



Matériel d'injection : réduire les risques chez les injecteurs de médicaments opioïdes

Matériel d'injection : réduire les risques chez les injecteurs de médicaments opioïdes

AVIS SCIENTIFIQUE

Direction des risques biologiques et de la santé au travail
Direction de la santé environnementale et de la toxicologie

Août 2015

AUTEUR

Groupe de travail sur la révision du matériel d'injection destiné aux personnes UDI

RÉDACTEURS

Lina Noël, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Pierre-André Dubé, Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec

Pierre-Yves Tremblay, Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec

SOUS LA COORDINATION DE

Lina Noël, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Pierre-André Dubé, Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec

AVEC LA COLLABORATION DES MEMBRES DU COMITÉ-CONSEIL

Roxane Beauchemin, CACTUS-Montréal

Anne Bruneau, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Julie Bruneau, Département de médecine familiale, Université de Montréal

Mario Gagnon, Point de Repères

Jean-François Guévin, représentant désigné, Ordre des pharmaciens du Québec

Marie-Ève Goyer, Centre de recherche et d'aide pour les narcomanes (CRAN)

Alexandre Larocque, consultant en toxicologie clinique, Centre antipoison du Québec

Hélène Poliquin, représentante désignée, Ordre des infirmières et infirmiers du Québec

Claude Rouillard, Département de psychiatrie et neurosciences, Faculté de médecine, Université Laval

Nathanaëlle Thériault, Direction régionale de santé publique, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale

ÉVALUATRICE INTERNATIONALE

Marie Debrus, présidente de l'Association française de réduction des risques, coordonnatrice du programme d'accompagnement et d'éducation aux risques liés à l'injection de Médecins du Monde, France

MISE EN PAGE

Isabelle Petillot, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

REMERCIEMENTS

Les auteurs et les collaborateurs souhaitent remercier Michel Couillard, notre collègue du Laboratoire de santé publique du Québec qui nous a quittés trop tôt. Nous lui dédions cet ouvrage auquel il a collaboré dans les premières rencontres du groupe de travail. Merci Michel de ton engagement inconditionnel.

Nous remercions également le ministère de la Santé et des Services sociaux pour le soutien financier accordé pour la réalisation de cet avis.

Note : L'Institut national de santé publique du Québec a demandé aux membres du groupe de travail, aux membres du comité-conseil et à l'évaluatrice internationale de déclarer toute situation pouvant entraîner un conflit d'intérêts relatif au sujet étudié. Se référer à l'annexe 1 pour la synthèse des déclarations d'intérêts.

COMMENT CITER CET AVIS :

Noël, L., Dubé, P.-A., Tremblay, P.-Y., et Groupe de travail sur la révision du matériel d'injection destiné aux personnes UDI. (2015) *Matériel d'injection : réduire les risques chez les injecteurs de médicaments opioïdes*, Québec, Institut national de santé publique du Québec, 79 p.

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

DÉPÔT LÉGAL – 3^e TRIMESTRE 2015
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA
ISBN : 978-2-550-74063-6 (VERSION IMPRIMÉE)
ISBN : 978-2-550-74064-3 (PDF)

©Gouvernement du Québec (2015)

Membres du groupe de travail sur la révision du matériel d'injection destiné aux personnes UDI

Maude Chapados, Vice-présidence aux affaires scientifiques, Institut national de santé publique du Québec

Richard Cloutier, Service de lutte contre les ITSS, ministère de la Santé et des Services sociaux

Alexandra de Kiewit, Association québécoise pour la promotion de la santé des personnes utilisatrices de drogues

Pierre-André Dubé, Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec

Aouatif El Harchaoui, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Dominique Gagnon, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Jenny Ingrid Lebounga Vouma, Direction de santé publique, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

Pascale Leclerc, Direction de santé publique, CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

Carole Morissette, Direction de santé publique, CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

Lina Noël, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Raymond Parent, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Éric Plourde, Association québécoise pour la promotion de la santé des personnes utilisatrices de drogues

Élise Roy, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Bouchra Serhir, Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec

Christiane Thibault, Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec

Pierre-Yves Tremblay, Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec

Table des matières

Liste des tableaux.....	V
Liste des figures.....	V
Liste des sigles et acronymes	VII
Glossaire	IX
Faits saillants.....	1
Sommaire.....	3
1 Introduction	7
2 Méthodologie.....	9
2.1 La revue de la littérature	9
2.2 Les analyses toxicologiques.....	9
2.3 Le Comité sur la révision du matériel d'injection destiné aux personnes UDI.....	10
3 Les risques infectieux.....	11
3.1 Les infections au VIH, au VHC et au VHB	11
3.2 Les infections bactériennes et fongiques	12
3.3 L'utilisation de filtres pour réduire les risques infectieux	13
3.4 Le matériel distribué pour prévenir les risques infectieux	14
3.5 Les pratiques à risque chez les injecteurs de médicaments opioïdes.....	15
4 Les risques toxicologiques	17
4.1 Les risques toxicologiques associés à l'injection de médicaments opioïdes.....	17
4.2 Les risques toxicologiques associés à l'injection des excipients retrouvés dans les médicaments opioïdes destinés à la voie orale.....	18
5 Les résultats des analyses toxicologiques.....	21
5.1 Les médicaments opioïdes étudiés et les procédures pour l'analyse en laboratoire	21
5.2 Le chauffage des solutions de médicaments opioïdes	22
5.3 La filtration de la solution de médicaments opioïdes.....	23
5.4 L'ajout d'un acidifiant	27
5.5 Principaux constats des analyses toxicologiques.....	27
6 Recommandations pour le choix du matériel d'injection	29
6.1 Les filtres et la filtration.....	30
6.2 Les contenants pour la préparation de la solution	33
6.3 Les seringues et les aiguilles	34
6.4 L'acidifiant.....	35
7 Les messages de prévention	37
8 Conclusion	39
Références	41
Annexe 1 Synthèse des déclarations d'intérêts	51
Annexe 2 Principaux opioïdes homologués au Canada	55
Annexe 3 Médicaments opioïdes soumis aux analyses toxicologiques.....	59
Annexe 4 Protocoles pour les analyses en laboratoire	63
Annexe 5 Matériel pour les analyses en laboratoire	69
Annexe 6 Chauffage des solutions	73
Annexe 7 Analyses microscopiques.....	77

Liste des tableaux

Tableau 1	Caractéristiques des médicaments opioïdes utilisés et des préparations effectuées	22
Tableau 2	Densités relatives moyennes mesurées selon le mode de filtration utilisé.....	25
Tableau 3	Liste des principaux médicaments opioïdes homologués au Canada, selon les noms de commercialisation, la forme posologique et la teneur	57
Tableau 4	Matériel utilisé pour les analyses en laboratoire	71
Tableau 5	Volumes (en unité) prélevés après la filtration des solutions à injecter pour les trois opioïdes à l'étude	75

Liste des figures

Figure 1	Pourcentage de récupération de principe actif dans les solutions chauffées et non chauffées pour une capsule d'Hydromorph Contin ^{MD} 12 mg selon le filtre utilisé (aucun = sans utiliser de filtre)	25
Figure 2	Pourcentage de récupération de principe actif dans les solutions chauffées et non chauffées pour un comprimé de pms-Hydromorphone ^{MD} 4 mg selon le filtre utilisé (aucun = sans utiliser de filtre)	26
Figure 3	Pourcentage de récupération de principe actif dans les solutions chauffées et non chauffées pour un demi-comprimé de MS Contin ^{MD} 200 mg selon le filtre utilisé (aucun = sans utiliser de filtre)	26
Figure 4	Description des trois médicaments opioïdes soumis à des analyses toxicologiques	61
Figure 5	Résumé du protocole analytique effectué au laboratoire (types de filtration, analyses qualitatives et quantitatives).....	65
Figure 6	Protocole effectué en laboratoire pour évaluer l'impact de l'ajout d'acidifiant lors de la préparation des solutions à injecter	66
Figure 7	Différence entre les préparations d'injections chauffées et non chauffées.....	76
Figure 8	Photographies des analyses du pms-Hydromorphone ^{MD} par microscopie (40X)	79

Liste des sigles et acronymes

CAMI	Centre d'accès au matériel d'injection
CLSC	Centre local de services communautaires
FDA	Food and Drug Administration
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
ITSS	Infections transmissibles sexuellement et par le sang
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
PNSP	Programme national de santé publique
UDI	Utilisatrice de drogues par injection (pour personne utilisatrice)
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Glossaire

Anévrisme mycotique : Anévrisme infectieux d'origine mycosique.

Candidose systémique : Maladie parasitaire de l'homme et des animaux, causée par des champignons du genre *Candida*, le principal d'entre eux étant *C. albicans* (ou *Monilia albicans*). Elle est systémique lorsqu'elle circule dans le sang.

Discite : Inflammation du disque intervertébral, d'origine habituellement infectieuse.

Endocardite : Inflammation aiguë ou chronique de l'endocarde (tunique interne du cœur) affectant généralement les valvules. L'endocardite aiguë est généralement infectieuse. Les lésions présentes sur les valvules entraînent une insuffisance valvulaire.

Espace mort : Espace compris entre le piston de la seringue et l'aiguille.

Excipient : Substance gazeuse, liquide, solide ou pâteuse, plus ou moins inerte, à laquelle on incorpore le principe actif d'un médicament afin d'en faciliter la préparation ainsi que l'administration et d'en conditionner la consistance, la forme ainsi que le volume. L'excipient est nécessaire à la mise en forme pharmaceutique d'un médicament; il en constitue souvent la masse.

Fasciite nécrosante : Maladie infectieuse fulminante atteignant les fascias hypodermiques, évoluant très vite vers la nécrose et qui est due à une association de bactéries anaérobies et d'un streptocoque, soit *Streptococcus pyogenes*, qui entraîne une destruction considérable de tissus pouvant causer la mort en 12 à 24 heures.

Inoculum : Quantité de germes introduite dans un milieu de culture ou inoculée à un animal de laboratoire. L'inoculum est défini, d'une part par son volume et par sa teneur en germes.

Médicament opioïde : Le terme « médicament opioïde » sera utilisé dans le cadre de cet avis pour inclure tous les opioïdes, à l'exception de la diacétylmorphine (héroïne).

Myosite : Inflammation du tissu musculaire.

Opioïde : Terme à vocation beaucoup plus large utilisé pour décrire les substances dérivées des opiacés en plus de celles qui sont synthétisées chimiquement en laboratoire et qui ont la capacité de se lier aux récepteurs opioïdes endogènes afin de générer leurs effets thérapeutiques ou toxiques.

Risque infectieux : Risque lié à la pénétration et au développement de microorganismes pathogènes comme les bactéries, les virus et les champignons qui peuvent rester localisés, diffuser par voie sanguine, ou répandre leurs toxines dans l'organisme.

Seringue sertie : La seringue sertie est munie d'une aiguille non détachable fixée directement au barillet de la seringue. Dans le cas des seringues serties, l'espace mort est de faible volume.

Seringue non sertie : La seringue non sertie ne possède pas d'aiguille fixe. Ce type de seringue peut accueillir différentes tailles d'aiguilles. Il existe divers mécanismes permettant de fixer l'aiguille au barillet, dont le type « Luer lock ». L'espace mort d'une seringue non sertie est plus important que celui d'une seringue sertie.

SurvUDI : Réseau implanté en 1995 qui a pour objectif la surveillance des infections par le virus d'immunodéficience humaine (VIH) et par le virus de l'hépatite C (VHC) parmi les personnes UDI au Québec et à Ottawa, ainsi que le suivi des facteurs de risque de ces infections. Il permet de suivre l'évolution de la situation et constitue un véritable réseau d'alerte sur les changements dans la consommation de drogues par injection au Québec.

Thrombophlébite : Variété de thrombose veineuse caractérisée par une large et solide adhérence du caillot à la paroi de la veine qui est totalement obstruée, enflammée et crispée.

Faits saillants

Le risque de transmission d'infection au virus d'immunodéficience humaine et au virus de l'hépatite C associé à l'usage de drogues par injection est encore bien présent. La distribution de matériel stérile d'injection pour prévenir la transmission de ces infections est une mesure efficace recommandée par l'Organisation mondiale de la Santé. Avec l'émergence d'une consommation de médicaments opioïdes par injection au cours des dernières années, il est justifié de réévaluer le matériel mis à la disposition des personnes utilisatrices de drogues par injection.

Le but de cet avis est de recommander le matériel d'injection le plus indiqué à distribuer afin de réduire les risques infectieux chez les personnes utilisatrices de drogues par injection tout en tenant compte des risques toxicologiques. Pour ce faire, une revue de la littérature, des analyses en laboratoire ainsi que la participation d'experts de divers domaines au sein d'un comité-conseil ont été privilégiées.

Les principales recommandations du comité-conseil sont les suivantes :

- Maintenir le matériel actuellement distribué dans les centres d'accès au matériel stérile d'injection (seringue sertie de 1 ml, Stericup^{MD}, ampoule d'eau et tampon d'alcool) pour la consommation de substances autres que les médicaments opioïdes (matériel disponible en trousse ou à l'unité).
- Ajouter certains outils comme un filtre adapté pour la consommation de médicaments opioïdes, un plus grand contenant de préparation des solutions à injecter ainsi que des seringues d'un volume de 3 ml.
- Développer des messages de prévention destinés aux injecteurs de médicaments opioïdes ainsi que des outils d'information destinés aux intervenants qui distribueront le nouveau matériel.
- Favoriser un accès aux traitements de substitution aux opioïdes pour les injecteurs de médicaments opioïdes ainsi que l'accès à la naloxone afin de réduire la mortalité par surdoses.

Sommaire

L'accès au matériel stérile d'injection pour les personnes utilisatrices de drogues par injection (UDI) est une mesure inscrite dans le Programme national de santé publique du Québec en vue de réduire la transmission des infections au virus d'immunodéficience humaine (VIH) et au virus de l'hépatite C (VHC). Au Québec, 15 % des personnes UDI qui fréquentent les centres d'accès au matériel d'injection (CAMI) sont infectées par le VIH et 63 % d'entre elles ont des anticorps au VHC. Les résultats d'études québécoises récentes indiquent que 61 % des personnes UDI s'injectent des médicaments opioïdes. Ces études montrent aussi que le matériel distribué aux personnes UDI pourrait ne pas être indiqué pour ce type de consommation. Bien qu'il soit préférable de ne pas s'injecter des médicaments opioïdes, la dépendance qu'ils induisent n'est pas une condition de santé facilement réversible. Par conséquent, il convient de chercher à réduire les risques auxquels ces personnes sont exposées sans pour autant encourager la consommation de médicaments opioïdes.

Cet avis a été réalisé dans le but de conseiller les responsables de santé publique dans le choix du matériel stérile d'injection le plus indiqué pour réduire les risques de transmission des infections au VIH et au VHC chez les injecteurs de médicaments opioïdes, tout en limitant les risques toxicologiques. Les objectifs spécifiques de cet avis sont les suivants :

- 1) documenter les risques infectieux liés à l'injection de certains médicaments opioïdes et les risques toxicologiques associés à la présence d'excipients dans ces substances ainsi que les risques de surdoses;
- 2) réaliser des analyses en laboratoire pour déterminer les types de matériel permettant de réduire ces risques;
- 3) formuler des recommandations quant au matériel d'injection le plus indiqué et aux messages de prévention visant à diminuer ces risques.

Méthodologie

La préparation de cet avis repose sur une revue de la documentation sur les risques infectieux et toxicologiques liés à l'injection de médicaments opioïdes ainsi que sur des analyses en laboratoire sur trois formulations pharmaceutiques de ces médicaments. Ces informations visaient à orienter les délibérations du groupe de travail ainsi que des consultations auprès d'experts. Pour la production de cet avis, l'Institut national de santé publique du Québec a formé un Comité sur la révision du matériel d'injection destiné aux personnes UDI. Ce comité comportait un groupe de travail et un comité-conseil d'évaluateurs externes.

Matériel actuellement distribué aux personnes UDI

Au Québec, le matériel stérile d'injection destiné aux personnes UDI est distribué gratuitement dans les CAMI. Pour réduire l'utilisation de contenants de préparation non stériles (cuillère, verre à eau, cannette de boisson gazeuse) et de matériel ayant déjà été utilisé par d'autres personnes, les CAMI distribuent le contenant de préparation stérile Stericup^{MD}. L'emballage du Stericup^{MD} contient un filtre de coton stérile. Des seringues de 0,5 ml, 1 ml et 3 ml ainsi qu'une ampoule d'eau stérile de 3 ml et un tampon d'alcool isopropylique 70 % v/v USP font aussi partie du matériel distribué.

Risques infectieux

La contamination du matériel et des surfaces de préparation ainsi que le recours à des pratiques non sécuritaires d'injection comme le partage du matériel entre personnes UDI entraînent des risques d'infections virales, bactériennes et fongiques. De manière plus spécifique, les pratiques de

préparation et d'injection de médicaments opioïdes dont la formulation pharmaceutique n'est pas destinée à un usage par injection augmentent les risques infectieux.

La préparation d'une solution à injecter à partir de médicaments opioïdes à usage oral comporte des risques liés à la manipulation et à la préparation des comprimés, mais aussi à la taille des outils utilisés. Par exemple, le filtre de coton actuellement disponible n'est pas indiqué pour la filtration des fines particules et des microorganismes qui se retrouvent dans ces solutions préparées par les injecteurs de médicaments opioïdes.

Idéalement, un filtre devrait permettre de filtrer les excipients et les agents pathogènes impliqués dans les infections. Par contre, la taille des virus ainsi que de certaines bactéries et certains champignons peut être aussi petite que 0,05 micromètre (μm). La taille des pores de la membrane des filtres disponibles pour les usagers de drogues varie entre 0,22 μm et 10 μm . Plus cette membrane a des petits pores plus le filtre aura tendance à se bloquer lors de la filtration des résidus contenus dans les préparations de médicaments opioïdes.

Risques toxicologiques

Les risques toxicologiques associés à l'injection de médicaments opioïdes viennent de la substance active elle-même et des ingrédients inactifs qui l'accompagnent. Chaque opioïde et chaque formulation possèdent leurs propres paramètres pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisation, élimination). Puisque ces substances sont rarement consommées seules, il convient aussi de considérer que la toxicité des autres substances peut s'additionner ou potentialiser celle des médicaments opioïdes. Les principaux risques toxicologiques suivant l'injection de médicaments opioïdes sont les effets indésirables plus prononcés comme la nausée, des vomissements ainsi que de nombreuses autres complications, dont ultimement la dépression respiratoire et le coma. La dépendance physique et psychologique, les surdoses et leurs séquelles, dont le décès, doivent aussi être considérées.

Plusieurs ingrédients non médicinaux peuvent se retrouver dans les comprimés ou les capsules de médicaments opioïdes. Ils sont généralement considérés sans risque lorsqu'ils sont ingérés aux teneurs retrouvées dans les formulations pharmaceutiques. Les complications toxicologiques liées à l'injection de médicaments opioïdes peuvent provenir, entre autres, de l'injection de particules insolubles telles que la cire, la cellulose ou le talc.

Résultats des analyses en laboratoire

Des manipulations effectuées en laboratoire ont été réalisées en utilisant le matériel d'injection actuellement distribué au Québec, ainsi que du matériel distribué dans d'autres pays, mais conçu pour la prévention auprès des injecteurs de médicaments opioïdes. Les observations montrent que la filtration ne permet pas d'obtenir une solution totalement exempte de particules provenant des excipients contenus dans les médicaments opioïdes. Par contre, une utilisation judicieuse du matériel stérile peut contribuer à réduire les risques associés à l'injection de ces substances.

Recommandations

Les recommandations s'appuient sur la littérature consultée, sur les résultats des analyses toxicologiques effectuées en laboratoire ainsi que sur une étude d'acceptabilité du matériel réalisée auprès d'injecteurs de médicaments opioïdes. Après considération de l'ensemble des critères retenus, les membres du Comité sur la révision du matériel d'injection destiné aux personnes UDI recommandent :

- que le matériel déjà disponible dans les CAMI soit maintenu ou amélioré si nécessaire et qu'il soit disponible à l'unité et en trousse;
- qu'un filtre de 10 µm adapté pour l'injection de médicaments opioïdes, un contenant de dilution d'une capacité supérieure à 2,5 ml et des seringues de 3 ml avec aiguilles détachables de 27G ½ ou de 28G ½ soient mis à la disposition des injecteurs de médicaments opioïdes;
- que des messages de prévention accompagnent le nouveau matériel et qu'ils soient préparés en collaboration avec des représentants des personnes UDI;
- que le personnel des CAMI ait accès à l'information sur le nouveau matériel proposé dans le cadre de la prévention des risques associés à l'injection de médicaments opioïdes;
- que les traitements de substitution aux opioïdes soient offerts plus largement aux personnes UDI et que la distribution de naloxone pour prévenir les surdoses d'opioïdes soit implantée rapidement.

1 Introduction

Chez les personnes utilisatrices de drogues par injection (UDI), l'utilisation de seringues ou d'autres matériels usagés pour préparer et s'injecter une solution est un des principaux facteurs de risque dans la transmission des infections au virus d'immunodéficience humaine (VIH), au virus de l'hépatite C (VHC) et au virus de l'hépatite B (VHB)^[1-9]. La distribution de matériel de prévention fait partie des recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé pour lutter contre les épidémies de VIH et de VHC qui affectent ces personnes^[10]. Cette mesure s'inscrit dans une approche de réduction des méfaits associés à l'usage de drogues^[11]. Partant du principe que le contrôle des drogues ne peut, à lui seul, enrayer la consommation et que la priorité devrait être accordée à la santé et à la sécurité, la Commission globale de politique en matière de drogues de l'Organisation des Nations unies préconise l'adoption de politiques visant à préserver la santé et la sécurité des personnes^[11]. La Commission reconnaît que, pour réduire les dommages associés aux drogues, les programmes d'accès au matériel d'injection, les traitements de substitution aux opioïdes, les services d'injection supervisée ainsi que le traitement des surdoses (incluant la disponibilité étendue de la naloxone) sont des interventions efficaces^[11].

