

**UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À TROIS-RIVIÈRES**

**LES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES ASSOCIÉS AUX OPIOÏDES AU  
CANADA : UNE ÉTUDE DE PHARMACOVIGILANCE EN SCIENCES  
INFIRMIÈRES**

**MÉMOIRE PRÉSENTÉ  
COMME EXIGENCE PARTIELLE DE LA  
MAITRISE EN SCIENCES INFIRMIÈRES**

**PAR  
MAUDE LAVALLÉE**

**JUIN 2021**

Université du Québec à Trois-Rivières

Service de la bibliothèque

Avertissement

L'auteur de ce mémoire ou de cette thèse a autorisé l'Université du Québec à Trois-Rivières à diffuser, à des fins non lucratives, une copie de son mémoire ou de sa thèse.

Cette diffusion n'entraîne pas une renonciation de la part de l'auteur à ses droits de propriété intellectuelle, incluant le droit d'auteur, sur ce mémoire ou cette thèse. Notamment, la reproduction ou la publication de la totalité ou d'une partie importante de ce mémoire ou de cette thèse requiert son autorisation.

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À TROIS-RIVIÈRES

MAITRISE EN SCIENCES INFIRMIÈRES (M.Sc)

PROGRAMME OFFERT PAR L'UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À TROIS-RIVIÈRES

LES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES ASSOCIÉS AUX OPIOÏDES AU CANADA :  
UNE ÉTUDE DE PHARMACOVIGILANCE EN SCIENCES INFIRMIÈRES

PAR  
MAUDE LAVALLÉE

Jacinthe Leclerc, directrice de recherche

Université du Québec à Trois-Rivières

François Boudreau, évaluateur

Université du Québec à Trois-Rivières

Carlotta Lunghi, évaluatrice

Université du Québec à Rimouski

Mémoire déposé le 6 avril 2021

Ce document inclut un article scientifique, tel qu'il est stipulé dans les règlements des études de cycles supérieurs (Article 360) de l'Université du Québec à Trois-Rivières. L'article est rédigé selon les normes de publications de la revue reconnue Pain. Le nom de la directrice de recherche apparaît donc comme dernière auteure de l'article soumis pour publication.

## Sommaire

**Introduction.** Les opioïdes sont fréquemment utilisés pour traiter la douleur aiguë ou chronique, et peuvent causer des événements indésirables (EI) graves. Seulement 5 % des EI liés aux médicaments (incluant les opioïdes) seraient signalés aux autorités sanitaires. Dans le contexte de la crise des opioïdes, le gouvernement a récemment émis des recommandations cliniques et instauré des politiques pour protéger la population. Néanmoins, nous en savons peu quant aux déclarations des EI associés aux opioïdes au Canada, car aucun portrait populationnel n'a été publié à ce jour. Il est donc primordial d'étudier comment les taux de déclarations des EI liées aux opioïdes survenant dans la population hospitalisée et non-hospitalisée ont évolué depuis 1965 au Canada. **Objectif.** Décrire l'évolution des tendances de déclarations des EI et leurs caractéristiques depuis 1965, au Canada. **Méthode.** Nous avons mené une étude rétrospective examinant les tendances des EI associés aux opioïdes déclarés à Canada Vigilance entre 1965 et 2019. Les bases de données de Canada Vigilance et de Statistique Canada ont été utilisées. Les taux annuels de déclarations des EI ont été calculés et des analyses descriptives, de régression log-linéaires de type Joinpoint et de sensibilité ont été réalisées. **Résultats.** Un total de 18 407 EI a été répertorié. Les taux les plus élevés et les plus bas de déclaration des EI étaient respectivement de 3,8 (2012) et 0,1 (1965) pour 100 000 personnes-années. Depuis 1965, moins des EI ont été déclarés par les médecins et les pharmaciens (respectivement  $n = 2\,746$  et  $n = 2\,963$ ) que par les autres professionnels de la santé ( $n = 3\,777$ ) et les non-professionnels de la santé ( $n = 4\,642$ ). Globalement, les tendances des déclarations des EI ont augmenté de 4,2 % par année depuis 1965 [intervalle de

