



IRSC CIHR

Instituts de recherche
en santé du Canada

Canadian Institutes of
Health Research

Découvertes pour la vie



Évaluation des IRSC des Recommandations canadiennes sur l'utilisation des opioïdes pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse



Instituts de recherche
en santé du Canada

Canadian Institutes
of Health Research

Canada

Les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) savent que la recherche a le pouvoir de changer des vies. En tant qu'organisme fédéral chargé d'investir dans la recherche en santé, ils collaborent avec des partenaires et des chercheurs pour appuyer les découvertes et les innovations qui améliorent la santé de la population et le système de soins du Canada.

Instituts de recherche en santé du Canada

160, rue Elgin, 9^e étage

Indice de l'adresse 4809A

Ottawa (Ontario) K1A 0W9

www.irsc-cihr.gc.ca

Aussi accessible sur le Web en formats PDF et HTML

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada (2017)

N° de cat. MR4-61/2017F-PDF

ISBN 978-0-660-09693-3

1. Contexte

Le Canada connaît une hausse spectaculaire de décès liés aux opioïdes. En 2016 seulement, près de 2 500 décès liés aux opioïdes sont survenus partout au Canadaⁱ. De même, le nombre d'ordonnances d'opioïdes exécutées au Canada chaque année augmenteⁱⁱ. En Ontario seulement, il a augmenté de cinq pour cent sur trois ans (2013-2014 à 2015-2016), alors que le nombre de personnes ayant fait préparer au moins une de ces ordonnances est demeuré approximativement le mêmeⁱⁱⁱ. Les pratiques de prescription inappropriée d'opioïdes sont l'un des facteurs contribuant à cette crise en progression, alors qu'on observe des cas de dépendance chez des patients qui sont traités par un médecin.

En 2010, conscient de la nécessité d'améliorer les pratiques sûres en matière de prescription d'opioïdes, un groupe national de médecins et de chercheurs a élaboré les [*Lignes directrices canadiennes sur l'utilisation sécuritaire et efficace des opioïdes pour la douleur chronique non cancéreuse*](#). Ces lignes directrices ont fourni des recommandations aux professionnels médicaux sur la prescription sûre et efficace d'opioïdes. Après la publication des lignes directrices en 2010, le Michael G. DeGroote National Pain Centre de l'Université McMaster a assumé la responsabilité de les tenir à jour en mettant en évidence les nouvelles données probantes^{iv}. Dans les années qui ont suivi, le gouvernement du Canada, par l'entremise des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) et de Santé Canada, a financé les chercheurs de l'Université McMaster pour qu'ils mettent à jour les lignes directrices de 2010 en se fondant sur les nouvelles données probantesⁱ.

La version révisée 2017 des [*Recommandations canadiennes sur l'utilisation des opioïdes pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse*](#) (les Recommandations canadiennes 2017) a été publiée dans le numéro du 8 mai 2017 du *Journal de l'Association médicale canadienne* (JAMC). Après sa publication, *The Globe and Mail* a indiqué que l'Université McMaster n'avait pas exclu les experts en médecine ayant reçu des revenus des fabricants d'opioïdes du groupe de membres votants qui a formulé les Recommandations canadiennes 2017^v. En particulier, l'article a signalé le risque de conflit d'intérêts lié à un membre du groupe, le Dr Sol Stern^{vi}.

2. Aperçu de l'évaluation

En réponse à la critique publique, la ministre de la Santé a demandé aux IRSC d'évaluer l'incidence, le cas échéant, du conflit d'intérêts potentiel sur la rigueur scientifique des Recommandations canadiennes 2017. L'évaluation visait à déterminer si les Recommandations canadiennes 2017 fournissent aux cliniciens des conseils impartiaux et fondés sur des données probantes sur les pratiques de prescription d'opioïdes.

L'évaluation par les IRSC des Recommandations canadiennes 2017 comprenait les trois volets suivants :

ⁱ Bien que les IRSC et Santé Canada aient financé la révision donnant lieu aux Recommandations canadiennes 2017, ils ne jouaient pas de rôle « dans l'élaboration et la conduite de l'étude; la collecte, l'analyse et l'interprétation des données; ou la préparation, l'évaluation, ou l'approbation des recommandations [canadiennes 2017] ». (J. Busse et coll. *Recommandations canadiennes 2017 sur l'utilisation des opioïdes pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse*)

- (i) examen du processus utilisé par l'Université McMaster pour formuler les Recommandations canadiennes 2017;
- (ii) examen du processus utilisé par le JAMC menant aux décisions relatives aux publications;
- (iii) comparaison entre les Recommandations et un équivalent international.

L'évaluation a été menée par les directeurs scientifiques de l'Institut des services et des politiques de la santé des IRSC (Dre Robyn Tamblyn) et de l'Institut de l'appareil locomoteur et de l'arthrite des IRSC (Dr Hani El-Gabalawy). La troisième tâche a nécessité la participation de deux directeurs des National Institutes of Health (NIH) des États-Unis, soit la directrice du National Institute on Drug Abuse (Dre Nora Volkow) et le directeur du National Institute of Neurological Disorders and Stroke (Dr Walter Koroshetz).

Dre Robyn Tamblyn

Directrice scientifique, Institut des services et des politiques de la santé des IRSC

La Dre Robyn Tamblyn de l'Université McGill a été choisie en raison de sa vaste expérience de la recherche sur les politiques de la santé. La recherche innovatrice de la Dre Tamblyn sur les résultats au chapitre de l'éducation a permis de tirer au clair d'importantes relations entre la formation professionnelle en santé, les permis d'exercice et la pratique, et a ainsi orienté les politiques de délivrance de titres de compétences. De plus, ses travaux sur l'utilisation des médicaments d'ordonnance, sur ses déterminants et sur les moyens d'améliorer l'innocuité des médicaments ont été reconnus à l'échelle internationale.

Dr Hani El-Gabalawy

Ancien directeur scientifique, Institut de l'appareil locomoteur et de l'arthrite des IRSC

Le Dr Hani El-Gabalawy de l'Université du Manitoba a été choisi en raison de sa vaste expérience de la gestion de la douleur. Le Dr El-Gabalawy, rhumatologue de renommée mondiale, est professeur de médecine et d'immunologie et clinicien-chercheur principal à l'Université du Manitoba où il est titulaire de la chaire de recherche en rhumatologie.

Dre Nora Volkow

Directrice, National Institute on Drug Abuse des NIH

La Dre Nora Volkow a été choisie en raison de son rôle à la tête du National Institute on Drug Abuse des États-Unis et de sa vaste expérience de la recherche. Son travail a contribué à démontrer que la dépendance aux médicaments est une maladie du cerveau humain et à relever des modifications dans le système de production de dopamine touchant entre autres les fonctions des régions frontales du cerveau en cause dans la motivation, la stimulation et le plaisir liés à la dépendance.

