opioides>.
5. Belzak L, Halverson J. Evidence synthesis - The opioid crisis in Canada: a national perspective. *Health Promot Chronic Dis Prev Can Res Policy Pract*. 2018;38(6):224-233.
6. International Narcotics Control Board. *Estimated World Requirements for 2017 (Statistics for 2015)*. United Nations; 2017.
7. National Academies of Science, Engineering and Medicine. *Pain Management and the Opioid Epidemic : Balancing Societal and Individual Benefits and Risks of Prescription Opioid Use*. The National Academies Press; 2017.
8. Kolodny A, Courtwright DT, Hwang CS, et al. The prescription opioid and heroin crisis: a public health approach to an epidemic of addiction. *Annu Rev Public Health*. 2015;36(1):559-574. doi:10.1146/annurev-publhealth-031914-122957
9. BC Coroners Service. *Illicit Drug Toxicity Deaths in BC*. Ministry of Public Safety & Solicitor General; 2022. Available at : <https://www2.gov.bc.ca/gov/content/lifeevents/death/coroners-service/statistical-reports>
10. Nosyk B, Marshall BD, Fischer B, Montaner JS, Wood E, Kerr T. Increases in the availability of prescribed opioids in a Canadian setting. *Drug Alcohol Depend*. 2012;126(1-2):7-12.
11. Fischer B, Argento E. Prescription opioid related misuse, harms, diversion and interventions in Canada: a review. *Pain Physician*. 2012;15(3 Suppl):ES191-203.
12. Fischer B, Varatharajan T, Shield K, Rehm J, Jones W. Crude estimates of prescription opioid-related misuse and use disorder populations towards informing intervention system

- need in Canada. *Drug Alcohol Depend.* 2018;189:76-79.
doi:10.1016/j.drugalcdep.2018.04.024
13. Fischer B, Jones W, Rehm J. Trends and changes in prescription opioid analgesic dispensing in Canada 2005–2012: an update with a focus on recent interventions. *BMC Health Serv Res.* 2014;14:90. doi:10.1186/1472-6963-14-90
 14. Mathers BM, Degenhardt L, Bucello C, Lemon J, Wiessing L, Hickman M. Mortality among people who inject drugs: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 2013;91(2):102-123. doi:10.2471/BLT.12.108282
 15. Ochalek TA, Parker MA, Higgins ST, Sigmon SC. Fentanyl exposure among patients seeking opioid treatment. *J Subst Abuse Treat.* 2019;96:23-25.
doi:10.1016/j.jsat.2018.10.007
 16. Degenhardt L, Whiteford HA, Ferrari AJ, et al. Global burden of disease attributable to illicit drug use and dependence: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Lond Engl.* 2013;382(9904):1564-1574. doi:10.1016/S0140-6736(13)61530-5
 17. Socías ME, Wood E, Kerr T, et al. Trends in engagement in the cascade of care for opioid use disorder, Vancouver, Canada, 2006-2016. *Drug Alcohol Depend.* 2018;189:90-95.
doi:10.1016/j.drugalcdep.2018.04.026
 18. Degenhardt L, Grebely J, Stone J, et al. Global patterns of opioid use and dependence: harms to populations, interventions, and future action. *The Lancet.* 2019;394(10208):1560-1579.
doi:10.1016/S0140-6736(19)32229-9
 19. Sordo L, Barrio G, Bravo MJ, et al. Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ.* 2017;357.
doi:10.1136/bmj.j1550
 20. Degenhardt L, Randall D, Hall W, Law M, Butler T, Burns L. Mortality among clients of a state-wide opioid pharmacotherapy program over 20 years: risk factors and lives saved. *Drug Alcohol Depend.* 2009;105(1-2):9-15. doi:10.1016/j.drugalcdep.2009.05.021
 21. Cornish R, Macleod J, Strang J, Vickerman P, Hickman M. Risk of death during and after opiate substitution treatment in primary care: prospective observational study in UK General Practice Research Database. *BMJ.* 2010;341:c5475. doi:10.1136/bmj.c5475
 22. Kimber J, Larney S, Hickman M, Randall D, Degenhardt L. Mortality risk of opioid substitution therapy with methadone versus buprenorphine: a retrospective cohort study. *Lancet Psychiatry.* 2015;2(10):901-908. doi:10.1016/S2215-0366(15)00366-1
 23. Pearce LA, Min JE, Piske M, et al. Opioid agonist treatment and risk of mortality during opioid overdose public health emergency: population based retrospective cohort study. *BMJ.* 2020;368:m772. doi:10.1136/bmj.m772

24. Zhang Z, Friedmann PD, Gerstein DR. Does retention matter? Treatment duration and improvement in drug use. *Addict Abingdon Engl*. 2003;98(5):673-684. doi:10.1046/j.1360-0443.2003.00354.x
25. Simpson DD, Joe GW, Rowan-Szal GA. Drug abuse treatment retention and process effects on follow-up outcomes. *Drug Alcohol Depend*. 1997;47:227-235. doi:10.1016/S0376-8716(97)00099-9
26. Socías ME, Dong H, Wood E, et al. Trajectories of retention in opioid agonist therapy and overdose risk during a communitywide overdose epidemic in a Canadian setting. *Am J Prev Med*. 2021;60(1):57-63. doi:10.1016/j.amepre.2020.07.006
27. Socías ME, Dong H, Wood E, et al. Trajectories of retention in opioid agonist therapy in a Canadian setting. *Int J Drug Policy*. 2020;77:102696. doi:10.1016/j.drugpo.2020.102696
28. Krashin D, Murinova N, Sullivan M. Challenges to treatment of chronic pain and addiction during the opioid crisis. *Curr Pain Headache Rep*. 2016;20(12):65. doi:10.1007/s11916-016-0596-2
29. King NB, Fraser V, Boikos C, Richardson R, Harper S. Determinants of Increased Opioid-Related Mortality in the United States and Canada, 1990–2013: A Systematic Review. *Am J Public Health*. 2014;104(8):e32-e42. doi:10.2105/AJPH.2014.301966
30. Humphreys K. Avoiding globalisation of the prescription opioid epidemic. *The Lancet*. 2017;390(10093):437-439. doi:10.1016/S0140-6736(17)31918-9
31. Cicero TJ, Ellis MS, Harney J. Shifting patterns of prescription opioid and heroin abuse in the United States. *N Engl J Med*. 2015;373(18):1789-1790. doi:10.1056/NEJMc1505541
32. Estimating the prevalence of ex-injecting drug use in the population - MJ Sweeting, D. De Angelis, AE Ades, M. Hickman, 2009. Accessed February 29, 2020. <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0962280208094704>
33. Rivera OJS, Havens JR, Parker MA, Anthony JC. Risk of heroin dependence in newly incident heroin users. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(8):863-864. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.1214
34. Martins SS, Sarvet A, Santaella-Tenorio J, Saha T, Grant BF, Hasin DS. Changes in US lifetime heroin use and heroin use disorder: prevalence from the 2001-2002 to 2012-2013 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(5):445-455. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.0113
35. 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 Malden Mass*. 2008;9(4):444-459. doi:10.1111/j.1526-4637.2007.00370.x

36. 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. *Ann Intern Med.* 2015;162(4):276-286. doi:10.7326/M14-2559
37. Parker MA, Anthony JC. Epidemiological evidence on extra-medical use of prescription pain relievers: transitions from newly incident use to dependence among 12–21 year olds in the United States using meta-analysis, 2002–13. *PeerJ.* 2015;3:e1340. doi:10.7717/peerj.1340
38. Katz C, El-Gabalawy R, Keyes KM, Martins SS, Sareen J. Risk factors for incident nonmedical prescription opioid use and abuse and dependence: results from a longitudinal nationally representative sample. *Drug Alcohol Depend.* 2013;132(1-2):107-113. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.01.010
39. Berrettini W. A brief review of the genetics and pharmacogenetics of opioid use disorders. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017;19(3):229-236.
40. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 5th ed. American Psychiatric Association Pub; 2013.
41. Volkow ND, Li TK. Drug addiction: the neurobiology of behaviour gone awry. *Nat Rev Neurosci.* 2004;5(12):963-970. doi:10.1038/nrn1539
42. Lüscher C. Drug-evoked synaptic plasticity causing addictive behavior. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2013;33(45):17641-17646. doi:10.1523/JNEUROSCI.3406-13.2013
43. World Health Organization. Neuroscience of psychoactive substance use and dependence. Geneva: WHO; 2004.
44. Strang J, Volkow ND, Degenhardt L, et al. Opioid use disorder. *Nat Rev Dis Primer.* 2020;6(1):3. doi:10.1038/s41572-019-0137-5
45. Hser YI, Evans E, Grella C, Ling W, Anglin D. Long-term course of opioid addiction. *Harv Rev Psychiatry.* 2015;23(2):76-89. doi:10.1097/HRP.0000000000000052
46. National Survey on Drug Use and Health Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Key Substance Use and Mental Health Indicators in the United States: Results from the 2018 National Survey on Drug Use and Health Substance Abuse and Mental Health Services Administration. *Rockv MD Subst Abuse Ment Health Serv Adm.* Published online 2018:82.
47. Saha TD, Kerridge BT, Goldstein RB, et al. Nonmedical Prescription Opioid Use and DSM-5 Nonmedical Prescription Opioid Use Disorder in the United States. *J Clin Psychiatry.* 2016;77(6):772-780. doi:10.4088/JCP.15m10386
48. Santé Canada. Enquête canadienne sur l'alcool et les drogues (ECAD) : sommaire des résultats pour 2019. Published 2020. Accessed March 19, 2020. Available at : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/enquete-canadienne-alcool-drogues/sommaire-2019.html#a4>

49. Degenhardt L, Charlson F, Ferrari A, et al. The global burden of disease attributable to alcohol and drug use in 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(12):987-1012. doi:10.1016/S2215-0366(18)30337-7
50. Martel S, Steensma C. *Les Années de Vie Corrigées de l'incapacité : Un Indicateur Pour Évaluer Le Fardeau de La Maladie Au Québec - Synthèse*. Institut national de santé publique du Québec; 2012:7.
51. Orpana H, Lang J, Baxi M, et al. Canadian trends in opioid-related mortality and disability from opioid use disorder from 1990 to 2014 through the lens of the Global Burden of Disease Study. *Health Promot Chronic Dis Prev Can*. 2018;38(6).
52. Florence C, Luo F, Rice K. The economic burden of opioid use disorder and fatal opioid overdose in the United States, 2017. *Drug Alcohol Depend*. 2021;218:108350. doi:10.1016/j.drugalcdep.2020.108350
53. Degenhardt L, Webb P, Colledge-Frisby S, et al. Epidemiology of injecting drug use, prevalence of injecting-related harm, and exposure to behavioural and environmental risks among people who inject drugs: a systematic review. *Lancet Glob Health*. 2023;11(5):e659-e672. doi:10.1016/S2214-109X(23)00057-8
54. Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, et al. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. *Lancet Glob Health*. 2017;5(12):e1192-e1207. doi:10.1016/S2214-109X(17)30375-3
55. Jacka B, Larney S, Degenhardt L, et al. Prevalence of injecting drug use and coverage of interventions to prevent HIV and hepatitis C virus infection among people who inject drugs in Canada. *Am J Public Health*. 2020;110(1):45-50. doi:10.2105/AJPH.2019.305379
56. Public Health Agency of Canada. *I-Track : Enhanced Surveillance of HIV, Hepatitis C and Associated Behaviours among People Who Inject Drugs in Canada. Phase 3 (2010-2012) Report*. Centre for Communicable Diseases and Infection Control, Infectious Disease Prevention and Control Branch, Public Health Agency of Canada; 2018.
57. Tarasuk J, Zhang J, Lemyre A, Cholette F, Bryson M, Paquette D. National findings from the Tracks survey of people who inject drugs in Canada, Phase 4, 2017-2019. *Can Commun Dis Rep*. 2020;46(5):138-148. doi:https://doi.org/10.14745/ccdr.v46i05a07
58. Roy É, Arruda N, Bruneau J, Jutras-Aswad D. Epidemiology of injection drug use. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 2016;61(3):136-144. doi:10.1177/0706743716632503
59. Leclerc P, Roy E, Morissette C, Alary M, Blouin K. *Surveillance Des Maladies Infectieuses Chez Les Utilisateurs de Drogue Par Injection - Épidémiologie Du VIH de 1995 à 2018 - Épidémiologie Du VHC de 2003 à 2018*. Institut national de santé publique du Québec; 2021:142.

60. Bruneau J, Roy É, 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*. 2012;107(7):1318-1327. doi:10.1111/j.1360-0443.2012.03803.x
61. Fischer B, Rehm J, Brissette S, et al. Illicit opioid use in Canada: Comparing social, health, and drug use characteristics of untreated users in five cities (OPICAN study). *J Urban Health Bull N Y Acad Med*. 2005;82(2):250-266. doi:10.1093/jurban/jti049
62. Fischer B, Rehm J, Patra J, Firestone Cruz M. Changes in illicit opioid use across Canada. *CMAJ Can Med Assoc J*. 2006;175(11):1385-1387. doi:10.1503/cmaj.060729
63. Degenhardt L, Charlson F, Stanaway J, et al. Estimating the burden of disease attributable to injecting drug use as a risk factor for HIV, hepatitis C, and hepatitis B: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(12):1385-1398. doi:10.1016/S1473-3099(16)30325-5
64. Levitt A, Mermin J, Jones CM, See I, Butler JC. Infectious Diseases and Injection Drug Use: Public Health Burden and Response. *J Infect Dis*. 2020;222(Supplement_5):S213-S217. doi:10.1093/infdis/jiaa432
65. Visconti AJ, Sell J, Greenblatt AD. Primary care for persons who inject drugs. *Am Fam Physician*. 2019;99(2):109-116.
66. Del Giudice P. Cutaneous complications of intravenous drug abuse. *Br J Dermatol*. 2004;150(1):1-10. doi:10.1111/j.1365-2133.2004.05607.x
67. Ebricht JR, Pieper B. Skin and soft tissue infections in injection drug users. *Infect Dis Clin North Am*. 2002;16(3):697-712. doi:10.1016/s0891-5520(02)00017-x
68. Schranz A, Barocas JA. Infective endocarditis in persons who use drugs: Epidemiology, current management, and emerging treatments. *Infect Dis Clin North Am*. 2020;34(3):479-493. doi:10.1016/j.idc.2020.06.004
69. Straw S, Baig MW, Gillott R, et al. Long-term outcomes are poor in intravenous drug users following infective endocarditis, even after surgery. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020;71(3):564-571. doi:10.1093/cid/ciz869
70. Weir MA, Slater J, Jandoc R, Koivu S, Garg AX, Silverman M. The risk of infective endocarditis among people who inject drugs: a retrospective, population-based time series analysis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2019;191(4):E93-E99. doi:10.1503/cmaj.180694
71. Pouget ER, Hagan H, Des Jarlais DC. Meta-analysis of hepatitis C seroconversion in relation to shared syringes and drug preparation equipment. *Addict Abingdon Engl*. 2012;107(6):1057-1065. doi:10.1111/j.1360-0443.2011.03765.x