Au Québec, l'accès au matériel d'injection pour les personnes UDI est une activité prévue au Programme national de santé publique (PNSP)^[12]. Implantée en 1989, cette mesure repose sur la collaboration d'organismes communautaires, de pharmaciens et de partenaires du réseau de la santé et des services sociaux appelés les centres d'accès au matériel d'injection (CAMI)^[13-16]. Le *Quatrième rapport national sur l'état de santé de la population du Québec*, publié en 2010, souligne que l'accès au matériel d'injection permet de réduire le partage du matériel d'injection et d'inhalation sans pour autant encourager la consommation de drogues ou la criminalité^[17].

Depuis 2008, les responsables du réseau québécois de surveillance des infections au VIH et au VHC chez les personnes UDI (réseau SurvUDI) observent une augmentation de la consommation de certains médicaments opioïdes, alors qu'une étude ethnographique a montré que l'hydromorpnone sous forme de capsules ou de comprimés de diverses concentrations est le principal médicament opioïde consommé^[4, 18]. L'augmentation de l'usage non médical de médicaments opioïdes, soit par voie orale ou par injection, est observée au Canada^[19, 20] et ailleurs dans le monde^[21-26]. L'Ordre des pharmaciens du Québec souligne que l'usage abusif et le détournement de substances désignées sont des phénomènes en croissance qui touchent de nombreuses classes de médicaments, dont les opioïdes, les stimulants et les tranquillisants^[27]. Les conséquences qui y sont associées^[24, 28, 29] n'échappent pas aux autorités de santé qui ont élaboré des mesures pour contrer ce phénomène, tout en ne limitant pas l'accès à ces médicaments pour les personnes qui en ont besoin, notamment les patients souffrant de douleurs aiguës ou chroniques d'origine cancéreuse ou autre^[26, 30-36]. Parmi les conséquences les plus graves, on rapporte des cas de surdoses mortelles dans plusieurs pays^[37-44]. L'injection de médicaments opioïdes implique des pratiques risquées comme l'injection de résidus provenant de la préparation de la solution à injecter et le rinçage des filtres souillés pour extraire les restes de produits actifs^[1-3].

Des observations sur de nouvelles pratiques d'injection associées à la consommation de médicaments opioïdes montrent qu'il serait indiqué de distribuer d'autre matériel pour limiter les risques de transmission des infections^[1, 3, 4]. Les travaux réalisés dans le cadre du présent avis ont pour objectif général l'amélioration des mesures de prévention entourant le matériel stérile d'injection destiné aux injecteurs de médicaments opioïdes. Bien qu'il soit préférable de ne pas s'injecter des médicaments opioïdes, la dépendance qu'ils induisent n'est pas une condition de santé facilement réversible. Par conséquent, il convient de chercher à réduire les risques auxquels ces personnes sont

exposées sans pour autant encourager la consommation de médicaments opioïdes. De manière plus précise, l'avis vise à :

- 1) documenter les risques infectieux liés à l'injection de certains médicaments opioïdes par les personnes UDI, les risques toxicologiques associés à la présence d'excipients dans ces médicaments et les surdoses, sections 4 et 5;
- 2) réaliser des analyses en laboratoire pour déterminer les types de matériel permettant de réduire ces risques, section 6;
- 3) formuler des recommandations quant au matériel d'injection le plus indiqué et aux messages de prévention visant à diminuer les risques infectieux ainsi que les risques toxicologiques lors de l'injection de médicaments opioïdes, section 7.

Le présent avis découle d'une réflexion amorcée en 2010 par la Direction de santé publique de Montréal concernant le matériel de prévention distribué aux personnes UDI. Les répondants régionaux des programmes de réduction des méfaits auprès des personnes UDI dans les directions de santé publique, le Service de lutte contre les infections transmissibles sexuellement et par le sang du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) ainsi que la Table de concertation nationale en maladies infectieuses ont été saisis de cette situation et ont appuyé la démarche de révision du matériel de prévention et des messages de prévention afin de tenir compte de la consommation croissante de médicaments opioïdes.

2 Méthodologie

Pour la production de cet avis, l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) a fait appel à des experts dans les champs de l'usage de drogues et de la réduction des méfaits associés aux drogues, des risques infectieux liés à l'injection de drogues, des risques toxicologiques liés à la consommation de médicaments opioïdes ainsi qu'à des experts de laboratoire et à ceux intervenant directement auprès des groupes d'utilisateurs ciblés. Une revue de la littérature, une analyse des risques infectieux et toxicologiques liés à l'injection de ces médicaments, des analyses en laboratoire sur trois formulations pharmaceutiques et de leurs excipients, ainsi qu'une évaluation du matériel d'injection le plus indiqué pour réduire les risques à la santé chez les personnes qui s'injectent des médicaments opioïdes ont été réalisées. Ces étapes ont alimenté la réflexion du Comité sur la révision du matériel d'injection destiné aux personnes UDI.

2.1 La revue de la littérature

Une revue de la littérature scientifique et de la littérature grise a été réalisée afin de répertorier les documents les plus pertinents¹. Plusieurs bases de données ont été consultées², ainsi que des sites Internet. La littérature grise est constituée de documents produits par des organismes gouvernementaux québécois, canadiens et étrangers, des rapports de recherche universitaire et de compagnies privées et des brochures au contenu éducatif produites par des organismes dédiés à la prévention auprès des personnes UDI. En plus de cette revue de la littérature, des consultations ont été réalisées auprès de personnes assurant la gestion de programmes de réduction des méfaits destinés aux personnes UDI au Québec et ailleurs.

Les principaux aspects documentés ont été les suivants : les pratiques d'injection reliées à l'injection de médicaments opioïdes, les pratiques présentant des risques pour la santé incluant les problèmes infectieux et les problèmes de santé liés à l'injection d'excipients, ainsi que le matériel de prévention proposé dans divers programmes de prévention destinés aux personnes qui s'injectent ces médicaments.

2.2 Les analyses toxicologiques

La documentation ne permettant pas de caractériser les risques associés aux différentes méthodes de préparation des solutions de médicaments opioïdes par les personnes UDI, les experts de l'INSPQ ont procédé à des analyses en laboratoire. Ces analyses avaient pour but d'identifier les pratiques présentant le moins de risques possible pour les injecteurs de médicaments opioïdes ainsi que le matériel le plus indiqué pour limiter les risques infectieux et toxicologique. Un sondage, réalisé auprès d'injecteurs de médicaments opioïdes de la région de Montréal, a permis de déterminer les méthodes de préparation utilisées par ces personnes^[45]. Ces observations ont guidé l'élaboration du protocole pour les analyses en laboratoire. Les manipulations³ et les analyses ont été effectuées au

¹ La période couverte par la recherche bibliographique a été de l'année 2000 à janvier 2013. Une seconde requête a été lancée avec le même moteur de recherche en janvier 2014.

² Les bases de données suivantes ont été consultées : PubMed, EBM Reviews, EMBASE, Global Health, MEDLINE, CINAHL, Health Policy Reference Center, MEDLINE, Political Science Complete, Psychology & Behavioral Sciences Collection, PsycINFO, Public Affairs Index, SocINDEX with Full Text, Environmental Science and Pollution Management (inclut 16 bases), ERIC, PILOTS, ProQuest Sociology, Social Services Abstracts, Sociological Abstracts et Santécom. Des sites internet québécois, canadiens et internationaux ont aussi été consultés. Le bordereau de recherche bibliographique est accessible sur demande auprès des auteurs.

³ Une version détaillée du protocole de laboratoire est disponible sur demande auprès des auteurs.

Laboratoire de toxicologie de l'INSPQ soit par les membres de l'équipe de toxicologie clinique ou par les membres du secteur clinique du laboratoire.

2.3 Le Comité sur la révision du matériel d'injection destiné aux personnes UDI

Pour la réalisation de ce mandat, l'INSPQ a mis en place un comité sur la révision du matériel d'injection destiné aux personnes UDI formé d'un groupe de travail et d'un comité-conseil. Les membres du groupe de travail se sont réunis cinq fois entre août 2012 et mai 2014. Ils ont produit une version préliminaire du présent avis, incluant les recommandations. Pour finaliser les travaux, une rencontre du groupe de travail et du comité-conseil, composé d'évaluateurs externes, a eu lieu en novembre 2014 afin d'entériner les recommandations. Lors de cette rencontre, 13 des 16 membres du groupe de travail et 8 des 10 membres du comité-conseil ont participé aux discussions. Les membres du groupe de travail et du comité-conseil qui ne pouvaient assister à la rencontre de novembre 2014 avaient transmis leurs commentaires au préalable et ces derniers ont été communiqués aux participants lors de la rencontre.

Tous les participants se sont prononcés sur les recommandations et ces dernières ont été adoptées à l'unanimité. Une évaluatrice européenne, spécialisée dans le champ de l'usage de drogue et la réduction des méfaits, a aussi contribué à la réflexion en transmettant des commentaires sur le document. Tous ont reçu la version du rapport pour approbation avant la diffusion.

3 Les risques infectieux

Plusieurs facteurs peuvent contribuer aux risques infectieux associés à l'injection de drogues dont la contamination des drogues et des additifs, la contamination du matériel de préparation et d'injection ainsi que le recours à des pratiques non sécuritaires d'injection^[46]. Le partage du matériel d'injection entre personnes UDI et la contamination par le sang des outils et des surfaces de préparation entraînent des risques d'infections à diffusion hémotogène, alors que l'injection dans des conditions insalubres comporte des risques infectieux supplémentaires, principalement d'origine bactérienne et fongique^[46].

3.1 Les infections au VIH, au VHC et au VHB

Les personnes UDI sont exposées aux infections au VIH, au VHB et au VHC principalement par le partage du matériel d'injection^[47, 48]. Les données du réseau SurvUDI indiquent que chez les personnes ayant participé à l'étude, la prévalence du VIH et du VHC étaient respectivement de 15,1 % et de 62,9 % pour la période de 2003 à 2010. Le taux d'incidence du VIH entre 1995 et 2010 était de 2,6 par 100 personnes-années et le taux d'incidence du VHC entre 1997 et 2010 était de 24,9 par 100 personnes-années. Ces taux sont très élevés comparés à ce qui est observé chez la population générale. Notons que le risque infectieux chez les personnes UDI est lié aux caractéristiques d'exposition propres à leur environnement ainsi qu'aux facteurs de risque auxquels elles sont exposées. L'analyse du risque qui suit ne doit pas être extrapolée à d'autres types de risques à la suite de piqûres d'aiguilles sous d'autres conditions (exemples : piqûre accidentelle chez un professionnel, risque lié aux seringues dans les lieux publics, etc.) qui eux, sont beaucoup plus faibles.

La survie des virus hématogènes dans l'environnement et dans des seringues contaminées a été documentée par plusieurs auteurs et recensée dans un avis de l'INSPQ^[49]. Des auteurs estiment que le VIH peut demeurer viable pendant 42 jours dans le sang contenu dans une seringue conservée à la température ambiante^[50]. Malgré sa fragilité connue dans l'environnement, lorsque les conditions d'humidité et de température sont favorables, il peut survivre sur les surfaces inertes durant plusieurs jours^[51-53]. Cette survie serait d'au moins sept jours en milieu humide, et d'au moins trois jours en milieu sec^[54]. Par ailleurs, l'avis de l'INSPQ^[49] montre que les risques de contamination sur des seringues trouvées dans l'environnement sont très faibles pour la population en général. Malgré ce faible risque, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a tout de même déployé un système de récupération des objets piquants et tranchants afin de s'assurer qu'aucune personne ne soit exposée à un tel risque^[55].

Les virus des hépatites B et C sont plus résistants et peuvent, selon la quantité de l'inoculum et des conditions physiques extérieures, persister assez longtemps dans l'environnement^[51, 56-58]. L'Agence de santé publique du Canada indique que le VHB survivrait dans le sang séché pendant des semaines et qu'il serait stable sur les surfaces de l'environnement pendant au moins sept jours à 25°C^[56]. Selon le Centres for Disease Control and Prevention américain⁴, le VHC pourrait survivre dans l'environnement et à température ambiante pendant un minimum de 16 heures et jusqu'à six semaines dans certaines conditions^[59].

La littérature scientifique sur les risques d'infections transmissibles par le sang et l'injection de médicaments opioïdes est encore peu abondante, mais des études récentes suggèrent un lien entre l'injection de ces substances et la transmission du VHC^[1, 3]. Dans une analyse chez les personnes

⁴ <http://www.cdc.gov/hepatitis/c/cfaq.htm>, document consulté en décembre 2013.

UDI participant à la cohorte St-Luc à Montréal, les résultats ont montré une association significative entre l'injection de médicaments opioïdes et le risque de séroconversion au VHC^[3]. Chez ceux qui s'injectaient aussi de l'héroïne, les auteurs n'observent pas de risques accrus de séroconversion (ratio ajusté : 1,2 [IC 95 % : 0,6-2,3]) lorsque comparés aux personnes qui ne s'injectaient aucun opioïde. Par contre, ceux qui s'injectaient seulement des médicaments opioïdes sans s'injecter d'héroïne présentaient un risque trois fois plus élevé de séroconversion (ratio ajusté : 2,9 [IC 95 % : 1,5-5,5]). L'explication avancée par les auteurs est que le risque accru pourrait être dû aux pratiques entourant la préparation et l'injection de ces produits^[4]. Dans une étude de cohorte menée chez les jeunes de la rue de Montréal^[1], l'injection de résidus de substances (en lien avec le « wash ») était associée positivement à la séroconversion au VHC. Bien que cette analyse ne portait pas spécifiquement sur l'injection de médicaments opioïdes, les auteurs concluent que l'injection de résidus pourrait augmenter le risque de transmission du VHC et qu'il convient de s'en préoccuper dans le contexte actuel de popularité grandissante pour l'injection de médicaments opioïdes au Québec.

À l'inverse, les chercheurs travaillant avec une cohorte composée de jeunes de la rue à Vancouver, ont trouvé une association significative entre la séroconversion au VHC et l'injection d'héroïne, mais pas d'association avec l'injection de médicaments opioïdes^[60]. Ces mêmes auteurs indiquent que dans leurs analyses univariées, ils ont observé une association significative entre l'injection de médicaments opioïdes et la séroconversion au VHC, mais que cette association ne s'est pas maintenue dans les analyses multivariées. Ils estiment que le nombre de consommateurs de ces substances dans leur échantillon aurait pu limiter leur capacité à détecter l'importance de cette pratique à risque et ils recommandent de mener d'autres études dans le but d'estimer ce risque.

Une étude récente de Zibbell et collaborateurs (2014)^[61] montre, quant à elle, un lien significatif entre l'injection de médicaments opioïdes et le VHC (ratio ajusté : 5,53 [IC 95 % : 1,92-15,91]). Toutefois, à notre connaissance, au moment de la recherche il n'existait pas dans la littérature scientifique de données sur le lien entre l'injection de médicaments opioïdes et la transmission du VIH ou du VHB.

3.2 Les infections bactériennes et fongiques

Les personnes UDI présentent souvent des infections de la peau et des tissus mous. Toutefois, l'incidence de ces infections est difficile à estimer, car elles se résorbent souvent sans traitement. Binswanger et collaborateurs^[62] ont montré que 32 % des personnes UDI participant à leur étude avaient des abcès ou des cellulites. La prévalence estimée de ces mêmes problèmes variait entre 29 et 31 % chez des personnes UDI de Glasgow qui ont recours aux services d'urgence^[63, 64] alors qu'elle était de 21 % chez celles qui reçoivent des services des programmes d'échange de seringues^[65]. Selon Gordon et collaborateurs^[66], le manque d'expérience avec l'injection prédisposerait les personnes UDI à des infections de tissus mous tandis que le recours à l'injection sous-cutanée en raison de la fragilité de leurs veines prédisposerait les injecteurs plus expérimentés à ces mêmes infections.

La majorité des infections bactériennes observées chez les personnes UDI sont causées par des agents de la flore commensale comme des *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), des *Streptococcus* bêta-hémolytique du groupe A et d'autres streptocoques.^[66, 67] Le manque d'hygiène augmente le risque des infections causées par ces agents. Gordon et collaborateurs^[66] ont observé que le nombre d'abcès était deux fois plus élevé chez les personnes qui rapportaient ne pas nettoyer leur peau au site d'injection comparé à celles qui rapportaient nettoyer le site avant l'injection. Cette même étude met aussi en évidence la survenue d'éclotions d'infections causées par des organismes rares, tels que *Clostridium* ou *Pseudomonas aeruginosa*, qui étaient associés à certaines pratiques à risque et

au manque d'hygiène, notamment lors de la manipulation du matériel ou de substances contaminées.

Les manifestations cutanées sont localisées au site d'injection ou au pourtour. Les infections bactériennes à *S. aureus* peuvent se présenter avec des pustules, un purpura et des ischémies. Les manifestations cutanées typiques incluent des nodules douloureux et des pustules localisées au cuir chevelu et à des zones de pilosité^[67]. Des fasciites nécrosantes associées à des espèces de *Clostridium* et des thrombophlébites causées majoritairement par *S. aureus* ont aussi été observées^[67].

Les manifestations cutanées causées par des infections systémiques sont fréquentes chez les personnes UDI. Cela inclut des bactériémies, des endocardites infectieuses, des infections osseuses et articulaires et des candidoses systémiques. Les infections endovasculaires incluant un état septique comme les endocardites, les thrombophlébites septiques et les anévrysmes mycotiques sont parmi les complications majeures rencontrées chez les personnes UDI^[66]. La candidose systémique est la plus commune des infections fongiques observées chez ces personnes, et ce, principalement chez les injecteurs qui utilisent du jus de citron comme acidifiant dans la préparation d'opioïdes.

Les principales études publiées sur les risques d'infections bactériennes et fongiques associés à l'injection de médicaments opioïdes sont des rapports de cas dont la plupart concernent des complications infectieuses liées à l'injection de buprénorphine préparée à partir d'un comprimé broyé. Les infections décrites étaient l'endophtalmite à *Candida albicans*, due à l'utilisation de jus de citron pour diluer le produit ou à la présence de salive dans la solution à injecter^[67-69], et la spondylodiscite à *Enterobacter cloacae*^[70], probablement d'origine salivoportée ou manuportée. Des cas de cellulites, d'endocardites et de myosites/pyomyosites chez des injecteurs de buprénorphine ont aussi été rapportés^[71, 72]. Un cas de discite à *S. aureus* chez un jeune injecteur d'oxycodone a aussi été décrit dans la littérature^[73].

3.3 L'utilisation de filtres pour réduire les risques infectieux

La contamination du produit injecté ainsi que les pratiques de préparation et d'injection sont responsables de nombreuses infections^[74]. Les agents pathogènes impliqués ont des diamètres variables allant de 0,05 micromètre (µm) pour certains virus à 10 µm pour les levures.

Par exemple :

Les particules du VHC ont un diamètre variant entre 0,07 à 0,1 µm;

Le *S. aureus* est une bactérie de 0,5 à 1,0 µm de diamètre qui se localise principalement sur la flore cutanée et qui peut y survivre pendant de longues périodes. Ce microorganisme a un pouvoir pathogène élevé si injecté. Les personnes infectées par le VIH sont plus souvent infectées par cette bactérie que ne le sont les personnes séronégatives;

Des souches de *Clostridium sp.* ou de *Bacillus anthracis* peuvent avoir des spores d'environ 1 à 5 µm de diamètre. Autant ces bactéries que leurs spores, si injectées, causent des complications très sévères pouvant aller jusqu'au décès du consommateur;

La *Candida albicans* est une levure de 6 à 10 µm de longueur et de 3 à 6 µm de diamètre qui fait partie de la flore microbienne normale, mais qui peut causer des infections systémiques, notamment chez les personnes immunodéprimées.

La préparation d'une solution injectable à partir de médicaments opioïdes destinés à une administration par voie orale ou topique incite les personnes UDI à filtrer leur préparation afin d'éliminer le maximum de résidus non solubles dans l'eau. Or, en plus d'éliminer ces excipients, certains filtres peuvent également éliminer des agents infectieux. Au cours des dernières années, des compagnies ont proposé divers filtres pouvant être utilisés par les personnes UDI et des chercheurs se sont intéressés à l'efficacité de ces filtres pour prévenir les complications de santé chez ces personnes.

Par exemple, des études confirment les risques de séroconversion au VHC dans le cas du partage du filtre en coton. Bruand et collaborateurs^[75] estiment que les personnes UDI qui partagent un filtre de coton ont plus de risque de contracter le VHC comparativement à ceux qui n'ont pas ce comportement. De surcroît, la réutilisation de ces filtres augmente le risque d'infections bactériennes et fongiques.

Keijzer et collaborateurs^[76, 77] ont, pour leur part, étudié la capacité du filtre de marque Sterifilt^{MD} à retenir *S. aureus* et *C. albicans* et ont conclu qu'il contribuerait à éliminer environ 66 % de *C. albicans*. Cependant, les bactéries telles que le staphylocoque n'ont pas été éliminées. Par ailleurs, en raison du diamètre des pores de sa membrane qui est de 10 µm, la capacité du Sterifilt^{MD} à éliminer les bactéries ou les champignons n'a pas été clairement démontrée.