Dr Walter Koroshetz

Directeur, National Institute of Neurological Disorders and Stroke des NIH

Le Dr Walter Koroshetz a été choisi en raison de son rôle à la tête du National Institute of Neurological Disorders and Stroke des États-Unis et à la présidence du Pain Consortium des NIH. Un objectif principal de la carrière en recherche clinique du Dr Koroshetz était d'établir des mesures chez les patients révélatrices de la biologie sous-jacente de leur maladie. Avec l'équipe de l'Hôpital général du Massachusetts, il a découvert une augmentation du

lactate dans le cerveau des patients atteints de la maladie de Huntington en utilisant la spectroscopie par résonance magnétique. Il a aidé l'équipe à utiliser pour la première fois l'imagerie par résonance magnétique pondérée en diffusion/perfusion et l'angiographie par tomodensitométrie ou l'imagerie de perfusion pour les cas d'AVC aigu.

La version intégrale des biographies figure à l'annexe A.

3. Évaluation et observations

i) Évaluation du processus d'élaboration des recommandations

Le premier volet de l'évaluation menée par les IRSC consistait à passer en revue le processus utilisé par l'Université McMaster pour élaborer les Recommandations canadiennes 2017. Cette évaluation a permis d'étudier l'incidence, le cas échéant, de l'apparence de conflit d'intérêts du Dr Stern sur la rigueur scientifique des Recommandations canadiennes 2017.

La Dre Tamblin et la Dre Michelle Peel, directrice générale intérimaire de la Direction des sciences, de l'application des connaissances et de l'éthique des IRSC, ont tenu une entrevue avec un informateur clé, le Dr Jason Busse de l'Université McMaster, rédacteur principal des Recommandations canadiennes 2017. Cette rencontre visait à examiner le processus d'élaboration général et à déterminer s'il suffisait à assurer que les Recommandations canadiennes 2017 étaient à la fois fondées sur des données probantes et exemptes de partialité.

Processus d'élaboration

Le processus visant à élaborer les Recommandations canadiennes 2017 a commencé par la synthèse des recommandations de la version 2010 des recommandations et de six autres lignes directrices récentes^{vii,viii,ix,x,xi,xii}.

L'équipe a présenté les résultats de cette synthèse lors d'une réunion nationale des intervenants avec des représentants de groupes de défense des droits des patients, des gouvernements, des organismes de réglementation médicale, du milieu de la recherche, de la communauté médicale et des organismes d'application de la loi. Les participants à la réunion ont répertorié 24 domaines pour lesquels des recommandations de pratique clinique seraient utiles.

Structure de gouvernance

L'équipe de recherche a établi quatre groupes d'élaboration des recommandations (figure 1), incluant un groupe votant :

- un comité directeur des recommandations (quatre membres) ayant mené le processus d'élaboration;
- un comité d'experts cliniciens (treize membres) possédant de l'expérience clinique et présentant divers points de vue sur l'utilisation des opioïdes contre la douleur chronique;
- un comité consultatif de patients (seize membres) ayant guidé un énoncé des valeurs et des préférences des patients;
- une équipe d'élaboration des recommandations (composé de quinze membres cliniciens et patients) ayant formulé les recommandations et voté sur chacune d'elles.

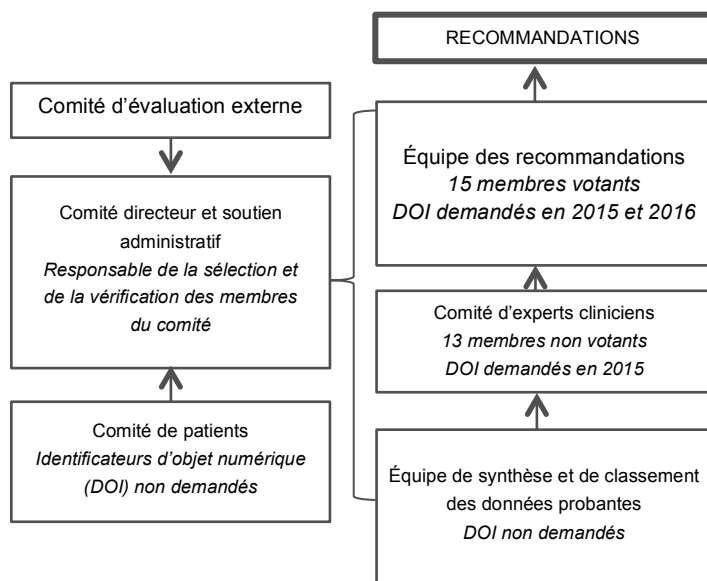


Figure 1. Processus d'élaboration des Recommandations canadiennes 2017 sur l'utilisation des opioïdes pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse

Afin de guider le processus d'élaboration des Recommandations canadiennes 2017, l'équipe de recherche a recruté un spécialiste d'expérience de la méthodologie des recommandations, le Dr Gordon Guyatt, de l'Université McMaster. Le Dr Guyatt, qui est devenu président du comité directeur des recommandations, a participé activement à l'élaboration d'un grand nombre de versions des *American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines on Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, plus récemment comme président de la neuvième édition. La mise au point du processus d'élaboration a également été guidée par les *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*, publiées par l'Institute of Medicine, une division des National Academies of Sciences, Engineering and Medicine des États-Unis.

Formulation des recommandations

Du point de vue du comité directeur des recommandations, pour être utiles, les recommandations en matière de pratique clinique doivent se fonder non seulement sur les données probantes, mais également sur le contexte, notamment sur les valeurs et les préférences des patients. Le comité directeur des recommandations a donc rédigé un énoncé des valeurs et des préférences pour guider toutes les recommandations^{xiii}. Cet énoncé s'appuyait sur un examen systématique de la littérature sur les valeurs et les préférences des patients concernant les opioïdes pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse et sur des entrevues de groupes de discussion avec le comité consultatif de patients.