confiance à 95 % : 3,1 % à 5,2 %], mais de fortes fluctuations ont été observées : 1) + 22,3 % de 1965 à 1974 [12,0 % à 33,6 %], 2) -4,1 % [-5,3 % à -2,9 %] entre 1974 et 2000, 3) + 30,3 % [22,6 % à 38,4 %] entre 2000 et 2008, 4) + 4,1 % [-1,5 % à 10,1 %] entre 2008 et 2014, 5) -26,0 % [-44,7 % à -0,9 %] entre 2014 et 2017 et 6) + 35,4 % [3,8 % à 76,7 %] entre 2017 et 2019. La stratification par sexe a démontré que les EI liés aux opioïdes semblaient plus déclarés chez les femmes entre 1965 et 2019, sauf entre 2008 et 2013. Des problèmes techniques imprévus avec la base de données Canada Vigilance ont entravé l'extraction de certaines données. Cependant, les résultats des analyses de sensibilité étaient congruents avec nos conclusions initiales. **Conclusion.** La déclaration des EI associés aux opioïdes est en augmentation au Canada, mais les taux ont grandement fluctué dans les dernières années. Sachant que le nombre absolu des EI pourrait être sous-estimé, les études à venir devraient examiner comment surmonter cet écart.

## Abstract

**Introduction.** Opioids are frequently used to treat acute and chronic pain. However, opioid-related adverse reactions (AR) are common and have been associated with worse outcomes. Only 5% of drug-related AR (including opioids) would be reported to health authorities. Even though the government has issued clinical recommendations and policies, the opioid crisis rages in Canada and little is still known about declaration opioid-related AR at the population level. **Objective.** To investigate how rates of opioid-related AR declarations occurring in and out of hospitals have evolved since 1965 in Canada. **Method.** We conducted a retrospective study examining the trends of opioid-related AR declared to Canada Vigilance from 1965 to 2019 using Canada Vigilance and Statistic Canada databases. Yearly rates of AR declarations were computed and descriptive analyzes were performed along with a Joinpoint regressions and post-hoc sensitivity analyses. **Results.** Among 18,407 AR, the highest and lowest rates of AR declaration were 3.8 and 0.1 per 100,000 person-years, respectively in 2012 and 1965. Since 1965, a smaller amount of AR were reported by physicians and pharmacists (respectively n=2,746 and n=2,963) compared to health care professionals (n=3,777) and non health care professionals (n=4,642). Overall, from 1965 to 2019, trends of AR declarations increased by 4.2% annually [95% confidence interval : 3.1% to 5.2%] but huge fluctuations were observed throughout the study period: 1) + 22.3% for 1965-1974 [12.0% to 33.6%, 2] – 4.1% [-5.3% to -2.9%] between 1974-2000, 3) + 30.3% [22.6% to 38.4%] between 2000-2008, 4) + 4.1% [-1.5% to 10.1%], between 2008-2014, 5) -26.0% [-44.7% to -0.9%] between 2014-2017 and 6) + 35.4% [3.8% to 76.7%] between 2017-2019.

The post-hoc sensitivity analyses revealed similar findings. **Conclusion.** Opioid-related AR declarations seem to increase in Canada, even though fluctuations were observed in the last 20 years. Knowing that the absolute number of AR might be seriously underestimated, upcoming studies should investigate how to overcome this gap.



## Table des matières

Sommaire .....	iv
Abstract .....	iv
Remerciements.....	iv
Introduction.....	1
<i>How have the reporting rates of opioid-related adverse events evolved since 1965 in Canada?</i> .....	42
Discussion .....	82
Conclusion .....	96
Références.....	98

## **Remerciements**

Les deux dernières années ont été parsemées de réussites et d'embûches pendant lesquelles plusieurs personnes ont joué un rôle important. En commençant par ma directrice de recherche, Jacinthe Leclerc, sans qui ce projet de recherche n'aurait pu être réalisé. Elle a su me transmettre ses connaissances et sa passion pour la recherche tout en me faisant découvrir un nouveau champ d'intérêt : la pharmacovigilance.