McLean et collaborateurs^[78] ont évalué l'effet de la filtration sur une préparation injectable de morphine. Ils ont observé que la solution avant filtration contenait des particules allant de moins de 5 µm à plus de 400 µm. Ces auteurs ont analysé spécifiquement les filtres toupies de 0,45 et de 0,20 µm de Millex, Millipore. Malgré le fait que la compagnie Millipore ne recommande pas ses filtres pour la filtration des solutions préparées par les personnes UDI, car ils n'ont pas été conçus pour cet usage, McLean et collaborateurs^[78] ont observé que le filtre toupie de 0,20 µm serait préférable pour éliminer les staphylocoques et les candidas. Bien que le filtre toupie de 0,20 µm ne soit pas en mesure de retenir les virus, la saturation de la membrane limite le risque de réutilisation et donc de contamination par le VIH et le VHC.

3.4 Le matériel distribué pour prévenir les risques infectieux

Au Québec, le matériel stérile d'injection est distribué dans des CAMI comme des organismes communautaires, des pharmacies communautaires ou des centres locaux de services communautaires (CLSC)^[16]. Avec l'émergence de nouveaux risques associés à l'injection de médicaments opioïdes, il s'avère important d'évaluer si le matériel actuellement distribué est adapté à cette nouvelle réalité.

Les seringues distribuées dans les CAMI ont un volume de 0,5 ml et 1 ml et sont de la marque BD^{MD} ou Terumo^{MD}. Ce sont des seringues serties dont l'aiguille est non détachable. Des seringues de 3 ml avec aiguille détachable ainsi que des aiguilles de différentes tailles, sont également offertes dans certains CAMI. Pour réduire l'utilisation de contenants de préparation non stériles (cuillère, verre à eau, cannette de boisson gazeuse) et de matériel ayant déjà été utilisé par d'autres personnes, les CAMI offrent le Stericup^{MD} à usage unique. Ce contenant, à fond plat et bordure arrondie, est fait d'aluminium résistant à la chaleur. Il se détériore relativement rapidement après la manipulation et le chauffage ce qui le rend peu attrayant pour des usages répétés, limitant ainsi la réutilisation et le partage^[79]. Le Stericup^{MD} est distribué dans un emballage individuel et stérile contenant un manchon

de plastique résistant à la chaleur pour éviter les brûlures, un tampon sec⁵ et un filtre de coton. Une ampoule d'eau stérile de 3 ml⁶ et un tampon d'alcool isopropylique 70 % v/v USP^[80, 81] sont aussi offerts dans les CAMI. Le Stericup^{MD} et l'ampoule d'eau stérile sont distribués afin de limiter la transmission du VHC^[81, 82] qui se fait principalement par le partage du matériel autre que la seringue.

Le matériel d'injection est disponible à l'unité ou en trousse. Une trousse contient généralement quatre seringues, quatre tampons d'alcool, quatre ampoules d'eau, quatre Stericup^{MD}, quatre condoms et une brochure sur l'utilisation sécuritaire du matériel^[83]. Ce matériel est distribué gratuitement dans la majorité des CAMI. Dans certaines pharmacies communautaires, la trousse se vend au coût d'un dollar.

Malgré certaines inquiétudes au départ quant à l'adoption du Stericup^{MD} et de l'ampoule d'eau par les personnes UDI, le nouveau matériel proposé a été accepté de façon graduelle^[84]. L'accès à ce matériel a favorisé une importante diminution du partage, non seulement des seringues, mais de l'ensemble du matériel d'injection^[9]. En 2012, 855 478 ampoules d'eau et 649 403 Stericup^{MD} ont été distribués au Québec, soit une ampoule pour deux seringues (1:2) et un Stericup^{MD} pour deux seringues (1:2)^[16].

Une analyse des commandes de seringues effectuées pour l'année 2012-2013 par les CAMI indique que les seringues de 1 ml sont les plus utilisées (91 %), suivies des 0,5 ml (8 %) et des 3 ml (1 %). Les seringues de 3 ml distribuées dans les CAMI étaient initialement destinées à l'injection de stéroïdes, mais elles sont devenues populaires auprès de certains injecteurs de médicaments opioïdes durant les dernières années. La majorité (99 %) des seringues distribuées dans les CAMI au Québec sont de 1 ml et de 0,5 ml et ont une aiguille sertie non détachable. Les tailles d'aiguille les plus fréquentes sont les 27G x 1/2'' (93 % des commandes) et les 28G x 1/2'' (6 % des commandes).

3.5 Les pratiques à risque chez les injecteurs de médicaments opioïdes

Les risques infectieux associés à l'injection de médicaments opioïdes seraient intimement liés aux pratiques de préparation et d'injection de ces substances dont la formulation pharmaceutique n'est pas destinée à un usage parentéral, mais plutôt pour un usage oral ou topique. Au Québec, l'injection de médicaments opioïdes est rapportée par 61 % des personnes UDI^[9]. Dans un sondage réalisé auprès des personnes UDI de la région de Montréal en 2011^[45], le produit et les formulations pharmaceutiques les plus fréquemment rapportés étaient l'hydromorphone sous forme de comprimés à libération immédiate (Dilaudid^{MD}, 94 %) et sous forme de capsules contenant des granules micro-encapsulées à libération prolongée sur 12 heures (Hydromorph Contin^{MD}, 69 %).

Pour la préparation des solutions, la majorité des injecteurs de médicaments opioïdes broient les comprimés ou les granules micro-encapsulées dans un Stericup^{MD} (84 %) à l'aide d'un objet dur (briquet, piston de seringue, roche, etc.) et ajoutent de l'eau. La quantité d'eau ajoutée varie selon le format et la quantité de produits préparés^[45]. Par exemple, les préparations de solutions d'Hydromorph Contin^{MD} se font généralement avec de plus grandes quantités d'eau que les solutions de Dilaudid^{MD}. Le volume du Stericup^{MD} n'étant pas suffisant pour la dissolution des médicaments opioïdes, plusieurs injecteurs préparent une première solution avec le maximum d'eau que peut

⁵ L'étude de Jauffret-Roustide (2014) montre que le petit tampon sec est souvent délaissé en raison de sa trop petite taille. Il est plutôt recommandé qu'une compresse sèche de plus grande taille soit intégrée dans les kits destinés aux personnes UDI. Jauffret-Roustide, M., *Évaluation des outils de RDR (kits d'injection) - Enquête ANRS Coquelicot*, présenté lors du Forum aux armes, citoyens ...: Les outils des la RDR, 13 au 15 octobre 2014: Paris.

⁶ L'ampoule d'eau, d'une capacité de 5 ml, est fabriquée par Automatic Liquid Packaging, IL, USA et distribuée par Cardinal Health USA/Canada. À la demande de la Direction de santé publique de Montréal, le volume d'eau de cette ampoule a été réduit à 3 ml afin de limiter les risques de partage de matériel contaminé par les personnes UDI.

contenir le Stericup^{MD} et aspirent la solution à injecter dans une seringue. Ensuite, certains injecteurs de médicaments opioïdes ajoutent de l'eau dans le même Stericup^{MD} pour récupérer les particules non dissoutes lors de la première dissolution. Cette opération, qui peut impliquer de faire des allers et retours entre la veine et le Stericup^{MD} dans lequel se trouve encore le filtre, comporte des risques pour la transmission des infections^[4, 45].

Comme il reste des résidus de substance active dans le Stericup^{MD} et le filtre, les utilisateurs sont portés à les conserver pour le « wash »^{7 [45]}. Ces contenants et ces filtres sont utilisés en cas de symptômes de sevrage. Ils peuvent aussi être offerts ou vendus à d'autres injecteurs de médicaments opioïdes qui se préparent des injections à même les résidus se trouvant dans les matériels souillés^[4].

Dans le sondage réalisé en 2011^[45], 84 % des répondants rapportent utiliser la seringue de 1 ml distribuée gratuitement dans les CAMI pour faire leurs injections de médicaments opioïdes. Des seringues de 0,5 ml (10 %) et de 3 ml (6 %) sont aussi utilisées. Deux injecteurs de médicaments opioïdes sur trois chauffent la solution en cours de préparation, soit pour favoriser la dissolution ou pour réduire les risques infectieux. Seulement 7 % des injecteurs de médicaments opioïdes utilisent un acidifiant lors de la préparation de solution de médicaments opioïdes à injecter. Par contre, la majorité des personnes (86 %) filtrent la solution à injecter. Les solutions d'Hydromorph Contin^{MD} (96 %) semblent contenir plus de résidus non solubles que les solutions de Dilaudid^{MD} (79 %) et doivent nécessairement être filtrées. Pour la filtration, 79 % des injecteurs de médicaments opioïdes utilisent le filtre de coton contenu dans l'emballage du Stericup^{MD} et 44 % conservent ce filtre pour le « wash ». Parmi les répondants qui utilisent un filtre autre que le filtre de coton, c'est le filtre de cigarette qui est le plus fréquemment rapporté^[4, 45].

⁷ Wash : matériel (un ou plusieurs Stericup^{MD} et filtres) que les personnes UDI conservent pour en extraire les résidus afin de préparer une solution à injecter.

4 Les risques toxicologiques

4.1 Les risques toxicologiques associés à l'injection de médicaments opioïdes

Les risques toxicologiques associés à l'injection de médicaments opioïdes viennent de la substance active elle-même et des ingrédients inactifs qui l'accompagnent. Les risques sont modulés par la voie d'administration, la dose, la tolérance du consommateur, la combinaison de plusieurs substances, la présence d'excipients et l'adultération ou la contrefaçon de ces produits.

Les formulations pharmaceutiques commercialisées au Canada et donc potentiellement mésusées ou abusées par les personnes UDI peuvent contenir les médicaments opioïdes suivants : alfentanil, buprénorphine, butorphanol, codéine, fentanyl, hydrocodone, hydromorphone, mépéridine, méthadone, morphine, oxycodone, pentazocine, rémifentanil, sufentanil, tapentadol, tramadol. Le détail des formulations de ces produits est présenté à l'annexe 2. L'injection de médicaments opioïdes, principalement disponibles sous forme de comprimés ou de capsules, entraîne des risques de morbidité et de mortalité.

Chaque opioïde et chaque formulation possèdent leurs propres paramètres pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisation, élimination). Malgré tout, l'intérêt des paramètres pharmacocinétiques étudiés en thérapeutique est limité, puisque ces paramètres seront altérés en cas de surdosage (formation de pharmacobézoards⁸ lors d'une prise orale massive, diminution de la motilité intestinale, saturation des enzymes assurant la métabolisation)^[85]. De plus, les comportements liés à l'abus des drogues (par exemple : l'inhalation ou l'injection de comprimés, l'injection ou l'ingestion de timbres transdermiques de fentanyl) augmentent souvent le taux d'absorption, mais de façon imprévisible^[85].

Par exemple, l'ingestion d'un comprimé de 4 mg d'hydromorphone à libération immédiate résulte généralement en une biodisponibilité d'environ 24 % : seulement 0,96 mg d'hydromorphone se retrouve dans la circulation systémique suivant les processus d'absorption et de premier passage hépatique. Le début d'action est d'environ 15 à 30 minutes. L'injection intraveineuse du même comprimé résulte cependant en une biodisponibilité de presque 100 % : ce sont 4 mg d'hydromorphone qui se retrouvent dans la circulation systémique, au lieu de 0,96 mg. Le début d'action sera alors de quelques secondes à quelques minutes. Les effets ne seront donc pas les mêmes, ni les risques.

Le même principe s'applique pour un comprimé à libération prolongée, mais les risques de surdose sont augmentés de façon exponentielle. En effet, ce type de comprimé contient beaucoup plus de substance active, cette dernière étant généralement libérée progressivement sur une période de 12 heures par la formulation pharmaceutique, lorsqu'ingérée. Selon l'usage qui en est fait par les personnes UDI, il est difficile de prédire ou de généraliser les paramètres pharmacocinétiques. Toutefois, les paramètres pharmacodynamiques (effets) resteront les mêmes ou seront amplifiés lors de l'injection.

⁸ Concrétion de substances pharmaceutiques qui se forme et persiste dans le tractus gastro-intestinal. Les risques associés aux pharmacobézoards sont la toxicité directe (muqueuse) ou systémique par le relargage de la substance active à un moment inconnu.

Les principaux risques toxicologiques suivant l'injection de médicaments opioïdes sont donc des effets indésirables plus prononcés (par exemple : nausée, vomissements, constipation, euphorie, sédation, prurit, sècheresse des muqueuses, hypotension, hypothermie, léthargie, convulsions, toxicité sérotoninergique⁹, rhabdomyolyse, syndrome du compartiment, insuffisance rénale aiguë, dépression respiratoire, coma). À cela s'ajoutent le développement de dépendances physiques et psychologiques, les surdoses et leurs séquelles (par exemple : hypoxie cérébrale) dont le décès^[85-96]. Ces produits sont rarement consommés seuls (par exemple : médicaments, éthanol, drogues de rue)^[9], il faut donc considérer que la toxicité de ces substances peut s'additionner ou potentialiser celle des médicaments opioïdes.

Selon Gagné et collaborateurs^[37], le nombre de décès attribuables aux intoxications par médicaments opioïdes est en nette progression au Québec entre 2000 et 2009. Cette augmentation des décès représente un enjeu de santé publique important^[37]. Les auteurs concluent, entre autres, que les stratégies visant à minimiser les risques de surdose par opioïdes devraient être réaffirmées et, au besoin, de nouvelles stratégies devraient être élaborées^[37]. Malheureusement, les bases de données québécoises ne permettent pas d'isoler adéquatement les cas de personnes UDI étant décédées à la suite d'injection de médicaments opioïdes destinés à une administration par voie orale. Malgré tout, plusieurs études montrent que le mésusage ou l'abus de ces substances par injection est une pratique de plus en plus courante chez les personnes UDI^[4, 9, 45].

Plusieurs programmes de distribution de naloxone pour la prévention des décès par intoxication aux opioïdes ont vu le jour aux États-Unis et au Canada (Colombie-Britannique, Alberta et Ontario) en réponse à cette tendance^[97-100]. Leur but est d'offrir la naloxone et l'éducation nécessaire à sa bonne utilisation aux personnes à risque (particulièrement les injecteurs d'opioïdes) et à leur famille afin que l'antidote soit administré rapidement en attendant l'arrivée des ambulanciers. Aux États-Unis, la FDA a approuvé, en avril 2014, un nouveau dispositif pour l'auto-administration de naloxone visant à renverser la dépression respiratoire résultant d'un surdosage par opioïde^[101]. Aucun service semblable n'est actuellement officiellement disponible au Québec, mais des travaux sont en cours pour qu'il soit accessible sous peu dans la région de Montréal. De plus, une analyse des évidences entourant cette mesure et de sa pertinence pour le Québec est en cours à l'INSPQ¹⁰.

4.2 Les risques toxicologiques associés à l'injection des excipients retrouvés dans les médicaments opioïdes destinés à la voie orale

Plusieurs ingrédients non médicinaux peuvent se retrouver dans les comprimés ou les capsules de médicaments opioïdes commercialisés au Canada : cellulose, cellulose microcristalline, amidon, amidon de maïs, amidon prégélatinisé, lactose, gélatine, acide stéarique, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, dioxyde de silicone colloïdale, dioxyde de titane, laurylsulfate de sodium, édétate disodique, cire de carnauba, povidone, polyéthylène glycol, talc (silicate de magnésium), oxyde de fer noir, tartrazine, mannitol, colorants divers, et plusieurs autres. Un comprimé ou une capsule à libération modifiée contient beaucoup plus d'excipients qu'un comprimé ou une capsule à libération immédiate. Ces ingrédients sont généralement considérés sans risque lorsqu'ils sont ingérés aux teneurs retrouvées dans les formulations pharmaceutiques et selon les recommandations du fabricant. Ces excipients n'étant généralement pas retrouvés dans les formulations injectables de

⁹ Effet indésirable potentiellement léthal qui provient d'un excès de sérotonine aux systèmes nerveux central et périphérique. Elle se manifeste par divers degrés d'altération de l'état de conscience (agitation, confusion), d'anomalies neurovégétatives (fièvre, sudation, tachypnée, tachycardie) et de modification du tonus musculaire (clonus, rigidité).

¹⁰ Communication personnelle auprès de François Gagnon, Équipe des politiques publiques, Vice-présidence aux affaires scientifiques, INSPQ.

qualité pharmaceutique, les risques toxicologiques associés à leur injection sont malheureusement peu documentés.

Des complications toxicologiques liées à l'injection de médicaments opioïdes peuvent provenir, entre autres, des excipients non solubles dans l'eau contenus dans la préparation^[102]. L'injection de particules insolubles (par exemple : cire, cellulose) dans une veine périphérique peut causer des complications aux membres supérieurs, des lésions livédoïdes ou nécrotiques (qui pourraient ultimement conduire à une amputation) ou encore à une embolie pulmonaire^[67, 78, 103-105]. On rapporte également des cas de granulomatose périvasculaire induite par la présence de cellulose dans les comprimés injectés^[106].

Malgré que le talc se retrouve de moins en moins comme excipient dans les comprimés ou les capsules de médicaments opioïdes commercialisés au Canada, la plupart des études abordent sa toxicité. En effet, le talc est connu pour produire une toxicité pulmonaire (talcose) lorsqu'il est inhalé ou injecté^[107]. Plusieurs cas de talcose ont été rapportés chez les personnes UDI suivant l'injection de médicaments opioïdes dans une veine périphérique. Les patients peuvent être asymptomatiques ou présenter une insuffisance respiratoire aiguë^[108]. Généralement, les symptômes sont non spécifiques comme la dyspnée et la toux^[108]. On rapporte également la présence de fièvre, de sueurs nocturnes, de perte de poids, et même d'un pneumothorax spontané^[108]. À mesure que la maladie progresse, il y a généralement formation d'un conglomérat de micronodules en forme de masse et le développement de changements emphysémateux dans le parenchyme pulmonaire^[108]. Les complications à long terme comprennent l'emphysème, l'insuffisance respiratoire chronique, l'hypertension pulmonaire (dépôt intravasculaire de cristaux de talc) et l'insuffisance cardiaque droite^[108].

La talcose est une pathologie potentiellement létale qui peut prendre quelques années à se développer, mais lorsque présente, elle est irréversible et continuera à progresser malgré l'arrêt de la consommation de drogues^[109]. Une transplantation pulmonaire peut parfois être nécessaire^[110]. Certains pathologistes affirment que la talcose intravasculaire est une cause sous diagnostiquée d'hypertension pulmonaire chez les personnes UDI^[111]. On rapporte également le cas d'une femme UDI parturiente avec un emphysème bulleux sévère induit par une talcose qui a nécessité une césarienne d'urgence^[112]. D'autres études qui ont porté sur l'injection de médicaments opioïdes mettent en évidence des cas plus rares d'insuffisance rénale chronique^[113] ou encore de glomérulonéphrite mésangiale granulomateuse (reliée à l'injection de suppositoires d'oxycodone)^[114].

5 Les résultats des analyses toxicologiques

Les analyses toxicologiques visaient à reproduire, en milieu contrôlé, des méthodes de préparation de trois solutions de médicaments opioïdes avec du matériel de prévention distribué aux personnes UDI. Les résultats des analyses toxicologiques ont été utilisés pour évaluer la capacité de certains filtres à retenir les excipients ainsi que la taille du contenant de dilution et des seringues permettant de réduire les risques toxicologiques chez les personnes qui s'injectent ces substances. Compte tenu de l'importance de la filtration pour la préparation des solutions de médicaments opioïdes, des analyses ont été réalisées avec certains filtres sous différentes conditions pour évaluer leur efficacité à filtrer les excipients contenus dans les solutions.

Une enquête a été préalablement réalisée auprès d'injecteurs de médicaments opioïdes de la région de Montréal^[45] afin d'identifier les médicaments opioïdes les plus souvent injectés, les méthodes de préparation et de filtration de ces derniers, le matériel utilisé ainsi que les pratiques non sécuritaires entourant l'injection de ces substances. Ces informations ont été considérées lors de la réalisation des tests en laboratoire.

Les analyses effectuées au Laboratoire de toxicologie de l'INSPQ ont porté sur les volumes d'eau nécessaires pour diluer trois formulations de médicaments opioïdes et sur les effets de la filtration sur la rétention des excipients et du principe actif de ces trois formulations. Des analyses ont aussi été faites pour évaluer les effets de l'ajout d'un acidifiant sur la dissolution des médicaments opioïdes. La quantité d'eau nécessaire pour les dissoudre a été évaluée en vue de déterminer la taille optimale d'un contenant de dilution pour la préparation des solutions de médicaments opioïdes par les personnes UDI. Les analyses sur les volumes de solution récupérée après filtration, avec ou sans chauffage, sur la densité relative de ces solutions ainsi que certaines analyses microscopiques et quantitatives sur ces solutions ont permis de déterminer la méthode de filtration la plus indiquée pour les trois solutions testées. Il convient de mentionner que ces analyses ont porté sur un nombre très limité de comprimés et, de ce fait, elles ne peuvent être généralisées ni à la gamme de produits ni à l'ensemble des médicaments opioïdes. Le but n'était pas de déterminer des méthodes de préparation des solutions à injecter, mais bien de rechercher les outils les plus indiqués permettant de réduire les risques chez les injecteurs de médicaments opioïdes.