Le comité directeur a également déterminé que le groupe ne ferait des recommandations en matière de pratique clinique que s'il existait suffisamment de données probantes pour orienter les recommandations. Les données ont été soumises à des examens systématiques, et le système GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) a été appliqué pour formuler des recommandations à partir de ces données. Ce système est utilisé dans le monde pour évaluer la qualité (ou le niveau de certitude) des données probantes et la force des recommandations. En conséquence, la version définitive des Recommandations canadiennes 2017 comprenait trois catégories de recommandations : « recommandations (appuyées par des données probantes issues d'essais

contrôlés randomisés ou d'études d'observation), les énoncés de bonne pratique (appuyés par des données indirectes), et les conseils d'experts (appuyés par des données publiées ou non publiées)^{xiv}. »

Une fois l'examen systématique de la littérature terminé, l'équipe des recommandations et le comité d'experts cliniciens se sont réunis pour discuter des données probantes et pour clarifier les questions pour lesquelles il n'y avait pas, ou il y avait peu, de données probantes de recherche sur lesquelles le groupe pouvait fonder ses recommandations. Lors d'une deuxième réunion de l'équipe des recommandations seulement, les membres ont voté sur dix recommandations étayées par suffisamment de données probantes. Les recommandations devaient être appuyées par 80 % des membres de l'équipe, afin d'éviter la possibilité que quelques membres puissent exercer une influence indue sur le processus. Tout membre dissident devait consigner un énoncé de divergence formel; toutefois, aucune demande de la sorte n'a eu lieu. L'équipe des recommandations s'est entendue sur les dix recommandations.

Ces recommandations ont ensuite été publiées en ligne dans le cadre d'un processus d'examen public d'un mois. Le comité directeur des recommandations a examiné plus de 500 réponses et a, en réaction, revu la formulation de certaines recommandations. Cependant, en aucun cas les commentaires du public n'ont changé l'orientation (en faveur ou non) ou la force (forte ou faible) des recommandations.

Les recommandations finales ont été présentées dans un document de synthèse au JAMC. Les auteurs ont répondu aux commentaires des réviseurs, puis le manuscrit et les recommandations ont été acceptés aux fins de publication.

Conflit d'intérêts

L'Institute of Medicine recommande que, dans le cadre d'un processus d'élaboration des recommandations, moins de 50 % des membres votants puissent avoir un conflit d'intérêts de nature financière^{xv}. Le comité directeur des recommandations a fixé un seuil plus élevé pour la gestion des conflits d'intérêts liés à cette recommandation. L'objectif était de veiller à ce que le groupe d'élaboration des recommandations votant soit entièrement composé de membres n'ayant aucun conflit d'intérêts d'ordre financier ou intellectuel. Cette décision s'est avérée une grande réussite; aucun membre n'a déclaré de conflit d'intérêts intellectuel, et seul un des quinze membres a déclaré un conflit d'intérêts manifeste d'ordre financier.

Les Recommandations canadiennes 2017 exigeaient la participation à la fois de patients et d'experts de la pratique clinique, mais il a été reconnu que ces groupes feraient preuve de partialité. Ainsi, le comité directeur des recommandations s'est efforcé d'assurer un équilibre entre les opinions des membres du comité d'experts cliniciens et du comité consultatif de patients, mais n'a pas autorisé ces groupes à voter sur les recommandations ou à être présents au cours du processus de vote.

En raison d'une omission administrative, un membre de l'équipe des recommandations et donc votant, le Dr Stern, présentait un conflit d'intérêts financier important; il avait reçu des honoraires pour des conférences de formation médicale pour l'industrie. Bien que ce conflit ait été déclaré avant le vote, il n'a pas été porté à l'attention du comité directeur par l'entremise du processus de gestion des conflits d'intérêts. Après l'élaboration des Recommandations canadiennes 2017, le comité directeur a reconnu le conflit d'intérêts lors de l'examen des formulaires de gestion des conflits d'intérêts recueillis aux fins de soumission au JAMC. Selon le Dr Busse, si le conflit avait été établi plus tôt, le Dr Stern aurait été proposé pour le comité d'experts cliniciens non votant et exclu du groupe ayant droit de vote.

Une fois le conflit d'intérêts signalé, le comité directeur des recommandations a rencontré le coordonnateur du projet qui a recueilli et géré les formulaires de conflit d'intérêts et examiné la participation du Dr Stern au processus d'élaboration. Le comité directeur des recommandations a conclu qu'il n'y avait aucune preuve de parti pris au cours de la participation du Dr Stern. Il convient de noter que les Recommandations canadiennes 2017 portent sur les points suivants : éviter de prescrire des opioïdes et prescrire des opioïdes en abaissant le seuil. De plus, 7 recommandations sur 10 portent sur la réduction des méfaits. Ces recommandations ne sont généralement pas perçues comme favorables à l'industrie.

Observations des IRSC

En examinant le processus utilisé par l'Université McMaster pour élaborer les Recommandations canadiennes 2017, les IRSC ont constaté une faille dans la façon de gérer les conflits d'intérêts. Le processus de gestion des conflits d'intérêts a été fragilisé en dépendant d'une seule personne (c'est-à-dire le coordonnateur du projet) pour cerner les conflits potentiels. Compte tenu du processus utilisé pour formuler les Recommandations canadiennes 2017 et de l'ensemble des données probantes examinées par les comités, il n'y a pas de preuve qu'un conflit d'intérêts a eu ou aurait pu avoir une influence réelle sur les recommandations finales. Les IRSC ont déterminé que le processus d'élaboration des Recommandations canadiennes 2017 a été rigoureux et ont conclu que le conflit d'intérêts du Dr Stern n'a, au bout du compte, pas eu d'incidence sur les Recommandations canadiennes 2017.

ii) Examen interne du processus de prépublication du JAMC

Le second volet de l'évaluation des IRSC portait sur le processus du JAMC (figure 2) ayant mené à la publication des Recommandations canadiennes 2017 en mai 2017.

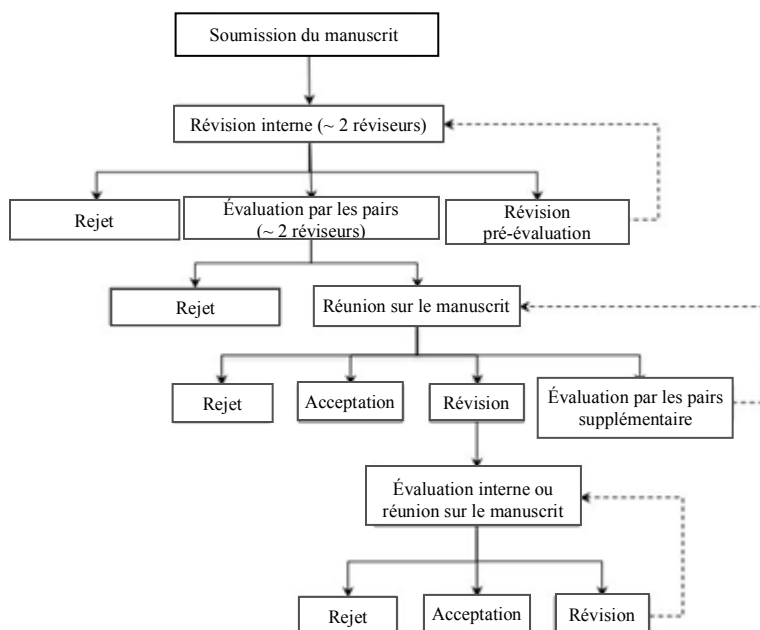


Figure 2. Processus éditorial du JAMC (récupéré de : http://www.JAMC.ca/site/authors/ed_process.xhtml)

Dans le cadre de cet examen, un haut fonctionnaire des IRSC a interviewé la Dre Diane Kelsall, rédactrice en chef intérimaire au JAMC, sur l'examen des conflits d'intérêts de la revue. Avant d'accepter la publication des Recommandations canadiennes 2017, le JAMC a demandé aux auteurs de remplir le formulaire de divulgation des conflits d'intérêts potentiels du Comité international des rédacteurs de revues médicales (ICMJE) afin de divulguer tout conflit d'intérêts perçu ou réel.