Un sincère remerciement, également, à l'équipe de recherche du laboratoire de la Professeure Leclerc pour le temps investi que ce soit dans la révision de résumés ou dans mon acquisition de connaissances, vous avez été d'une grande aide.

Finalement, d'autres acteurs importants dans la concrétisation de ces études au deuxième cycle sont, sans contredit, mes proches. Merci à ceux qui ont su m'épauler durant ces années de travail acharné.

Merci, également, à La Fondation de l'UQTR ainsi que la Fondation de l'Université du Québec qui ont fourni un soutien financier permettant la réalisation de ces études au deuxième cycle.

## Introduction

Chaque jour, au Canada, des milliers de médicaments sont administrés par différents professionnels de la santé et consommés par la population. Le marché des médicaments canadiens comporte de nombreuses politiques pharmaceutiques encadrant le domaine pharmacologique (Gouvernement du Canada, 1985b; Santé Canada, 2013b, 2014, 2018c). Parmi ces politiques se trouve l'ensemble du processus d'homologation des différents produits et celui du Canada est l'un des programmes d'homologation des médicaments les plus sécuritaires et rigoureux au monde. Malgré tout, de nombreux Canadiens souffrent du manque d'encadrement législatif des politiques pharmaceutiques (Leclerc, 2017, 2018; Leclerc et al., 2017, 2019a, 2019b) comme le démontre la mort de la jeune Vanessa Young, décédée après avoir consommé un antiarythmique pourtant prescrit (Poulin, 2015).

Afin d'assurer une surveillance continue face à la sécurité des médicaments ainsi qu'une surveillance populationnelle, Santé Canada a mis sur pied en 1965 le Programme Canada Vigilance (Santé Canada, 2018d). Ce dernier recueille passivement, entre autres, les rapports d'événements indésirables (EI) associés à un médicament commercialisé au Canada. Par « passivement », nous entendons le fait que ce système attend les déclarations des EI survenus, plutôt que de les collecter activement dès leur survenue.

De plus, en 2014, le gouvernement canadien a promulgué la Loi de Vanessa afin d'accroître la surveillance de l'innocuité des médicaments au bénéfice de la population canadienne (Santé Canada, 2014).

Une étude de plus grande envergure est en cours afin de déterminer si cette loi a effectivement entraîné une augmentation des déclarations des EI au Canada. Partie prenante de cette grande étude, mon projet de recherche en constitue l'étude de faisabilité, considérant qu'à notre connaissance aucune étude du genre n'a été menée à ce jour avec cette base de données de pharmacovigilance. Cette étude de faisabilité permettra de déterminer et consolider la possibilité d'effectuer le projet de recherche de plus grande envergure dans ladite base de données de Canada Vigilance, tel qu'actuellement développé par le laboratoire de recherche de la Dre Leclerc.

Ce mémoire renferme l'ensemble des informations pertinentes à la compréhension du projet de recherche, alliant sciences infirmières et pharmacovigilance, mené dans le cadre d'études au deuxième cycle en sciences infirmières. L'ensemble du processus de recherche y est présenté : la problématique, le contexte, la recension des écrits et le cadre conceptuel. Également, nous y retrouvons le fruit d'un travail ardu et rigoureux : l'article de recherche soumis pour publication, suivi d'une brève discussion et d'une conclusion.

## **Problématique**

La consommation médicamenteuse au Canada ne cesse d'augmenter année après année (Gouvernement du Canada, 2017a). Les différentes compagnies pharmaceutiques créent de nouveaux médicaments, et ces derniers obtiennent leur homologation auprès de Santé Canada après plusieurs essais cliniques (Gouvernement du Canada, 2015a). Mais qu'en est-il après leur commercialisation ? Connait-on réellement leurs effets secondaires ? Une surveillance est-elle effectuée et si oui, par qui ?