5.1 Les médicaments opioïdes étudiés et les procédures pour l'analyse en laboratoire

Les résultats de l'enquête réalisée auprès d'injecteurs de médicaments opioïdes de la région de Montréal^[45] indiquent que l'hydromorphone et la morphine sont les deux opioïdes les plus fréquemment injectés. Par conséquent, trois formulations pharmaceutiques de ces deux opioïdes ont été retenues pour les analyses en laboratoire (tableau 1) : l'hydromorphone sous les noms commerciaux Hydromorph Contin^{MD} et pms-Hydromorphone^{MD}; et la morphine sous le nom commercial MS Contin^{MD}. Deux comprimés à libération immédiate et une capsule à libération modifiée ont donc été retenus. Le visuel des comprimés et des capsules est disponible à l'annexe 3 - figure 4.

En laboratoire, les comprimés et les capsules ont été écrasés à l'aide d'un mortier et d'un pilon pour ensuite être placés individuellement dans un Stericup^{MD}. Des quantités d'eau stérile, mesurées en unité (tableau 1), ont été ajoutées dans le Stericup^{MD}. Les solutions ont été mélangées délicatement avec la partie supérieure (piston) de la seringue. Suivant le protocole établi (annexe 4 - figure 5), les échantillons étaient ensuite chauffés (ou non), puis filtrés (ou non). Les préparations ont été effectuées une seule fois pour chacun des trois produits étudiés. Les caractéristiques des trois

médicaments opioïdes utilisés lors de la préparation des solutions à injecter, ainsi que le nombre de comprimés et la quantité d'eau stérile prévue pour les analyses, sont décrites au tableau 1. Toutefois, les quantités d'eau stérile initialement prévue au protocole (issues de l'enquête auprès d'injecteurs de médicaments opioïdes)⁽⁴⁵⁾ se sont avérées insuffisantes dans tous les cas pour obtenir une dissolution optimale des produits testés, ce qui en limite l'interprétation. Des manipulations supplémentaires avec de plus grandes quantités d'eau stérile (jusqu'à 10 ml) ont alors été faites pour estimer la taille du contenant de dissolution la plus indiquée à proposer pour la préparation des solutions de médicaments opioïdes.

Tableau 1 Caractéristiques des médicaments opioïdes utilisés et des préparations effectuées

Comprimé ou capsule	Description	Teneur du principe actif	Nombre de comprimés ou de capsules	Quantité d'eau stérile (unités*)
Hydromorphone	Capsule contenant des granules micro-encapsulées à libération modifiée pendant 12 heures	12 mg	1 2	120 250
Hydromorphone	Comprimé à libération immédiate	4 mg	1 2	90 100
Morphine	Comprimé à libération modifiée pendant 12 heures	200 mg	0,5	250

* 100 unités équivalent à 1 ml.

Le matériel utilisé pour les analyses en laboratoire correspond d'une part au matériel distribué dans les CAMI et, d'autre part, à celui pressenti pour réduire les risques liés à l'injection de médicaments opioïdes. Au total, sept filtres utilisés sous différentes conditions ont été testés. Outre le matériel distribué dans les CAMI, les personnes UDI utilisent divers objets (piston de seringue, égrenneur à comprimés et autres objets pouvant broyer les comprimés) pour écraser les comprimés ainsi qu'un briquet pour chauffer la solution au besoin. Une description détaillée de l'ensemble du matériel testé est disponible à l'annexe 5 – tableau 4.

Le protocole visant à mesurer l'impact de l'ajout d'acidifiant (acide ascorbique) a été réalisé lors d'une seconde phase. Ce protocole portait uniquement sur les quantités d'eau et d'acide ascorbique ajoutées pour favoriser la dissolution des comprimés de médicaments opioïdes (annexe 4 - figure 6).

5.2 Le chauffage des solutions de médicaments opioïdes

Le chauffage des solutions à injecter est une pratique qui varie d'une personne UDI à une autre. De plus, les conditions d'injection dans un environnement non sécuritaire et l'état de manque peuvent inciter à ne pas chauffer les solutions à injecter. Les analyses en laboratoire avaient pour but de déterminer l'efficacité du chauffage de la solution sur la dissolution des trois formulations de médicaments opioïdes et de considérer les avantages et les obstacles entourant cette pratique. Une partie des solutions à injecter étaient chauffées par l'application de la flamme d'un briquet sous le Stericup^{MD}, pendant une période d'environ 30 secondes, alors que l'autre partie était utilisée sans chauffage soit à la température ambiante (~20 °C).

En laboratoire, les échantillons ont été chauffés jusqu'à ébullition (formation de petites bulles). Le visuel des solutions chauffées et non chauffées est présenté à l'annexe 6 – figure 7. En général, les solutions chauffées présentent moins de particules non dissoutes et ont un aspect moins hétérogène que les solutions non chauffées. Le chauffage des solutions a donc permis une meilleure dissolution des substances testées, malgré que le volume d'eau ne fût pas optimal.

Le chauffage de certaines formulations de médicaments opioïdes peut aussi comporter des inconvénients. Par exemple, lorsque des formulations pharmaceutiques contiennent des agents cireux, comme ce fut le cas pour une des formulations analysées, le chauffage a pour effet de les faire passer à l'état liquide. Pour éviter de prélever la cire en même temps que la solution à injecter, il est donc préférable de laisser refroidir la solution. En laboratoire, des solutions contenant des agents cireux ont été refroidies pendant une minute (certaines ont été laissées en attente de cinq à dix minutes suivant le chauffage). Dans tous les cas, une mince couche de cire se forme à la surface. Lorsque la solution refroidit, la cire retourne à l'état solide et a tendance à se fixer sur les parois du Stericup^{MD}. Il est alors possible de la retirer avant la filtration. Si on ne laisse pas refroidir, il est préférable d'éviter de prélever la solution de médicaments opioïdes à la surface du Stericup^{MD}.

5.3 La filtration de la solution de médicaments opioïdes

Le rôle du filtre dans la consommation de substances psychoactives par injection consiste à éliminer les particules non solubles de la solution à injecter et, s'il le peut, à retenir les bactéries, les mycoses et les virus. Pour les préparations de médicaments opioïdes, une filtration adéquate devrait minimalement produire une solution exempte d'excipients afin de rendre l'injection plus sécuritaire. Par contre les filtres les plus performants pour retenir les agents infectieux, soit les filtres toupies et le Sterifilt^{MD}, ont tendance à se boucher lors de la filtration des médicaments opioïdes en raison de la petite taille de leurs pores et de la faible quantité d'eau utilisée par les personnes UDI pour la dilution (solution finale ultra-saturée). McLean et collaborateurs^[78] ont observé qu'en utilisant d'abord un filtre de cigarette, ils pouvaient retirer les particules de plus de 50 µm avant de faire passer la solution dans un filtre possédant de plus petits pores et ainsi réduire de façon significative le nombre de particules contenues dans les solutions à injecter. Dans le cadre du présent avis, deux combinaisons de filtres ont été testées, soit le filtre de coton avec le filtre de cigarette; et le filtre de coton avec le Sterifilt^{MD}.

Lors de la filtration, les solutions non chauffées étaient beaucoup moins homogènes que les solutions chauffées, et contenaient généralement plus de particules non dissoutes (annexe 6 – figure 7). Les filtres utilisés sur les solutions non chauffées laissaient passer des particules non dissoutes. Certains filtres toupies se sont même brisés sous la pression de filtration en présence de particules non dissoutes.

Après l'étape de filtration, certains paramètres ont été mesurés sur les solutions de médicaments opioïdes. Ces paramètres ont servi à comparer l'efficacité des sept filtres soumis aux analyses incluant deux combinaisons (filtre de coton avec filtre de cigarette, et filtre de coton avec Sterifilt^{MD}) et l'utilisation d'un filtre de coton coupé en deux dans le sens de la largeur (annexes 5- tableau 4). Le volume de solution récupéré, la présence de particules non dissoutes dans ces solutions (microscopie et densité relative) et la quantité de principes actifs présente dans les solutions filtrées (analyses quantitatives de la récupération de principes actifs) ont été évalués sur les solutions chauffées et non chauffées. Ces mesures servaient à comparer les volumes récupérés pour chacune des méthodes de filtration, la présence de particules restantes dans les solutions après filtration, ainsi que la rétention du principe actif lors de la filtration. Ces informations ont été nécessaires dans le choix d'un filtre simple et efficace pour réduire les risques chez les injecteurs.

Le volume de solution récupéré

Le volume de solution finale recueilli après l'étape de filtration était en moyenne plus élevé pour les solutions chauffées que pour les préparations non chauffées, et ce, pour chacune des substances analysées (annexe 6 – tableau 5). Ce volume était également plus élevé lorsque les filtres toupies étaient utilisés. Par exemple, avec le filtre toupie de 0,20 µm et de 25 mm de diamètre, il a été

possible de retirer 140 unités de solution chauffée des trois préparations de médicaments opioïdes alors que les quantités retirées des solutions non chauffées étaient respectivement de 120, 130 et 60 unités pour l'Hydromorph Contin^{MD}, le MS Contin^{MD} et le pms-Hydromorphone^{MD}.

Les analyses microscopiques

Ces analyses ont été effectuées à l'aide d'un microscope Olympus modèle CK40¹¹. Les analyses quantitatives ont été priorisées au détriment des analyses microscopiques pour les échantillons filtrés, mais non chauffés. Les observations visuelles (annexe 7- figure 8) illustrent les contenus en particule dans chacune des solutions préparées avec les comprimés de pms-Hydromorphone^{MD12}. Ces résultats semblent indiquer que les filtres toupies (annexe 7- figure 8, images I, J, K et L) auraient une meilleure capacité filtrante puisque très peu de particules ont traversé ces filtres. Toutefois, de bons résultats ont également été obtenus avec les filtres de cigarette et le Sterifilt^{MD}, ainsi que pour les combinaisons filtre de coton – filtre de cigarette et filtre de coton – Sterifilt^{MD}. Par contre, le filtre de coton seul (annexe 7- figure 8, image C) tout comme le filtre de cigarette seul (annexe 7- figure 8, image D) semblent avoir une capacité de filtration très limitée.

Les analyses de densité relative

Des valeurs de densité relative ont également été mesurées pour chacune des solutions filtrées. La densité relative de l'eau (1,000) a été utilisée comme base de comparaison. Plus une valeur de densité dans une préparation liquide et homogène est élevée, plus la présence de particules solubles dans le liquide est importante. Pour les mesures de densité relative, un volume de 200 µl a été utilisé pour chacune des préparations.

Les analyses de densité relative montrent que les filtres toupies donnent des valeurs plus basses que les autres filtres (tableau 2), ce qui indique une plus faible quantité de particules solubles dans ces solutions. Ainsi, les filtres toupies avec des valeurs de 1,008 et moins montrent une bonne capacité à retenir les excipients contenus dans les solutions à injecter comparés aux autres filtres dont les valeurs sont généralement égales ou supérieures à 1,008. Par contre, aucun autre filtre ne semble se démarquer par la mesure de la densité. L'interprétation de ces données demeure toutefois peu spécifique et il convient de les compléter avec les analyses sur les pourcentages de principe actif retrouvés dans les solutions de médicaments opioïdes filtrées. De plus, le faible volume d'eau utilisé pour la dissolution limite l'interprétation et l'applicabilité des données de densité relative.

Les analyses quantitatives

Les analyses quantitatives ont été effectuées par chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse. Le but de ces analyses visait à déterminer le pourcentage de principe actif récupéré après la filtration par rapport à la quantité initiale de principes actifs contenue dans les médicaments opioïdes utilisés pour la préparation des solutions à injecter. En fonction de la filtration effectuée, les pourcentages de récupération de principe actif varient entre 51 % et 77 % pour les solutions non chauffées et entre 78 % et 88 % dans les solutions chauffées (figures 1, 2 et 3). Par contre, le chauffage des solutions avant la filtration ne permet pas d'augmenter la quantité de principes actifs récupérée pour toutes les solutions testées.

¹¹ Un objectif de 4X et un oculaire de 10X ont été utilisés, générant ainsi un agrandissement total de 40X. Les photos ont été effectuées à l'aide d'un d'appareil photo numérique indépendant pour chacune des préparations.

¹² Les photos obtenues pour les solutions d'injection d'Hydromorph Contin^{MD} et de MS Contin^{MD} ont montré des profils très semblables à celui du pms-Hydromorphone^{MD}. Elles ne sont pas présentées dans ce rapport.

Tableau 2 Densités relatives moyennes mesurées selon le mode de filtration utilisé

Filtres	Densités relatives moyennes					
	Chauffé			Non chauffé		
	Hydromorph Contin ^{MD}	pms-Hydro- morphone ^{MD}	MS Contin ^{MD}	Hydromorph Contin ^{MD}	pms-Hydro- morphone ^{MD}	MS Contin ^{MD}
Filtre de coton	1,004	1,014	1,017	1,003	1,012	1,006
Filtre de coton (demi)	1,005	1,010	1,015	1,004	1,005	1,007
Filtre de cigarette	1,004	1,014	1,016	1,003	1,011	1,008
Filtre Sterifilt ^{MD}	1,010	1,014	1,011	1,006	1,012	1,009
Filtres de coton et cigarette	1,005	1,014	1,011	1,003	1,010	1,006
Filtres de coton et Sterifilt ^{MD}	1,005	1,014	1,008	1,002	1,010	1,006
Filtre toupie 0,20 µm 15 mm	1,002	1,006	1,006	1,000	1,004	1,005
Filtre toupie 0,20 µm 25 mm	1,003	1,005	1,006	1,001	1,002	1,005
Filtre toupie 0,45 µm 15 mm	1,002	1,007	1,008	1,001	1,004	1,004
Filtre toupie 0,45 µm 25 mm	1,003	1,005	1,008	1,000	1,003	1,005

Figure 1 Pourcentage de récupération de principe actif dans les solutions chauffées et non chauffées pour une capsule d'Hydromorph Contin^{MD} 12 mg selon le filtre utilisé (aucun = sans utiliser de filtre)

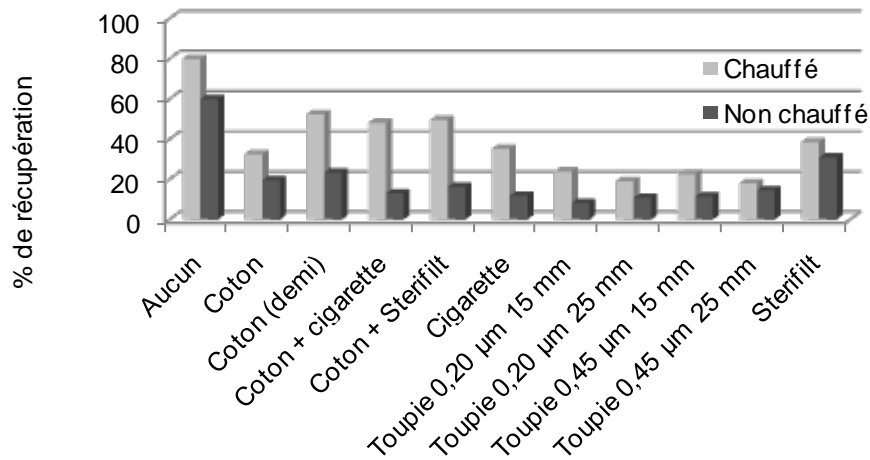


Figure 2 Pourcentage de récupération de principe actif dans les solutions chauffées et non chauffées pour un comprimé de pms-Hydromorphone^{MD} 4 mg selon le filtre utilisé (aucun = sans utiliser de filtre)

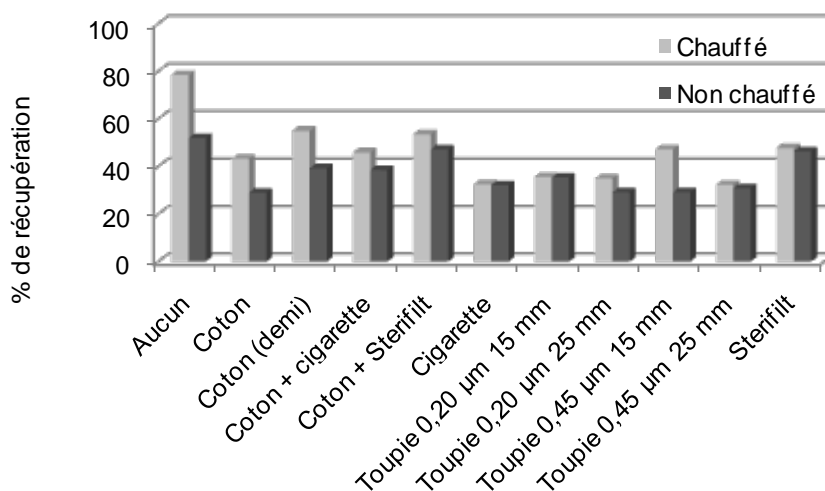
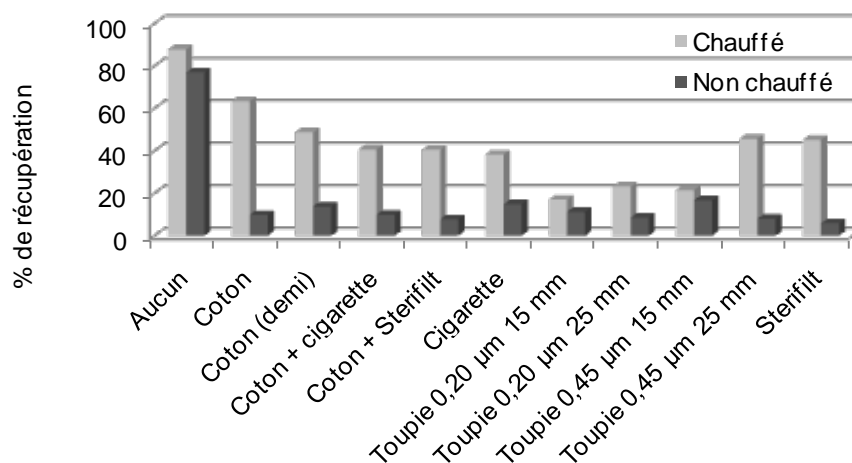


Figure 3 Pourcentage de récupération de principe actif dans les solutions chauffées et non chauffées pour un demi-comprimé de MS Contin^{MD} 200 mg selon le filtre utilisé (aucun = sans utiliser de filtre)



De manière générale, les filtres toupies sont ceux qui retiennent davantage de principes actifs non dissouts. Il semble donc que les filtres toupies ont une très grande capacité filtrante comme le laissent voir les analyses microscopiques et les résultats de densité relative. Toutefois, aucune analyse n'a été faite sur des filtrations en utilisant un filtre de coton combiné aux quatre filtres toupies.

Malgré tout, la très grande variabilité des effets dus au chauffage et à la filtration sur les médicaments opioïdes rend l'interprétation de ces résultats peu concluants. Par contre, la filtration combinée en utilisant le Sterifilt^{MD} appuyé sur un filtre de coton déposé dans le Stericup^{MD} pour retirer la solution à injecter semble une avenue à moindres risques.

5.4 L'ajout d'un acidifiant

L'utilisation d'un acidifiant a surtout été documentée chez des utilisateurs de crack (cocaïne) et de certaines formes d'héroïne pétrifiée^[115-120]. En raison des risques d'infections bactériennes et fongiques (section 4.3), il n'est pas recommandé d'utiliser du jus de citron. De plus, certaines complications de santé comme des collapsus veineux^[79], des abcès, des cellulites et des infections cardiaques ont aussi été documentées^[66]. Par contre, l'acide ascorbique (vitamine C) peut, dans certaines conditions, être utilisé pour aider à dissoudre certaines substances à injecter. Cette mesure fait partie des bonnes pratiques mises de l'avant dans plusieurs programmes de réduction des méfaits^[79, 121-124]. Par ailleurs, aucun acidifiant n'est actuellement distribué dans les CAMI du Québec.

Bien qu'une enquête^[45] ait montré que très peu d'injecteurs de médicaments opioïdes utilisent un acidifiant pour dissoudre leur solution de médicaments opioïdes, cette pratique pourrait se populariser. Tenant compte qu'aucune étude scientifique montrant l'impact d'une telle pratique n'a été répertoriée, il a été convenu d'analyser l'effet de l'ajout d'acide ascorbique sur la solubilité et le pH final des trois formulations d'opioïdes à l'étude.

La procédure a consisté à ajouter un volume d'eau de 5 ml à chacune des préparations de médicaments opioïdes écrasés pour en faciliter la dissolution. Par la suite, des quantités de 25 mg ou de 50 mg d'acide ascorbique ont été ajoutées aux préparations. Les solutions étaient chauffées ou non pendant quelques secondes correspondant à une courte période de chauffage décrite à la section 6.2. Le pH final de chaque solution a été mesuré (annexe 4 – figure 6).

Somme toute, l'ajout d'acide ascorbique n'a pas amélioré la solubilité des substances testées. Le pH final des solutions sans l'ajout d'acide variait entre 5 et 6. Toutefois, le pH final des solutions avec l'ajout d'acide ascorbique variait entre 1 et 3, soit un pH représentatif d'un acide à potentiel vésicant, donc non recommandable pour l'administration intraveineuse. Finalement, la période de chauffage des solutions n'a eu aucun impact sur le pH final mesuré.

5.5 Principaux constats des analyses toxicologiques

Les manipulations, ainsi que les analyses effectuées en laboratoire en utilisant le matériel actuellement distribué ou pouvant être distribué aux personnes UDI montrent que la préparation de solutions d'injection à partir de médicaments opioïdes non conçus pour cette administration demeure risquée. Les observations qualitatives ainsi que les résultats quantitatifs indiquent, malgré toutes les limites soulevées, qu'il n'existe pas de moyen parfaitement sécuritaire de préparer les solutions de médicaments opioïdes à partir de comprimés ou de capsules. Une utilisation judicieuse du matériel stérile peut contribuer à limiter les risques associés à l'injection de comprimés ou de capsules de médicaments opioïdes.