72. Roy E, Arruda N, Leclerc P, Haley N, Bruneau J, Boivin JF. Injection of drug residue as a potential risk factor for HCV acquisition among Montréal young injection drug users. *Drug Alcohol Depend.* 2012;126(1-2):246-250. doi:10.1016/j.drugalcdep.2012.05.018
73. The Canadian Network on Hepatitis C Blueprint Writing Committee and Working Groups. Blueprint to inform hepatitis C elimination efforts in Canada. Published online 2019.
74. Tran LT, Peacock A, Colledge S, et al. Injecting risk behaviours amongst people who inject drugs: A global multi-stage systematic review and meta-analysis. *Int J Drug Policy.* 2020;84:102866. doi:10.1016/j.drugpo.2020.102866
75. Hagan H, Thiede H, Weiss NS, Hopkins SG, Duchin JS, Alexander ER. Sharing of drug preparation equipment as a risk factor for hepatitis C. *Am J Public Health.* 2001;91(1):42-46. doi:10.2105/ajph.91.1.42
76. Thorpe LE, Ouellet LJ, Hershov R, et al. Risk of hepatitis C virus infection among young adult injection drug users who share injection equipment. *Am J Epidemiol.* 2002;155(7):645-653. doi:10.1093/aje/155.7.645
77. Tyndall MW, Currie S, Spittal P, et al. Intensive injection cocaine use as the primary risk factor in the Vancouver HIV-1 epidemic. *AIDS.* 2003;17(6):887.
78. Miller CL, Kerr T, Frankish JC, et al. Binge drug use independently predicts HIV seroconversion among injection drug users: implications for public health strategies. *Subst Use Misuse.* 2006;41(2):199-210. doi:10.1080/10826080500391795
79. Fischer B, Manzoni P, Rehm J. Comparing injecting and non-injecting illicit opioid users in a multisite Canadian sample (OPICAN Cohort). *Eur Addict Res.* 2006;12(4):230-239. doi:10.1159/000094425
80. Colledge S, Peacock A, Leung J, et al. The prevalence of non-fatal overdose among people who inject drugs: A multi-stage systematic review and meta-analysis. *Int J Drug Policy.* 2019;73:172-184. doi:10.1016/j.drugpo.2019.07.030
81. Miller CL, Kerr T, Strathdee SA, Li K, Wood E. Factors associated with premature mortality among young injection drug users in Vancouver. *Harm Reduct J.* 2007;4:1. doi:10.1186/1477-7517-4-1
82. Stankowski RV, Kloner RA, Rezkalla SH. Cardiovascular consequences of cocaine use. *Trends Cardiovasc Med.* 2015;25(6):517-526. doi:10.1016/j.tcm.2014.12.013
83. Caudarella A, Dong H, Milloy MJ, Kerr T, Wood E, Hayashi K. Non-fatal overdose as a risk factor for subsequent fatal overdose among people who inject drugs. *Drug Alcohol Depend.* 2016;162:51-55. doi:10.1016/j.drugalcdep.2016.02.024
84. Warner-Smith M, Darke S, Day C. Morbidity associated with non-fatal heroin overdose. *Addiction.* 2002;97(8):963-967. doi:10.1046/j.1360-0443.2002.00132.x

85. Warner-Smith M, Darke S, Lynskey M, Hall W. Heroin overdose: causes and consequences. *Addict Abingdon Engl*. 2001;96(8):1113-1125. doi:10.1046/j.1360-0443.2001.96811135.x
86. White AM, Hingson RW, Pan I, Jen, Yi H, Ye. Hospitalizations for Alcohol and Drug Overdoses in Young Adults Ages 18–24 in the United States, 1999–2008: Results From the Nationwide Inpatient Sample. *J Stud Alcohol Drugs*. 2011;72(5):774-786.
87. Degenhardt L, Bucello C, Mathers B, et al. Mortality among regular or dependent users of heroin and other opioids: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Addiction*. 2011;106(1):32-51. doi:10.1111/j.1360-0443.2010.03140.x
88. Centre for Addiction and Mental Health (CAMH). *Opioid Agonist Therapy : A Synthesis of Canadian Guidelines for Treating Opioid Use Disorder*. Centre for Addiction and Mental Health; 2021.
89. British Columbia Centre on Substance Use (BCCSU). *A Guideline for the Clinical Management of Opioid Use Disorder*. British Columbia Centre on Substance Use and B.C. Ministry of Health; 2017:77.
90. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. *Opioid Treatment Program (OTP) Guidance*.; 2020. <https://www.samhsa.gov/sites/default/files/otp-guidance-20200316.pdf>
91. Bruneau J, Ahamad K, Goyer MÈ, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2018;190(9):E247-E257. doi:10.1503/cmaj.170958
92. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(2). doi:10.1002/14651858.CD002207.pub4
93. Platt L, Minozzi S, Reed J, et al. Needle and syringe programmes and opioid substitution therapy for preventing HCV transmission among people who inject drugs: findings from a Cochrane Review and meta-analysis. *Addict Abingdon Engl*. 2018;113(3):545-563. doi:10.1111/add.14012
94. MacArthur GJ, Minozzi S, Martin N, et al. Opiate substitution treatment and HIV transmission in people who inject drugs: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345. doi:10.1136/bmj.e5945
95. Gisev N, Bharat C, Larney S, et al. The effect of entry and retention in opioid agonist treatment on contact with the criminal justice system among opioid-dependent people: a retrospective cohort study. *Lancet Public Health*. 2019;4(7):e334-e342. doi:10.1016/S2468-2667(19)30060-X
96. Russolillo A, Moniruzzaman A, McCandless LC, Patterson M, Somers JM. Associations between methadone maintenance treatment and crime: a 17-year longitudinal cohort study of Canadian provincial offenders. *Addiction*. 2018;113(4):656-667. doi:10.1111/add.14059

97. Garrido MJ, Trocóniz IF. Methadone: a review of its pharmacokinetic/pharmacodynamic properties. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 1999;42(2):61-66. doi:10.1016/s1056-8719(00)00043-5
98. Joseph H, Stancliff S, Langrod J. Methadone maintenance treatment (MMT): a review of historical and clinical issues. *Mt Sinai J Med N Y*. 2000;67(5-6):347-364.
99. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2009(3):CD002209. doi:10.1002/14651858.CD002209.pub2
100. Nielsen S, Larance B, Degenhardt L, Gowing L, Kehler C, Lintzeris N. Opioid agonist treatment for pharmaceutical opioid dependent people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(5). doi:10.1002/14651858.CD011117.pub2
101. Eap CB, Buclin T, Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(14):1153-1193. doi:10.2165/00003088-200241140-00003
102. Jolley CJ, Bell J, Rafferty GF, Moxham J, Strang J. Understanding Heroin Overdose: A Study of the Acute Respiratory Depressant Effects of Injected Pharmaceutical Heroin. *PLoS ONE*. 2015;10(10):e0140995. doi:10.1371/journal.pone.0140995
103. McCowan C, Kidd B, Fahey T. Factors associated with mortality in Scottish patients receiving methadone in primary care: retrospective cohort study. *BMJ*. 2009;338:b2225. doi:10.1136/bmj.b2225
104. Buster MCA, van Brussel GHA, van den Brink W. An increase in overdose mortality during the first 2 weeks after entering or re-entering methadone treatment in Amsterdam. *Addict Abingdon Engl*. 2002;97(8):993-1001. doi:10.1046/j.1360-0443.2002.00179.x
105. Merrall ELC, Kariminia A, Binswanger IA, et al. Meta-analysis of drug-related deaths soon after release from prison. *Addict Abingdon Engl*. 2010;105(9):1545-1554. doi:10.1111/j.1360-0443.2010.02990.x
106. Merrall ELC, Bird SM, Hutchinson SJ. A record-linkage study of drug-related death and suicide after hospital discharge among drug-treatment clients in Scotland, 1996-2006. *Addict Abingdon Engl*. 2013;108(2):377-384. doi:10.1111/j.1360-0443.2012.04066.x
107. Strang J, McCambridge J, Best D, et al. Loss of tolerance and overdose mortality after inpatient opiate detoxification: follow up study. *BMJ*. 2003;326(7396):959-960.
108. Davoli M, Bargagli AM, Perucci CA, et al. Risk of fatal overdose during and after specialist drug treatment: the VEdeTTE study, a national multi-site prospective cohort study. *Addict Abingdon Engl*. 2007;102(12):1954-1959. doi:10.1111/j.1360-0443.2007.02025.x
109. Larance B, Degenhardt L, Lintzeris N, Winstock A, Mattick R. Definitions related to the use of pharmaceutical opioids: extramedical use, diversion, non-adherence and aberrant

- medication-related behaviours. *Drug Alcohol Rev.* 2011;30(3):236-245. doi:10.1111/j.1465-3362.2010.00283.x
110. Webster LR, Cochella S, Dasgupta N, et al. An analysis of the root causes for opioid-related overdose deaths in the United States. *Pain Med Malden Mass.* 2011;12 Suppl 2:S26-35. doi:10.1111/j.1526-4637.2011.01134.x
 111. Gladstone EJ, Smolina K, Morgan SG. Trends and sex differences in prescription opioid deaths in British Columbia, Canada. *Inj Prev J Int Soc Child Adolesc Inj Prev.* 2016;22(4):288-290. doi:10.1136/injuryprev-2015-041604
 112. Initiative Canadienne de Recherche en Abus de Substance (ICRAS). *Lignes Directrices Nationales Sur La Prise En Charge Clinique Du Trouble Lié à l'usage d'opioïdes.* Initiative Canadienne de Recherche en Abus de Substances (ICRAS); 2018:142.
 113. Elkader A, Sproule B. Buprenorphine - Clinical pharmacokinetics in the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(7):661-680.
 114. Walsh SL, Preston KL, Stitzer ML, Cone EJ, Bigelow GE. Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses. *Clin Pharmacol Ther.* 1994;55(5):569-580. doi:10.1038/clpt.1994.71
 115. Orman JS, Keating GM. Spotlight on buprenorphine/naloxone in the treatment of opioid dependence. *CNS Drugs.* 2009;23(10):899-902. doi:10.2165/11203740-000000000-00000
 116. Cunningham CO, Giovanniello A, Li X, Kunins HV, Roose RJ, Sohler NL. A comparison of buprenorphine induction strategies: patient-centered home-based inductions versus standard-of-care office-based inductions. *J Subst Abuse Treat.* 2011;40(4):349-356. doi:10.1016/j.jsat.2010.12.002
 117. Maremmani I, Gerra G. Buprenorphine-based regimens and methadone for the medical management of opioid dependence: selecting the appropriate drug for treatment. *Am J Addict.* 2010;19(6):557-568. doi:10.1111/j.1521-0391.2010.00086.x
 118. Marteau D, McDonald R, Patel K. The relative risk of fatal poisoning by methadone or buprenorphine within the wider population of England and Wales. *BMJ Open.* 2015;5(5):e007629. doi:10.1136/bmjopen-2015-007629
 119. Bell JR, Butler B, Lawrance A, Batey R, Salmelainen P. Comparing overdose mortality associated with methadone and buprenorphine treatment. *Drug Alcohol Depend.* 2009;104(1-2):73-77. doi:10.1016/j.drugalcdep.2009.03.020
 120. Collège des médecins du Québec. *Le Traitement Du Trouble Lié à l'utilisation d'opioïdes (TULO).* Collège des médecins du Québec; 2020:56.
 121. Eibl JK, Morin K, Leinonen E, Marsh DC. The State of Opioid Agonist Therapy in Canada 20 Years after Federal Oversight. *Can J Psychiatry.* 2017;62(7):444-450. doi:10.1177/0706743717711167

122. Leavitt SB, Shinderman M, Maxwell S, Eap CB, Paris P. When “enough” is not enough: new perspectives on optimal methadone maintenance dose. *Mt Sinai J Med N Y*. 2000;67(5-6):404-411.
123. Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E, Lemma P. Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD002208. doi:10.1002/14651858.CD002208
124. Moe J, O’Sullivan F, Hohl CM, et al. Short communication: Systematic review on effectiveness of micro-induction approaches to buprenorphine initiation. *Addict Behav*. 2021;114:106740. doi:10.1016/j.addbeh.2020.106740
125. Fountain J, Strang J, Gossop M, Farrell M, Griffiths P. Diversion of prescribed drugs by drug users in treatment: analysis of the UK market and new data from London. *Addict Abingdon Engl*. 2000;95(3):393-406. doi:10.1046/j.1360-0443.2000.95339310.x
126. McEachern J, Adye-White L, Priest KC, et al. Lacking evidence for the association between frequent urine drug screening and health outcomes of persons on opioid agonist therapy. *Int J Drug Policy*. 2019;64:30-33. doi:10.1016/j.drugpo.2018.08.006
127. Russell C, Lange S, Kouyoumdjian F, Butler A, Ali F. Opioid agonist treatment take-home doses (‘carries’): Are current guidelines resulting in low treatment coverage among high-risk populations in Canada and the USA? *Harm Reduct J*. 2022;19(1):89. doi:10.1186/s12954-022-00671-z
128. Perreault M, Rousseau M, Lauzon P, Mercier C, Tremblay I, Héroux MC. Determinants of Retention in a Canadian Low-Threshold Methadone Maintenance Program. *J Maint Addict*. 2008;3(2-4):37-51. doi:10.1300/J126v03n02_06
129. Strike C, Millson M, Hopkins S, Smith C. What is low threshold methadone maintenance treatment? *Int J Drug Policy*. 2013;24(6):e51-e56. doi:10.1016/j.drugpo.2013.05.005
130. Timko C, Schultz NR, Cucciare MA, Vittorio L, Garrison-Diehn C. Retention in medication-assisted treatment for opiate dependence: a systematic review. *J Addict Dis*. 2016;35(1):22-35. doi:10.1080/10550887.2016.1100960
131. Williams AR, Nunes EV, Bisaga A, et al. Developing an opioid use disorder treatment cascade: A review of quality measures. *J Subst Abuse Treat*. 2018;91:57-68. doi:10.1016/j.jsat.2018.06.001
132. Socías ME, Wood E, Kerr T, et al. Trends in engagement in the cascade of care for opioid use disorder, Vancouver, Canada, 2006–2016. *Drug Alcohol Depend*. 2018;189:90-95. doi:10.1016/j.drugalcdep.2018.04.026
133. Socías ME, Dong H, Wood E, et al. Trajectories of retention in opioid agonist therapy in a Canadian setting. *Int J Drug Policy*. 2020;77:102696. doi:10.1016/j.drugpo.2020.102696