Le JAMC a examiné les formulaires dûment remplis de l'ICMJE et a reconnu l'existence de conflits d'intérêts perçus ou réels. Néanmoins, le JAMC a jugé qu'il s'agissait de recommandations importantes qui devaient être publiées et a publié les Recommandations canadiennes 2017 en incluant la divulgation de conflits d'intérêts dans la publication.

Observations des IRSC

Bien que les processus de gestion des conflits d'intérêts utilisés par le JAMC et l'Université McMaster soient semblables, le JAMC a utilisé une période plus longue pour observer les conflits potentiels autodéclarés. Toutefois, étant donné que le Dr Stern a déclaré le conflit potentiel à la fois sur les formulaires du JAMC et sur ceux de l'Université McMaster, les IRSC ne pensent pas que la décision d'utiliser un formulaire plutôt qu'un autre ait eu une incidence sur la rigueur scientifique des Recommandations canadiennes 2017.

À la suite de l'examen, les IRSC font confiance au processus utilisé par le JAMC ayant mené à la publication des Recommandations canadiennes 2017. Le processus a permis de relever les conflits d'intérêts potentiels, de considérer leur influence dans la décision de publier les recommandations et de les divulguer dans la publication. Ce processus satisfait aux normes internationales pour évaluer le mérite scientifique d'une publication dans une revue à comité de lecture.

iii) Évaluation externe du mérite scientifique des Recommandations canadiennes 2017

Le troisième volet de l'évaluation des IRSC consistait en une analyse comparative indépendante des Recommandations canadiennes 2017 et d'une ligne directrice sur le même sujet, reconnue dans le monde. Les IRSC ont invité la Dre Nora Volkow, directrice du National Institute on Drug Abuse des NIH (États-Unis), à fournir son opinion d'experte sur la façon dont les Recommandations canadiennes 2017 se comparent à celles formulées par les Centers for Disease Control (CDC) des États-Unis. La *CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain*^{xvi} a été élaborée en 2016 pour fournir des recommandations sur la prescription d'opioïdes contre la douleur dans des établissements de soins de première ligne. Les recommandations des CDC ont été approuvées par la U.S. Food and Drug Administration et plusieurs collèges de médecins et chirurgiens du Canada (p. ex. de l'Alberta^{xvii}, de la Colombie-Britannique^{xviii}, de la Nouvelle-Écosse^{xix}). À l'instar des Recommandations canadiennes 2017, la ligne directrice des CDC recommande d'utiliser les opioïdes pour traiter la douleur non cancéreuse chez les adultes (18 ans ou plus) qui persiste pendant trois mois ou plus.

Sous la direction de la Dre Volkow, des experts du National Institute on Drug Abuse (NIDA) et du National Institute on Neurological Disorders and Stroke (NINDS) ont examiné les Recommandations canadiennes 2017, les ont comparées aux recommandations des CDC et ont fourni une rétroaction à des fins d'examen (incluses dans l'annexe B). Les experts ont constaté que la méthodologie et l'étendue des données examinées pour élaborer les deux recommandations étaient similaires. Dans chaque cas, les équipes responsables de l'élaboration ont procédé à

des examens systématiques et utilisé une classification normalisée de la force des recommandations. Les experts ont également noté que certaines différences existent, mais les similitudes indiquent un processus d'élaboration rigoureux. Les Recommandations canadiennes 2017 sont conformes aux données probantes disponibles et peuvent servir de ressource en pratique clinique.

Les experts ont repéré des similitudes dans le processus d'élaboration, mais aussi dans les recommandations des deux lignes directrices, notamment : les opioïdes ne doivent pas être le traitement de premier recours; l'utilisation de la dose d'opioïdes efficace la plus faible au départ, suivie d'une augmentation graduelle; une dose limite quotidienne de morphine de 90 mg (ou équivalente) et accorder une attention particulière à l'utilisation de plus fortes doses; la coprescription de naloxone chez les patients à risque et la réduction de la dose d'opioïdes jusqu'à la cessation de la prise s'ils ne sont pas efficaces.

Les experts n'ont relevé que deux différences bien précises. D'abord, les Recommandations canadiennes 2017 suggèrent l'utilisation d'opioïdes à libération contrôlée pour la douleur continue, alors que les CDC recommandent d'éviter leur utilisation en général et s'y opposent pour instaurer un traitement aux opioïdes. Ensuite, les Recommandations canadiennes 2017 déconseillent vivement les opioïdes chez les patients ayant un trouble lié à l'utilisation de substances et suggèrent d'utiliser un traitement sans opioïdes plutôt que de procéder à l'essai d'opioïdes. Les recommandations des CDC, toutefois, ne s'opposent pas à l'utilisation d'opioïdes chez les patients atteints d'un trouble lié à l'utilisation de substances ou ayant des antécédents à cet égard. Elles exposent plutôt l'évaluation des risques dans les cas de troubles liés à l'utilisation de substances et recommandent de prescrire un traitement assisté par des médicaments aux patients qui présentent ce trouble (p. ex. coprescription de naloxone).

Le National Institute on Drug Abuse (NIDA) et le National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) sont d'avis que les Recommandations canadiennes 2017 sont fondées sur un processus d'élaboration rigoureux comparable à celui utilisé par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Malgré certaines différences constatées et les commentaires fournis aux fins d'examen, les Recommandations canadiennes 2017 sont conformes aux données probantes disponibles pour la pratique clinique.

Observations des IRSC

En examinant l'analyse comparative soumise par la Dre Volkow, les IRSC ont remarqué des similitudes dans les processus d'élaboration des deux séries de recommandations. Ils ont également fait un parallèle entre les grandes lignes des deux séries de recommandations, en particulier en ce qui a trait à une préférence pour le traitement non pharmacologique et le traitement pharmacologique sans opioïdes, les doses limites quotidiennes, la réduction de la dose et la coprescription de naloxone.