## **Préoccupations**

Les opioïdes sont des médicaments indiqués pour traiter la douleur aiguë (Garimella & Cellini, 2013) et chronique (Centre canadien sur les dépendances et l'usage de substances, 2017). Ils sont consommés en grande quantité mondialement, mais particulièrement au Canada (Centre for Addiction and Mental Health, 2016; International Narcotics Control Board, 2017). En effet, leur consommation par Canadien représenterait la deuxième plus importante mondialement, derrière les États-Unis (Association canadienne pour la santé mentale, 2018; Belzac & Halverson, 2018), et ce, malgré une diminution du nombre d'ordonnances exécutées depuis quelques années (Institut canadien d'information sur la santé, 2018a). Malheureusement, depuis le début des années 2000, la hausse des décès reliés aux opioïdes est au cœur des préoccupations de la santé publique au Canada (Carter & Graham, 2014). Bien que le nombre de doses thérapeutiques quotidiennes par 1 000 Canadiens ait diminué de 10,1 % entre 2016 et 2017 (Institut canadien d'information sur la santé, 2018a), ce serait toujours 21,3 millions d'ordonnances

qui auraient été exécutées en 2017 (Institut canadien d'information sur la santé, 2018a). D'ailleurs, la dernière Enquête canadienne sur le tabac, l'alcool et les drogues (ECTAD) réalisée en 2017 abonde en ce sens en rapportant que 11,8 % de la population canadienne aurait consommé des opioïdes dans les 12 mois précédant l'enquête. De plus, dans 96 % des cas, l'un des six opioïdes suivants était utilisé : codéine, oxycodone, hydromorphone, morphine, tramadol et fentanyl (Institut canadien d'information sur la santé, 2018a). La proportion d'hospitalisations en lien avec les EI liés à la prise d'un opioïde selon les directives médicales s'élèverait à 41 % comparativement à seulement 15 % pour les intoxications ou exposition involontaire aux opioïdes (incluant une intoxication avec intention non déterminée) (Institut canadien d'information sur la santé, 2018b). Or, les connaissances concernant la nature et les caractéristiques des EI reliés aux opioïdes sont actuellement très limitées, tout comme celles liées à l'évolution des déclarations. D'ailleurs, à notre connaissance, aucun portrait canadien concernant les événements indésirables reliés aux opioïdes n'est actuellement disponible dans la littérature scientifique. De façon plus spécifique, aucune étude canadienne ne fait état de l'ampleur des EI reliés aux opioïdes au Canada actuellement.

Ainsi, le Québec et le Canada sont actuellement confrontés à deux lacunes importantes : 1) le manque de surveillance systématique des effets des médicaments dans la population (considérant que le système actuellement en place est considéré comme « passif ») et 2) le fait qu'actuellement, aucun portrait démontrant l'ampleur des EI reliés

aux opioïdes au Canada n'a encore été publié. Ces deux lacunes alimentent donc un manque de connaissances de la part des autorités de santé, mais également des professionnels de la santé, concernant les EI qui surviennent dans la population consommant des opioïdes.

### **Contexte**

Des EI causés par les opioïdes et dont les conséquences furent fatales se sont produits au Québec, et ce, malgré le respect de l'ordonnance médicale. Par exemple, ceux de M. Paul Buisson en 2005 (LCN, 2006) et de M. Jimmy-Lee Durocher en 2018 (Larin, 2018). En effet, ces deux hommes sont décédés à la suite de la prise d'un opioïde, tous deux dans un contexte hospitalier. M. Buisson, 41 ans, est décédé après qu'on lui ait administré un opioïde pour traiter une douleur due à des coliques néphrétiques; il a malheureusement succombé à la suite d'une dépression respiratoire secondaire à la prise de narcotiques progressant vers une encéphalopathie anoxique et ischémique post-réanimation (Ramsay, 2006). De son côté, M. Durocher, 17 ans, est décédé à la suite d'administration d'un opioïde visant à contrôler la douleur à la suite d'une appendicectomie (Normandin, 2018). Ces cas s'ajoutent malheureusement à 11 cas supplémentaires, survenus entre 1995 et 2006, ayant été examinés par un coroner (Desrosiers, 2006). Les médicaments en cause avaient pourtant tous obtenu leur approbation de commercialisation par Santé Canada, et les fabricants avaient l'obligation légale d'effectuer une surveillance post-commercialisation de leurs