134. Vogel M, Dürsteler KM, Walter M, Herdener M, Nordt C. Rethinking retention in treatment of opioid dependence-The eye of the beholder. *Int J Drug Policy*. 2017;39:109-113. doi:10.1016/j.drugpo.2016.09.003
135. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3). doi:10.1002/14651858.CD002209.pub2
136. Ferri M, Minozzi S, Bo A, Amato L. Slow-release oral morphine as maintenance therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6). doi:10.1002/14651858.CD009879.pub2
137. Minozzi S, Amato L, Bellisario C, Ferri M, Davoli M. Maintenance agonist treatments for opiate-dependent pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(12). doi:10.1002/14651858.CD006318.pub3
138. Nosyk B, Marsh DC, Sun H, Schechter MT, Anis AH. Trends in methadone maintenance treatment participation, retention, and compliance to dosing guidelines in British Columbia, Canada: 1996–2006. *J Subst Abuse Treat*. 2010;39(1):22-31. doi:10.1016/j.jsat.2010.03.008
139. Burns L, Randall D, Hall WD, et al. Opioid agonist pharmacotherapy in New South Wales from 1985 to 2006: patient characteristics and patterns and predictors of treatment retention. *Addict Abingdon Engl*. 2009;104(8):1363-1372. doi:10.1111/j.1360-0443.2009.02633.x
140. Wittchen HU, Apelt SM, Soyka M, et al. Feasibility and outcome of substitution treatment of heroin-dependent patients in specialized substitution centers and primary care facilities in Germany: a naturalistic study in 2694 patients. *Drug Alcohol Depend*. 2008;95(3):245-257. doi:10.1016/j.drugalcdep.2008.01.015
141. Deck D, Carlson MJ. Retention in publicly funded methadone maintenance treatment in two Western States. *J Behav Health Serv Res*. 2005;32(1):43-60. doi:10.1007/bf02287327
142. Kelly SM, O’Grady KE, Mitchell SG, Brown BS, Schwartz RP. Predictors of methadone treatment retention from a multi-site study: A survival analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2011;117(2):170-175. doi:10.1016/j.drugalcdep.2011.01.008
143. Simpson DD. Treatment for Drug Abuse: Follow-up Outcomes and Length of Time Spent. *Arch Gen Psychiatry*. 1981;38(8):875-880. doi:10.1001/archpsyc.1981.01780330033003
144. Tahsin F, Morin KA, Vojtesek F, Marsh DC. Measuring treatment attrition at various stages of engagement in Opioid Agonist Treatment in Ontario Canada using a cascade of care framework. *BMC Health Serv Res*. 2022;22(490). doi:10.1186/s12913-022-07877-8
145. Magura S, Nwakeze P, Demsky S. Pre- and in-treatment predictors of retention in methadone treatment using survival analysis. *Addiction*. 1998;93(1):51-60. doi:10.1046/j.1360-0443.1998.931516.x

146. Amiri S, Hirchak K, Lutz R, et al. Three-year retention in methadone opioid agonist treatment: A survival analysis of clients by dose, area deprivation, and availability of alcohol and cannabis outlets. *Drug Alcohol Depend.* 2018;193:63-68. doi:10.1016/j.drugalcdep.2018.08.024
147. Manhapra A, Agbese E, Leslie DL, Rosenheck RA. Three-Year Retention in Buprenorphine Treatment for Opioid Use Disorder Among Privately Insured Adults. *Psychiatr Serv.* 2018;69(7):768-776. doi:10.1176/appi.ps.201700363
148. Hubbard RL, Craddock SG, Flynn PM, Etheridge RM. Overview of 1-year follow-up outcomes in the Drug Abuse Treatment Outcome Study (DATOS). *Psychol Addict Behav.* 1997;11(4):261-278.
149. Gowing L, Farrell MF, Bornemann R, Sullivan LE, Ali R. Oral substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(8). doi:10.1002/14651858.CD004145.pub4
150. Sees KL, Delucchi KL, Masson C, et al. Methadone maintenance vs 180-day psychosocially enriched detoxification for treatment of opioid dependence: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2000;283(10):1303-1310. doi:10.1001/jama.283.10.1303
151. Teesson M, Ross J, Darke S, et al. One year outcomes for heroin dependence: findings from the Australian Treatment Outcome Study (ATOS). *Drug Alcohol Depend.* 2006;83(2):174-180. doi:10.1016/j.drugalcdep.2005.11.009
152. Maglione MA, Raaen L, Chen C, et al. Effects of medication assisted treatment (MAT) for opioid use disorder on functional outcomes: A systematic review. *J Subst Abuse Treat.* 2018;89:28-51. doi:10.1016/j.jsat.2018.03.001
153. Mitchell SG, Gryczynski J, Schwartz RP, O'Grady KE, Olsen YK, Jaffe JH. A randomized trial of intensive outpatient (IOP) vs. standard outpatient (OP) buprenorphine treatment for African Americans. *Drug Alcohol Depend.* 2013;128(3):222-229. doi:10.1016/j.drugalcdep.2012.08.027
154. Mitchell SG, Gryczynski J, Schwartz RP, et al. Changes in quality of life following buprenorphine treatment: relationship with treatment retention and illicit opioid use. *J Psychoactive Drugs.* 2015;47(2):149-157. doi:10.1080/02791072.2015.1014948
155. Feelemyer JP, Jarlais DCD, Arasteh K, Phillips BW, Hagan H. Changes in quality of life (WHOQOL-BREF) and Addiction Severity Index (ASI) among participants in opioid substitution treatment (OST) in low and middle income countries: an international systematic review. *Drug Alcohol Depend.* 2014;134. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.10.011
156. O'Connor AM, Cousins G, Durand L, Barry J, Boland F. Retention of patients in opioid substitution treatment: A systematic review. *PloS One.* 2020;15(5):e0232086. doi:10.1371/journal.pone.0232086

157. Kerr T, Marsh D, Li K, Montaner J, Wood E. Factors associated with methadone maintenance therapy use among a cohort of polysubstance using injection drug users in Vancouver. *Drug Alcohol Depend.* 2005;80(3):329-335. doi:10.1016/j.drugalcdep.2005.05.002
158. Nosyk B, MacNab YC, Sun H, et al. Proportional hazards frailty models for recurrent methadone maintenance treatment. *Am J Epidemiol.* 2009;170(6):783-792. doi:10.1093/aje/kwp186
159. Lo A, Kerr T, Hayashi K, et al. Factors associated with methadone maintenance therapy discontinuation among people who inject drugs. *J Subst Abuse Treat.* 2018;94:41-46. doi:10.1016/j.jsat.2018.08.009
160. Weinstein ZM, Kim HW, Cheng DM, et al. Long-term retention in office based opioid treatment with buprenorphine. *J Subst Abuse Treat.* 2017;74:65-70. doi:10.1016/j.jsat.2016.12.010
161. Peles E, Schreiber S, Adelson M. Factors predicting retention in treatment: 10-year experience of a methadone maintenance treatment (MMT) clinic in Israel. *Drug Alcohol Depend.* 2006;82(3):211-217. doi:10.1016/j.drugalcdep.2005.09.004
162. Banta-Green CJ, Maynard C, Koepsell TD, Wells EA, Donovan DM. Retention in methadone maintenance drug treatment for prescription-type opioid primary users compared to heroin users. *Addiction.* 2009;104(5):775-783. doi:10.1111/j.1360-0443.2009.02538.x
163. Sullivan SG, Wu Z, Detels R. Time to first treatment interruption in the Chinese methadone maintenance treatment programme. *Drug Alcohol Depend.* 2013;133(2):427-432. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.06.021
164. Proctor SL, Copeland AL, Kopak AM, Hoffmann NG, Herschman PL, Polukhina N. Outcome predictors for patients receiving methadone maintenance treatment: findings from a retrospective multi-site study. *J Subst Use.* 2016;21(6):601-613. doi:10.3109/14659891.2015.1118564
165. Peles E, Linzy S, Kreek M, Adelson M. One-year and cumulative retention as predictors of success in methadone maintenance treatment: a comparison of two clinics in the United States and Israel. *J Addict Dis.* 2008;27(4):11-25. doi:10.1080/10550880802324382
166. Ren J, Ning Z, Asche CV, et al. Trends and predictors in methadone maintenance treatment dropout in Shanghai, China: 2005-2011. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(7):731-738. doi:10.1185/03007995.2013.796284
167. Saxon AJ, Wells EA, Fleming C, Jackson TR, Calsyn DA. Pre-treatment characteristics, program philosophy and level of ancillary services as predictors of methadone maintenance treatment outcome. *Addict Abingdon Engl.* 1996;91(8):1197-1209. doi:10.1046/j.1360-0443.1996.918119711.x

168. Del Rio M, Mino A, Perneger TV. Predictors of patient retention in a newly established methadone maintenance treatment programme. *Addiction*. 1997;92(10):1353-1360.
169. Roux P, Lions C, Michel L, et al. Predictors of non-adherence to methadone maintenance treatment in opioid-dependent individuals: implications for clinicians. *Curr Pharm Des*. 2014;20(25):4097-4105. doi:10.2174/13816128113199990623
170. Havens JR, Latkin CA, Pu M, et al. Predictors of opiate agonist treatment retention among injection drug users referred from a needle exchange program. *J Subst Abuse Treat*. 2009;36(3):306-312. doi:10.1016/j.jsat.2008.07.002
171. Klimas J, Nosova E, Socías E, et al. Factors associated with discontinuation of methadone maintenance therapy (MMT) among persons who use alcohol in Vancouver, Canada. *Drug Alcohol Depend*. 2018;186:182-186. doi:10.1016/j.drugalcdep.2018.01.027
172. Geddes L, Iversen J, Wand H, Maher L. Incidence and factors associated with discontinuation of opioid agonist therapy among people who inject drugs in Australia. *Addict Abingdon Engl*. 2021;116(3):525-535. doi:10.1111/add.15168
173. Joe GW, Simpson DD, Broome KM. Effects of readiness for drug abuse treatment on client retention and assessment of process. *Addict Abingdon Engl*. 1998;93(8):1177-1190. doi:10.1080/09652149835008
174. Lucas GM, Chaudhry A, Hsu J, et al. Clinic-based treatment of opioid-dependent HIV-infected patients versus referral to an opioid treatment program: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;152(11):704-711. doi:10.7326/0003-4819-152-11-201006010-00003
175. Durand L, Boland F, O'Driscoll D, et al. Factors associated with early and later dropout from methadone maintenance treatment in specialist addiction clinics: a six-year cohort study using proportional hazards frailty models for recurrent treatment episodes. *Drug Alcohol Depend*. 2021;219:108466. doi:10.1016/j.drugalcdep.2020.108466
176. Morin KA, Eibl JK, Gauthier G, et al. A cohort study evaluating the association between concurrent mental disorders, mortality, morbidity, and continuous treatment retention for patients in opioid agonist treatment (OAT) across Ontario, Canada, using administrative health data. *Harm Reduct J*. 2020;17(1):51. doi:10.1186/s12954-020-00396-x
177. Hser YI, Saxon AJ, Huang D, et al. Treatment retention among patients randomized to buprenorphine/naloxone compared to methadone in a multi-site trial. *Addict Abingdon Engl*. 2014;109(1):79-87. doi:10.1111/add.12333
178. Khue PM, Tham NT, Thanh Mai DT, et al. A longitudinal and case-control study of dropout among drug users in methadone maintenance treatment in Haiphong, Vietnam. *Harm Reduct J*. 2017;14(1):59. doi:10.1186/s12954-017-0185-7
179. Frost MC, Lampert H, Tsui JI, Iles-Shih MD, Williams EC. The impact of methamphetamine/amphetamine use on receipt and outcomes of medications for opioid use

- disorder: a systematic review. *Addict Sci Clin Pract.* 2021;16(1):62. doi:10.1186/s13722-021-00266-2
180. Schiff M, Levit S, Moreno RC. Retention and illicit drug use among methadone patients in Israel: a gender comparison. *Addict Behav.* 2007;32(10):2108-2119. doi:10.1016/j.addbeh.2007.01.010
181. Franklyn AM, Eibl JK, Gauthier G, Pellegrini D, Lightfoot NK, Marsh DC. The impact of benzodiazepine use in patients enrolled in opioid agonist therapy in Northern and rural Ontario. *Harm Reduct J.* 2017;14:6. doi:10.1186/s12954-017-0134-5
182. Cox J, Allard R, Maurais E, Haley N, Small C. Predictors of methadone program non-retention for opioid analgesic dependent patients. *J Subst Abuse Treat.* 2013;44(1):52-60. doi:10.1016/j.jsat.2012.03.002
183. Socías ME, Wood E, Lake S, et al. High-intensity cannabis use is associated with retention in opioid agonist treatment: a longitudinal analysis. *Addiction.* 2018;113(12):2250-2258. doi:10.1111/add.14398
184. McBrien H, Luo C, Sanger N, et al. Cannabis use during methadone maintenance treatment for opioid use disorder: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Open.* 2019;7(4):E665-E673. doi:10.9778/cmajo.20190026
185. Marchand K, Oviedo-Joekes E, Guh D, Marsh DC, Brissette S, Schechter MT. Sex work involvement among women with long-term opioid injection drug dependence who enter opioid agonist treatment. *Harm Reduct J.* 2012;9(1):8. doi:10.1186/1477-7517-9-8
186. Cousins G, Boland F, Barry J, et al. J-shaped relationship between supervised methadone consumption and retention in methadone maintenance treatment (MMT) in primary care: National cohort study. *Drug Alcohol Depend.* 2017;173:126-131. doi:10.1016/j.drugalcdep.2016.12.009
187. Huissoud T, Rousson V, Dubois-Arber F. Methadone treatments in a Swiss Region, 2001-2008 : a registry-based analysis. *BMC Psychiatry.* 2012;12(238). doi:10.1186/1471-244X-12-238
188. Cunningham CO, Roose RJ, Starrels JL, Giovanniello A, Sohler NL. Prior buprenorphine experience is associated with office-based buprenorphine treatment outcomes. *J Addict Med.* 2013;7(4):287-293. doi:10.1097/ADM.0b013e31829727b2
189. Degenhardt L, Clark B, Macpherson G, et al. Buprenorphine versus methadone for the treatment of opioid dependence: a systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *Lancet Psychiatry.* 2023;10(6):386-402. doi:10.1016/S2215-0366(23)00095-0
190. Bharat C, Larney S, Barbieri S, et al. The effect of person, treatment and prescriber characteristics on retention in opioid agonist treatment: a 15-year retrospective cohort study. *Addiction.* 2021;116(11):3139-3152. doi:10.1111/add.15514

191. Burns L, Gisev N, Larney S, et al. A longitudinal comparison of retention in buprenorphine and methadone treatment for opioid dependence in New South Wales, Australia. *Addict Abingdon Engl*. 2015;110(4):646-655. doi:10.1111/add.12834
192. Oviedo-Joekes E, Brissette S, Marsh DC, et al. Diacetylmorphine versus methadone for the treatment of opioid addiction. *N Engl J Med*. 2009;361(8):777-786. doi:10.1056/NEJMoa0810635
193. Ferri M, Davoli M, Perucci CA. Heroin maintenance for chronic heroin-dependent individuals. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(12). doi:10.1002/14651858.CD003410.pub4
194. Oviedo-Joekes E, Guh D, Brissette S, et al. Hydromorphone compared with diacetylmorphine for long-term opioid dependence: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(5):447-455. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.0109
195. Donny EC, Brassier SM, Bigelow GE, Stitzer ML, Walsh SL. Methadone doses of 100 mg or greater are more effective than lower doses at suppressing heroin self-administration in opioid-dependent volunteers. *Addict Abingdon Engl*. 2005;100(10):1496-1509. doi:10.1111/j.1360-0443.2005.01232.x
196. Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(10). doi:10.1002/14651858.CD004147.pub4
197. Dematteis M, Pennel L. Contingency management in addictions. From concept to practice. *Alcoologie et addictologie*. 2018;40(3):216-230.
198. Chen W, Hong Y, Zou X, McLaughlin MM, Xia Y, Ling L. Effectiveness of prize-based contingency management in a methadone maintenance program in China. *Drug Alcohol Depend*. 2013;133(1):270-274. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.05.028
199. Hser YI, Li J, Jiang H, et al. Effects of a randomized contingency management intervention on opiate abstinence and retention in methadone maintenance treatment in China. *Addiction*. 2011;106(10):1801-1809. doi:10.1111/j.1360-0443.2011.03490.x
200. Saulle R, Vecchi S, Gowing L. Supervised dosing with a long-acting opioid medication in the management of opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(4). doi:10.1002/14651858.CD011983.pub2
201. Frank D, Mateu-Gelabert P, Perlman DC, Walters SM, Curran L, Guarino H. "It's like 'liquid handcuffs'": The effects of take-home dosing policies on Methadone Maintenance Treatment (MMT) patients' lives. *Harm Reduct J*. 2021;18(1):88. doi:10.1186/s12954-021-00535-y