Malgré les différences susmentionnées, les IRSC n'estiment pas que celles-ci réduisent la valeur des Recommandations canadiennes 2017 dans leur ensemble. Par exemple, le commentaire sur les opioïdes à libération contrôlée dans les Recommandations canadiennes 2017 n'est pas une recommandation GRADE, mais l'un des nombreux énoncés d'orientation qui fournissent une ligne directrice dans les domaines pour lesquels peu de données probantes ont été publiées. Les auteurs des Recommandations canadiennes 2017 notent ouvertement que « l'effet bénéfique et l'innocuité des opioïdes à libération contrôlée ou prolongée par rapport aux préparations à libération immédiate ne sont pas clairement établis. »

En plus de l'analyse comparative, la Dre Volkow a fourni des suggestions supplémentaires pour éclairer les versions à venir des Recommandations canadiennes 2017 (voir l'annexe B). Les IRSC ont pris la liberté de fournir celles-ci aux représentants de Santé Canada dans un document distinct.

4. Conclusion

Après avoir mené les trois volets de leur évaluation, les IRSC considèrent que le processus utilisé pour élaborer les *Recommandations canadiennes 2017 sur l'utilisation des opioïdes pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse* était rigoureux sur le plan scientifique malgré l'omission de relever rapidement le conflit d'intérêts lié à un seul des quinze membres votants du groupe.

Avant leur publication, les Recommandations canadiennes 2017 ont été soumises à plusieurs mesures régulatrices afin de réduire au minimum l'influence indue sur les recommandations finales. Au nombre de ces mesures figuraient le processus en plusieurs étapes de rédaction des recommandations, le vote par consensus et le processus rigoureux de la demande de publication dans la revue. Parallèlement à la comparaison avec les recommandations des CDC, il semble clair que le conflit d'intérêts apparent d'un membre du groupe ayant participé au vote sur les recommandations n'a pas eu d'effet sur les recommandations finales. Les IRSC concluent que les Recommandations canadiennes 2017 fournissent aux cliniciens des conseils impartiaux et fondés sur des données probantes sur les pratiques de prescription d'opioïdes, qui sont conformes aux comparaisons à l'échelle internationale.

Annexe A – Biographies

Robyn Tamblyn

Directrice scientifique, Institut des services et des politiques de la santé des IRSC

Professeure, Département de médecine et Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail, Faculté de médecine de l'Université McGill

La Dre Robyn Tamblyn est professeure au Département de médecine ainsi qu'au Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail à l'Université McGill. Titulaire d'une chaire James-McGill, elle est chercheuse médicale à l'Institut de recherche du Centre universitaire de santé McGill et directrice scientifique du Groupe de recherche clinique en informatique de la santé à l'Université McGill. La recherche innovatrice de la Dre Tamblyn sur les résultats au chapitre de l'éducation a permis de tirer au clair d'importantes relations entre la formation professionnelle en santé, les permis d'exercice et la pratique, et a ainsi orienté les politiques de délivrance de titres de compétences.

Ses travaux sur l'utilisation des médicaments d'ordonnance, ses déterminants et les interventions en informatique pour favoriser l'innocuité des médicaments (MOXXI) ont été reconnus à l'échelle internationale. La chercheuse dirige une équipe subventionnée par les IRSC qui étudie l'utilisation des technologies de cybersanté pour soutenir l'intégration des soins aux malades chroniques. Elle codirige aussi un laboratoire informatique financé par la Fondation canadienne pour l'innovation visant à créer des technologies avancées qui assurent la surveillance d'événements indésirables dans la population et à mettre au point des outils qui favorisent la sécurité et l'efficacité des soins de santé. Les résultats de ses travaux ont notamment été publiés dans le *Journal of the American Medical Association*, les *Annals of Internal Medicine*, le *British Medical Journal*, *Medical Care* et *Health Services Research*. La Dre Tamblyn a reçu le prix de l'application des connaissances de la FCRSS pour sa recherche sur l'amélioration de l'utilisation des médicaments ainsi que le prix Bombardier de l'ACFAS visant à reconnaître l'innovation pour la mise au point d'un système informatisé de gestion des médicaments. Depuis janvier 2011, elle est la directrice scientifique de l'Institut des services et des politiques de la santé des Instituts de recherche en santé du Canada.

Hani El-Gabalawy

Directeur scientifique, Institut de l'appareil locomoteur et de l'arthrite des IRSC

Professeur de médecine et d'immunologie, Université du Manitoba

Rhumatologue de renommée mondiale, le Dr El-Gabalawy est professeur de médecine et d'immunologie, et clinicien-chercheur principal à l'Université du Manitoba. Il est titulaire de la chaire de recherche en rhumatologie au même établissement. Il détient un diplôme de médecine de l'Université de Calgary et a fait ses études postdoctorales en médecine interne et en rhumatologie à l'Université McGill.

Ses recherches portent principalement sur les mécanismes d'initiation et de maintien de l'inflammation articulaire dans la polyarthrite rhumatoïde. Entre 1997 et 2000, à titre de scientifique invité aux National Institutes of Health (NIH) à Bethesda (Maryland), il a étudié, avec ses collègues, une vaste cohorte de patients atteints d'arthrite d'évolution récente afin de déterminer les caractéristiques pathologiques des articulations enflammées et de mieux comprendre le pronostic. Un certain nombre d'observations déterminantes découlent de ces études ayant aidé les

cliniciens et les chercheurs à concentrer leurs stratégies de recherche et de traitement sur les stades précoces de l'inflammation articulaire, soit avant l'apparition de lésions permanentes et progressives. Le Dr El-Gabalawy a publié des études marquantes sur la biologie de la synoviale et la pathogenèse de l'arthrite d'évolution récente. Il a récemment établi une cohorte unique de membres des Premières Nations pour étudier les interactions gènes-environnement au stade préclinique de l'arthrite.

Le Dr El-Gabalawy a occupé divers postes administratifs à l'Université du Manitoba, y compris trois mandats à la tête de la section de rhumatologie et comme directeur du Centre de l'arthrite ainsi que directeur clinique du laboratoire de recherche en rhumatologie, directeur du programme de résidence et président du comité des subventions et des allocations de la Fondation du Centre des sciences de la santé à Winnipeg. Il a siégé à titre de membre et de président de comités d'évaluation par les pairs des IRSC, et a occupé d'importants postes de direction à la Société de l'arthrite, au Réseau canadien de l'arthrite (réseau de centres d'excellence) et au Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada. Par ailleurs, il a déjà siégé au conseil consultatif de l'IALA des IRSC.

Au cours de sa carrière, le Dr El-Gabalawy a publié plus de 100 articles dans des revues à comité de lecture, ainsi que de nombreux chapitres de livres et éditoriaux. Il a reçu des prix et des distinctions universitaires, dont une bourse Bench to Bedside des NIH. Il est membre de l'Académie canadienne des sciences de la santé et lauréat d'une médaille du jubilé de diamant de la reine Elizabeth II pour sa contribution au milieu de la recherche sur l'arthrite.