Les tests effectués ont montré que le volume d'eau généralement ajouté par les injecteurs de médicaments opioïdes n'est pas suffisant. Il est préférable de ne pas limiter la quantité d'eau stérile lors de la préparation de solutions de médicaments opioïdes. De plus, une courte période de chauffage lors de la préparation de ces solutions facilite significativement la dissolution des particules. En général, les filtres testés étaient moins portés à saturer et à boucher lorsque les solutions étaient préalablement chauffées. Des résultats similaires ont été observés par Roux et collaborateurs (2011)^[102], par McLean et collaborateurs (2009)^[78] et par Patel et collaborateurs (2012)^[125]. Cependant, le chauffage des solutions de médicaments opioïdes peut aussi comporter des risques en présence d'agents cireux dans ces produits^[125]. Une partie de cette cire pourrait passer à travers les filtres et se retrouver dans la solution à injecter. Pour minimiser ces risques, il est

préférable de laisser refroidir les solutions ou d'éviter d'aspirer cette couche de cire lors de la filtration soit en la retirant de la solution ou en la déplaçant sur les côtés du Stericup^{MD} ou ne pas filtrer à partir de la surface de la solution^[125]. Bien qu'il soit pratiquement impossible de développer des méthodes de filtration et d'injection sans risque, le Sterifilt^{MD} et les filtres toupies sont ceux qui se sont avérés les plus efficaces pour limiter le passage des excipients dans les solutions testées. Cependant, comme leur capacité de filtration est limitée (saturation rapide du filtre) il est préférable de les utiliser en combinaison avec d'autres filtres pour éviter la saturation de la membrane et améliorer la performance du filtre. La filtration combinée en utilisant le Sterifilt^{MD} appuyé sur un filtre de coton déposé dans le Stericup^{MD} pour retirer la solution semble un compromis intéressant. Patel et collaborateurs (2012)^[125] ainsi que Keijzer et collaborateurs (2011)^[126] ont également observé que la combinaison de filtres s'avérait une alternative intéressante pour filtrer les préparations à base d'opioïdes. L'ajout d'acide ascorbique ne s'avère pas une bonne pratique, puisqu'il n'améliore pas la solubilité des médicaments opioïdes, mais rend la solution trop acide pour une administration intraveineuse (risques de nécrose).

6 Recommandations pour le choix du matériel d'injection

Les membres du Comité sur la révision du matériel d'injection destiné aux personnes UDI (membres du groupe de travail et du comité-conseil) reconnaissent que l'injection de médicaments opioïdes comporte des risques importants pour la santé et que cette pratique ne doit pas être encouragée. Cependant, les membres de ce comité estiment que malgré la présence de programmes de prévention, certaines personnes dépendantes aux drogues qui s'injectent ces substances s'exposent à des risques infectieux et toxicologiques. Ils reconnaissent également que la préservation de la santé et de la sécurité des individus ainsi que la protection des collectivités sont des priorités de santé publique, et ils appuient tout effort pour contrer le détournement des médicaments opioïdes vers des usages non appropriés.

Les recommandations, formulées par les membres du comité, sur le matériel de prévention destiné aux personnes UDI qui s'injectent des médicaments opioïdes conçus pour une administration par voie orale, s'appuient sur la littérature consultée et sur les résultats des analyses toxicologiques effectuées au Laboratoire de toxicologie de l'INSPQ. Le choix du matériel de prévention s'est fait en tenant compte de critères reliés à la réduction des risques infectieux et toxicologiques, ainsi qu'en tenant compte des considérations d'utilisation du matériel par les personnes UDI. Ces critères sont présentés pour chacun des éléments considérés dans le présent avis.

Tout le nouveau matériel retenu et toutes les étapes de préparation recommandées dans une version préliminaire de cet avis ont fait l'objet d'un projet pilote auprès d'un groupe d'injecteurs de médicaments opioïdes de la région de Montréal^[127]. Cette étude avait pour objectif de valider l'acceptabilité, du matériel et des pratiques sécuritaires recommandées. Les résultats de cette évaluation ont été considérés par les membres du Comité pour la formulation des recommandations finales présentées dans cet avis.

Considérant que :

- l'injection de médicaments opioïdes comporte des risques importants pour la santé et que cette pratique ne doit pas être encouragée;
- malgré la présence de programmes de prévention, certaines personnes dépendantes aux drogues s'injectent des médicaments opioïdes et s'exposent à des risques infectieux et toxicologiques supplémentaires;
- la préservation de la santé et de la sécurité des individus ainsi que la protection des collectivités sont des priorités de santé publique;

Les membres du Comité recommandent :

- que l'ensemble du matériel déjà disponible dans les CAMI soit maintenu ou amélioré si nécessaire, mais que des ajouts de matériel soient considérés pour réduire les risques infectieux, toxicologiques et autres complications de santé associés à l'injection de médicaments opioïdes et que ce matériel soit disponible en trousse ou à l'unité;
- que le personnel et les usagers des CAMI aient accès à de l'information sur le nouveau matériel proposé dans le cadre de la prévention des risques associés à l'injection de médicaments opioïdes;

- qu'un accès aux traitements de substitution aux opioïdes (méthadone et buprénorphine) soit offert aux personnes UDI, afin de leur permettre de mieux gérer leur consommation ou éventuellement de la cesser;
- qu'un programme de distribution de naloxone soit implanté dans les meilleurs délais dans toutes les régions du Québec, afin de diminuer la morbidité et la mortalité associées aux surdoses d'opioïdes.

6.1 Les filtres et la filtration

L'efficacité des filtres pour réduire le passage des excipients contenus dans les solutions de médicaments opioïdes et pour réduire les risques infectieux est documentée aux sections 4.4 et 6.3. Outre les considérations de santé, des considérations liées à l'utilisation des filtres par les personnes UDI doivent aussi être prises en compte dans les recommandations. Un filtre qui produit une solution limpide et qui permet de réduire des complications visibles comme les infections au site d'injection sont des facteurs incitatifs à son utilisation^[126]. Par contre, des auteurs^[78, 79] signalent que les usagers auront tendance à ne pas utiliser un filtre qui retient le produit actif ou à conserver ce filtre pour un usage futur. Parmi les autres facteurs qui peuvent limiter l'utilisation des filtres, notons sa complexité d'utilisation, sa piètre performance (colmatage, blocage ou bris) et sa difficulté à s'emboîter à la seringue^[77, 78, 126, 128]. Pour contourner l'inconvénient relié au blocage du filtre toupie lors de la filtration de solutions de morphine, McLean et collaborateurs^[78] ont testé une filtration combinée utilisant un filtre toupie et un filtre de cigarette ou un filtre de coton. Ces auteurs notent aussi que la filtration combinée suivie d'un rinçage avec 1 ml d'eau permettait de réduire la perte du produit actif.

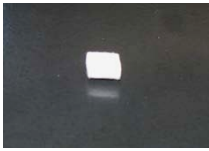
Les critères pour le choix de filtres à utiliser pour la filtration de médicaments opioïdes

- La stérilité Les filtres offerts dans un **emballage individuel** favorisent une meilleure stérilité des produits injectés.
- L'usage unique Un filtre à **usage unique** permet de réduire la réutilisation et le partage des filtres, pratiques qui comportent des risques pour la transmission du VIH et du VHC.
- La porosité Un filtre dont la **porosité** serait efficace pour filtrer à la fois les excipients, les levures et les bactéries tout en laissant passer les substances actives serait un choix optimal.
- La qualité du filtre Le filtre doit être **suffisamment résistant** pour ne pas se bloquer ou se briser lors de la filtration.
- La facilité à être manipulé Le filtre doit être **facilement manipulable** par des personnes non formées aux techniques de laboratoire.
- La compatibilité avec les seringues proposées Le filtre doit être **compatible avec les seringues** proposées pour l'injection de médicaments opioïdes.

Dans le cadre du présent avis, sept filtres ont été soumis à des analyses toxicologiques en laboratoire (images 1, 2, 3, 4), soit, le filtre de coton contenu dans l'emballage du Stericup^{MD}, le filtre de cigarette, le Sterifilt^{MD} et quatre filtres toupies Phenomenex^{MD} (porosité de 0,20 µm et de 0,45 µm et de diamètre de 15 mm et 25 mm pour ces deux types de filtres)¹³.

¹³ Les analyses réalisées au Laboratoire de toxicologie de l'INSPQ portaient sur un faible échantillonnage.

Image 1 : Filtre de coton Apothicom (0,5 mm x 0,5 mm)



Ce filtre de coton stérile est celui contenu dans le Stericup^{MD}. La taille de ses pores ne permet pas de retenir les agents infectieux ni les particules fines, mais elle permet de retenir les grosses particules contenues dans les excipients des médicaments opioïdes.

Le partage et la réutilisation de ce filtre comportent des risques infectieux.

Tests en laboratoire : Ce filtre a une capacité de filtration très limitée. Il retient moins de principes actifs, mais il laisse beaucoup d'excipients dans les solutions à injecter.

Image 2 : Filtre de cigarette OBC-slim (15 mm x 0,5 mm)



Le filtre de cigarette n'est pas stérile.

La taille des pores de ce filtre ne permet pas de retenir les agents infectieux et les particules fines, mais elle permet de retenir les grosses particules contenues dans les excipients des médicaments opioïdes.

Le partage et la réutilisation de ce filtre comportent des risques pour la transmission des infections.

Tests en laboratoire : Ce filtre a une capacité de filtration très limitée. Il retient moins de principes actifs, mais il laisse beaucoup d'excipients dans les solutions à injecter.

Image 3 : Les quatre filtres toupies Phenomenex^{MD}



Les quatre filtres (0,20 µm et 0,45 µm de diamètre de 15 mm et 25 mm) testés dans le cadre du présent avis ont une membrane de nylon et sont stériles. Ils sont conçus pour des seringues non serties donc les aiguilles des seringues ne sont jamais en contact avec le contenant de dilution.

Des études ont montré que le filtre 0,20 µm serait préférable au filtre 0,45 µm pour éliminer les staphylocoques et les candidas.

Tests en laboratoire : Les filtres toupies ont une capacité de filtration supérieure aux autres filtres testés et ils permettent de récupérer un plus grand volume de solution. Par contre, ces filtres retiennent plus de principes actifs non dissouts que tous les autres filtres testés et ils ont tendance à se bloquer lors de la filtration.

Image 4¹⁴ : Le Sterifilt^{MD}



Ce filtre dispose d'une membrane en polypropylène dont les pores sont de 10 µm. Il s'adapte à des seringues à insuline à aiguilles serties ou non serties de 1 ml, 2 ml, 5 ml et 10 ml. Il est stérile. Avec ces filtres, les aiguilles des seringues ne sont jamais en contact avec le contenant de dilution.

Le Sterifilt^{MD} permettrait d'éliminer environ 66 % de *C. albicans*, mais sa capacité à éliminer les bactéries ou les champignons n'a pas été clairement démontrée.

¹⁴ Image fournie par Apothicom. Contacter Apothicom (infos@apothicom.org) pour obtenir l'autorisation d'utiliser cette image.

Tests en laboratoire : Le Sterifilt^{MD} présente une capacité filtrante légèrement supérieure à celle des filtres de coton et de cigarette ainsi qu'une plus faible rétention du principe actif non dissout.

Image 5¹⁴ : La filtration combinée à l'aide du Sterifilt^{MD} et du filtre de coton Apothicom



Les deux filtres sont stériles.

La filtration combinée consiste à utiliser un Sterifilt^{MD} placé sur un filtre de coton stérile dans le contenant de préparation afin d'en retirer la solution.

Tests en laboratoire : La combinaison de ces deux filtres permet d'optimiser la capacité filtrante du Sterifilt^{MD} tout en conservant une bonne quantité de principes actifs dans les solutions filtrées. Des tests ont aussi été réalisés en utilisant différentes combinaisons de filtres (filtre de coton + filtre de cigarette et filtre de coton + Sterifilt^{MD}). Comme le filtre de cigarette n'est pas stérile, cette combinaison n'a pas été retenue. La combinaison retenue pour l'étude d'acceptabilité^[127] a été celle du Sterifilt^{MD} combiné au filtre de coton.

Sur la base des résultats de laboratoire, le filtre toupie représente un bon choix pour sa capacité à éliminer le plus d'excipients possible des solutions de médicaments opioïdes (image 3). De plus, la littérature démontre que la capacité filtrante du filtre toupie de 0,20 µm permettrait d'éliminer bon nombre de bactéries et de mycoses. Par contre, les filtres toupies actuels ne peuvent être utilisés avec des seringues serties. Ces filtres ont aussi tendance à se bloquer lors de la filtration des solutions de médicaments opioïdes. Compte tenu du coût élevé du filtre toupie, les programmes qui offrent ce filtre demandent aux personnes UDI de déboursier un certain montant pour l'obtenir. Pour ces raisons, les filtres toupies n'ont pas été retenus par les membres du Comité.

Actuellement, le Sterifilt^{MD} est le seul filtre qui peut s'insérer à une seringue sertie ou non sertie et qui présente une bonne capacité de filtration des excipients. Ce filtre, testé au Laboratoire de toxicologie de l'INSPQ, a aussi tendance à s'obstruer lors de la filtration de médicaments opioïdes. Pour cette raison, des tests ont été réalisés en combinant deux types de filtres (Sterifilt^{MD} et filtre de coton). La filtration combinée, illustrée à l'image 5, permet de retirer les plus grosses particules insolubles à l'aide du filtre de coton stérile. La solution passe ensuite au travers du Sterifilt^{MD}, ce qui permet de retenir les particules plus fines. Cette méthode, associée à une courte période de chauffage de la solution suivie d'une courte période d'attente pour laisser refroidir la solution avant de la filtrer, permet d'éliminer une grande partie des excipients dans la solution à injecter. Comme le chauffage de la solution fait passer la cire (excipient contenu dans certains comprimés ou capsules à libération prolongée) de l'état solide à l'état liquide, la période de refroidissement permet à la cire de retrouver son état solide et de ne pas obstruer le filtre en refroidissant.

Considérant l'ensemble de ces raisons, ainsi que les résultats de l'étude de faisabilité réalisée auprès des injecteurs de médicaments opioïdes de la région de Montréal, les membres du Comité recommandent que :

- le Sterifilt^{MD} soit mis à la disposition des injecteurs de médicaments opioïdes;
- la filtration des préparations de médicaments opioïdes se fasse à l'aide d'une filtration combinée en utilisant un Sterifilt^{MD} placé sur un filtre de coton stérile dans le contenant de préparation afin d'en soutirer la solution.

6.2 Les contenants pour la préparation de la solution

La préparation par une personne UDI d'une substance à s'injecter (cocaïne, héroïne ou médicaments) se fait dans un contenant dans lequel le produit est dissout dans l'eau, après avoir été broyé au besoin. Le contenant distribué au Québec est le Stericup^{MD} (image 6). Il a un volume de 2,5 ml. Il convient pour la préparation de substances qui se dissolvent facilement dans l'eau, mais son volume peut s'avérer insuffisant pour la dissolution des médicaments opioïdes qui eux requièrent un plus grand volume d'eau.

Les analyses effectuées en laboratoire ont montré qu'aucun des médicaments opioïdes testés n'a été dissout complètement même en y ajoutant 10 ml d'eau. Par contre, les observations montrent que, plus on augmente la quantité d'eau, meilleure sera la dissolution et le passage du principe actif à travers les filtres. Alors qu'une majorité de répondants au sondage^[45] indiquaient utiliser 0,85 ml pour diluer le Dilaudid^{MD} et 1,23 ml pour l'Hydromorph Contin^{MD}, il est recommandé de minimalement doubler ces quantités d'eau. Cependant, comme les analyses ont porté sur trois médicaments opioïdes avec des concentrations spécifiques, il n'est pas possible de proposer une quantité optimale d'eau pour toutes les solutions préparées par les personnes UDI. Il convient plutôt d'adapter les messages visant à ne pas restreindre les quantités d'eau utilisées pour la dissolution de ces substances.

Image 6¹⁵ : Stericup^{MD}



Le Stericup^{MD} est distribué dans un emballage stérilisé contenant un filtre de coton, un tampon sec et un manchon.

Le volume du Stericup^{MD} est de 2,5 ml.

Ce contenant à usage unique est déjà implanté dans les CAMI du Québec.

Tests en laboratoire : Tous les tests effectués au Laboratoire de toxicologie de l'INSPQ ont été réalisés avec ce contenant de dilution.

Il existe actuellement sur le marché international un contenant répondant à la majorité des critères retenus par les membres du Comité et dont le volume est de 5 ml. Le Maxicup^{MD} (image 7) est similaire au Stericup^{MD}¹⁶. Ce contenant a été utilisé lors de l'étude pilote sur l'acceptabilité du nouveau matériel^[127]. Une évaluation des outils de réduction des risques, réalisée par l'Institut national de veille sanitaire de France^[129], a soulevé l'importance de développer un contenant de dilution avec un manchon intégré afin de réduire la contamination du matériel avec les doigts. Cet aspect devra être considéré dans le choix futur d'un contenant de dilution.

¹⁵ Image fournie par Apothicom. Merci de contacter Apothicom (infos@apothicom.org) pour obtenir l'autorisation d'utiliser cette image.

¹⁶ Ces contenants n'a pas de manchon intégré ce qui permettrait de limiter les manipulations pouvant occasionner la contamination du matériel.

Image 7¹⁵ : Maxicup^{MD}



Le Maxicup^{MD} est distribué dans un emballage stérilisé contenant un filtre de coton, un tampon sec et un manchon.

Le volume du Maxicup^{MD} est de 5 ml.

Ce contenant à usage unique répond à tous les critères retenus.

Ce contenant de dilution a été testé lors d'une étude pilote sur l'acceptabilité du nouveau matériel^[127]. Il a été apprécié pour la préparation des médicaments opioïdes qui demandent un plus grand volume d'eau. Le filtre de coton contenu dans l'emballage est utilisé en combinaison avec le Sterifilt^{MD}. Par contre, l'emballage souple permet difficilement de récupérer le filtre de coton sans le faire tomber du contenant et l'exposer à des surfaces non stériles.

Les critères pour le choix d'un contenant pour la dissolution de médicaments opioïdes

- Le volume Le volume du contenant doit être **adapté au volume d'eau** nécessaire pour diluer la solution.
- La stérilité Les contenants de dissolution offerts dans un **emballage individuel** favorisent une meilleure stérilité des produits injectés.
- Usage unique Un contenant à **usage unique** permet de réduire la réutilisation et le partage du contenant, pratique qui comporte des risques infectieux. Un contenant avec manchon intégré serait l'idéal pour éviter les manipulations, sources de contamination du matériel.
- La résistance à la chaleur Le contenant doit être **suffisamment résistant à la chaleur** pour permettre de chauffer les solutions sans se déformer.
- La résistance à la chaleur du manchon protecteur Le manchon protecteur doit être **résistant à la chaleur** pour permettre d'éviter les brûlures. Un contenant avec manchon intégré serait l'idéal pour éviter les manipulations sources de contamination du matériel.
- Un fond plat et une bordure arrondie Le **fond plat** du contenant et sa **bordure arrondie** permettent de soutirer facilement la solution à l'aide de l'aiguille et le fond plat assure la stabilité lors de la manipulation tout en évitant la perte de solution.

Considérant les critères retenus pour le choix d'un contenant de préparation de la solution à injecter, les résultats des analyses en laboratoire, ainsi que les résultats de l'étude d'acceptabilité, les membres du Comité recommandent que :

- les personnes UDI aient accès à un contenant stérile de dilution répondant à l'ensemble des critères retenus et dont la capacité soit plus grande que 2,5 ml. Présentement, le Maxicup^{MD} est le seul contenant qui réponde à tous les critères retenus.

6.3 Les seringues et les aiguilles

Les seringues comportent toutes un **espace mort** dans lequel peut se loger une partie du liquide lorsque le piston est enfoncé. Cet espace mort est de faible volume dans le cas des seringues serties (aiguille non détachable), alors qu'il est plus important pour les seringues non serties (aiguille détachable). Des auteurs ont signalé un risque accru de transmission du VIH associé à l'utilisation de seringues non serties^[130-137]. Pour cette raison, sans prohiber les seringues non serties, l'Organisation

mondiale de la Santé recommande de privilégier la distribution de seringues à faible espace mort^[138]. Par contre, les recherches du Groupe de travail n'ont pas permis de trouver sur le marché de seringues serties d'une capacité de 3 ml ou de 2 ml qui pourraient convenir à l'injection de médicaments opioïdes.

Les critères pour le choix d'une seringue et d'aiguilles pour l'injection de médicaments opioïdes

- Le volume de la seringue
 Le **volume** de la seringue doit permettre de contenir toute la solution à injecter afin d'éviter les injections multiples.
- Le calibre de l'aiguille
 Les aiguilles dont le **diamètre** est de 27G ou de 28G sont les plus couramment utilisées par les personnes UDI. Elles réduisent les risques de blessures à la peau.
- La longueur de l'aiguille
 Une **longueur d'aiguille** voisine de ½'' rend l'injection moins douloureuse tout en limitant les dommages potentiels aux veines.
- L'espace mort de la seringue
 Les seringues serties ont un **espace mort** plus faible ce qui peut diminuer les risques de transmission de l'infection au VIH par la présence de liquide résiduel dans l'espace mort.

 Les seringues non serties ont un **espace mort** plus important que les seringues serties.
- L'emballage stérile et individuel
 Les seringues distribuées dans un **emballage individuel** permettent de prévenir la contamination du matériel.