202. Bojko MJ, Mazhnaya A, Marcus R, et al. The future of opioid agonist therapies in Ukraine: a qualitative assessment of multilevel barriers and ways forward to promote retention in treatment. *J Subst Abuse Treat.* 2016;66:37-47. doi:10.1016/j.jsat.2016.03.003
203. Notley C, Holland R, Maskrey V, Nagar J, Kouimtsidis C. Regaining control: the patient experience of supervised compared with unsupervised consumption in opiate substitution treatment. *Drug Alcohol Rev.* 2014;33(1):64-70. doi:10.1111/dar.12079
204. Anstice S, Strike CJ, Brands B. Supervised methadone consumption: client issues and stigma. *Subst Use Misuse.* 2009;44(6):794-808. doi:10.1080/10826080802483936
205. Rhoades HM, Creson D, Elk R, Schmitz J, Grabowski J. Retention, HIV risk, and illicit drug use during treatment: methadone dose and visit frequency. *Am J Public Health.* 1998;88(1):34-39. doi:10.2105/AJPH.88.1.34
206. Holland R, Matheson C, Anthony G, et al. A pilot randomised controlled trial of brief versus twice weekly versus standard supervised consumption in patients on opiate maintenance treatment. *Drug Alcohol Rev.* 2012;31(4):483-491. doi:10.1111/j.1465-3362.2011.00394.x
207. Bell J, Shanahan M, Mutch C, et al. A randomized trial of effectiveness and cost-effectiveness of observed versus unobserved administration of buprenorphine–naloxone for heroin dependence. *Addiction.* 2007;102(12):1899-1907. doi:10.1111/j.1360-0443.2007.01979.x
208. Holland R, Maskrey V, Swift L, et al. Treatment retention, drug use and social functioning outcomes in those receiving 3 months versus 1 month of supervised opioid maintenance treatment. Results from the Super C randomized controlled trial. *Addiction.* 2014;109(4):596-607. doi:10.1111/add.12439
209. Gerra G, Saenz E, Busse A, et al. Supervised daily consumption, contingent take-home incentive and non-contingent take-home in methadone maintenance. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35(2):483-489. doi:10.1016/j.pnpbp.2010.12.002
210. Amass L, Kamien JB, Mikulich SK. Thrice-weekly supervised dosing with the combination buprenorphine-naloxone tablet is preferred to daily supervised dosing by opioid-dependent humans. *Drug Alcohol Depend.* 2001;61(2):173-181. doi:10.1016/s0376-8716(00)00141-1
211. Jutras-Aswad D, Le Foll B, Ahamad K, et al. Flexible buprenorphine/naloxone model of care for reducing opioid use in individuals with prescription-type opioid use disorder: an open-label, pragmatic, noninferiority randomized controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2022;179(10):726-739. doi:10.1176/appi.ajp.21090964
212. Dupouy J, Mémier V, Catala H, Lavit M, Oustric S, Lapeyre-Mestre M. Does urine drug abuse screening help for managing patients? A systematic review. *Drug Alcohol Depend.* 2014;136:11-20. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.12.009

213. Moss E, McEachern J, Adye-White L, et al. Large Variation in Provincial Guidelines for Urine Drug Screening during Opioid Agonist Treatment in Canada. *Can J Addict.* 2018;9(2):6-9. doi:10.1097/CXA.000000000000015
214. Bao Y, Liu Z, Epstein DH, Du C, Shi J, Lu L. A meta-analysis of retention in methadone maintenance by dose and dosing strategy. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2009;35(1):28-33. doi:10.1080/00952990802342899
215. Booth RE, Corsi KF, Mikulich-Gilbertson SK. Factors associated with methadone maintenance treatment retention among street-recruited injection drug users. *Drug Alcohol Depend.* 2004;74(2):177-185. doi:10.1016/j.drugalcdep.2003.12.009
216. Justesen K, Hooker SA, Sherman MD, Lonergan-Cullum M, Nissly T, Levy R. Predictors of Family Medicine Patient Retention in Opioid Medication-Assisted Treatment. *J Am Board Fam Med.* 2020;33(6):848-857. doi:10.3122/jabfm.2020.06.200086
217. Saloner B, Daubresse M, Caleb Alexander G. Patterns of Buprenorphine-Naloxone Treatment for Opioid Use Disorder in a Multistate Population. *Med Care.* 2017;55(7):669-676. doi:10.1097/MLR.0000000000000727
218. Friedmann PD, D'Aunno TA, Jin L, Alexander JA. Medical and psychosocial services in drug abuse treatment: do stronger linkages promote client utilization? *Health Serv Res.* 2000;35(2):443-465.
219. Friedmann PD, Lemon SC, Stein MD. Transportation and retention in outpatient drug abuse treatment programs. *J Subst Abuse Treat.* 2001;21(2):97-103. doi:10.1016/s0740-5472(01)00185-4
220. Gauthier G, Eibl JK, Marsh DC. Improved treatment-retention for patients receiving methadone dosing within the clinic providing physician and other health services (onsite) versus dosing at community (offsite) pharmacies. *Drug Alcohol Depend.* 2018;191:1-5. doi:10.1016/j.drugalcdep.2018.04.029
221. Mullen L, Barry J, Long J, et al. A national study of the retention of Irish opiate users in methadone substitution treatment. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2012;38(6):551-558. doi:10.3109/00952990.2012.694516
222. Shcherbakova N, Tereso G, Spain J, Roose RJ. Treatment Persistence Among Insured Patients Newly Starting Buprenorphine/Naloxone for Opioid Use Disorder. *Ann Pharmacother.* 2018;52(5):405-414. doi:10.1177/1060028017751913
223. Zhang Z, Friedmann PD, Gerstein DR. Does retention matter? Treatment duration and improvement in drug use. *Addict Abingdon Engl.* 2003;98(5):673-684. doi:10.1046/j.1360-0443.2003.00354.x
224. Simpson DD, Joe GW, Brown BS. Treatment retention and follow-up outcomes in the Drug Abuse Treatment Outcome Study (DATOS). *Psychol Addict Behav.* 1997;11:294-307. doi:10.1037/0893-164X.11.4.294

225. Nordt C, Vogel M, Dürsteler KM, Stohler R, Herdener M. A comprehensive model of treatment participation in chronic disease allowed prediction of opioid substitution treatment participation in Zurich, 1992-2012. *J Clin Epidemiol*. 2015;68(11):1346-1354. doi:10.1016/j.jclinepi.2015.05.002
226. Bell J, Burrell T, Indig D, Gilmour S. Cycling in and out of treatment; participation in methadone treatment in NSW, 1990–2002. *Drug Alcohol Depend*. 2006;81(1):55-61. doi:10.1016/j.drugalcdep.2005.05.010
227. Szklo M, Nieto FJ. *Epidemiology : Beyond the Basics*. 4th ed. Jones & Bartlett Learning; 2019.
228. Sobell LC, Sobell MB. Timeline Follow-Back : A Technique for Assessing Selfreported Alcohol Consumption. In: *RZ Litten & J Allen (Eds). Measuring Alcohol Consumption : Psychosocial and Biological Methods*. Humana Press; 1992:41-72.
229. Sobell LC, Sobell MB, Buchan G, Cleland P, Fedoroff I, Leo G. Timeline Followback Method (Drugs, Cigarettes, and Marijuana). Published online 1996.
230. Robinson SM, Sobell LC, Sobell MB, Leo GI. Reliability of the Timeline Followback for cocaine, cannabis, and cigarette use. *Psychol Addict Behav*. 2014;28(1):154-162. doi:10.1037/a0030992
231. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014;61(1 Suppl):S58-68. doi:10.1016/j.jhep.2014.07.012
232. Bennette C, Vickers A. Against quantiles: categorization of continuous variables in epidemiologic research, and its discontents. *BMC Med Res Methodol*. 2012;12(1):21. doi:10.1186/1471-2288-12-21
233. Altman DG, Royston P. The cost of dichotomising continuous variables. *BMJ*. 2006;332(7549):1080. doi:10.1136/bmj.332.7549.1080
234. Rodzlan Hasani WS, Abdullah S, Norsa'adah B. Factor Predictive of 1-Year Retention on Methadone Maintenance Therapy Program: A Survival Analysis Study. *Addict Disord Their Treat*. 2017;16:1. doi:10.1097/ADT.0000000000000099
235. Artenie AA, Fortier E, Sylvestre MP, et al. Socioeconomic stability is associated with lower injection frequency among people with distinct trajectories of injection drug use. *Int J Drug Policy*. 2021;94:103205. doi:10.1016/j.drugpo.2021.103205
236. Artenie AA, Bruneau J, Roy É, et al. Licit and illicit substance use among people who inject drugs and the association with subsequent suicidal attempt. *Addiction*. 2015;110(10):1636-1643. doi:10.1111/add.13030
237. Centers for Disease Control and Prevention. Alcohol and Public Health : Frequently Asked Questions. Published online 2014. Accessed May 10, 2020. <https://www.cdc.gov/alcohol/faqs.htm#heavyDrinking>

238. Midgette G, Davenport S, Caulkins JP, Kilmer B. *What America's Users Spend on Illegal Drugs, 2006–2016*. RAND Corporation; 2019. Accessed May 10, 2021. https://www.rand.org/pubs/research_reports/RR3140.html
239. Tennant PWG, Murray EJ, Arnold KF, et al. Use of directed acyclic graphs (DAGs) to identify confounders in applied health research: review and recommendations. *Int J Epidemiol*. 2021;50(2):620-632. doi:10.1093/ije/dyaa213
240. Applications of multiple imputation in medical studies: from AIDS to NHANES. doi:10.1177/096228029900800103
241. Zhang Z. Missing data imputation: focusing on single imputation. *Ann Transl Med*. 2016;4(1):9. doi:10.3978/j.issn.2305-5839.2015.12.38
242. El-Habil AM. An Application on Multinomial Logistic Regression Model. *Pak J Stat Oper Res*. Published online March 28, 2012:271-291. doi:10.18187/pjsor.v8i2.234
243. Larmarange J. Régression logistique binaire, multinomiale et ordinale. In: *Introduction à l'analyse d'enquêtes Avec R et RStudio*. ; 2022:580-591.
244. UCLA: Statistical Consulting Group. Multinomial Logistic Regression. Accessed August 15, 2021. <https://stats.oarc.ucla.edu/r/dae/multinomial-logistic-regression/>
245. Starkweather J, Moske AK. *Multinomial Logistic Regression*.; 2011. Accessed August 15, 2021. https://it.unt.edu/sites/default/files/mlr_jds_aug2011.pdf
246. Akaike H. Information Theory and an Extension of the Maximum Likelihood Principle. In: *In : Parzen E, Tanabe K, Kitagawa G (Eds) Selected Papers of Hirotogu Akaike*. Springer Series in Statistics; 1998:199-213.
247. Kutner MH, Nachtsheim CJ, Neter J, Li W. Multicollinearity Diagnostics - Variance Inflation Factor. In: *Applied Linear Statistical Models*. 5th ed. McGraw-Hill Irwin; 2005:406-408.
248. R Core Team. R : A Language and Environment for Statistical Computing. Published online 2019.
249. Ripley B, Venables W. Package “nnet” : Feed-Forward Neural Networks and Multinomial Log-Linear Models. Published online 2022.
250. Croissant Y. Estimation of Random Utility Models in R : The mlogit Package. *J Stat Softw*. 2020;95(11):1-41. doi:doi: 10.18637/jss.v095.i11
251. Spelman T, Sacks-Davis R, Dietze P, Higgs P, Hellard M. Injection drug network characteristics as a predictor of injection behaviour. *Epidemiol Infect*. 2019;147:e173. doi:10.1017/S095026881900061X

252. Horyniak D, Higgs P, Jenkinson R, et al. Establishing the Melbourne injecting drug user cohort study (MIX): rationale, methods, and baseline and twelve-month follow-up results. *Harm Reduct J*. 2013;10(1):11. doi:10.1186/1477-7517-10-11
253. Morris MD, Shiboski S, Bruneau J, et al. Geographic Differences in Temporal Incidence Trends of Hepatitis C Virus Infection Among People Who Inject Drugs: The InC3 Collaboration.
254. World Health Organization. *WHO, UNODC, UNAIDS Technical Guide for Countries to Set Targets for Universal Access to HIV Prevention, Treatment and Care for Injecting Drug Users—2012 Revision.*; 2012:112.
255. Schütz CG, Rapiti E, Vlahov D, Anthony JC. Suspected determinants of enrollment into detoxification and methadone maintenance treatment among injecting drug users. *Drug Alcohol Depend*. 1994;36(2):129-138. doi:10.1016/0376-8716(94)90095-7
256. Brunner N, Bruggmann P. Trends of the Global Hepatitis C Disease Burden: Strategies to Achieve Elimination. *J Prev Med Pub Health*. 2021;54(4):251-258. doi:10.3961/jpmph.21.151
257. Duffy P, Mackridge AJ. Use and diversion of illicit methadone – under what circumstances does it occur, and potential risks associated with continued use of other substances. *J Subst Use*. 2014;19(1-2):48-55. doi:10.3109/14659891.2012.734539
258. Makarenko I, Mazhnaya A, Marcus R, et al. Concurrent drug injection during opioid agonist treatment among people who inject drugs in Ukraine. *J Subst Abuse Treat*. 2018;87:1-8. doi:10.1016/j.jsat.2018.01.007
259. Donny EC, Walsh SL, Bigelow GE, Eissenberg T, Stitzer ML. High-dose methadone produces superior opioid blockade and comparable withdrawal suppression to lower doses in opioid-dependent humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002;161(2):202-212. doi:10.1007/s00213-002-1027-0
260. Hser YI, Anglin MD, Grella C, Longshore D, Prendergast ML. Drug treatment careers A conceptual framework and existing research findings. *J Subst Abuse Treat*. 1997;14(6):543-558. doi:10.1016/S0740-5472(97)00016-0
261. Larance B, Degenhardt L, Lintzeris N, Winstock A, Mattick R. Definitions related to the use of pharmaceutical opioids: extramedical use, diversion, non-adherence and aberrant medication-related behaviours. *Drug Alcohol Rev*. 2011;30(3):236-245. doi:10.1111/j.1465-3362.2010.00283.x
262. Dobler-Mikola A, Hättenschwiler J, Meili D, Beck T, Böni E, Modestin J. Patterns of heroin, cocaine, and alcohol abuse during long-term methadone maintenance treatment. *J Subst Abuse Treat*. 2005;29(4):259-265. doi:10.1016/j.jsat.2005.08.002
263. Leri F, Bruneau J, Stewart J. Understanding polydrug use: Review of heroin and cocaine co-use. *Addict Abingdon Engl*. 2003;98:7-22. doi:10.1046/j.1360-0443.2003.00236.x