Nora Volkow

Directrice, National Institute on Drug Abuse des NIH

La Dre Nora D. Volkow est la directrice du National Institute on Drug Abuse (NIDA) des National Institutes of Health depuis mai 2003. Le NIDA soutient une grande part des recherches mondiales sur les questions de santé liées à l'abus de médicaments et à la dépendance.

Les travaux de la Dre Volkow ont contribué à démontrer que la dépendance aux médicaments est une maladie du cerveau humain. En tant que psychiatre et scientifique, la Dre Volkow a été une pionnière de l'utilisation de l'imagerie cérébrale pour étudier les effets toxiques et les propriétés addictives des médicaments susceptibles de faire l'objet d'un abus. Ses études ont permis de démontrer des modifications dans le système de production de dopamine touchant entre autres les fonctions des régions frontales du cerveau en cause dans la motivation, la stimulation et le plaisir liés à la dépendance. Elle a aussi largement contribué à la recherche sur la neurobiologie de l'obésité, du TDAH et du vieillissement.

La Dre Volkow est née au Mexique, a fréquenté la Modern American School et a obtenu son diplôme de médecine de l'Université nationale autonome du Mexique, à Mexico, où elle a reçu le prix *Robins* de la meilleure étudiante en médecine de sa génération. Elle a effectué sa résidence en psychiatrie à l'Université de New York, où elle a obtenu la bourse Laughlin, décernée à 10 résidents exceptionnels en psychiatrie, aux États-Unis.

La Dre Volkow a passé la plus grande partie de sa carrière professionnelle au Laboratoire national de Brookhaven du Département de l'Énergie, situé à Upton, dans l'État de New York, où elle a occupé plusieurs postes de direction, notamment les suivants : directrice de la médecine nucléaire, présidente du département de médecine et directrice associée des sciences de la vie. De plus, la Dre Volkow a été professeure au Département de psychiatrie et doyenne associée à l'École de médecine de l'Université d'État de New York (SUNY) à Stony Brook.

La Dre Volkow a publié plus de 600 articles dans des revues à comité de lecture et plus de 95 chapitres de livres et manuscrits non évalués par les pairs. Elle a également révisé trois manuels sur la neuro-imagerie pour les troubles de santé mentale et de dépendance.

Au cours de sa carrière, la Dre Volkow a reçu de nombreux prix. En 2013, elle a été finaliste du prix Samuel J. Heyman Service to America Medal (Sammies) et elle a été intronisée au Children and Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (CHADD) Hall of Fame. Elle a été élue membre de l'Institute of Medicine de la National Academy of Sciences et a reçu le Prix international de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale de la France pour son travail de pionnière en imagerie cérébrale et en sciences de la dépendance. Elle figure à plusieurs palmarès (Top 100 People Who Shape Our World du magazine *Time*, 20 People to Watch du magazine *Newsweek* et 100 Most Powerful Women du *Washingtonian Magazine*); elle a en outre été nommée innovatrice de l'année (Innovator of the Year) par le *U.S. News & World Report*. La Dre Volkow a fait l'objet d'un profil à l'émission *60 minutes* de CBS en 2012 et a été conférencière vedette au TEDMED 2014.

Walter Koroshetz

Directeur, National Institute of Neurological Disorders and Stroke des NIH

Le Dr Walter J. Koroshetz a été nommé directeur du National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) le 11 juin 2015. Il s'était d'abord joint au NINDS en 2007 à titre de directeur adjoint et a été directeur intérimaire d'octobre 2014 à juin 2015. Auparavant, il a été directeur adjoint du NINDS sous la direction de la Dre Story Landis. Ensemble, ils ont dirigé la planification et la budgétisation des programmes et supervisé les fonctions scientifiques et administratives de l'Institut. Il a occupé des postes de direction dans un certain nombre de programmes des NIH et du NINDS, dont le BRAIN Initiative des NIH et la démarche de collaboration du Traumatic Brain Injury Center entre le programme intramural des NIH et la Uniformed Health Services University. Il a également participé au travail s'échelonnant sur plusieurs années pour créer et établir l'Office of Emergency Care Research des NIH afin de coordonner la recherche portant sur les soins d'urgence et la formation en recherche des NIH.

Avant de se joindre au NINDS, le Dr Koroshetz a été vice-président du service de neurologie et directeur des services de soins des AVC et des soins intensifs neurologiques à l'Hôpital général du Massachusetts (MGH). Il a été professeur de neurologie à l'École de médecine de l'Université Harvard (HMS) et a dirigé la formation des résidents en neurologie au MGH entre 1990 et 2007. Au cours de cette même période, il a codirigé le cours de neurobiologie des pathologies à la HMS avec les Drs Edward Kravitz et Robert H. Brown.

Originaire de Brooklyn, New York, le Dr Koroshetz est diplômé de l'Université de Georgetown et a reçu son diplôme en médecine de l'Université de Chicago. Il a suivi une formation en médecine interne à l'Université de Chicago et au MGH. Le Dr Koroshetz a reçu une formation en neurologie au MGH, après quoi il a fait des études postdoctorales en neurophysiologie cellulaire au MGH avec le Dr David Corey, puis au Département de neurobiologie de l'Université Harvard avec le Dr Edward Furshpan, étudiant les mécanismes d'excitotoxicité et de neuroprotection. Il a intégré le personnel de neurologie, d'abord dans le service de la maladie de Huntington (MH), puis dans le service des soins des AVC et des soins intensifs neurologiques. Un objectif principal de la carrière en recherche clinique du Dr Koroshetz était d'établir des mesures chez les patients révélatrices de la biologie sous-jacente de leur maladie. Avec l'équipe du MGH, il a découvert une augmentation du lactate dans le cerveau des patients atteints de la maladie de Huntington en utilisant la spectroscopie par résonance magnétique. Il a aidé

l'équipe à utiliser pour la première fois l'imagerie par résonance magnétique pondérée en diffusion/perfusion et l'angiographie par tomographie par densitométrie ou l'imagerie de perfusion pour les cas d'AVC aigu.

Jouant un rôle actif auprès de l'American Academy of Neurology (AAN), le Dr Koroshetz a présidé le comité d'information publique de l'organisation professionnelle, mené les efforts de l'AAN en vue d'établir un traitement des AVC aigus aux États-Unis, fondé le Stroke Systems Working Group, et siégé au conseil d'administration de l'AAN.

Les quatre experts ont déclaré ne pas avoir d'intérêts concurrents en ce qui concerne leur participation à l'évaluation.