Considérant qu'il n'existe pas actuellement de seringue sertie permettant de contenir toute la solution de médicaments opioïdes à injecter, les membres du Comité recommandent que :

- des seringues non serties de 3 ml avec aiguilles détachables de 27G x ½'' ou de 28G x ½'' répondant à tous les autres critères retenus et compatibles avec le filtre recommandé soient mises à la disposition des personnes UDI pour l'injection de médicaments opioïdes nécessitant un volume plus grand que 1 ml.

6.4 L'acidifiant

Les acidifiants comme le vinaigre, l'acide citrique ou l'acide ascorbique sont ajoutés par les personnes UDI à certaines drogues pour les dissoudre plus facilement dans l'eau^[121] afin de les rendre injectables. L'utilisation d'un acidifiant a surtout été documentée chez des utilisateurs de crack (cocaïne) et de certaines formes d'héroïne, soit pour la dissolution de substances basiques^[120, 139-141]. Dans une optique de minimiser les risques d'infections bactériennes et fongiques associés à l'utilisation d'acidifiants non stériles comme le jus de citron^[46, 79, 121, 122, 142-144], plusieurs programmes de réduction des méfaits recommandent l'utilisation d'acide ascorbique ou d'acide citrique. Les acidifiants peuvent aussi causer des problèmes au site d'injection, comme de l'irritation, de la douleur et des dommages aux veines, voire des collapsus veineux^[67, 79, 145-147].

Dans le contexte du présent avis, le critère retenu pour l'analyse d'un acidifiant reposait sur sa capacité à dissoudre les trois médicaments opioïdes testés (MS Contin^{MD}, Hydromorph Contin^{MD} et pms-Hydromorphone^{MD}) sans augmenter les risques toxicologiques et infectieux pour les personnes UDI. Les résultats des analyses de laboratoire montrent que l'ajout d'un acidifiant n'améliore pas la dissolution des produits testés, mais augmente plutôt les risques associés à l'injection d'une solution finale très acide.

Considérant que les acidifiants ne facilitent pas la dissolution des médicaments opioïdes et qu'ils peuvent causer des problèmes au site d'injection, comme de l'irritation, de la douleur et des dommages aux veines, voire des collapsus veineux, les membres du Comité recommandent :

- de ne pas utiliser d'acidifiant pour la dissolution des formulations orales de médicaments opioïdes.

7 Les messages de prévention

Le nouveau matériel d'injection proposé n'est pas totalement différent de celui qui est déjà distribué dans les CAMI. Par contre, puisqu'il n'est pas destiné à toutes les personnes UDI indistinctement, il conviendra de bien identifier les usagers des CAMI qui peuvent en bénéficier afin de distribuer le matériel le plus indiqué compte tenu des produits injectés. De plus, des messages de prévention spécifiques pour les injecteurs de médicaments opioïdes devront être transmis par les intervenants et les pairs qui offriront le nouveau matériel. Considérant l'ensemble de ces raisons, les membres du Comité recommandent que :

- des messages de prévention destinés aux injecteurs de médicaments opioïdes soient préparés par le MSSS en collaboration avec des experts de santé publique, des intervenants des CAMI, ainsi que des représentants des personnes UDI, tels que des membres de l'Association québécoise pour la promotion de la santé des personnes utilisatrices de drogues;
- tous les intervenants des CAMI, incluant les professionnels du réseau de la santé et les pharmaciens, aient accès à de l'information sur le nouveau matériel et sur les messages de prévention qui s'appliquent aux injecteurs de médicaments opioïdes.

Des études ont montré que les injecteurs de médicaments opioïdes ont tendance à conserver le contenant de dissolution avec les résidus et le filtre en vue de le réutiliser. Cette pratique comporte des risques pour la transmission des infections, puisque les conditions de conservation d'un résidu humide favorisent la prolifération des bactéries et des champignons et peuvent maintenir en vie les virus.

En ce sens, les membres du Comité recommandent que les injecteurs de médicaments opioïdes soient informés sur :

- les pratiques sécuritaires à adopter avec le nouveau matériel proposé;
- les complications de santé liées à l'injection de médicaments opioïdes et à la conservation des résidus de la préparation;
- les risques de surdose.

Il est également recommandé de préparer des messages de prévention sur la filtration et les procédés pour l'optimiser.

Enfin, il importe de rappeler que l'usage d'une seringue non sertie et d'aiguilles déjà utilisées par d'autres comportent des risques accrus de transmission du VIH et du VHC.

8 Conclusion

Les données du réseau SurvUDI^[148] ainsi que des données ethnographiques^[1] ont montré l'accroissement du nombre d'injecteurs de médicaments opioïdes parmi les personnes UDI au Québec. Cette pratique, observée ailleurs dans le monde, a incité les répondants régionaux des programmes de prévention du VIH et des hépatites B et C chez les personnes UDI à réviser le matériel d'injection offert dans le cadre de leurs programmes de réduction des méfaits. Le Service de lutte contre les infections transmissibles sexuellement et par le sang du MSSS ainsi que la Table de concertation nationale en maladies infectieuses ont donc demandé à l'INSPQ de produire un avis scientifique sur le matériel de prévention le plus indiqué à distribuer aux personnes qui font usage de médicaments opioïdes par injection et sur des messages de prévention en lien avec l'injection à de ces substances.

Un groupe de travail a été constitué pour préparer cet avis. Par la suite un comité-conseil s'est joint au groupe de travail pour préparer les recommandations. Les membres de ces deux groupes réunis au sein du Comité sur la révision du matériel d'injection destiné aux personnes UDI ont procédé à une analyse critique des informations et ont formulé des recommandations basées sur la revue de la littérature, sur les analyses de laboratoire sur le matériel pour la préparation sécuritaire de trois solutions de médicaments opioïdes et sur les résultats de l'étude pilote sur l'acceptabilité du nouveau matériel^[127].

Le matériel actuellement distribué dans les CAMI s'avère indiqué pour l'injection de la majorité des substances injectées par les personnes UDI du Québec. Par contre, lorsque les personnes s'injectent des médicaments opioïdes, le contenant de préparation de la solution à injecter, la seringue et le filtre ne sont pas adaptés pour cette pratique, ce qui entraîne des risques accrus pour la transmission des infections au VIH et au VHC.

L'analyse de la littérature et des résultats obtenus en laboratoire ont permis de conclure qu'il est préférable d'ajouter, au matériel déjà disponible, des seringues et des contenants de préparation de plus grande taille pour les injecteurs de médicaments opioïdes. De plus, l'utilisation de filtres plus performants, accompagnée de messages de prévention spécifiques à l'injection de médicaments opioïdes, permettrait de limiter les risques associés aux excipients retrouvés dans les comprimés ou capsules. Afin d'accroître l'efficacité des messages de prévention et l'utilisation sécuritaire du matériel d'injection, la participation des personnes UDI est fortement recommandée. Ces dernières ont été appelées à se prononcer sur le nouveau matériel et, la majorité d'entre elles ont mentionné avoir l'intention de l'utiliser^[127]. Des évaluations post-implantation devraient aussi avoir lieu.

Les membres du Comité estiment aussi qu'il serait souhaitable, dans le contexte de la prévention des surdoses et des ITSS que les personnes UDI aient accès aux programmes de traitement de substitution pour la dépendance aux opioïdes dans une logique de réduction des méfaits^[149]. À cet égard, l'INSPQ, en collaboration avec le Collège des médecins du Québec, a procédé à la mise à jour d'une formation sur le traitement de la dépendance, et ce, dans l'optique d'améliorer l'accès aux soins, la coordination et la continuité des services pour les personnes dépendantes aux opioïdes¹⁷. Finalement, dans l'optique de sauver des vies et de réduire les surdoses, des initiatives de formation à l'administration de la naloxone par des pairs, comme celle mise en place par Méta-D'Âme, le CRAN¹⁸ et la Direction de santé publique de Montréal, devraient être évaluées et implantées plus largement.

¹⁷ Programme de formation « Traitement des troubles liés à l'usage d'opioïdes : une approche de collaboration interdisciplinaire ». Communication personnelle avec Nicole Marois de l'INSPQ.

¹⁸ <http://www.newswire.ca/fr/story/1375513/une-solution-a-l-epidemie-de-surdoses-mortelles-un-antidote-administre-par-les-pairs>.

Références

1. Roy, E., Arruda, N., Leclerc, P., et collab. (2012) Injection of drug residue as a potential risk factor for HCV acquisition among Montreal young injection drug users. *Drug Alcohol Depend*, 126(1-2), 246-50.
2. Bruneau, J., Daniel, M., Abrahamowicz, M., et collab. (2011) Trends in human immunodeficiency virus incidence and risk behavior among injection drug users in montreal, Canada: a 16-year longitudinal study. *American journal of epidemiology*, 173(9), 1049-58.
3. Bruneau, J., Roy, E., Arruda, N., et collab. (2012) The rising prevalence of prescription opioid injection and its association with hepatitis C incidence among street-drug users. *Addiction*, 107(7), 1318-1327.
4. Roy, E., Arruda, N. et Bourgois, P. (2011) The growing popularity of prescription opioid injection in downtown Montreal: new challenges for harm reduction. *Subst Use Misuse*, 46(9), 1142-50.
5. Hagan, H., Pouget, E.R., Williams, I.T., et collab. (2010) Attribution of hepatitis C virus seroconversion risk in young injection drug users in 5 US cities. *J Infect Dis*, 201(3), 378-85.
6. Maher, L., Li, J., Jalaludin, B., et collab. (2007) High hepatitis C incidence in new injecting drug users: a policy failure? *Aust N Z J Public Health*, 31(1), 30-5.
7. Mathei, C., Shkedy, Z., Denis, B., et collab. (2006) Evidence for a substantial role of sharing of injecting paraphernalia other than syringes/needles to the spread of hepatitis C among injecting drug users. *J Viral Hepat*, 13(8), 560-70.
8. Koester, S., Glanz, J. et Baron, A. (2005) Drug sharing among heroin networks: implications for HIV and hepatitis B and C prevention. *AIDS Behav*, 9(1), 27-39.
9. Leclerc, P., Roy, É., Morissette, C., et collab. (2014) *Surveillance des maladies infectieuses chez les utilisateurs de drogues par injection - Épidémiologie du VIH de 1995 à 2012 - Épidémiologie du VHC de 2003 à 2012*, Québec, Institut national de santé publique du Québec, 107 p.
10. WHO (1998) *Basic principles for effective prevention of HIV infection among injecting drug users*, Copenhagen, World Health Organization Regional Office for Europe, 15 p.
11. Commission globale de politique en matière de drogues (2014) *Prendre le contrôle: sur la voie de politiques efficaces en matière de drogues*, Commission globale de politique en matière de drogues, 25 p.
12. Ministère de la Santé et des Services sociaux et Direction générale de la santé publique (2008) *Programme national de santé publique 2003-2012 - Mise à jour 2008*, Montréal, Ministère de la Santé et des Services sociaux, Direction générale de la santé publique, 103 p.
13. Noël, L., Antil, T. et Champagne, M. (1998) *Les programmes de prévention de VIH chez les UDI au Québec : une démarche collective d'évaluation*, Québec, Centre de Santé publique de Québec, 104 p.
14. MSSS (1994) *L'usage de drogues et l'épidémie du VIH, cadre de référence pour la prévention*, Montréal, Ministère de la Santé et des Services sociaux - Centre de coordination sur le sida, 43 p.

15. Cloutier, R. (2013) Remettre des seringues, un geste simple qui peut sauver des vies. *L'interaction*, 3(1), 6-11.
16. Noël, L., Gagnon, D. et Cloutier, R. (2013) *Statistiques sur les services relatifs aux programmes de prévention du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et des hépatites B et C auprès des personnes utilisatrices de drogues par injection au Québec. Avril 2011 à mars 2012.*, Québec, Institut national de santé publique du Québec, 19 p.
17. Anctil, H. (2010) *L'épidémie silencieuse - Les infections transmissibles sexuellement et par le sang - Quatrième rapport national sur l'état de santé de la population du Québec*, Montréal, Ministère de la Santé et des Services sociaux 73 p.
18. Parent, R., Alary, M., Morissette, C., et collab. (2009) *Surveillance des maladies infectieuses chez les utilisateurs de drogue par injection - Épidémiologie du VIH de 1995 à 2008 - Épidémiologie du VHC de 2003 à 2008*, Québec, Institut national de santé publique du Québec, 69 p.
19. Fischer, B., Rehm, J., Patra, J., et collab. (2006) Changes in illicit opioid use across Canada. *CMAJ*, 175(11), 1385.
20. Popova, S., Patra, J., Mohapatra, S., et collab. (2009) How many people in Canada use prescription opioids non-medically in general and street drug using populations? *Can J Public Health*, 100(2), 104-8.
21. Cicero, T.J., Inciardi, J.A. et Munoz, A. (2005) Trends in abuse of Oxycontin and other opioid analgesics in the United States: 2002-2004. *J Pain*, 6(10), 662-72.
22. Degenhardt, L., Black, E., Breen, C., et collab. (2006) Trends in morphine prescriptions, illicit morphine use and associated harms among regular injecting drug users in Australia. *Drug Alcohol Rev*, 25(5), 403-12.
23. Larance, B., Ambekar, A., Azim, T., et collab. (2011) The availability, diversion and injection of pharmaceutical opioids in South Asia. *Drug Alcohol Rev*, 30(3), 246-54.
24. Heilbronn, C., Lloyd, B., McElwee, P., et collab. (2013) Trends in quetiapine use and non-fatal quetiapine-related ambulance attendances. *Drug Alcohol Rev*, 1-7.
25. Haydon, E., Rehm, J., Fischer, B., et collab. (2005) Prescription drug abuse in Canada and the diversion of prescription drugs into the illicit drug market. *Can J Public Health*, 96(6), 459-61.
26. Novak, S., Nemeth, W.C. et Lawson, K.A. (2004) Trends in medical use and abuse of sustained-release opioid analgesics: a revisit. *Pain Med*, 5(1), 59-65.
27. Lambert, M. (2013) Entre thérapeutique et toxique. *L'interaction*, 2(4).
28. Strassels, S.A. (2009) Economic burden of prescription opioid misuse and abuse. *J Manag Care Pharm*, 15(7), 556-62.
29. White, A.G., Birnbaum, H.G., Mareva, M.N., et collab. (2005) Direct costs of opioid abuse in an insured population in the United States. *J Manag Care Pharm*, 11(6), 469-79.
30. Drugs and Crime Prevention Committee (2006) *inquiry into misuse/abuse of benzodiazepines and other pharmaceutical drugs - Final report* Melbourne, Parliament of Victoria, 522 p.

31. Ulan, S., Davison, C. et Perron, M. (2013) *S'abstenir de faire du mal: Répondre à la crise liée aux médicaments d'ordonnance au Canada*, Ottawa, Centre canadien de lutte contre les toxicomanies, 96 p.
32. Sécurité publique Canada (2013) *Initiatives de retour des médicaments d'ordonnance au Canada*, Sécurité publique Canada, 33 p.
33. College of physicians and surgeons of Ontario (2010) *Avoiding abuse, achieving a balance: Tackling the opioid public health crisis*, Toronto, College of physicians and surgeons of Ontario, 46 p.
34. Commission de l'éthique de la science et de la technologie (2009) *Avis Médicaments psychotropes et usages élargis : un regard éthique*, Québec, Commission de l'éthique de la science et de la technologie, 170 p.
35. Degenhardt, L., Larance, B., Mathers, B., et collab. (2007) *Benefits and risks of pharmaceutical opioids: Essential treatment and diverted medication - A global review of availability, extra-medical use, injection and the association with HIV*, Sydney, National Drug and Alcohol Research Centre of University of New South Wales, 114 p.
36. CCLAT-CCSA (2012) *S'attaquer au mauvais usage de médicaments sur ordonnance au Canada - Rapport sommaire du dialogue national*, Centre canadien de lutte contre l'alcoolisme et les toxicomanies, 16 p.
37. Gagné, M., Dubé, P.-A., Perron, P.-A., et collab. (2013) *Décès attribuables aux intoxications par opioïdes au Québec 2000 à 2009*, Québec, Institut national de santé publique du Québec, 45 p.
38. Mathers, B.M., Degenhardt, L., Bucello, C., et collab. (2013) Mortality among people who inject drugs: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ*, 91(2), 102-123.
39. Jenkins, L.M., Banta-Green, C.J., Maynard, C., et collab. (2011) Risk factors for nonfatal overdose at Seattle-area syringe exchanges. *J Urban Health*, 88(1), 118-28.
40. Bohnert, A.S., Valenstein, M., Bair, M.J., et collab. (2011) Association between opioid prescribing patterns and opioid overdose-related deaths. *JAMA*, 305(13), 1315-21.
41. Roxburgh, A., Burns, L., Drummer, O.H., et collab. (2013) Trends in fentanyl prescriptions and fentanyl-related mortality in Australia. *Drug Alcohol Rev*, 32(3), 269-75.
42. Moore, E., Winter, R., Indig, D., et collab. (2013) Non-fatal overdose among adult prisoners with a history of injecting drug use in two Australian states. *Drug Alcohol Depend*, 133(1), 45-51.
43. Okic, M., Cnossen, L., Crifasi, J.A., et collab. (2013) Opioid overdose mortality in Kansas, 2001-2011: toxicologic evaluation of intent. *J Anal Toxicol*, 37(9), 629-35.
44. Fischer, B., Jones, W. et Rehm, J. (2013) High correlations between levels of consumption and mortality related to strong prescription opioid analgesics in British Columbia and Ontario, 2005-2009. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 22(4), 438-42.
45. Leclerc, P., *Sondage sur les opioïdes auprès des personnes UDI*, 2011, Direction de santé publique de Montréal. p. 35.

46. Kaushik, K.S., Kapila, K. et Praharaj, A.K. (2011) Shooting up: the interface of microbial infections and drug abuse. *J Med Microbiol*, 60(Pt 4), 408-22.
47. Nelson, P.K., Mathers, B.M., Cowie, B., et collab. (2011) Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet*, 378(9791), 571-83.
48. Mathers, B.M., Degenhardt, L., Phillips, B., et collab. (2008) Global epidemiology of injecting drug use and HIV among people who inject drugs: a systematic review. *Lancet*, 372(9651), 1733-45.
49. Noël, L. et Bedard, A. (2005) *Les risques de transmission d'infections liés à la présence de seringues et d'aiguilles à des endroits inappropriés*, Québec, INSPQ, 16 p.
50. Agence de santé publique du Canada. *Virus de l'immunodéficience humaine - Fiche technique santé-sécurité : Agents pathogènes*. 2011 [Accessed 9 October 2013]; Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/hiv-vih-fra.php>.
51. Kramer, A., Schwebke, I. et Kampf, G. (2006) How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis*, 6, 130.
52. van Bueren, J., Simpson, R.A., Jacobs, P., et collab. (1994) Survival of human immunodeficiency virus in suspension and dried onto surfaces. *J Clin Microbiol*, 32(2), 571-4.
53. Barre-Sinoussi, F., Nugeyre, M.T. et Chermann, J.C. (1985) Resistance of AIDS virus at room temperature. *Lancet*, 2(8457), 721-2.
54. Resnick, L., Veren, K., Salahuddin, S.Z., et collab. (1986) Stability and inactivation of HTLV-III/LAV under clinical and laboratory environments. *JAMA*, 255(14), 1887-91.
55. Gilbert, H. (2005) *La récupération des seringues et des aiguilles usagées : une responsabilité à partager*, Québec, Ministère de la Santé et des Services sociaux, 125 p.
56. Agence de santé publique du Canada. *Virus de l'hépatite B (VHB) - Fiche technique santé-sécurité : Agents pathogènes*. 2011 [Accessed 9 October 2013]; Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/hepatitis-b-fra.php>.
57. Agence de santé publique du Canada. *Virus de l'hépatite C - Fiche technique santé-sécurité : Agents pathogènes*. 2011 [Accessed 9 October 2013]; Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/hepc-fra.php>.
58. Kuhar, D.T., Henderson, D.K., Struble, K.A., et collab. (2013) *Updated U.S. public health service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis*, Atlanta, Centers for diseases control and prevention, 48 p.
59. Paintsil, E., Binka, M., Patel, A., et collab. (2013) Hepatitis C Virus Maintains Infectivity for Weeks After Drying on Inanimate Surfaces at Room Temperature: Implications for Risks of Transmission. *J Infect Dis*, 1-7.
60. Hadland, S.E., DeBeck, K., Kerr, T., et collab. (2014) Prescription opioid injection and risk of hepatitis C in relation to traditional drugs of misuse in a prospective cohort of street youth. *BMJ Open*, 4.