produits (Gouvernement du Canada, 2015a). La survenue de ces décès causés par l'usage adéquat (c'est-à-dire « tel que prescrit ») d'un opioïde sous ordonnance démontre ainsi l'importance d'effectuer une surveillance des EI potentiels au niveau clinique, mais également au niveau populationnel. Les prochaines lignes traiteront notamment des différentes composantes de cette surveillance au Canada.

### **Surveillance populationnelle**

La surveillance populationnelle est considérée comme l'une des fonctions essentielles d'un système de santé publique (Institut de recherche en santé du Canada, 2003). Elle implique que des données de santé soient recueillies, analysées, interprétées et disséminées à des fins de prévention et de contrôle des maladies de façon systématique et continue (Lee, Teutsch, Thacker, & St. Louis, 2010). En quantifiant l'ampleur ainsi que la répartition démographique et géographique d'un problème de santé, la surveillance en santé publique a pour rôle : 1) l'évaluation de l'état de santé de la population, 2) le suivi des conditions de santé nécessitant une attention particulière, et 3) la production d'hypothèses pour le développement de la recherche (Lee et al., 2010). Plusieurs utilités peuvent être attribuées à la surveillance populationnelle (Lee et al., 2010) : d'abord, elle permet l'élaboration du portrait de l'évolution d'une maladie en assurant un suivi à la population dans le temps. Ensuite, une autre utilité de la surveillance populationnelle est la détection des épidémies et des nouveaux agents infectieux tout comme l'évaluation des précautions additionnelles en prévention des infections. Finalement, les décideurs et les

gestionnaires peuvent bénéficier de la surveillance populationnelle afin de connaître les besoins, planifier les actions et distribuer les ressources en santé.

Spécifiquement, la surveillance populationnelle peut s'effectuer en étudiant les déterminants et les indicateurs de la santé. Les déterminants se définissent en quelque sorte comme les « causes »; faisant ainsi référence aux facteurs collectifs ou individuels influençant l'état de santé (Lee et al., 2010). Les facteurs collectifs ou individuels peuvent concerner autant l'ensemble de la santé de la population que de ses déterminants. Par exemple : les conditions démographiques, socioéconomiques, socioculturelles ou encore la morbidité, la mortalité, les problèmes de santé physique, les affections liés au milieu de travail, etc. (Lee et al., 2010). Les indicateurs, de leur côté, sont considérés comme étant les « résultats de santé »; ils permettent de décrire l'état de santé des populations en la caractérisant sur une dimension spécifique.

### **Pharmacovigilance en santé**

L'importance de la surveillance populationnelle à des fins de santé publique a été discutée précédemment, alors abordons maintenant la pharmacovigilance qui se définit comme étant « la science et les activités liées à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables des médicaments ou d'autres problèmes éventuels liés aux médicaments » (World Health Organization, 2004). Cette science a pris naissance au milieu du 20<sup>e</sup> siècle à la suite d'un scandale pharmaceutique impliquant la thalidomide,

un médicament autrefois prescrit pour soulager les nausées matinales chez les femmes enceintes (The War Amputations of Canada, 1989). En effet, les professionnels se sont aperçus après quelques mois de commercialisation que ce médicament causait d'importantes malformations congénitales aux bébés nés de mères ayant consommé la thalidomide pendant leur grossesse, et certaines de ces anomalies étaient fatales (McBride, 1961). Depuis cet événement, plusieurs pays ont mis en place des programmes de surveillance sur la base de notifications de présumés EI associés aux médicaments, dont notamment la France, le Canada, les États-Unis et l'Australie (Organisation mondiale de la santé, 2019). La pharmacovigilance comporte plusieurs champs d'application, dont les EI associés aux médicaments, les erreurs médicamenteuses, les médicaments contrefaits ou de qualité inférieure, l'inefficacité des médicaments, la mauvaise utilisation et/ou l'abus des médicaments et les interactions médicamenteuses (Organisation mondiale de la santé, 2019). Ainsi, cette science permet d'évaluer l'innocuité et l'efficacité d'un médicament ou tout autre produit de santé avant et surtout après sa commercialisation, alors que les usagers utilisent des médicaments quotidiennement dans un contexte réel de soins (c'est-à-dire: en dehors des essais contrôlés randomisés) (Strom, Kimmel, & Hennessy, 2013). Chaque pays est responsable d'élaborer ses politiques pharmaceutiques en matière de pharmacovigilance, alors qu'en est-il au Canada ?