Annexe B – Examen des Recommandations canadiennes sur l'utilisation des opioïdes pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse par les National Institutes of Health des États-Unis (10 août 2017)

Résumé

Des experts du National Institute on Drug Abuse (NIDA) et du National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) ont examiné la version préliminaire des *Recommandations canadiennes [2017] sur l'utilisation des opioïdes pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse*, ont effectué une comparaison avec les recommandations formulées par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) et ont fourni des recommandations aux fins d'étude. Dans l'ensemble, le projet de recommandations se fonde sur un processus d'élaboration rigoureux faisant appel à un examen systématique et à une catégorisation normalisée de recommandations semblables à celles utilisées par les CDC. Malgré certaines différences constatées et les commentaires fournis aux fins d'examen, les Recommandations canadiennes [2017] sont conformes aux données probantes disponibles pour la pratique clinique.

Comparaison avec les recommandations des CDC

Les deux séries de recommandations sont axées sur la douleur chronique non cancéreuse et sur la douleur autre que celle en fin de vie chez les adultes. Dans les deux cas, on recommande des approches sans opioïdes, non pharmacologiques avant d'entamer un traitement aux opioïdes pour la douleur chronique chez les patients n'ayant jamais eu recours aux opioïdes, et des approches en combinaison chez les patients à qui on prescrit des opioïdes. La méthodologie et l'étendue de l'examen des données probantes étaient similaires et comportaient des examens systématiques et une catégorisation normalisée de la « force » des recommandations.

- Les Recommandations canadiennes 2017 fournissent des informations détaillées fondées sur des données probantes pour les points de décision cliniques/liés au patient visant des douleurs prévalentes ou des scénarios cliniques, tels que des antécédents de toxicomanie, propres à chaque recommandation.
- Les Recommandations canadiennes 2017 fournissent des détails et des données comparatives sur l'efficacité potentielle et les effets secondaires des opioïdes avec d'autres traitements existants pour les douleurs prévalentes, et des données comparatives de différentes approches basées sur les opioïdes dans chaque recommandation.

- Les Recommandations canadiennes 2017 comprennent des conseils s’inspirant de données probantes sur les problèmes de santé connexes (opioïdes à libération immédiate et opioïdes à libération contrôlée, mises en garde concernant la coprescription, opioïdes et apnée du sommeil, hypogonadisme secondaire, atténuation des risques, fentanyl, coprescription de naloxone).
- Les recommandations des CDC incluent des données sous forme de tableaux qui peuvent être appliquées de manière générale pour clarifier toutes les recommandations :
 - Tableau de données comparatives pour des modalités de traitement spécifiques et les douleurs étudiées
 - Tableau de données sur les risques et les effets indésirables des opioïdes
- Les recommandations des CDC fournissent des conseils détaillés permettant aux fournisseurs d’échanger avec les patients sur l’établissement de plans de traitement, les objectifs, les attentes et les risques.
- Les CDC fournissent des conseils aux prescripteurs pour établir les risques de méfaits des opioïdes (tests d’urine, utilisation des Prescription Drug Monitoring Programs [PDMP], coprescription, mésusage, etc.).
- Les CDC fournissent des conseils détaillés sur la fréquence de suivi pour évaluer l’équilibre entre les avantages et les risques et guider le plan de traitement.

Différences

- Les Recommandations canadiennes 2017 suggèrent l’utilisation d’opioïdes à libération contrôlée pour la douleur continue; les CDC recommandent d’éviter des formules à libération contrôlée en général et s’opposent à leur utilisation pour amorcer un traitement aux opioïdes.
- Les Recommandations canadiennes 2017 déconseillent vivement les opioïdes chez les patients ayant un trouble lié à l’utilisation de substances et adoptent la recommandation faible d’un traitement sans opioïdes plutôt qu’avec opioïdes pour les patients ayant des antécédents de ce trouble; les CDC ne s’opposent PAS à l’utilisation d’opioïdes chez les patients ayant un trouble actuel ou passé lié à l’utilisation de substances, présentent les grandes lignes d’une évaluation des risques liés à ce trouble et recommandent de fournir un traitement médicamenteux aux patients atteints de ce trouble.

Similitudes

- Plafonds sur les doses équivalentes de morphine (début à 50 mg, plafond à 90 mg — en portant une attention particulière aux doses supérieures à 90 mg)
- Utilisation de la dose efficace la plus faible pour amorcer le traitement aux opioïdes, augmentation graduelle, diminution lorsque cela est approprié
- Coprescription de naloxone chez les patients à risque

Commentaires à prendre en considération

- Les CDC recommandent que le traitement opioïde soit administré conjointement à un traitement non opioïde lorsqu’il est utilisé. Envisager d’ajouter cette recommandation pour une approche multidisciplinaire au traitement de la douleur.
- Les CDC et les recommandations canadiennes proposent que les opioïdes ne soient pas utilisés comme traitement de premier recours; les recommandations canadiennes mentionnent que le traitement aux opioïdes devrait être prescrit si les traitements sans opioïdes échouent (les CDC n’encouragent pas directement cette méthode). Envisager d’ajouter des conseils plus détaillés sur les types de douleur problématique persistante pour lesquels les opioïdes sont susceptibles d’être efficaces.

- Les CDC et les recommandations canadiennes proposent de réduire progressivement la dose d'opioïdes et de cesser le traitement s'il n'est pas efficace; les CDC s'appuient sur la proportion d'avantages par rapport aux effets néfastes pour formuler cette recommandation, alors que les recommandations canadiennes s'appuient sur le soulagement de la douleur ou l'amélioration de la capacité fonctionnelle. Envisager d'inclure une discussion sur les considérations relatives aux risques et aux avantages.
- Envisager de prévoir une plus longue discussion sur l'utilisation des opioïdes à libération immédiate par rapport aux opioïdes à libération prolongée au début du traitement.
- Envisager de fournir des conseils supplémentaires sur l'élaboration des objectifs du traitement et des stratégies de communication pour discuter des risques et des avantages ainsi que des attentes des patients au sujet du traitement.
- Envisager d'inclure des directives plus détaillées pour les prescripteurs afin de déterminer les risques de méfaits des opioïdes (tests d'urine, utilisation des PDMP, coprescription, mésusage, etc.), ainsi que des directives sur la fréquence du suivi pour évaluer l'équilibre entre les risques et les avantages et ainsi guider le plan de traitement.
- En ce qui concerne la recommandation 9 : envisager de discuter plus explicitement de l'incidence du retrait lors de la diminution de la dose et de son effet sur les perceptions des patients des résultats du traitement. Envisager également de discuter du dépistage de l'utilisation illicite d'opioïdes lors de la diminution de la dose chez les patients.
- En ce qui concerne la recommandation n° 10 : lors de la discussion sur la douleur, le document indique que vous étiez incertain des effets des programmes multidisciplinaires sur la douleur. Il devrait être précisé que cette remarque concerne les cas où les patients réduisent des doses élevées d'opioïdes.
- Les énoncés de bonne pratique à la page 86 (suivi) recommandent le suivi de la réponse au traitement. Envisager en outre de recommander la surveillance en cas de mésusage et de dépendance aux opioïdes.