61. Zibbell, J.E., Hart-Malloy, R., Barry, J., et collab. (2014) Risk factors for HCV infection among young adults in rural New York who inject prescription opioid analgesics. *Am J Public Health*, 104(11), 2226-32.
62. Binswanger, I.A., Kral, A.H., Bluthenthal, R.N., et collab. (2000) High prevalence of abscesses and cellulitis among community-recruited injection drug users in San Francisco. *Clin Infect Dis*, 30(3), 579-81.
63. Makower, R.M., Pennycook, A.G. et Moulton, C. (1992) Intravenous drug abusers attending an inner city accident and emergency department. *Arch Emerg Med*, 9(1), 32-9.
64. Stone, M.H., Stone, D.H. et MacGregor, H.A. (1990) Anatomical distribution of soft tissue sepsis sites in intravenous drug misusers attending an accident and emergency department. *Br J Addict*, 85(11), 1495-6.
65. Morrison, A., Elliott, L. et Gruer, L. (1997) Injecting-related harm and treatment-seeking behaviour among injecting drug users. *Addiction*, 92(10), 1349-52.
66. Gordon, R.J. et Lowy, F.D. (2005) Bacterial infections in drug users. *N Engl J Med*, 353(18), 1945-54.
67. Del Giudice, P. (2004) Cutaneous complications of intravenous drug abuse. *Br J Dermatol* 150(1), 1-10.
68. Cassoux, N., Bodaghi, B., Lehoang, P., et collab. (2002) Presumed ocular candidiasis in drug misusers after intravenous use of oral high dose buprenorphine (Subutex). *Br J Ophthalmol*, 86(8), 940-1.
69. Aboltins, C.A., Allen, P. et Daffy, J.R. (2005) Fungal endophthalmitis in intravenous drug users injecting buprenorphine contaminated with oral *Candida* species. *Med J Aust*, 182(8), 427.
70. Etchepare, F., Coutaux, A., Edel, Y., et collab. (2005) Spondylodiscite à *Enterobacter cloacae* par mésusage intraveineux de la buprénorphine haut dosage. *Presse Med*, 34(10), 725-7.
71. Seet, R.C., Oh, V.M. et Lim, E.C. (2007) Complications arising from intravenous buprenorphine abuse. *QJM*, 100(5), 312-3.
72. Yeo, A.K., Chan, C.Y. et Chia, K.H. (2006) Complications relating to intravenous buprenorphine abuse: a single institution case series. *Ann Acad Med Singapore*, 35(7), 487-91.
73. Kamrava, E., Chhatre, A., Hahn, M., et collab. (2012) Poster 374 Discitis Secondary to Intravenous injection of Crushed Oxycodone: A Case Report. *PM&R*, 4(10, Supplement), S318.
74. Spijkerman, I.J., van Ameijden, E.J., Mientjes, G.H., et collab. (1996) Human immunodeficiency virus infection and other risk factors for skin abscesses and endocarditis among injection drug users. *J Clin Epidemiol*, 49(10), 1149-54.
75. Bruandet, A., Lucidarme, D., Decoster, A., et collab. (2006) Incidence et facteurs de risque de la séroconversion au virus de l'hépatite C dans une cohorte d'usagers de drogue intraveineux du nord-est de la France. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 54, 1S15-1S22.
76. Keijzer, L., Imbert, E. et Gabarre, A. (2010) *La filtration comme méthode pour réduire les candidoses et les « poussières » chez les usagers de drogues par voie d'injection*, Apothicom, 3 p.

77. Keijzer, L., Imbert, E. et Gabelli, N. (2010) *Utilisation du Stérifilt selon les produits injectés - Résultats d'une étude réalisée auprès des usagers fréquentant les Caarud*, Paris, Association pour la prévention, la pharmacovigilance et la communication, 40 p.
78. McLean, S., Bruno, R., Brandon, S., et collab. (2009) Effect of filtration on morphine and particle content of injections prepared from slow-release oral morphine tablets. *Harm Reduct J*, 6, 37.
79. Scott, J. (2008) *Safety, risks and outcomes from the use of injecting paraphernalia*, University of Bath / Scottish Government Social Research 117 p.
80. Leclerc, P., Tremblay, C. et Morissette, C. (2009) *Monitoring des centres d'accès au matériel stérile d'injection - Rapport régional : avril 2007 à mars 2008*, Montréal, Agence de la santé et des services sociaux de Montréal, 39 p.
81. Matte, J., Petit, L., Cloutier, R., et collab. (2002) *Recommandations pour une gestion nationale de l'accès au matériel stérile d'injection destiné aux utilisateurs de drogues par injection et de la récupération des seringues usagées*, Montréal, MSSS, 98 p.
82. René, M.-C., Cloutier, R. et Auger, D. (2001) *Gestion de l'accès au matériel d'injection et de la récupération des seringues sur les plans canadien et international*, Montréal, Institut national de santé publique de Québec, 80 p.
83. MSSS (2003) *Document d'accompagnement à l'utilisation du dépliant « Chacun son kit, une idée fixe » sur l'injection de drogues à risques réduits*, Montréal, Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, 27 p.
84. Morissette, C., Cox, J., De, P., et collab. (2007) Minimal uptake of sterile drug preparation equipment in a predominantly cocaine injecting population: Implications for HIV and hepatitis C prevention. *International Journal of Drug Policy*, 18(3), 204-212.
85. Boyer, E.W. (2012) Management of opioid analgesic overdose. *N Engl J Med*, 367(2), 146-55.
86. Nelson, L.S., Lewin, N.A., Howland, M.A., et collab. (2011) *Goldfrank's Toxicologic emergencies, 9th edition*. New York, McGraw-Hill Medical. 1968 p.
87. Wise, R.A. et Bozarth, M.A. (1987) A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol Rev*, 94(4), 469-92.
88. Rastogi, R., Swarm, R.A. et Patel, T.A. (2011) Case scenario: opioid association with serotonin syndrome: implications to the practitioners. *Anesthesiology*, 115(6), 1291-8.
89. Nestler, E.J. (2001) Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nat Rev Neurosci*, 2(2), 119-28.
90. Lobmaier, P., Gossop, M., Waal, H., et collab. (2010) The pharmacological treatment of opioid addiction--a clinical perspective. *Eur J Clin Pharmacol*, 66(6), 537-45.
91. Juurlink, D.N. et Dhalla, I.A. (2012) Dependence and addiction during chronic opioid therapy. *J Med Toxicol*, 8(4), 393-9.
92. Harris, G.C. et Aston-Jones, G. (1994) Involvement of D2 dopamine receptors in the nucleus accumbens in the opiate withdrawal syndrome. *Nature*, 371(6493), 155-7.
93. Boyer, E.W. et Shannon, M. (2005) The serotonin syndrome. *N Engl J Med*, 352(11), 1112-20.

94. Amari, E., Rehm, J., Goldner, E., et collab. (2011) Nonmedical prescription opioid use and mental health and pain comorbidities: a narrative review. *Can J Psychiatry*, 56(8), 495-502.
95. Madadi, P., Hildebrandt, D., Lauwers, A.E., et collab. (2013) Characteristics of opioid-users whose death was related to opioid-toxicity: a population-based study in Ontario, Canada. *PLoS One*, 8(4), e60600.
96. Oliver, P. et Keen, J. (2003) Concomitant drugs of misuse and drug using behaviours associated with fatal opiate-related poisonings in Sheffield, UK, 1997-2000. *Addiction*, 98(2), 191-7.
97. Walley, A.Y., Xuan, Z., Hackman, H.H., et collab. (2013) Opioid overdose rates and implementation of overdose education and nasal naloxone distribution in Massachusetts: interrupted time series analysis. *BMJ*, 346, f174.
98. Eggertson, L. (2014) Take-home naloxone kits preventing overdose deaths. *CMAJ*, 186(1), 17.
99. Beletsky, L., Rich, J.D. et Walley, A.Y. (2012) Prevention of fatal opioid overdose. *JAMA*, 308(18), 1863-4.
100. Bailey, A.M. et Wermeling, D.P. (2014) Naloxone for opioid overdose prevention: pharmacists' role in community-based practice settings. *Ann Pharmacother*, 48(5), 601-6.
101. Kuehn, B.M. (2014) Easy-to-use overdose antidote earns fast-track approval. *JAMA*, 311(16), 1600.
102. Roux, P., Carrieri, M.P., Keijzer, L., et collab. (2011) Reducing harm from injecting pharmaceutical tablet or capsule material by injecting drug users. *Drug Alcohol Rev*, 30(3), 287-90.
103. Loo, H.W., Yam, A.K., Tan, T.C., et collab. (2005) Severe upper limb complications from parenteral abuse of Subutex. *Ann Acad Med Singapore*, 34(9), 575-8.
104. Just, P.-A., Le Pelletier, F., Sbai, A., et collab. (2007) An unusual case of livedoid and necrotic lesions in a drug addict. *Am J Dermatopathol*, 29(1), 72-4.
105. Feeney, G.F. et Fairweather, P. (2003) Groin tissue necrosis requiring skin graft following parenteral abuse of buprenorphine tablets. *Drug Alcohol Rev*, 22(3), 359-61.
106. Klochan, S.A., Taleb, M., Hoover, M.J., et collab. (2013) Illicit narcotic injection masquerading as acute pulmonary embolism. *Vasc Med*, 18(2), 92-4.
107. Hollinger, M.A. (1990) Pulmonary toxicity of inhaled and intravenous talc. *Toxicol Lett*, 52(2), 121-7; discussion 117-9.
108. Siddiqui, M.F., Saleem, S. et Badireddi, S. (2013) Pulmonary Talcosis with Intravenous Drug Abuse. *Respir Care*.
109. Pare, J.P., Cote, G. et Fraser, R.S. (1989) Long-term follow-up of drug abusers with intravenous talcosis. *Am Rev Respir Dis*, 139(1), 233-41.
110. Shlomi, D., Shitrit, D., Bendayan, D., et collab. (2008) Successful lung transplantation for talcosis secondary to intravenous abuse of oral drug. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 3(2), 327-30.

111. Griffith, C.C., Raval, J.S. et Nichols, L. (2012) Intravascular Talcosis due to Intravenous Drug Use Is an Underrecognized Cause of Pulmonary Hypertension. *Pulm Med*, 2012, 617531.
112. Siddiqui, S., Afrangui, B.M. et Malinow, A.M. (2002) A parturient with severe bullous emphysema from intravenous drug abuse. *Int J Obstet Anesth*, 11(2), 138-42.
113. Hill, P., Dwyer, K., Kay, T., et collab. (2002) Severe chronic renal failure in association with oxycodone addiction: a new form of fibrillary glomerulopathy. *Hum Pathol*, 33(8), 783-7.
114. Segal, A., Dowling, J.P., Ireton, H.J., et collab. (1998) Granulomatous glomerulonephritis in intravenous drug users: a report of three cases in oxycodone addicts. *Hum Pathol*, 29(11), 1246-9.
115. Strang, J., Keaney, F., Butterworth, G., et collab. (2001) Different forms of heroin and their relationship to cook-up techniques: data on, and explanation of, use of lemon juice and other acids. *Subst Use Misuse*, 36(5), 573-88.
116. Ponton, R. et Scott, J. (2004) Injection preparation processes used by heroin and crack cocaine injectors. *Journal of substance Use*, 9(1), 7-19.
117. Daniulaityte, R., Carlson, R.G. et Renne, D.R. (2006) Initiation to pharmaceutical opioids and patterns of misuse: Preliminary qualitative findings obtained by the Ohio Substance Abuse Monitoring Network. *J of Drug Issues*, 36(4), 787-808.
118. Page, J.B. et Fraile, J.S. (1999) Lemon juice as a solvent for heroin in Spain. *Subst Use Misuse*, 34(8), 1193-7.
119. Carlson, R.G., Falck, R.S. et Siegal, H.A. (2000) Crack cocaine injection in the Heartland: An ethnographic perspective. *Medical Anthropology*, 31(4), 305-323.
120. Bourgois, P. et Bruneau, J. (2000) Needle exchange, HIV infection, and the politics of science: Confronting Canada's cocaine injection epidemic with participant observation. *Medical Anthropology*, 18(4), 325-350.
121. Strike, C., Hopkins, S., Watson, T.M., et collab. (2013) *Best practice recommendations for Canadian Harm Reduction Programs that provide service to people who use drugs and are at risk for HIV, HCV, and other harms: Part 1*, Toronto, Working group on best practice for harm reduction programs in Canada, 128 p.
122. Chandler, R. (2008) *Best practices for British Columbia's Harm Reduction Supply Distribution Program*, BC Harm Reduction Strategies and Services (BCHRSS), 17 p.
123. Griesbach, D., Abdulrahim, D., Gordon, D., et collab. (2006) *Needle exchange provision in Scotland: A report of the National needle exchange survey*, Edinburgh, Scottish Executive Social Research 83 p.
124. Chappard, P. *Manuel du shoot à moindre risques*, Paris, ASUD, 32 p.
125. Patel, P., Patel, R.P., Brandon, S., et collab. (2012) Effects of filtration on the presence of particulate and oxycodone content of injections prepared from crushed OxyContin(R) tablets. *Curr Drug Saf*, 7(3), 218-24.
126. Keijzer, L. et Imbert, E. (2011) The filter of choice: filtration method preference among injecting drug users. *Harm Reduct J*, 8(1), 20.

127. Leclerc, P., Arruda, N. et Morissette, C. (2015) *Évaluation de l'acceptabilité de nouveaux items pour l'injection de médicaments opioïdes - Amélioration du Programme d'accès au matériel stérile d'injection pour les personnes qui utilisent des drogues*, Direction de santé publique, CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal, 32 p.
128. Groupe de travail « Kit 2 cc », *Compte rendu d'activités du groupe de travail « Kit 2 cc »*, 2009, SAFE. p. 6.
129. Jauffret-Roustide, M., *Évaluation des outils de RDR (kits d'injection) - Enquête ANRS Coquelicot*, in *Forum aux armes, citoyens ...: Les outils des la RDR, 13 au 15 octobre 2014*: Paris.
130. Zule, W.A., Desmond, D.P. et Neff, J.A. (2002) Syringe type and drug injector risk for HIV infection: a case study in Texas. *Soc Sci Med*, 55(7), 1103-13.
131. Preston, A. (2013) Dead space: a risk factor we did not see. *Int J Drug Policy*, 24(1), 20.
132. Albers, E.R. (2013) Implementation of low dead-space syringes needs consultation and engagement with drug users. *Int J Drug Policy*, 24(1), 19-20.
133. Jacka, D. (2013) How to encourage use of low dead space syringes? The Viet Nam experience. *Int J Drug Policy*, 24(1), 18-9.
134. Ambekar, A. et Pawar, A. (2013) Low Dead-Space Syringes for HIV prevention among people who inject drugs: interesting, but a much stronger case is required. *Int J Drug Policy*, 24(1), 16-8.
135. Ciccarone, D. (2013) Saying goodbye to high-dead-space syringes. *Int J Drug Policy*, 24(1), 15-6.
136. Zule, W.A., Cross, H.E., Stover, J., et collab. (2013) Are major reductions in new HIV infections possible with people who inject drugs? The case for low dead-space syringes in highly affected countries. *Int J Drug Policy*, 24(1), 1-7.
137. Vickerman, P., Martin, N.K. et Hickman, M. (2013) Could low dead-space syringes really reduce HIV transmission to low levels? *Int J Drug Policy*, 24(1), 8-14.
138. World Health Organization (2012) *Guidance on prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs*, Geneva, World Health Organization, 52 p.
139. Fountain, J., Strang, J., Gossop, M., et collab. (2000) Diversion of prescribed drugs by drug users in treatment: analysis of the UK market and new data from London. *Addiction*, 95(3), 393-406.
140. Buchanan, D., Tooze, J.A., Shaw, S., et collab. (2006) Demographic, HIV risk behavior, and health status characteristics of "crack" cocaine injectors compared to other injection drug users in three New England cities. *Drug Alcohol Depend*, 81(3), 221-9.
141. Cadet-Tairou, A., Gandilhon, M., Toufic, A., et collab. (2008) *Phénomènes émergents liés aux drogues en 2006 - Huitième rapport national du dispositif TREND*, Saint-Denis, Observatoire Français des drogues et des toxicomanies, 189 p.
142. Chignell, A.H. (1992) Endogenous candida endophthalmitis. *J R Soc Med*, 85(12), 721-4.

143. Bassetti, S. et Battegay, M. (2004) Staphylococcus aureus infections in injection drug users: risk factors and prevention strategies. *Infection*, 32(3), 163-9.
144. Harm Reduction Coalition *A safety manual for injection drug users*, Harm Reduction Coalition, 81 p.
145. Stein, M.D. (1990) Medical complications of intravenous drug use. *J Gen Intern Med*, 5(3), 249-57.
146. Cornford, C.S., Mason, J.M. et Inns, F. (2011) Deep vein thromboses in users of opioid drugs: incidence, prevalence, and risk factors. *Br J Gen Pract*, 61(593), e781-6.
147. Senbanjo, R. et Strang, J. (2011) The needle and the damage done: clinical and behavioural markers of severe femoral vein damage among groin injectors. *Drug Alcohol Depend*, 119(3), 161-5.
148. Leclerc, P., Roy, É., Morissette, C., et collab. (2012) *Surveillance des maladies infectieuses chez les utilisateurs de drogues par injection - Épidémiologie du VIH de 1995 à 2010 - Épidémiologie du VHC de 2003 à 2010*, Québec, Institut national de santé publique du Québec, 91 p.
149. Noël, L., Gagnon, F., Bédard, A., et collab. (2009) *Avis sur la pertinence des services d'injection supervisée - Analyse critique de la littérature*, Québec, Institut national de santé publique du Québec, 81 p.

Annexe 1

Synthèse des déclarations d'intérêts

Synthèse des déclarations d'intérêts

Synthèse des déclarations d'intérêts des membres du Comité sur la révision du matériel destiné aux personnes UDI (incluant le groupe de travail et comité-conseil)

La question des conflits d'intérêts demeure une préoccupation à laquelle l'INSPQ prête une attention particulière. Ainsi, toutes les personnes qui participent à la production d'un avis scientifique pour l'INSPQ sont invitées à remplir un formulaire de déclaration d'intérêts afin de divulguer tout lien direct ou indirect avec les entreprises privées ou les institutions publiques.

Le présent document est une synthèse des intérêts déclarés par les membres du Comité sur la révision du matériel destiné aux personnes UDI de l'avis. Ce résumé a été communiqué aux participants lors de la rencontre délibératoire sur le choix du matériel de prévention.

1. Aucun intérêt déclaré

Roxane Beauchemin, Julie Bruneau, Maude Chapados, Richard Cloutier, Alexandra de Kiewit, Pierre-André Dubé, Aouatif El Harchaoui, Dominique Gagnon, Mario Gagnon, Marie-Ève Goyer, Jean-François Guévin, Alexandre Larocque, Jenny Ingrid Lebounga Vouma, Pascale Leclerc, Carole Morissette, Lina Noël, Éric Plourde, Hélène Poliquin, Élise Roy, Bouchra Serhir, Nathanaëlle Thériault, Christiane Thibault, Pierre-Yves Tremblay.

2. Subventions de recherche obtenues à titre d'investigateur principal ou de co-investigateur, en lien avec des institutions publiques, ou des entreprises privées

Marie Debrus, Bouchara-Recordati; Reckitt Benckiser Pharmaceuticals; Open Society.

Raymond Parent, ViV Health system; Boehringer Ingelheim.

Claude Rouillard, Raptor Pharmaceutical Corp.; Centre for Drug Research and Development.

3. Honoraires pour consultation, présentations ou frais de déplacement pour congrès donnés par des entreprises privées

Julie Bruneau, Boehringer Ingelheim.

4. Investissement (actions), inférieur à 25 000 \$, dans le capital d'une entreprise privée

Anne Bruneau, Merck; Johnson & Johnson Inc; Gilead.

5. Financement d'une organisation, dont ils sont ou ont été responsables, par des entreprises privées

Aucun.

6. Prise de position publique

Aucun.