## **La pharmacovigilance au Canada**

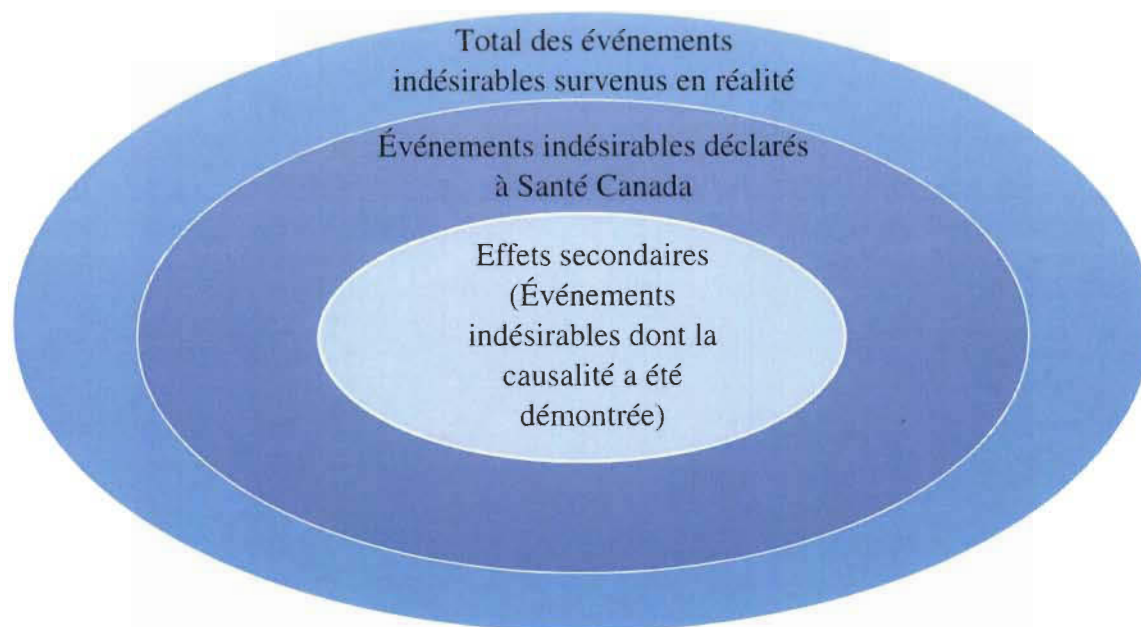
Au Canada, depuis 1965, il existe un système permettant d'effectuer la surveillance des EI associés à l'usage des médicaments : Canada Vigilance (Santé Canada, 2018d). En effet, tous les individus (autant les professionnels que la population) ont la responsabilité de déclarer tout EI relatif à l'administration d'un médicament, qu'il soit grave ou non. Cette déclaration doit être effectuée sur une plateforme nommée MedEffet Canada (Santé Canada, 2020b), gérée par Santé Canada (Santé Canada, 2007). Tout comme la majorité des systèmes de surveillance en pharmacovigilance (Lee et al., 2010), MedEffet Canada (Santé Canada, 2020b) recueille passivement les EI reliés aux médicaments ou produits médicaux chez les Canadiens (Santé Canada, 2019c), c'est-à-dire que Santé Canada « attend » la déclaration spontanée et individuelle des EI par la population (Santé Canada, 2019c). À l'heure actuelle sur le plan québécois, il n'existe, à notre connaissance, aucun système complémentaire à celui de MedEffet Canada, dépendant entièrement des déclarations spontanées desdits EI par les acteurs clés de la population.