Format et organisation

- Page 21 : Cette phrase n'est pas claire : « La carbamazépine pourrait être plus efficace que les opioïdes (tramadol) tout comme un autre anticonvulsivant (gabapentine), et l'antidépresseur amitriptyline pourrait avoir des coûts moyens inférieurs et une efficacité supérieure à ceux du tramadol. » [36]
- Dans la case sur les valeurs et les préférences, il est indiqué : « Accordant peu d'importance à la prévention des effets indésirables graves, mais rares comme la dépendance, la surdose ou la mort, les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse sont souvent prêts à courir ce risque pour un soulagement léger, mais important de leur douleur. »
 - Cette phrase semble être une trop grande généralisation. De nombreux patients s'inquiètent beaucoup de ces problèmes. Il faudrait peut-être préciser « certains patients ».
- La page 80 indique que « les risques potentiels des opioïdes augmentent généralement avec la dose, et certains pourraient ne pas être associés aux médicaments (particulièrement la dépression, le déséquilibre hormonal, le trouble du sommeil et l'hyperalgie induite par les opioïdes). »
 - L'hyperalgésie induite par les opioïdes serait par définition attribuée au médicament.
- Comme indiqué dans le document, l'organisation et la lisibilité des recommandations peuvent grandement influencer sur leur adoption. Il pourrait être utile de réorganiser le contenu en se concentrant sur une présentation concise des principales recommandations. Par exemple, pour chacun des scénarios, inclure les recommandations sur ce qu'il faut faire, ne faut pas faire, surveiller, etc.

Références

- ⁱ Santé Canada. *Rapport national : décès apparemment liés à la consommation d'opioïdes (2016)*. Canada, 2017. Récupéré de <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/toxicomanie/abus-medicaments-ordonnance/opioides/rapport-national-deces-apparemment-lies-consommation-opioides.html> le 18 juillet 2017.
- ⁱⁱ Howlett, K. « Prescriptions for painkillers still rising in Canada despite opioid crisis », *The Globe and Mail*. Canada, 29 mars 2017.
- ⁱⁱⁱ Qualité des services de santé Ontario. *9 millions d'ordonnances : ce que l'on sait de l'utilisation des opioïdes prescrits par ordonnance en Ontario*. Canada, 2017.
- ^{iv} National Opioid Use Guideline Group. « Lignes directrices canadiennes sur l'utilisation sécuritaire et efficace des opioïdes pour la douleur chronique non cancéreuse », Canada, 2010. Récupéré de http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/opioid_2010/ le 20 juillet 2017.
- ^v Howlett, K. « Doctor's pharma links raise fears of bias on opioid panel ». *The Globe and Mail*. Canada, 14 mai 2017.
- ^{vi} Stern, Sol. Formulaire de déclaration d'intérêt de l'équipe des recommandations sur les opioïdes. Canada, p. 2, 2017. Récupéré de <http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/guidelines.html> le 17 juillet 2017.
- ^{vii} Hegmann, K. T., Weiss, M. S., et coll. « ACOEM practical guidelines: opioids for treatment of acute, subacute, chronic, and postoperative pain ». *Journal of occupational and environmental medicine*, vol. 56, n° 12, p. 143-59, 2015.
- ^{viii} Manchikanti, L., et coll. « American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part 2—guidance ». *Pain Physician*, vol. 15, n° 3S, p. S67-116, 2012.
- ^{ix} State Agency Medical Directors Group (AMDG). *Interagency Guideline on Opioid Dosing for Chronic Non-cancer Pain*. <http://www.agencymeddirectors.wa.gov/Files/OpioidGdline.pdf>, 2010.
- ^x New York City Department of Health and Mental Hygiene. « Preventing misuse of prescription opioid drugs ». *City Health Information*, vol. 30, n° 4, p. 23-30, 2011.
- ^{xi} Rolfs, R. T., Johnson, E., Williams, N. J., Sundwall, D. N. « Utah clinical guidelines on prescribing opioids for treatment of pain ». *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy*, vol. 24, n° 3, p. 219-35, 2010.
- ^{xii} States Department of Defense and Veterans Affairs « VA/DoD clinical practice guideline for management of opioid therapy for chronic pain ». Washington, DC: Veterans Administration [Internet] http://www.va.gov/painmanagement/docs/cpg_opioidtherapy_fulltext.pdf, 2010.
- ^{xiii} Goshua, A., Craigie, S., Guyatt, G.H., Agarwal, A., Li, R., Bhullar, J. S., Scott, N., Chahal, J., Pavalagantharajah, S., Chang, Y., Couban, R., Busse, J. W. « Patient Values and Preferences Regarding Opioids for Chronic Non-Cancer Pain: A Systematic Review ». Accepté aux fins de publication dans *Pain Medicine*.
- ^{xiv} Busse, J., et coll. *Guideline for Opioid Therapy and Chronic Non-cancer Pain*. *JAMC*, 8 mai 2017; 189:E659-66. Doi : 10.1503/cmaj.170363.
- ^{xv} Institute of Medicine Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*, États-Unis, p. 83, 2011. Récupéré de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0079468/> 21 juillet 2017.
- ^{xvi} Dowell, D., Haegerich, T., Chou, R. *CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain*. États-Unis, 2016. Récupéré de <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/rr6501e1.htm> le 20 juillet 2017.

^{xvii} College of Physicians and Surgeons of Alberta. *Will the new CDC guidelines for opioid prescribing be helpful in changing your prescribing practice?* Canada, 2016. Récupéré de <http://www.cpsa.ca/are-cdcs-new-guidelines-for-opioid-prescribing-helpful-to-change-your-prescribing-practice/> le 8 août 2017.

^{xviii} Oetter, Heidi M. « Registrar's message – new CDC opioid guidelines a game-changer ». *College Connect*. Volume 4, n° 2. Canada, mars/avril 2016. Récupéré de <https://www.cpsbc.ca/for-physicians/college-connector/2016-V04-02/01> 8 août 2017.

^{xix} College of Physician and Surgeons of Nova Scotia. *College Endorses the US Centers for Disease Control and Prevention's Guidelines for Prescribing Opioids for Chronic Pain*. Canada, 21 mai 2017. Récupéré de <https://www.cpsns.ns.ca/News/Press-Releases/Details/ArticleId/266/College-Endorses-CDC-Guidelines-for-Prescribing-Opioids-for-Chronic-Pain> le 8 août 2017.