264. Roy É, Richer I, Arruda N, Vandermeerschen J, Bruneau J. Patterns of cocaine and opioid co-use and polyroutes of administration among street-based cocaine users in Montréal, Canada. *Int J Drug Policy*. 2013;24(2):142-149. doi:10.1016/j.drugpo.2012.10.004
265. Roy E, Arruda N, Vaillancourt E, et al. Drug use patterns in the presence of crack in downtown Montréal. *Drug Alcohol Rev*. 2012;31(1):72-80. doi:10.1111/j.1465-3362.2011.00299.x
266. Roy É, Richer I, Arruda N, Vandermeerschen J, Bruneau J. Patterns of cocaine and opioid co-use and polyroutes of administration among street-based cocaine users in Montréal, Canada. *Int J Drug Policy*. 2013;24(2):142-149. doi:10.1016/j.drugpo.2012.10.004
267. Piske M, Zhou H, Min JE, et al. The cascade of care for opioid use disorder : a retrospective study in British Columbia, Canada. *Addiction*. 2020;115(8):1482-1493. doi:https://doi.org/10.1111/add.14947
268. Lewis B, Hoffman LA, Nixon SJ. Sex differences in drug use among polysubstance users. *Drug Alcohol Depend*. 2014;145:127-133. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.10.003
269. Hernandez-Avila CA, Rounsaville BJ, Kranzler HR. Opioid-, cannabis- and alcohol-dependent women show more rapid progression to substance abuse treatment. *Drug Alcohol Depend*. 2004;74(3):265-272. doi:10.1016/j.drugalcdep.2004.02.001
270. Gender-related psychopathology in opioid use disorder: Results from a representative sample of Italian addiction services - PubMed. Accessed December 11, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28327378/>
271. Ghaderi A, Motmaen M, Abdi I, Rasouli-Azad M. Gender differences in substance use patterns and disorders among an Iranian patient sample receiving methadone maintenance treatment. *Electron Physician*. 2017;9(9):5354-5362. doi:10.19082/5354
272. Chatham LR, Hiller ML, Rowan-Szal GA, Joe GW, Simpson DD. Gender differences at admission and follow-up in a sample of methadone maintenance clients. *Subst Use Misuse*. 1999;34(8):1137-1165. doi:10.3109/10826089909039401
273. Bawor M, Dennis BB, Bhalerao A, et al. Sex differences in outcomes of methadone maintenance treatment for opioid use disorder: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Open*. 2015;3(3):E344-351. doi:10.9778/cmajo.20140089
274. Vigna-Taglianti FD, Burrioni P, Mathis F, et al. Gender Differences in Heroin Addiction and Treatment: Results from the VEdeTTE Cohort. *Subst Use Misuse*. 2016;51(3):295-309. doi:10.3109/10826084.2015.1108339
275. A survival analysis of gender and ethnic differences in responsiveness to methadone maintenance treatment - PubMed. Accessed December 11, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2132715/>

276. Schuman-Olivier Z, Weiss RD, Hoepfner BB, Borodovsky J, Albanese MJ. Emerging adult age status predicts poor buprenorphine treatment retention. *J Subst Abuse Treat.* 2014;47(3):202-212. doi:10.1016/j.jsat.2014.04.006
277. Proctor S, Copeland A, Kopak A, Hoffmann N, Herschman P, Polukhina N. Predictors of Patient Retention in Methadone Maintenance Treatment. *Psychol Addict Behav.* 2015;29(4):906-917. doi:10.1037/adb0000090
278. Shin SH, Lundgren L, Chassler D. Examining drug treatment entry patterns among young injection drug users. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2007;33(2):217-225. doi:10.1080/00952990601174774
279. Rosenstock IM. Why People Use Health Services. *Milbank Q.* 2005;83(4):10.1111/j.1468-0009.2005.00425.x. doi:10.1111/j.1468-0009.2005.00425.x
280. Roux P, Lions C, Michel L, et al. Predictors of Non-adherence to Methadone Maintenance Treatment in Opioiddependent Individuals: Implications for Clinicians. Published July 31, 2014. Accessed March 7, 2020. <http://www.eurekaselect.com/114803/article>
281. Paudyal V, MacLure K, Buchanan C, Wilson L, Macleod J, Stewart D. “When you are homeless, you are not thinking about your medication, but your food, shelter or heat for the night”: behavioural determinants of homeless patients’ adherence to prescribed medicines. *Public Health.* 2017;148:1-8. doi:10.1016/j.puhe.2017.03.002
282. Appel PW, Tsemberis S, Joseph H, Stefancic A, Lambert-Wacey D. Housing First for Severely Mentally Ill Homeless Methadone Patients. *J Addict Dis.* 2012;31(3):270-277. doi:10.1080/10550887.2012.694602
283. Losikoff P, Bosse JD, Martin SA, Wilson A, Chiodo LM. Integrated hepatitis C treatment is associated with improved retention and success in outpatient treatment for opioid use disorder at a private clinic. *Front Psychiatry.* 2022;13:932306. doi:10.3389/fpsyt.2022.932306
284. Collège des médecins du Québec, Ordre des pharmaciens du Québec. *Lignes Directrices : La Buprénorphine Dans Le Traitement de La Dépendance Aux Opioides.*; 2009:48.
285. Gomes T, McCormack D, Bozinoff N, et al. Duration of use and outcomes among people with opioid use disorder initiating methadone and buprenorphine in Ontario: a population-based propensity-score matched cohort study. *Addiction.* 2022;117(7):1972-1981. doi:10.1111/add.15862
286. Ontario Drug Policy Research Network. Ontario Opioid Indicator Tool. Toronto, ON. Published August 2022. <https://odprn.ca/ontario-opioid-indicator-tool/>
287. Bonhomme J, Shim RS, Gooden R, Tyus D, Rust G. Opioid Addiction and Abuse in Primary Care Practice: A Comparison of Methadone and Buprenorphine as Treatment Options. *J Natl Med Assoc.* 2012;104(0):342-350.

288. Checkley L, Steiger S, Knight KR. “I wanted something that was more flexible”: A qualitative study of patient preferences on choosing buprenorphine over methadone in a large, safety-net hospital opioid treatment program. *Subst Abuse*. 2022;43(1):767-773. doi:10.1080/08897077.2021.2010251
289. Eklund C, Melin L, Hiltunen A, Borg S. Detoxification from methadone maintenance treatment in Sweden: long-term outcome and effects on quality of life and life situation. *Int J Addict*. 1994;29(5):627-645. doi:10.3109/10826089409047404
290. Nosyk B, Sun H, Evans E, et al. Defining dosing pattern characteristics of successful tapers following methadone maintenance treatment: results from a population-based retrospective cohort study. *Addiction*. 2012;107(9):1621-1629. doi:10.1111/j.1360-0443.2012.03870.x
291. Calsyn DA, Malcy JA, Saxon AJ. Slow tapering from methadone maintenance in a program encouraging indefinite maintenance. *J Subst Abuse Treat*. 2006;30(2):159-163. doi:10.1016/j.jsat.2005.11.007
292. Termorshuizen F, Krol A, Prins M, Geskus R, van den Brink W, van Ameijden EJC. Prediction of relapse to frequent heroin use and the role of methadone prescription: an analysis of the Amsterdam Cohort Study among drug users. *Drug Alcohol Depend*. 2005;79(2):231-240. doi:10.1016/j.drugalcdep.2005.01.013
293. Meta-analysis of drug-related deaths soon after release from prison - PMC. Accessed December 10, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2955973/>
294. CRISM_NationalGuideline_OUD-FRENCH.pdf. Accessed November 28, 2022. https://crism.ca/wp-content/uploads/2018/03/CRISM_NationalGuideline_OUD-FRENCH.pdf
295. Sarasvita R, Tonkin A, Utomo B, Ali R. Predictive factors for treatment retention in methadone programs in Indonesia. *J Subst Abuse Treat*. 2012;42(3):239-246. doi:10.1016/j.jsat.2011.07.009
296. Suen LW, Castellanos S, Joshi N, Satterwhite S, Knight KR. “The idea is to help people achieve greater success and liberty”: A qualitative study of expanded methadone take-home access in opioid use disorder treatment. *Subst Abuse*. 2022;43(1):1147-1154. doi:10.1080/08897077.2022.2060438
297. Kilpatrick B, Howlett M, Sedgwick P, Ghodse A. Drug use, self report and urinalysis. *Drug Alcohol Depend*. 2000;58:111-116.
298. Jarvis M, Williams J, Hurford M, et al. Appropriate Use of Drug Testing in Clinical Addiction Medicine. *J Addict Med*. 2017;11(3):163-173. doi:10.1097/ADM.0000000000000323

299. Chutuape MA, Silverman K, Stitzer ML. Effects of urine testing frequency on outcome in a methadone take-home contingency program. *Drug Alcohol Depend.* 2001;62(1):69-76. doi:10.1016/S0376-8716(00)00160-5
300. Morin K, Dabous J, Vojtesek F, Marsh D. Evaluating the association between urine drug screening frequency and retention in opioid agonist treatment in Ontario, Canada: a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2022;12(10). doi:doi: 10.1136/bmjopen-2022-060857
301. Incze MA. Reassessing the Role of Routine Urine Drug Screening in Opioid Use Disorder Treatment. *JAMA Intern Med.* 2021;181(10):1282-1283. doi:10.1001/jamainternmed.2021.4109
302. Pytell JD, Rastegar DA. Down the drain: Reconsidering routine urine drug testing during the COVID-19 pandemic. *J Subst Abuse Treat.* 2021;120:108155. doi:10.1016/j.jsat.2020.108155
303. Canadian Medical Association, Canadian Nurses Association. *Principles to Guide Health Care Transformation in Canada.* Canadian Medical Association; 2011.
304. Soyka M, Zingg C, Koller G, Kuefner H. Retention rate and substance use in methadone and buprenorphine maintenance therapy and predictors of outcome: results from a randomized study. :13.
305. Bianchi E, Maremmani I, Meloni D, Tagliamonte A. Controlled use of heroin in patients on methadone maintenance treatment. *J Subst Abuse Treat.* 1992;9(4):383-387. doi:10.1016/0740-5472(92)90035-m
306. Gervasoni JP, Balthasar H, Huissoud T, Jeannin A, Dubois-Arber F. A high proportion of users of low-threshold facilities with needle exchange programmes in Switzerland are currently on methadone treatment: implications for new approaches in harm reduction and care. *Int J Drug Policy.* 2012;23(1):33-36. doi:10.1016/j.drugpo.2011.05.015
307. Kidorf M, King VL, Peirce J, Kolodner K, Brooner RK. Benefits of concurrent syringe exchange and substance abuse treatment participation. *J Subst Abuse Treat.* 2011;40(3):265-271. doi:10.1016/j.jsat.2010.11.011
308. Gjersing L, Bretteville-Jensen AL. Is opioid substitution treatment beneficial if injecting behaviour continues? *Drug Alcohol Depend.* 2013;133(1):121-126. doi:10.1016/j.drugaldep.2013.05.022
309. Reisinger HS, Schwartz RP, Mitchell SG, et al. Premature Discharge from Methadone Treatment. *J Psychoactive Drugs.* 2009;41(3):285-296.
310. McNeil R, Kerr T, Anderson S, et al. Negotiating structural vulnerability following regulatory changes to a provincial methadone program in Vancouver, Canada : a qualitative study. *Soc Sci Med 1982.* 2015;133:168-176. doi:10.1016/j.socscimed.2015.04.008

311. Harris J, McElrath K. Methadone as social control: institutionalized stigma and the prospect of recovery. *Qual Health Res.* 2012;22(6):810-824. doi:10.1177/1049732311432718
312. Mackay L, Kerr T, Fairbairn N, Grant C, Milloy MJ, Hayashi K. The relationship between opioid agonist therapy satisfaction and fentanyl exposure in a Canadian setting. *Addict Sci Clin Pract.* 2021;16(26). doi:10.1186/s13722-021-00234-w
313. Gouvernement du Québec. *Décret Concernant Une Déclaration d'urgence Sanitaire Conformément à l'article 118 de La Loi Sur La Santé Publique.* Gazette officielle du Québec; 2020.
314. Minoyan N, Høj SB, Zolopa C, Vlad D, Bruneau J, Larney S. Self-reported impacts of the COVID-19 pandemic among people who use drugs: a rapid assessment study in Montreal, Canada. *Harm Reduct J.* 2022;19(1):38. doi:10.1186/s12954-022-00620-w
315. Dunlop A, Lokuge B, Masters D, et al. Challenges in maintaining treatment services for people who use drugs during the COVID-19 pandemic. *Harm Reduct J.* 2020;17(1):26. doi:10.1186/s12954-020-00370-7
316. Centre for Addiction and Mental Health (CAMH). *COVID-19 Opioid Agonist Treatment Guidance.* Centre for Addiction and Mental Health; 2020.
317. British Columbia Centre on Substance Use (BCCSU). *COVID-19 : Information for Opioid Agonist Treatment - Prescribers and Pharmacists.* British Columbia Centre on Substance Use; 2020.
318. Garg R, Kitchen SA, Men S, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the prevalence of opioid agonist therapy discontinuation in Ontario, Canada: A population-based time series analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2022;236:109459. doi:10.1016/j.drugalcdep.2022.109459
319. Gomes T, Campbell TJ, Kitchen SA, et al. Association Between Increased Dispensing of Opioid Agonist Therapy Take-Home Doses and Opioid Overdose and Treatment Interruption and Discontinuation. *JAMA.* 2022;327(9):846-855. doi:10.1001/jama.2022.1271
320. Bouck Z, Scheim AI, Gomes T, Ling V, Caudarella A, Werb D. Evaluating interventions to facilitate opioid agonist treatment access among people who inject drugs in Toronto, Ontario during COVID-19 pandemic restrictions. *Int J Drug Policy.* 2022;104:103680. doi:10.1016/j.drugpo.2022.103680
321. Brothers S, Viera A, Heimer R. Changes in methadone program practices and fatal methadone overdose rates in Connecticut during COVID-19. *J Subst Abuse Treat.* 2021;131:108449. doi:10.1016/j.jsat.2021.108449
322. Levander XA, Hoffman KA, McIlveen JW, McCarty D, Terashima JP, Korthis PT. Rural opioid treatment program patient perspectives on take-home methadone policy changes during COVID-19: a qualitative thematic analysis. *Addict Sci Clin Pract.* 2021;16(1):72. doi:10.1186/s13722-021-00281-3