**Déclaration des événements indésirables.** La pharmacovigilance est une science en émergence depuis quelques années au Québec et au Canada et son importance a été détaillée dans les pages précédentes. Mais qu'en est-il si les données ne sont pas recueillies en intégralité ? Par exemple, selon une étude internationale, seulement 5 % des réactions indésirables médicamenteuses seraient déclarées aux autorités de santé (intervalle de

confiance (IC) à 95 % : 2 % à 18 %) (Hazell & Shakir, 2006). La population est-elle au fait qu'elle peut elle-même déclarer quelque réaction indésirable ? La procédure est-elle facile d'accès et d'utilisation ? En effet, quiconque peut utiliser MedEffet Canada (Santé Canada, 2020b) afin d'effectuer une déclaration lorsqu'un EI survient. La déclaration d'un EI se fait par le biais d'un formulaire, soit en ligne (Gouvernement du Canada, 2019) ou en format papier (voir Appendice A), en six étapes (Gouvernement du Canada, 2020b). Chacune des questions à remplir étant préalablement expliquée selon les attentes de l'organisme (Gouvernement du Canada, 2020b).

*Effet secondaire ou événement indésirable ?* Plusieurs termes similaires sont actuellement utilisés dans la littérature, il importe donc de définir chacun d'entre eux. Premièrement, un **événement indésirable (EI)** se définit comme « toute manifestation médicale importune qui est observée chez un patient à la suite de l'administration d'un produit médicinal, sans qu'il y ait nécessairement de lien de causalité entre la manifestation et l'administration du produit. Un événement indésirable peut donc correspondre à tout signe défavorable et non intentionnel (par exemple, un résultat de laboratoire anormal), symptôme ou maladie temporellement associé à l'usage d'un produit médicinal, qu'il soit ou non considéré comme relié à ce produit. » (Santé Canada, 2018a). De façon similaire, on considère un **effet indésirable** ou **effet secondaire** comme étant « une réaction nocive et non intentionnelle à un produit de santé commercialisé » (Santé Canada, 2020a). Toutefois, pour être considéré un effet secondaire, il doit y avoir un **lien**

**de causalité** établi entre le médicament et la manifestation (Santé Canada, 2018a, 2020a). Le terme « réaction indésirable » est aussi, parfois utilisé comme synonyme d'effet indésirable (Santé Canada, 2019a). Ces concepts sont illustrés par la Figure 1. Celle-ci démontre que parmi les EI pour lesquels la causalité avec le médicament n'a pas (encore) été démontrée se trouvent les effets secondaires, causés par le médicament. À noter, cette figure illustre également que ce ne sont pas l'ensemble des EI qui sont déclarés à Santé Canada. Par conséquent, l'organisme ne reçoit donc pas toute l'information pour effectuer une surveillance populationnelle complète.



*Figure 1.* Illustration des concepts d'événement indésirable et d'effet secondaire, et de la sous-déclaration de ceux-ci.

Tous les EI ne sont pas de gravité similaire. Un **événement indésirable grave** est caractérisé par une réaction nocive et non intentionnelle à un médicament ou un produit de santé, peu importe la dose utilisée, et rencontrant au moins l'un des critères suivants : 1) nécessite ou prolonge l'hospitalisation, 2) entraîne une malformation congénitale, 3) entraîne une invalidité ou une incapacité persistante et importante, 4) met la vie en danger ou 5) entraîne la mort (Santé Canada, 2018a). Si aucun de ces critères de gravité n'est rencontré, on dira alors qu'il s'agit d'un événement indésirable non grave.