Annexe 2

Principaux opioïdes homologués au Canada

Tableau 3 Liste des principaux médicaments opioïdes homologués au Canada, selon les noms de commercialisation, la forme posologique et la teneur

Nom générique	Nom commercial	Forme posologique	Teneurs
Alfentanil (S; AG)	ALFENTA	Solution injectable	0,5 mg/ml
Buprénorphine (SS; AGN)	SUBOXONE	Comprimé sublingual	2 mg (+ 0,5 mg naloxone ^(AN)) 8 mg (+ 2 mg naloxone ^(AN))
	BUTRANS	Timbre transdermique	5, 10 ou 20 mcg/heure
Butorphanol (S; AGN)	STADOL NS APO-BUTORPHANOL	Vaporisateur nasal	10 mg/ml
Codéine (N; AG)	PMS-CODEINE RATIO-CODEINE	Comprimé à libération immédiate	15 mg, 30 mg
	CODÉINE CONTIN	Comprimé à libération contrôlée (12 h)	50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg
	RATIO-CODEINE	Sirop	5 mg/ml
	CODÉINE	Solution injectable	30 mg/ml, 60 mg/ml
Fentanyl (S; AG)	ONSOLIS	Film buccal	200 mcg, 400 mcg, 600 mcg, 800 mcg et 1200 mcg
	ABSTRAL	Comprimé sublingual	100 mcg, 200 mcg, 300 mcg, 400 mcg, 600 mcg, 800 mcg
	DURAGESIC ET GÉNÉRIQUES	Timbre transdermique	12, 25, 37, 50, 75 ou 100 mcg/heure
	SUBLIMAZE	Solution injectable	50 mcg/ml
Hydrocodone (SS; AG)	HYCODAN	Comprimé à libération immédiate	5 mg
	TUSSIONEX	Comprimé à libération contrôlée	5 mg + 10 mg phényltoxamine
	TUSSIONEX	Sirop	5 mg + 10 mg phényltoxamine/5 ml
	HYCODAN SIROP PMS-HYDROCODONE	Sirop	1 mg/ml
Hydromorphe (SS; AG)	DILAUDID ET GÉNÉRIQUES	Comprimé à libération immédiate	1 mg, 2 mg, 4 mg, 8 mg
	HYDROMORPH CONTIN	Capsule avec granules microencapsulées à libération contrôlée (12 h)	3 mg, 4,5 mg, 6 mg, 9 mg, 12 mg, 18 mg, 24 mg, 30 mg
	JUNISTA	Comprimé à libération prolongée (24 h) OROS ^{MD}	4 mg, 8 mg, 16 mg, 32 mg
	DILAUDID PMS-HYDROMORPHONE	Sirop	1 mg/ml
	PMS-HYDROMORPHONE	Suppositoires	3 mg
	DILAUDID DILAUDID HP	Solution injectable	2 mg/ml, 10 mg/ml, 20 mg/ml, 50 mg/ml
Mépidine (Péthidine) (S; AG)	DEMEROL	Comprimé à libération immédiate	50 mg
	DEMEROL	Solution injectable	10 mg/ml, 50 mg/ml, 75 mg/ml, 100 mg/ml
Méthadone (S; AG)	METADOL	Comprimé à libération immédiate	1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg
	METADOL-D METHADOSE	Solution orale	1 mg/ml, 10 mg/ml

Tableau 3 Liste des principaux médicaments opioïdes homologués au Canada, selon les noms de commercialisation, la forme posologique et la teneur (suite)

Nom générique	Nom commercial	Forme posologique	Teneurs
Morphine (N; AG)	M.O.S. MS-IR STATEX	Comprimé à libération immédiate	5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg
	M-ESLON	Capsule avec granules microencapsulées à libération contrôlée (12 h)	10 mg, 15 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg
	MS-CONTIN ET GÉNÉRIQUES	Comprimé à libération contrôlée (12 h)	15 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg
	KADIAN	Capsule à libération prolongée (24 h)	10 mg, 20 mg, 50 mg, 100 mg,
	DOLORAL M.O.S. STATEX	Sirop	1 mg/ml, 5 mg/ml, 10 mg/ml, 20 mg/ml, 50 mg/ml
	M.O.S. STATEX	Suppositoire	5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg
	MORPHINE MORPHINE HP	Solution injectable	1 mg/ml, 2 mg/ml, 5 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml
	MORPHINE ÉPIDURALE	Solution injectable	0,5 mg/ml, 1 mg/ml
Oxycodone (SS; AG)	OXY IR SUPEUDOL PMS-OXYCODONE	Comprimé à libération immédiate	5 mg, 10 mg, 20 mg, 5 mg + ASA ou acétaminophène 325 mg, 2,5 mg + acétaminophène 325 mg
	OXYCONTIN ET GÉNÉRIQUES	Comprimé à libération contrôlée (12 h)	5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg
	OXYNEO	Comprimé à libération contrôlée (12 h)	10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg
	SUPEUDOL	Suppositoire	10 mg, 20mg
Pentazocine (S; AGN)	TALWIN	Comprimé à libération immédiate	50 mg
	TALWIN	Solution injectable	30 mg/ml
Remifentanil (S; AG)	ULTIVA	Poudre stérile à diluer pour injection	1 mg/vial, 2 mg/vial, 5 mg/vial
Sufentanil (S; AG)	SUFENTA	Solution injectable	50 mcg/ml
Tapentadol (S; AG)	NUCYNTA IR	Comprimé à libération immédiate	50 mg, 75 mg, 100 mg
	NUCYNTA CR	Comprimé à libération contrôlée (12 h)	50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg
Tramadol (S; AG)	ULTRAM TRAMACET	Comprimé à libération immédiate	50 mg, 37,5 mg (+ acétaminophène 325 mg)
	RALIVIA TRIDURAL ZYTRAM XL	Comprimé à libération prolongée (24 h) Contramid ^{MD}	75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg
	DURELA	Capsule à libération prolongée (24 h)	100 mg, 200 mg, 300 mg

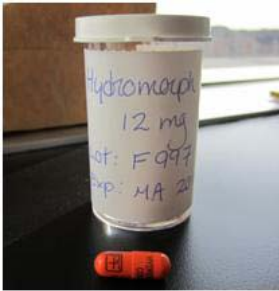
Liste non exhaustive.

Légende : N : alcaloïde naturel; SS : semi-synthétique; S : synthétique; AG : agoniste des récepteurs opioïdes; AN : antagoniste des récepteurs opioïdes; AGN : agoniste-antagoniste partiel des récepteurs opioïdes.

Annexe 3

Médicaments opioïdes soumis aux analyses toxicologiques

Figure 4 Description des trois médicaments opioïdes soumis à des analyses toxicologiques



A : Hydromorph Contin^{MD} 12 mg;



B : pms-Hydromorphone^{MD} 4 mg;

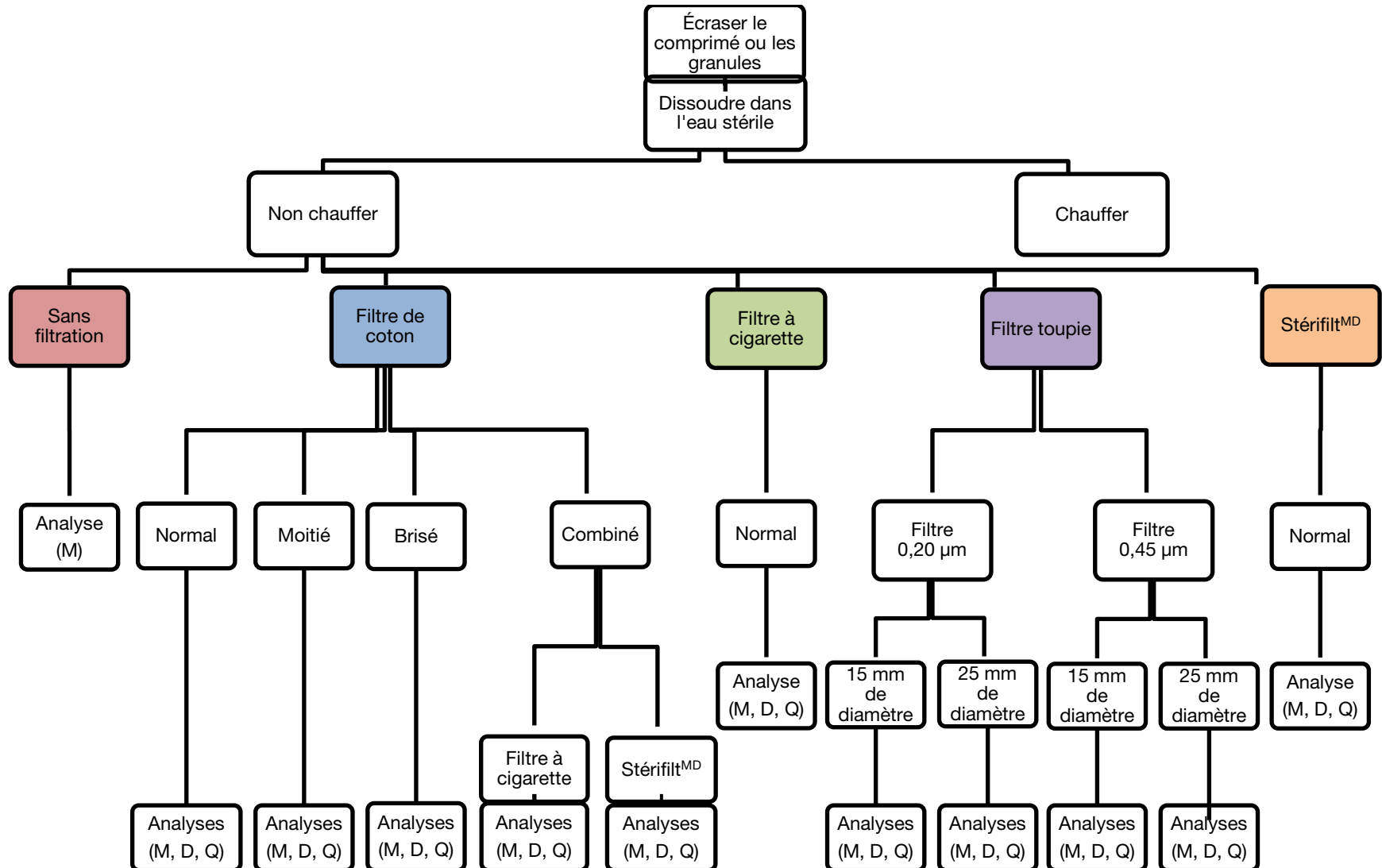


C : MS Contin^{MD} 200 mg

Annexe 4

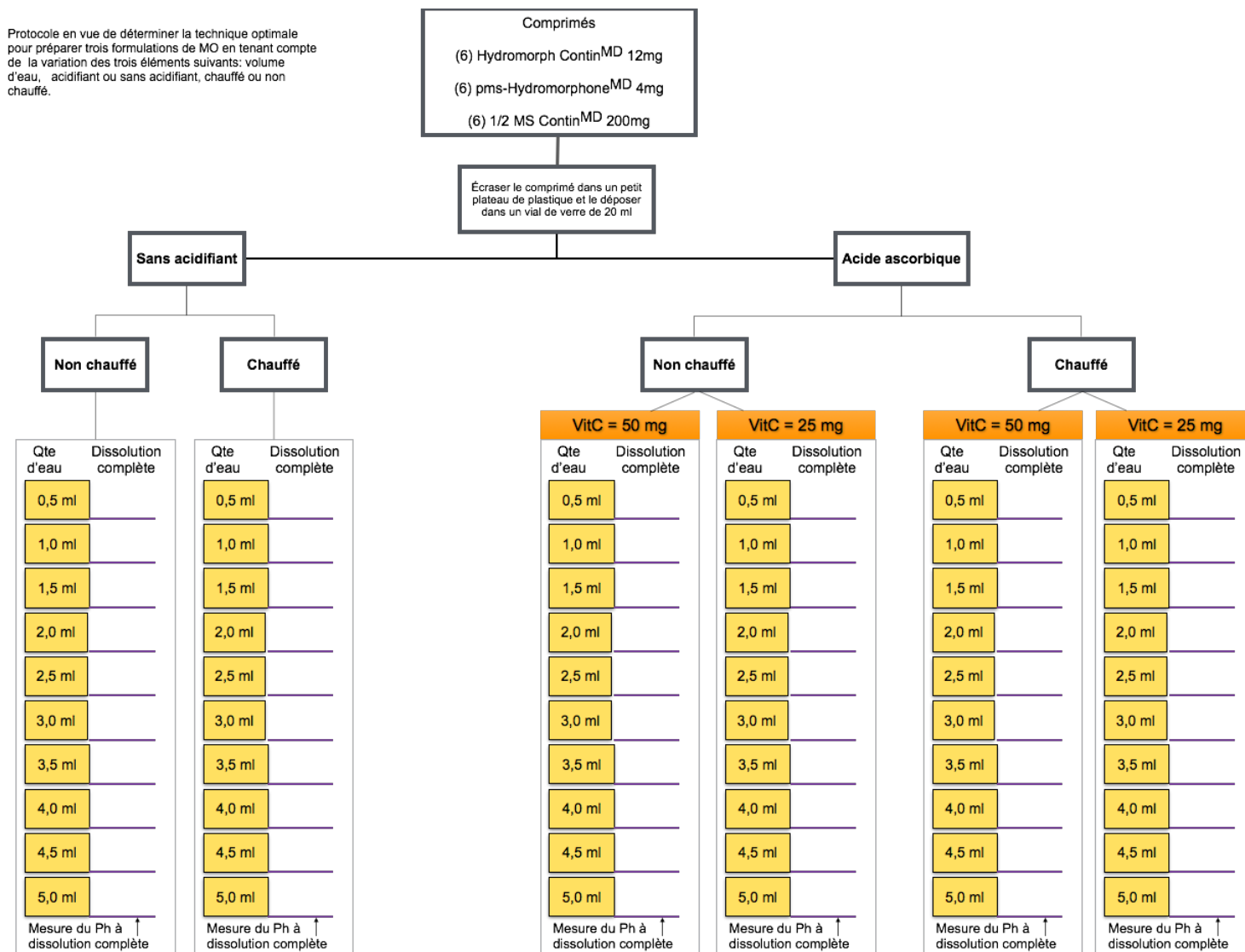
Protocoles pour les analyses en laboratoire

Figure 5 Résumé du protocole analytique effectué au laboratoire (types de filtration, analyses qualitatives et quantitatives)



M = analyses microscopiques; D = analyses de densité relative sur LC-TOF-MS; Q = analyses quantitatives sur LC-MS-MS.

Figure 6 Protocole effectué en laboratoire pour évaluer l'impact de l'ajout d'acidifiant lors de la préparation des solutions à injecter



Protocole de laboratoire pour évaluer l'impact de l'ajout d'acidifiant lors de la préparation des solutions de médicaments opioïdes à injecter

- Objectif :
- Établir le volume d'eau optimal requis pour dissoudre différents médicaments opioïdes
 - Évaluer l'impact du chauffage sur le volume d'eau optimal requis
 - Évaluer l'impact de l'ajout d'acidifiant sur la dissolution des médicaments opioïdes

Matériel requis

- 6 x 1 comprimé d'Hydromorph Contin^{MD} 12mg
- 6 x 1 comprimé de Pms Hydromorphone^{MD} 4mg
- 6 x 1/2 comprimés de MS-Contin^{MD} 200 mg
- 6 bouteilles de verre 20 ml
- eau stérile
- 30 sachets VitC 100 mg unidose
- 1 x plaque agitatrice/chauffante






Protocole

- Réaliser le protocole pour chacun des trois opioïdes à l'étude (Hydromorphone Contin^{MD} 12mg, pms-Hydromorphone^{MD} 4 mg, MS-Contin^{MD} 200 mg)
- Écraser un comprimé dans un petit plateau de plastique et le mettre dans un vial de verre de 20 ml.
- Ajouter graduellement de l'eau (0,5 ml à la fois jusqu'à concurrence de 5 ml) jusqu'à dissolution complète du comprimé.
- Agiter au besoin afin d'aider à la dissolution.
- Noter le volume d'eau nécessaire à la dissolution complète de chacun des comprimés analysés et noter le pH de la solution.
- Répéter le protocole une seconde fois pour chacun des trois opioïdes, mais cette fois-ci, en appliquant un léger chauffage à la solution à l'aide de la plaque chauffante.
- Répéter le protocole une troisième, puis une quatrième fois pour chacun des trois opioïdes en appliquant ou non un léger chauffage, mais en ajoutant 25 mg d'acide ascorbique.
- Répéter le protocole une cinquième, puis une sixième fois pour chacun des trois opioïdes en appliquant ou non un léger chauffage et en ajoutant 50 mg d'acide ascorbique.

Annexe 5

Matériel pour les analyses en laboratoire

Tableau 4 Matériel utilisé pour les analyses en laboratoire

Matériel utilisé	Fonction
Mortier et pilon	Écraser les comprimés pour faciliter leur dissolution
Eau stérile (Fiole de 3 ml) Addipak	Diluer les comprimés écrasés dans le Stericup ^{MD}
Briquet	Chauffer la solution d'injection pour améliorer la solubilité du comprimé
Stericup ^{MD}	Recueillir le comprimé écrasé et l'eau stérile pour la dissolution
Seringue 1 ml et aiguille 27G x 1/2" Terumo ^{MD}	Prélever la solution d'injection, essentielle à la filtration
Seringue 3 ml sans aiguille Terumo ^{MD}	Prélever la solution d'injection, essentielle à la filtration pour les filtres toupies
Les filtres	Filtrer les solutions préparées pour l'injection
Filtre de coton Apothicom 0,5 mm x 0,5 mm Demi-filtre de coton Filtre de coton divisé sur la longueur en deux parties égales à l'aide de ciseaux	
Filtre de cigarette OBC-slim 15 mm x 0,5 mm	
Filtre Sterifilt ^{MD} Apothicom	
Filtre toupie 0,20 µm Phenomenex ^{MD} Diamètres : 15 mm et 25 mm	
Filtre toupie 0,45 µm Phenomenex ^{MD} Diamètres : 15 mm et 25 mm	

Annexe 6

Chauffage des solutions

Tableau 5 Volumes (en unité) prélevés après la filtration des solutions à injecter pour les trois opioïdes à l'étude

Volume (en unité, 1 unité = 0,01 ml et 100 unités = 1 ml)						
Filtres	Hydromorph Contin ^{MD}		MS Contin ^{MD}		pms-Hydromorphone ^{MD}	
	Chauffé	Non Chauffé	Chauffé	Non Chauffé	Chauffé	Non Chauffé
Filtre de coton	80	80	150	100	55	50
Filtre de coton (demi)	80	70	140	100	55	55
Filtre de cigarette	60	60	100	90	80	40
Filtre Sterifilt ^{MD}	90	90	100	30	75	65
Filtres de coton et cigarette	80	70	100	90	60	55
Filtres de coton et Sterifilt ^{MD}	80	80	100	90	60	60
Filtre toupie; 0,20 µm 15 mm	100	70	90	90	100	50
Filtre toupie; 0,20 µm 25 mm	140	120	140	130	140	60
Filtre toupie; 0,45 µm 15 mm	100	100	110	100	100	80
Filtre toupie; 0,45 µm 25 mm	90	90	200	150	140	120

Figure 7 Différence entre les préparations d'injections chauffées et non chauffées



Hydromorph Contin^{MD} 12 mg non chauffé



Hydromorph Contin^{MD} 12 mg chauffé



pms-Hydromorphone^{MD} 4 mg non chauffé



pms-Hydromorphone^{MD} 4 mg chauffé



MS Contin^{MD} 200 mg non chauffé

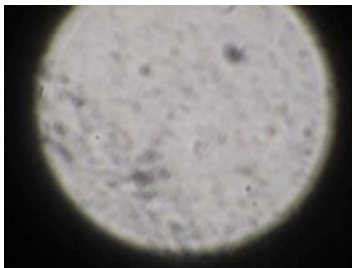


MS Contin^{MD} 200 mg chauffé

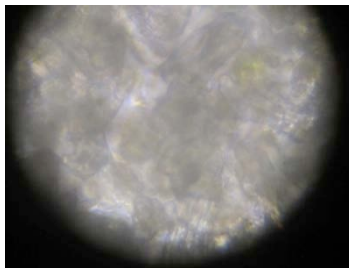
Annexe 7

Analyses microscopiques

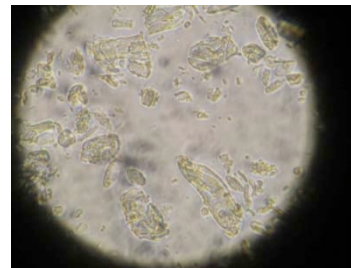
Figure 8 Photographies des analyses du pms-Hydromorphone^{MD} par microscopie (40X)



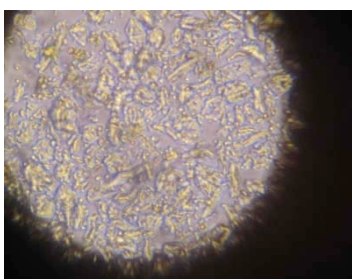
A : blanc d'eau stérile



B : Solution non filtrée



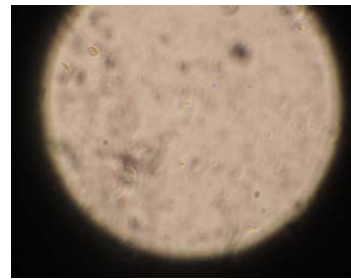
C : Filtre de coton



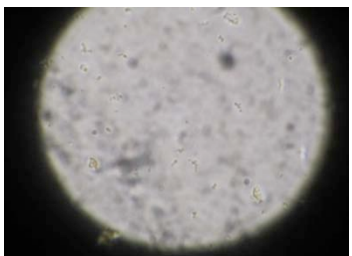
D : Filtre de coton (demi)



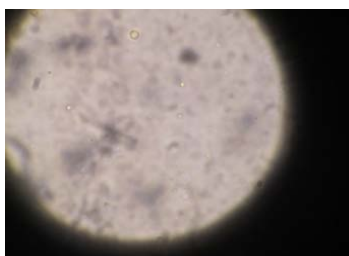
E : Filtre de cigarette



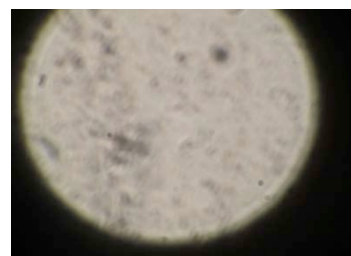
F : Filtre Sterifilt^{MD}



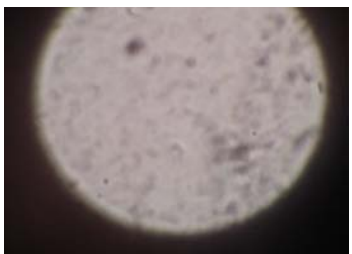
G : Filtres de coton et cigarette



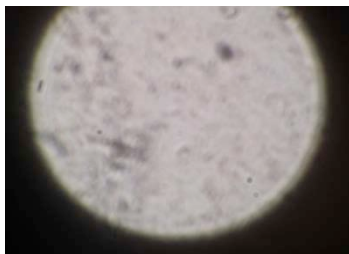
H : Filtres de coton et Sterifilt^{MD}



I : Filtre toupie 0,45 µm 15 mm



J : Filtre toupie 0,20 µm 25 mm



K : Filtre toupie 0,45 µm 15 mm



L : Filtre toupie 0,45 µm 25 mm

services maladies infectieuses santé services
et innovation microbiologie toxicologie prévention des maladies chroniques
santé au travail innovation santé au travail impact des politiques publiques
impact des politiques publiques développement des personnes et des communautés
promotion de saines habitudes de vie recherche services
santé au travail promotion, prévention et protection de la santé impact des politiques
sur les déterminants de la santé recherche et innovation services de laboratoire et diagnostic
recherche surveillance de l'état de santé de la population

www.inspq.qc.ca