323. British Columbia Centre on Substance Use, BC Ministry of Health, Ministry of Mental Health and Addictions. *Urine Drug Testing in Patients Prescribed Opioid Agonist Treatment - Breakout Resource*. British Columbia Centre on Substance Use; 2021. <https://www.bccsu.ca/opioid-use-disorder/>
324. Sadek J, Saunders J. Treatment retention in opioid agonist therapy: comparison of methadone versus buprenorphine/naloxone by analysis of daily-witnessed dispensed medication in a Canadian Province. *BMC Psychiatry*. 2022;22(516). doi:10.1186/s12888-022-04175-9
325. Jones CM, Compton WM, Han B, Baldwin G, Volkow ND. Methadone-Involved Overdose Deaths in the US Before and After Federal Policy Changes Expanding Take-Home Methadone Doses From Opioid Treatment Programs. *JAMA Psychiatry*. 2022;79(9):932-934. doi:10.1001/jamapsychiatry.2022.1776
326. Aldabergenov D, Reynolds L, Scott J, et al. Methadone and buprenorphine-related deaths among people prescribed and not prescribed Opioid Agonist Therapy during the COVID-19 pandemic in England. *Int J Drug Policy*. 2022;110:103877. doi:10.1016/j.drugpo.2022.103877
327. Sedgwick P. Cross sectional studies: advantages and disadvantages. *BMJ*. 2014;348:g2276. doi:10.1136/bmj.g2276
328. Carlson MDA, Morrison RS. Study Design, Precision, and Validity in Observational Studies. *J Palliat Med*. 2009;12(1):77-82. doi:10.1089/jpm.2008.9690
329. Wang X, Cheng Z. Cross-Sectional Studies. *Chest*. 2020;158(1S):S65-S71. doi:<https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.012>
330. Baena A, Garces-Palacio I, Grisales H. The effect of misclassification error on risk estimation in case-control studies. *Rev Bras Epidemiol*. 2015;18(2):341-356.
331. González-Saiz F, Lozano Rojas O, Trujols J, Alcaraz S, Siñol N, Pérez de los Cobos J. Evidence of validity and reliability of the Opiate Dosage Adequacy Scale (ODAS) in a sample of heroin addicted patients in buprenorphine/naloxone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend*. 2018;183:127-133. doi:10.1016/j.drugalcdep.2017.10.035
332. Hjorthøj CR, Hjorthøj AR, Nordentoft M. Validity of Timeline Follow-Back for self-reported use of cannabis and other illicit substances--systematic review and meta-analysis. *Addict Behav*. 2012;37(3):225-233. doi:10.1016/j.addbeh.2011.11.025
333. Paquette CE, Syvertsen JL, Pollini RA. Stigma at Every Turn: Health Services Experiences among People Who Inject Drugs. *Int J Drug Policy*. 2018;57:104-110. doi:10.1016/j.drugpo.2018.04.004
334. Darke S. Self-report among injecting drug users: A review. *Drug Alcohol Depend*. 1998;51(3):253-263. doi:10.1016/S0376-8716(98)00028-3

335. Langendam MW, van Haastrecht HJ, van Ameijden EJ. The validity of drug users' self-reports in a non-treatment setting: prevalence and predictors of incorrect reporting methadone treatment modalities. *Int J Epidemiol*. 1999;28(3):514-520. doi:10.1093/ije/28.3.514
336. Bouck Z, Tricco AC, Rosella LC, et al. Validation of Self-reported Opioid Agonist Treatment Among People Who Inject Drugs Using Prescription Dispensation Records. *Epidemiol Camb Mass*. 2022;33(2):287-294. doi:10.1097/EDE.0000000000001443
337. Bharat C, Webb P, Wilkinson Z, et al. Agreement between self-reported illicit drug use and biological samples: a systematic review and meta-analysis. *Addict Abingdon Engl*. Published online April 2, 2023. doi:10.1111/add.16200
338. The Canadian Network on Hepatitis C Blueprint Writing Committee and Working Groups. *Blueprint to Inform Hepatitis C Elimination Efforts in Canada*.; 2019. Available at: canhepc.ca/sites/default/files/media/documents/blueprint_hcv_2019_05.pdf
339. Kimber DJ. Mortality risk of opioid substitution therapy with methadone versus buprenorphine: a retrospective cohort study. 2015;2.
340. Comité consultatif spécial fédéral, provincial et territorial sur l'épidémie de surdoses d'opioïdes. *Méfais Associés Aux Opioïdes et Aux Stimulants Au Canada*. Agence de la santé publique du Canada; 2022.
341. Bharat C, Degenhardt L, Dobbins T, Larney S, Farrell M, Barbieri S. Using administrative data to predict cessation risk and identify novel predictors among new entrants to opioid agonist treatment. *Drug Alcohol Depend*. 2021;228:109091. doi:10.1016/j.drugalcdep.2021.109091
342. Haines M, O'Byrne P. Safer opioid supply: qualitative program evaluation. *Harm Reduct J*. 2023;20(1):53. doi:10.1186/s12954-023-00776-z
343. Tyndall M. Safer opioid distribution in response to the COVID-19 pandemic. *Int J Drug Policy*. 2020;83:102880. doi:10.1016/j.drugpo.2020.102880
344. Ivsins A, Boyd J, Beletsky L, McNeil R. Tackling the overdose crisis: The role of safe supply. *Int J Drug Policy*. 2020;80:102769. doi:10.1016/j.drugpo.2020.102769
345. Robins JM, Hernán MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiol Camb Mass*. 2000;11(5):550-560. doi:10.1097/00001648-200009000-00011
346. Levine AR, Lundahl LH, Ledgerwood DM, Lisieski M, Rhodes GL, Greenwald MK. Gender-specific predictors of retention and opioid abstinence during methadone maintenance treatment. *J Subst Abuse Treat*. 2015;54:37-43. doi:10.1016/j.jsat.2015.01.009

347. Larney S, Tran LT, Leung J, et al. All-Cause and Cause-Specific Mortality Among People Using Extramedical Opioids: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(5):493-502. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.4170
348. Gostin LO, Hodge JG Jr, Noe SA. Reframing the Opioid Epidemic as a National Emergency. *JAMA*. 2017;318(16):1539-1540. doi:10.1001/jama.2017.13358
349. Jin H, Marshall BDL, Degenhardt L, et al. Global opioid agonist treatment: a review of clinical practices by country. *Addiction*. 2020;115(12):2243-2254. doi:10.1111/add.15087
350. Milaney K, Passi J, Zaretsky L, et al. Drug use, homelessness and health: responding to the opioid overdose crisis with housing and harm reduction services. *Harm Reduct J*. 2021;18(1):92. doi:10.1186/s12954-021-00539-8
351. Doran KM, Fockele CE, Maguire M. Overdose and Homelessness—Why We Need to Talk About Housing. *JAMA Netw Open*. 2022;5(1):e2142685. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.42685
352. Parpouchi M, Moniruzzaman A, Rezanoff S, Russolillo A, Somers J. The effect of Housing First on adherence to methadone maintenance treatment. *Int J Drug Policy*. 2018;56:73-80. doi:doi: 10.1016/j.drugpo.2018.03.012.
353. Comer SD, Cahill CM. Fentanyl: Receptor pharmacology, abuse potential, and implications for treatment. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;106:49-57. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.12.005
354. Han Y, Yan W, Zheng Y, Khan MZ, Yuan K, Lu L. The rising crisis of illicit fentanyl use, overdose, and potential therapeutic strategies. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):1-9. doi:10.1038/s41398-019-0625-0
355. Klimas J, Gorfinkel L, Giacomuzzi SM, et al. Slow release oral morphine versus methadone for the treatment of opioid use disorder. *BMJ Open*. 2019;9(4):e025799. doi:10.1136/bmjopen-2018-025799
356. Martin E, Maher H, McKeon G, Patterson S, Blake J, Chen KY. Long-acting injectable buprenorphine for opioid use disorder: A systematic review of impact of use on social determinants of health. *J Subst Abuse Treat*. 2022;139. doi:10.1016/j.jsat.2022.108776
357. Soyka M, Franke AG. Recent advances in the treatment of opioid use disorders—focus on long-acting buprenorphine formulations. *World J Psychiatry*. 2021;11(9):543-552. doi:10.5498/wjp.v11.i9.543
358. Oviedo-Joekes E, Guh D, Brissette S, et al. Hydromorphone compared with diacetylmorphine for long-term opioid dependence: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(5):447-455. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.0109
359. Selfridge M, Card K, Kandler T, et al. Factors associated with 60-day adherence to “safer supply” opioids prescribed under British Columbia’s interim clinical guidance for health care

- providers to support people who use drugs during COVID-19 and the ongoing overdose emergency. *Int J Drug Policy*. 2022;105:103709. doi:10.1016/j.drugpo.2022.103709
360. Brar R, Bruneau J, Butt P, et al. *Medications and Other Clinical Approaches to Support Physical Distancing for People Who Use Substances during the COVID-19 Pandemic : National Rapid Guidance Document.*; 2020:53.
361. Goyer M, Hudon K, Plessis-Bélais M, Ferguson Y. *La Pharmacothérapie de Remplacement Des Substances Psychoactives Dans Le Contexte de Pandémie de COVID-19 Au Québec : Guide à l'intention Des Prescripteurs*. Institut universitaire sur les dépendances; 2020:80.
362. Oviedo-Joekes E, MacDonald S, Boissonneault C, Harper K. Take home injectable opioids for opioid use disorder during and after the COVID-19 Pandemic is in urgent need: a case study. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2021;16(1):22. doi:10.1186/s13011-021-00358-x
363. Hall G, Neighbors CJ, Iheoma J, et al. Mobile opioid agonist treatment and public funding expands treatment for disenfranchised opioid-dependent individuals. *J Subst Abuse Treat*. 2014;46(4):511-515. doi:10.1016/j.jsat.2013.11.002
364. Harocopos A, Nolan ML, Goldstein GP, Mantha S, O'Neill M, Paone D. Implementing a Methadone Delivery System in New York City in Response to COVID-19. *Am J Public Health*. 2021;111(12):2115-2117. doi:10.2105/AJPH.2021.306523
365. Grebely J, Tran L, Degenhardt L, et al. Association between opioid agonist therapy and testing, treatment uptake, and treatment outcomes for hepatitis C infection among people who inject drugs: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020;73(1):e107-e118. doi:10.1093/cid/ciaa612
366. Wyse JJ, McGinnis KA, Edelman EJ, et al. Twelve-Month Retention in Opioid Agonist Treatment for Opioid Use Disorder Among Patients With and Without HIV. *AIDS Behav*. 2022;26(3):975-985. doi:10.1007/s10461-021-03452-0
367. Lintzeris N, Nielsen S. Benzodiazepines, methadone and buprenorphine: interactions and clinical management. *Am J Addict*. 2010;19(1):59-72. doi:10.1111/j.1521-0391.2009.00007.x
368. Nosyk B, Geller J, Guh DP, et al. The effect of motivational status on treatment outcome in the North American Opiate Medication Initiative (NAOMI) study. *Drug Alcohol Depend*. 2010;111(1-2):161-165. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.03.019

ANNEXES

ANNEXE I : RÉSUMÉ DES FACTEURS ASSOCIÉS À LA RÉTENTION EN TAO DANS LA LITTÉRATURE

Tableau A1 : Résumé des facteurs associés à la rétention et à la discontinuation du traitement par agonistes opioïdes dans la littérature

Facteurs socio-démographiques et comorbidités	Facteurs associés au trouble d'usage d'opioïdes	Profil d'utilisation de substances et comportements à risque	Facteurs liés au traitement par agonistes opioïdes	Facteurs liés au système de santé
<ul style="list-style-type: none"> • Genre féminin vs masculin • Âge plus avancé vs plus jeune • Caucasiens vs minorités ethniques (populations afro-américaines, hispaniques et autochtones) • Être parent • Niveau d'éducation > 12 années • Détenir un emploi • Instabilité de logement derniers 6 mois / pré-admission en traitement • Demeurer dans un quartier avec un bas niveau socio-économique • Incarcération récente • Ne pas avoir de problèmes judiciaires / <i>ASI-legal composite score</i> faible (vs être en probation / antécédents criminels dans l'année précédant le traitement) • Ne pas recevoir quelque forme d'assistance sociale / ne pas avoir une source stable de revenu à l'admission en traitement • Infection par le VIH • Anticorps anti-VHC positif • <i>ASI-medical composite score</i> élevé / traitement concomitant de plusieurs comorbidités médicales • Comorbidités psychiatriques ? 	<ul style="list-style-type: none"> • Longue durée du TAO avant l'initiation du traitement / nombre d'années de consommation d'opioïdes illicites • TAO antérieur / nombres d'épisodes antérieurs 	<ul style="list-style-type: none"> • Consommation concomitante d'héroïne pendant le TAO • Consommation quotidienne d'héroïne • Consommation quotidienne d'opioïdes à l'admission en traitement / consommation quotidienne d'opioïdes de prescription (injectés ou non) • Consommation quotidienne de cocaïne (par injection), rapporter la cocaïne comme 2^e drogue la plus consommée • Consommation d'alcool ? • Consommation quotidienne d'amphétamines • Consommation quotidienne de cannabis derniers 6 mois • Fréquence d'injection quotidienne ou plus fréquente • Partage de seringues • Binge d'alcool • Binge d'injection de drogues • Travail du sexe 	<ul style="list-style-type: none"> • MTD > BUP/NLX > placebo • Dose MTD ≥ 60 mg/jour (entre 60 et 120 mg/jour) • Dose BUP ≥ 2-16 mg/jour • TAOi > MTD chez patients réfractaires • Perception de dosage inadéquat • Interventions psychosociales en complément au TAO • Gestion des contingences • Doses non-supervisées ? (données insuffisantes pour MTD ; amélioration adhérence et rétention lorsque tôt dans traitement BUP/NLX) • Tests urinaires de dépistage réguliers ? • Individualisation du traitement à l'aide de doses flexibles (vs doses fixes) • Rapport intervenant-patient • Satisfaction perçue par rapport au programme et à l'intervenant • Niveau de motivation pré-traitement ? 	<ul style="list-style-type: none"> • Éligibilité à une assurance médicaments stable / gratuité des traitements • Distance du site de dispensation du TAO • TAO dispensé sur le même site que les services de santé • Prise en charge par médecin de première ligne (vs spécialiste) • Continuité des soins • Prescripteur avec une moins grande charge de patients • Expérience du prescripteur

ASI : Addiction Severity Index ; *MTD* : méthadone ; *BUP/NLX* : buprénorphine/naloxone ; *TAO* : traitement par agonistes opioïdes ; *TAOi* : traitement par agoniste opioïde injectable ; *TUO* : trouble d'usage d'opioïdes ; *VIH* : virus de l'immunodéficience humaine ; *VHC* : virus de l'hépatite C

---- facteurs associés à la discontinuation du TAO

---- données contradictoires / insuffisantes

ANNEXE II : RECENSION DÉTAILLÉE DES FACTEURS ASSOCIÉS À LA RÉTENTION ET À LA DISCONTINUATION DU TAO

Facteurs socio-démographiques. Parmi les facteurs socio-démographiques, l'âge était le plus étudié¹⁵⁶; un âge plus avancé étant associé à une plus longue rétention en traitement^{145,156,141,157-159}. Alors que le genre était également vastement étudié, la moitié ne rapportait aucune différence en terme de rétention entre les hommes et les femmes et l'autre moitié identifiait le genre féminin comme étant associé à une plus long engagement en traitement^{142,157,160}. Des disparités étaient également observées auprès des minorités ethniques; les personnes afro-américaines^{141,160,162,167}, hispaniques^{160,164} et autochtones¹⁵⁷ affichaient des résultats défavorables en terme de rétention en TAO, en comparaison aux caucasiens. Parmi les autres facteurs socio-démographiques qui ont été examinés, quelques études ont identifié comme prédicteurs d'une plus longue rétention en TAO le fait d'être parent (vs ne pas avoir d'enfant)^{161,162} ainsi que le statut civil^{163,164}, avec les individus mariés, qui vivaient avec un proche ou qui étaient en relation de couple (vs célibataire) étant davantage retenus en traitement.

De plus, plusieurs études ont examiné l'impact du niveau d'éducation sur la rétention. Globalement, un niveau d'éducation plus élevé était associé à une plus longue rétention en traitement. Une certaine variabilité était toutefois observée dans la manière de mesurer cette variable, avec la plupart utilisant la dichotomisation du nombre d'années d'éducation avec un seuil fixé à ≥ 12 années (l'équivalent d'avoir complété un niveau secondaire)^{165,166}.

En ce qui a trait au statut d'emploi, il ne semblait pas y avoir de consensus. La plupart des études associaient le fait de détenir un emploi (vs non) à une augmentation de la rétention en traitement à 6 mois¹⁶⁴ et à 1 an¹⁶⁰, avec une étude ayant noté que les participants étant employés à temps-plein avaient jusqu'à 2 fois la probabilité d'être retenus en TAO à 1 an (vs ceux n'ayant pas d'emploi). Par ailleurs, il est également important de noter que de ne pas recevoir quelconque forme d'assistance sociale, chez les individus sans emploi¹⁵⁹ et de ne pas avoir un revenu stable à l'initiation du TAO¹⁶⁸ sont également des facteurs qui ont été associés à une faible rétention en traitement.

Un autre facteur de vulnérabilité sociale qui a été vastement étudié en relation avec la rétention en TAO était la stabilité résidentielle. Ne pas avoir de logement stable à l'admission en traitement¹⁶⁹, avoir vécu à plus d'une place dans la dernière année¹⁷⁰ et avoir été en situation

d'itinérance dans les derniers 6 mois^{133,159,171} étaient les indicateurs de l'instabilité résidentielle les plus fréquemment utilisés dans les études et constituaient tous des prédicteurs significatifs de discontinuation du TAO. À l'inverse, la stabilité de logement, telle que définie par le fait d'avoir une adresse fixe à l'entrée en traitement, a été positivement associée à une plus longue rétention en traitement de méthadone dans une étude suisse basée sur des données d'un registre national¹⁸⁷.

Finalement, les problèmes légaux et l'activité criminelle ont été associés à une plus grande discontinuation du traitement dans plusieurs études, mais on notait une grande variabilité dans la manière de les mesurer. Avoir été accusé de charges criminelles dans l'année précédant l'entrée en traitement¹⁵⁶, être en probation¹⁷³, s'adonner à des activités criminelles tel qu'acheter des drogues pour une tierce personne¹⁷⁰ et obtenir un score élevé dans la section légale du *Addiction Severity Index*^{142,167}, un outil d'évaluation validé pour mesurer la sévérité d'un trouble d'usage dans plusieurs sphères, étaient tous des indicateurs qui prédisaient une plus faible rétention en TAO. Une des variables qui était la plus étudiée était toutefois l'incarcération récente. Les participants qui rapportaient avoir été incarcérés dans les 6 derniers mois^{17,157,159} ou dans les 12 derniers mois¹⁷² avaient une plus grande probabilité de discontinuer le TAO, en comparaison à ceux qui ne rapportaient pas d'historique d'incarcération.

Facteurs liés à une condition de santé. Le fait d'avoir ou d'avoir déjà eu l'hépatite C, telle que définie par la présence d'anticorps contre l'hépatite C (anti-VHC) dans le sang – un marqueur qui demeurera positif même si le patient traite ou guérit son infection – est un facteur fréquemment inclus dans les études sur la rétention en TAO. La grande majorité rapportent une association positive entre la présence de l'anti-VHC et la rétention en TAO, suggérant que les personnes ayant ou ayant déjà eu une infection par le VHC sont davantage retenus en TAO^{17,165,171}. Dans une étude de cohorte s'intéressant à la cascade de soins du TUO, les auteurs ont mis-en-évidence que les PUDI avec un TUO qui ont ou ont déjà eu une infection par le VHC ont une probabilité plus grande de progresser à travers les catégories de la cascade de soins du TAO (non-engagement, engagement, rétention, stabilisation)¹⁷. À noter, l'association entre la présence de l'anti-VHC et la rétention en TAO pourrait également refléter que les patients en TAO sont davantage testés pour cette infection³⁶⁵. Nous n'avons pas retrouvé d'étude qui s'intéressait spécifiquement à l'association entre l'infection chronique par le VHC, telle que définie par la présence d'ARN viral dans le sang, et la rétention en TAO.

L'infection par le VIH concomitante au TAO a été associée à la rétention en TAO dans quelques études de cohorte^{157,171} dont l'objectif était d'explorer les facteurs associés à un TAO. Une étude plus récente dans une cohorte de vétérans s'est intéressée spécifiquement au statut séropositif pour le VIH comme déterminant dans la rétention en TAO et n'a pas révélé d'effet de cette variable sur la rétention à 12 mois³⁶⁶. Toutefois, il est intéressant de noter que parmi les personnes vivant avec le VIH engagés en TAO, ceux dont le suivi du TAO se faisait à la même clinique assurant le suivi de leur infection par le VIH affichaient une meilleure rétention en TAO à 12 mois que ceux qui étaient référés dans un programme de TAO externe, suggérant qu'une centralisation des soins et des services de santé et une prise en charge globale des comorbidités puisse être bénéfique pour retenir les patients en traitement^{130,174}.

Abondant dans le même sens, un score plus élevé obtenu à la section médicale du *Addiction Severity Index*, dénotant un fardeau plus important de comorbidités médicales concomitantes au TAO, à l'initiation du traitement était un prédicteur de la rétention à un an¹⁴². Cette association ne semblait toutefois pas être retrouvée lorsqu'il était question des comorbidités psychiatriques; plusieurs études n'ayant pas réussi à démontrer un lien entre les troubles psychiatriques et l'abandon du traitement, dont une revue systématique^{156,175,176}.

Profil d'utilisation de substances et comportements à risque. Généralement, la consommation de cocaïne durant le traitement était un facteur prédictif d'attrition dans les études, tant en ce qui a trait à la méthadone qu'à la buprénorphine/naloxone^{128,159,162,164,165,169,177}. Alors qu'il s'agissait d'un des facteurs les plus étudiés, on observait toutefois une grande variabilité dans la manière de le mesurer. La plupart des études le définissaient par la présence de cocaïne lors des tests urinaires de dépistage de drogues administrés durant le traitement^{164,165,177}. Lorsque des données auto-rapportées étaient utilisées, on recueillait habituellement la fréquence (habituellement quotidienne, oui/non) dans le dernier mois¹²⁸ ou dans les derniers 6 mois¹⁵⁹ et, plus rarement, la voie d'administration¹⁵⁹. Une étude associait le fait de rapporter la cocaïne comme deuxième drogue la plus consommée à une plus faible rétention en traitement.

Un des principaux facteurs d'abandon du TAO identifiés dans la littérature était la consommation d'opioïdes. En ce qui a trait à l'héroïne, la consommation concomitante pendant le TAO détectée par les tests urinaires de dépistage^{166,169,177}, ainsi que la consommation auto-rapportée dans les derniers 6 mois¹⁵⁷ et dans le dernier mois¹⁷⁸, la consommation quotidienne¹⁵⁹ et

l'injection quotidienne d'héroïne¹⁷¹, étaient des facteurs importants de l'attrition du TAO. La consommation quotidienne d'opioïdes de prescription (injectés ou non) était également associée à l'arrêt du TAO¹⁵⁹.

En ce qui a trait aux amphétamines, la consommation concomitante, mesurée par les tests urinaires de dépistage de drogues ou par des données auto-rapportées, était également associée à une diminution de la rétention en traitement de méthadone^{141,159,162,179}.

Les études ne sont pas arrivées à un consensus en ce qui a trait à l'effet de l'usage concomitant de benzodiazépines sur la rétention en TAO. Alors que certaines données indiquaient une absence d'association avec la rétention en traitement de méthadone³⁶⁷, d'autres suggéraient une probabilité plus élevée d'attrition chez les participants dont les tests urinaires démontraient la présence de benzodiazépines^{180,181} ou qui rapportaient en fait usage dans le dernier mois¹⁸².

Dans une étude de cohorte de la Colombie-Britannique, les consommateurs quotidiens de cannabis avaient une probabilité plus élevée d'être retenus en TAO à 6 mois lorsque comparés aux non-consommateurs, mais aucune différence statistiquement significative n'a été observée avec les consommateurs occasionnels de cannabis¹⁸³. Contrastant ces trouvailles, une revue systématique avec méta-analyse publiée en 2019 sur le sujet n'a quant à elle pas identifié d'association entre l'usage de cannabis et une plus longue rétention en traitement¹⁸⁴.

En ce qui a trait aux comportements à risque élevés de méfaits, une fréquence d'injection quotidienne ou plus fréquente rapportée en égard aux 6 derniers mois était associée à une probabilité plus faible de rétention en TAO à 6 mois. De plus, une association négative avec la rétention en traitement de méthadone a également été observée chez les individus qui rapportaient avoir partagé des seringues ou du matériel d'injection, défini dans les études en regard au dernier mois¹⁷², aux 6 derniers mois¹⁵⁷, ou à vie¹⁶⁶. Le travail du sexe dans le dernier mois¹⁸⁵, ainsi que dans les 6 derniers mois^{128,157}, a également été négativement associé à la rétention en TAO. Finalement, des études se sont également intéressées au *binge* comme facteur de risque d'attrition, mais les données sont insuffisantes pour conclure à une association. Dans une étude de cohorte de la Colombie-Britannique, la consommation d'alcool par *binge* et le *binge* d'injection de drogues auto-rapportés dans les derniers 6 mois étaient statistiquement associés à la discontinuation de la méthadone dans des analyses univariées, mais cet effet n'était toutefois pas retrouvé dans les analyses multivariées¹⁵⁹.

Facteurs associés au trouble d'usage d'opioïdes. Alors qu'un plus grand nombre d'années de consommation d'opioïdes précédant l'admission dans un programme de TAO a été identifié comme un facteur favorisant de l'entrée dans un programme de méthadone²⁵⁵, des études démontrent qu'une plus longue durée de consommation d'opioïdes illicites est également associée à une rétention en traitement plus longue^{141,165,168}.

L'expérience antérieure avec les programmes de TAO a été étudiée dans plusieurs études. Généralement, les participants avec multiples épisodes de traitement de méthadone antérieurs étaient subséquemment retenus en traitement plus longtemps^{158,175,186,187}. Une variabilité importante était toutefois observée dans la façon de mesurer ce facteur, avec la plupart utilisant une échelle de mesure continue (nombre d'épisodes antérieurs)^{158,186} et d'autres employant une dichotomisation (premier traitement : oui/non¹⁸⁷, ou encore réentrée en traitement : oui/non¹⁷⁵). Pour ce qui est de la buprénorphine/naloxone, en comparaison avec des participants naïfs au traitement, ceux ayant déjà été précédemment engagés en traitement avec la buprénorphine/naloxone avaient 2.5 fois la probabilité d'être retenus en traitement à 6 mois¹⁸⁸.

Facteurs liés au traitement par agonistes opioïdes. Le choix de la molécule utilisée dans le TAO a été extensivement étudié. La méthadone a été démontrée plus efficace que les traitements non-pharmacologiques pour retenir les patients avec un TUO en traitement⁹⁹. En ce qui a trait à la buprénorphine, une large méta-analyse parue en 2014 dans la revue Cochrane recensant 31 essais cliniques randomisés ($n = 5430$ participants) a conclu à une efficacité supérieure de la buprénorphine sur la rétention en traitement lorsque comparée au placebo⁹². Lorsque comparées entre elles, cette même méta-analyse a démontré la supériorité de la méthadone sur la buprénorphine en terme de rétention en traitement⁹². Des résultats similaires ont également été observés dans des études de cohorte à 6 et 12 mois¹³⁰. Toutefois, une majorité de ces études comparatives s'appuyaient sur des doses inférieures de buprénorphine et sur des protocoles dont l'induction se faisait plus lentement que les normes actuelles¹¹⁷. Dans les dernières années, les modèles de traitement utilisant la buprénorphine ont évolué et des stratégies d'induction plus rapides et qui minimisent la phase de sevrage sont désormais utilisées¹¹⁶. Si bien que depuis l'introduction de la buprénorphine dans la pratique clinique, des études australiennes ont noté que l'écart avec la méthadone en terme de rétention s'amenuisait dans les plus récentes cohortes^{190,191}. Chez les patients réfractaires aux modalités de traitement de première ligne, le TAO injectable à

l'aide de diacétylmorphine, l'ingrédient actif retrouvé dans l'héroïne, a démontré une supériorité dans la rétention à 12 mois lorsque comparé à la méthadone^{192,193}. L'hydromorphone injectable a également été démontrée une option de TAO injectable d'efficacité similaire à la diacétylmorphine lorsque celle-ci n'est pas disponible¹⁹⁴.

Le dosage du TAO est également un facteur important dans la rétention en traitement. Une dose quotidienne de méthadone élevée, définie comme une dose entre 60 et 120 mg/jour, a été associée à une plus longue durée d'engagement en traitement lorsque comparée aux doses plus faibles^{123,142,145,158,159,177}. Certaines études ont trouvé que des doses supérieures à 100 mg/jour étaient plus efficaces à retenir les participants en traitement et à diminuer la consommation d'opioïdes illicites^{159,161,165,195}. Pour ce qui est de la buprénorphine, on notait un effet sur la rétention en traitement à partir d'une dose supérieure à 2 mg/jour lorsque comparée au placebo. À une dose moyenne (7 à 16 mg/jour) et élevée (\geq 16 mg/jour), la buprénorphine performait aussi bien que la méthadone à doses équivalentes en terme de rétention.

En plus du dosage, la perception du patient que ce dosage était adéquatement ajusté à ses besoins a été identifié comme un facteur significatif de la rétention en traitement. Dans une étude française, les participants enrôlés dans un programme de méthadone qui percevaient leur dose de méthadone comme inadéquate (soit trop faible ou trop élevée) avaient une probabilité 3 fois plus élevée d'attrition à 1 an, en comparaison à ceux qui la considéraient adéquate¹⁶⁹.

Des modalités de traitement psychosociales complémentaires au TAO ont été étudiées afin de déterminer si elles permettent d'optimiser la rétention en traitement. Or, selon une revue Cochrane de 2011 analysant 34 essais cliniques randomisés, l'ajout d'interventions de traitement psychosocial en complément au TAO à base de méthadone (par exemple les interventions de type motivationnel, cognitivo-comportemental, psychanalytique) n'apportait pas de bénéfices supplémentaires au TAO standard en terme d'adhérence ou de rétention en traitement¹⁹⁶. Seule la gestion des contingences, une intervention thérapeutique largement étudiée dans le domaine des troubles d'usage, où un comportement perçu comme positif (par exemple, le maintien de l'abstinence) mène à une récompense, qu'elle soit financière ou qu'elle donne accès à des privilèges particuliers¹⁹⁷, a démontré un bénéfice sur la rétention en traitement à 3 mois lorsque combinée à un programme de méthadone (versus la méthadone seule)^{198,199}.

La prise supervisée du TAO est également un facteur programmatique d'intérêt dans la rétention en TAO. Une revue Cochrane de 2017 n'a pas réussi à mettre en évidence un bénéfice

de la prise supervisée systématique sur la rétention en traitement, mais la qualité des données probantes a été qualifiée de faible (ce qui signifie qu'il est hautement probable que de nouvelles données puissent changer l'orientation ou l'ampleur des résultats)²⁰⁰. Ainsi, bien que peu de données supportent la prise supervisée du TAO, elle est généralement recommandée dans les guides de pratique à l'échelle provinciale et nationale^{120,88,89,112}, dans une optique de minimiser le mésusage et le détournement de l'agoniste opioïde. Des études qualitatives ont révélé que l'accès limité à des doses non-supervisées et, par conséquent, le besoin de se déplacer quotidiennement au site de dispensation du TAO constituent des barrières importantes à l'initiation et à la rétention en traitement^{201,202} et contribuent à une augmentation du sentiment de stigmatisation^{203,204}. Une faible quantité d'essais cliniques de petite taille abondent dans le même sens et suggèrent qu'une supervision plus stricte serait associée à une réduction de la durée d'engagement dans un programme de méthadone^{205,206}, alors que d'autres n'ont pas noté de différence sur la rétention en traitement^{207,208}. Une étude de cohorte prospective indiquait, quant à elle, une augmentation significative de la rétention en traitement de méthadone à 12 mois chez les participants se voyant octroyer une semaine de doses non-supervisées conditionnellement à des tests urinaires de dépistage négatifs pour la présence de drogues, en comparaison à ceux soumis à une prise supervisée quotidienne, ainsi que ceux se voyant octroyer une semaine de doses non-supervisées sans aucune exigence d'abstinence²⁰⁹. Une large étude de cohorte irlandaise examinant 6393 participants ayant contribué à 19 715 épisodes de traitement a mis en évidence une association positive entre la prise supervisée de méthadone entre 20 et 60% du temps et la rétention en traitement, en comparaison à une supervision < 20% et > 60% du temps, suggérant qu'un programme trop strict ou encore trop permissif était un obstacle à la rétention¹⁸⁶. Finalement, la buprénorphine/naloxone, en raison de ses propriétés pharmacocinétiques qui lui confèrent un profil plus sécuritaire que la méthadone^{113,114,119}, permet d'être plus flexible dans l'octroi de doses non-supervisées très tôt dans le traitement, avec des données qui suggèrent même qu'une transition rapide vers des doses non-supervisées suivant l'induction améliore l'adhérence et la rétention²¹⁰. Un récent essai clinique comparant un modèle de traitement de buprénorphine/naloxone plus flexible en terme de doses non-supervisées à un traitement de méthadone standard favorisait toutefois la méthadone en ce qui a trait à la rétention à 6 mois²¹¹ dans une population de personnes avec un trouble d'usage d'opioïdes de prescription.

En ce qui a trait aux tests urinaires de dépistage réguliers, une autre pratique généralement recommandée dans la prise en charge du TUO et dans le suivi du TAO^{88,89,112,120}, les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour soutenir l'efficacité de ces tests sur la rétention en TAO^{126,212}. Étant donné l'impact de ces tests souvent invasifs sur la stigmatisation des personnes aux prises avec un TUO et l'aspect punitif qui leur est associé, des études supplémentaires sont nécessaires afin d'établir, à l'aide de données probantes rigoureuses, si les tests urinaires de dépistage de drogues améliorent les résultats des programmes de TAO et, advenant le cas, uniformiser la manière de les administrer, compte tenu de la large variabilité des recommandations actuelles au sein des provinces canadiennes²¹³.

D'autres facteurs liés au traitement qui ont été associés à la rétention en TAO comprenaient l'individualisation du traitement à l'aide de doses flexibles (versus des doses fixes)^{92,214}, le rapport intervenant-patient et la satisfaction perçue par rapport au programme et à l'intervenant^{142,215}. Dans une étude multicentrique à Baltimore, aux États-Unis, les auteurs ont trouvé qu'un niveau de motivation plus élevé vis-à-vis du TAO à l'initiation du traitement était un facteur prédictif de la rétention à 3 mois, mais cet effet n'était pas retrouvé à 12 mois¹⁴². À l'inverse, dans une analyse secondaire des données d'un essai clinique randomisé visant à comparer la méthadone à un TAO injectable, aucun effet du niveau de motivation pré-randomisation n'était observé sur la rétention ni sur la discontinuation de la méthadone ni du TAO injectable, suggérant que ces modalités de traitement sont efficaces même dans une population d'utilisateurs chroniques d'opioïdes réfractaires aux traitements³⁶⁸.

Facteurs systémiques liés au contexte de soins. L'éligibilité à une assurance médicament^{141,216,217} ainsi que l'accès à une couverture des services de santé²¹⁶ étaient des facteurs importants qui ont été associés à la rétention en traitement dans des études américaines. Il est important de rappeler toutefois qu'au Québec, ainsi que dans l'ensemble des provinces canadiennes, les services de santé dans le régime public sont gratuits et coût du TAO est couvert par le régime d'assurance maladie propre à chaque province¹²¹.

La distance du site de dispensation du TAO a également été identifiée comme facteur systémique pouvant constituer une barrière à la rétention en traitement^{170,217}. Inversement, la disponibilité d'un moyen de transport pour se rendre au site de traitement semble avoir un impact positif sur la rétention^{218,219}. Une étude menée dans un contexte ontarien, où le TAO est

habituellement dispensé en pharmacie, a trouvé les participants qui recevaient leur TAO sur le même site où ils recevaient leurs services de santé avaient une moins grande probabilité d'attrition à 1 an, comparativement à ceux dont la pharmacie n'était pas au même endroit²²⁰, suggérant qu'une coordination des soins plus étroite entre le prescripteur et le pharmacien puisse possiblement favoriser la rétention.

Des facteurs liés au prescripteur ont également été étudiés. Tout d'abord, des données provenant d'un registre national en Irlande ont mis en évidence que les participants engagés en traitement de méthadone suivis en centre spécialisé avaient une probabilité 2 fois plus élevée d'attrition à 1 an, comparativement à ceux qui étaient suivis en première ligne²²¹. Cependant, étant donné que le registre utilisé ne permettait pas d'extraire des données cliniques exhaustives, il n'est pas exclu que les patients suivis en première ligne soient plus stables, aient moins de comorbidités psychiatriques et présentent un TUO moins sévère que ceux suivis en centre spécialisé, ce qui limite la validité des résultats. Des résultats similaires ont été obtenus dans une étude de cohorte rétrospective américaine chez des patients sous buprénorphine/naloxone, mais présentaient également des biais et un ajustement incomplet pour la sévérité du TUO²²². Ensuite, une étude américaine a identifié que la continuité des soins, définie par la proportion des consultations médicales totales qui sont faites par le même médecin durant la période à l'étude, était un prédicteur clé de la rétention en TAO à 1 an²¹⁶. De plus, la prise en charge par un médecin avec une moins grande charge de patients était associée à une plus longue rétention en traitement¹⁵⁸. Enfin, une plus grande expérience clinique du prescripteur en matière de TAO était, quant à elle, associée à une probabilité moins grande de discontinuation du traitement, en comparaison à des prescripteurs moins expérimentés¹⁹⁰.

ANNEXE III : CARACTÉRISTIQUES DE L'ENSEMBLE DES PARTICIPANTS RECRUTÉS DANS HEPACO

Tableau A2 : Caractéristiques des participants recrutés dans la cohorte HEPACO ayant complété le nouveau questionnaire initial entre le 10 mars 2011 et le 29 janvier 2020 (n = 805)

	Total (n = 805)	Participants éligibles au TAO (inclus dans l'étude) (n = 546)	Participants non- éligibles au TAO (exclus de l'étude) (n = 259)
Variabiles socio-démographiques			
Genre, féminin, no. (%)	144 (17.9)	118 (21.6)	26 (10.0)
Âge, années, moyenne ± écart-type	40.0 ± 10.5	37.3 ± 10.0	45.5 ± 9.1
Habite avec un/e conjoint/e de fait, no. (%)	101 (12.5)	80 (14.7)	21 (8.1)
Scolarité de niveau secondaire complétée, no. (%)	477** (59.4)	320** (58.8)	157 (60.6)
Bénéficiaire de l'assistance sociale, no. (%)	643* (80.0)	429* (78.7)	214 (82.6)
Revenu provenant exclusivement de sources stables, no. (%)	368 (45.7)	223 (40.8)	145 (56.0)
Revenu ≥ 1000 \$ dans le dernier mois, no. (%)	403 (50.1)	278 (50.9)	125 (48.3)
Stabilité de logement [†] , no. (%)	493** (61.4)	352** (64.7)	141 (54.4)
Incarcération récente [‡] , no. (%)	154**** (19.2)	113*** (20.8)	41* (15.9)
Statut sérologique VIH, positif, no. (%)	48 (6.0)	23 (4.2)	25 (9.7)
Anticorps anti-hépatite C, positif, no. (%)	503 (62.5)	332 (60.8)	171 (66.0)
VHC-ARN, positif, no. (%)	274** (34.1)	179 (32.8)	95** (37.0)
Usage d'alcool ou de drogues dans le dernier mois			
Alcool, no. (%)	184 (22.9)	103 (18.9)	81 (31.3)
Opioides, no. (%)			
Aucun	388 (48.2)	129 (23.6)	0 (0.0)
Occasionnel	94 (11.7)	94 (17.2)	0 (0.0)
Régulier	323 (40.1)	323 (59.2)	0 (0.0)
Crack/cocaïne, no. (%)			
Aucun	254 (31.6)	199 (36.4)	55 (21.2)
Occasionnel	204 (25.3)	133 (24.4)	71 (27.4)
Régulier	347 (43.1)	214 (39.2)	133 (51.4)
Amphétamines, no. (%)			
Aucun	630 (78.3)	419 (76.7)	211 (81.5)
Occasionnel	88 (10.9)	65 (11.9)	23 (8.9)
Régulier	87 (10.8)	62 (11.4)	25 (9.7)
Benzodiazépines et hypnotiques, no. (%)			
Aucun	646 (80.2)	407 (74.5)	239 (92.3)
Occasionnel	70 (8.7)	57 (10.4)	13 (5.0)
Régulier	89 (11.1)	82 (15.0)	7 (2.7)
Cannabis, no. (%)			
Aucun	298 (37.0)	200 (36.6)	98 (37.8)
Occasionnel	135 (16.8)	86 (15.8)	49 (18.9)
Régulier	372 (46.2)	260 (47.6)	112 (43.2)
Comportements associés à un risque élevé de méfaits			
Nombre de jours d'injection dans le dernier mois, médiane [Q1-Q3]	6 [1-23]	10 [2-30]	2 [0-7]
Fréquence d'injection quotidienne ou plus fréquente dans le dernier mois, no. (%)	148 (12.5)	140 (60.8)	8 (66.0)
Partage de seringues [†] , no. (%)	129* (16.0)	93* (17.1)	36 (13.9)
Partage de matériel d'injection [†] , no. (%)	161**** (20.1)	133** (24.4)	28* (10.9)
Consommation par binge [†] , no. (%)	109* (13.6)	76 (13.9)	33* (12.8)
Travail du sexe [†] , no. (%)	39* (4.9)	27 (4.9)	12* (4.7)

TAO : traitement par agonistes opioïdes ; HEPACO : HEPatitis COhort ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; VHC-ARN : dosage de l'ARN du virus de l'hépatite C dont la présence dénote une infection active par le VHC

* : 1 donnée manquante ; ** : 2 données manquantes ; *** : 3 données manquantes

[†] variable mesurée pour les 3 derniers mois

[‡] variable mesurée pour les 6 derniers mois

ANNEXE IV : ANALYSES DE SENSIBILITÉ

1. Jeu de données avec observations complètes (sans imputation)

Tableau A3: Régression logistique multinomiale multivariée des facteurs individuels et contextuels en fonction de la durée d'engagement en TAO, catégorisée comme moins d'un an, 1 à 3 ans et ≥ 3 ans, versus non-engagés en TAO (ref.)

Variables	Engagés en TAO					
	< 1 an		1 – 3 ans		≥ 3 ans	
	RC	IC95%	RC	IC95%	RC	IC95%
Variabiles socio-démographiques						
Genre, féminin	1.34	[0.66-2.73]	0.61	[0.24-1.51]	2.14	[1.12-3.24]
Âge, années	0.95	[0.92-0.99]	0.97	[0.94-1.01]	1.02	[1.00-1.05]
Habite avec un/e conjoint/e de fait	0.68	[0.29-1.59]	0.74	[0.28-1.94]	1.12	[0.60-2.10]
Scolarité de niveau secondaire complétée	0.97	[0.54-1.72]	1.61	[0.83-3.10]	0.99	[0.61-1.61]
Revenu provenant exclusivement de sources stables	2.04	[1.13-3.66]	1.33	[0.70-2.50]	1.63	[1.01-2.63]
Stabilité de logement [†]	1.95	[1.05-3.64]	2.28	[1.13-4.61]	3.49	[2.01-6.04]
Incarcération récente [‡]	1.38	[0.70-2.69]	1.25	[0.59-2.61]	1.14	[0.62-2.08]
Statut sérologique VIH, positif	1.10	[0.26-4.61]	0.90	[0.18-4.57]	0.74	[0.23-2.40]
Statut VHC-ARN, positif	2.00	[1.12-3.59]	1.74	[0.92-3.33]	1.67	[1.03-2.73]
Usage régulier d'alcool ou de drogues dans le dernier mois						
Alcool	0.23	[0.09-0.62]	0.70	[0.31-1.59]	0.75	[0.42-1.34]
Opioïdes	0.30	[0.17-0.54]	0.39	[0.21-0.75]	0.32	[0.20-0.53]
Crack/cocaine	0.44	[0.24-0.82]	0.66	[0.34-1.28]	0.48	[0.29-0.80]
Amphétamines	0.82	[0.33-2.11]	0.55	[0.18-1.74]	0.85	[0.39-1.89]
Benzodiazépines et hypnotiques	1.21	[0.54-2.71]	1.52	[0.65-3.52]	1.96	[1.03-3.70]
Cannabis	0.39	[0.22-0.70]	0.75	[0.40-1.39]	0.49	[0.30-0.78]
Comportements associés à un risque élevé de méfaits						
Fréquence d'injection ≥ quotidienne dernier mois	0.32	[0.14-0.71]	0.20	[0.07-0.56]	0.65	[0.34-1.23]
Partage de seringues [†]	1.07	[0.40-2.86]	0.68	[0.17-2.70]	1.21	[0.51-2.91]
Partage de matériel d'injection [†]	0.93	[0.40-2.14]	0.45	[0.15-1.34]	0.47	[0.22-1.04]
Consommation par binge [†]	1.47	[0.68-3.18]	0.61	[0.20-1.90]	0.47	[0.20-1.13]
Travail du sexe [†]	1.74	[0.53-5.59]	0.44	[0.05-3.89]	2.57	[0.97-6.81]

Tableau A4 : Modèle de régression multinomiale multivarié ajusté pour estimer l'effet des caractéristiques du programme sur la durée d'engagement en traitement de méthadone, catégorisée comme 1 à 3 ans et ≥ 3 ans versus < 1 an (référence)

	< 1 an	1 à 3 ans		≥ 3 ans	
	<i>ref.</i>	RC	95%CI	RC	95%CI
Modèle ajusté					
Dose ≥ 60 mg/jour	Ref.	3.12	[1.35-7.20]	1.50	[0.77-2.94]
Doses non-supervisées / semaine	Ref.	1.31	[1.09-1.58]	1.46	[1.24-1.73]
Dépistages urinaires réguliers	Ref.	0.56	[0.23-1.38]	0.21	[0.10-0.43]

Modèle ajusté pour âge, genre, stabilité de logement, consommation régulière d'opioïdes, injection quotidienne de drogues, nombre d'épisodes antérieurs de TAO et perception de l'adéquation du traitement

2. Modélisation de la variable dépendante comme variable continue (régression linéaire multivariée)

Figure A1 : Vérification de la normalité des résidus du modèle retenu à l'aide de la fonction *qqplot*