### **Contexte législatif des médicaments**

Afin d'assurer une cohérence entre les lois gouvernementales et de déterminer avec justesse les objectifs et responsabilités des acteurs du domaine, des politiques pharmaceutiques nationales sont en place (Organisation mondiale de la santé, 2002). Elles permettent d'exprimer les priorités gouvernementales face à la gestion des produits pharmaceutiques dans un pays donné. Au Canada, l'instance gouvernementale chargée de ces politiques est « Santé Canada ». Cette dernière maintient en place un cadre législatif relatif aux politiques pharmaceutiques découlant des recommandations émises notamment par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). D'autres organismes effectuent également des recommandations similaires à l'international. Par exemple, la *Food and Drug Administration (FDA)* aux États-Unis (United States government, 2021), ou l'*European Medicine Agency (EMA)* en Europe (European Medicines Agency, 2021). Au Canada, bien que la gestion des systèmes de santé et d'assurance publique de médicaments relève

des compétences provinciales, c'est le gouvernement fédéral qui légifère en matière d'universalité du système de santé comme le mentionne la Loi canadienne sur la santé (Gouvernement du Canada, 1985a). La commercialisation des médicaments sécuritaire est encadrée par la Loi sur les aliments et les drogues (Gouvernement du Canada, 1985b). Tel que son nom le suggère, la Loi sur les aliments et les drogues régit particulièrement tout ce qui concerne les aliments, les drogues, les produits thérapeutiques ainsi que les produits cosmétiques. Avant que cette loi soit modifiée en 2014 (Gouvernement du Canada, 2016), elle n'avait connu aucune modification depuis 1985.

**Loi visant à protéger les Canadiens contre les drogues dangereuses.** En décembre 2019, la loi visant à protéger les Canadiens contre les drogues dangereuses, aussi appelée **Loi de Vanessa**, a été rendue effective (Santé Canada, 2019b). Cette loi a été nommée en mémoire de la jeune Vanessa Young, 15 ans, décédée d'une arythmie cardiaque causée par la consommation d'un antiémétique qui était pris selon l'ordonnance médicale (Gouvernement du Canada, 2016). Le père de Vanessa, le député Terrence H. Young, a ainsi débuté un important combat : celui de maximiser la sécurité relative aux médicaments potentiellement dangereux (H.Young, 2013). Cette nouvelle législation exige maintenant de l'ensemble des établissements de soins de santé la déclaration des réactions indésirables graves potentiellement causées par l'usage d'un produit thérapeutique ou d'un instrument médical (Santé Canada, 2020). Les compagnies



pharmaceutiques étaient déjà régies par un tel règlement depuis plusieurs années (Santé Canada, 2013a).

**Processus d'homologation actuel.** L'homologation est définie comme étant l'action de déclarer quelque chose, dans le cas présent un médicament, conforme aux règlements en vigueur (Larousse, 2020). Le processus d'homologation actuel des médicaments dits originaux comporte quatre étapes majeures, illustrées dans la Figure 2 : 1) la recherche préclinique, c'est-à-dire les expérimentations sur les animaux, 2) les essais cliniques sur les humains, 3) l'examen par Santé Canada du produit, et s'en suit l'approbation réglementaire, 4) les études après la mise en marché sont effectuées par le fabricant et la surveillance après la mise en marché est effectuée par le biais de différentes études. (Santé Canada, 2020c). La première étape demande que le médicament soit d'abord testé soit *in vivo* ou *in vitro*. L'expression « *in vivo* » signifie que les études précliniques sont effectuées sur des animaux alors que l'expression « *in vitro* » sous-entend que les essais cliniques se déroulent sur des échantillons de tissus ou encore sur des cellules. Puis, l'étape 2 représente le début des essais cliniques sur les êtres humains en trois phases. La différence entre chacune des phases réside dans le nombre d'individus interpellés, augmentant graduellement à chacune des phases. À l'étape 3, Santé Canada accorde l'homologation en émettant un avis de conformité ainsi qu'un numéro d'identification au médicament qui s'avère unique pour chaque médicament. Ce dernier peut alors être mis en marché et le public peut en bénéficier (étape 3). Cependant, même

si le médicament est mis en marché, le promoteur (fabricant du médicament) se doit d'exercer des activités de surveillances, d'inspection et d'enquête (étape 4).

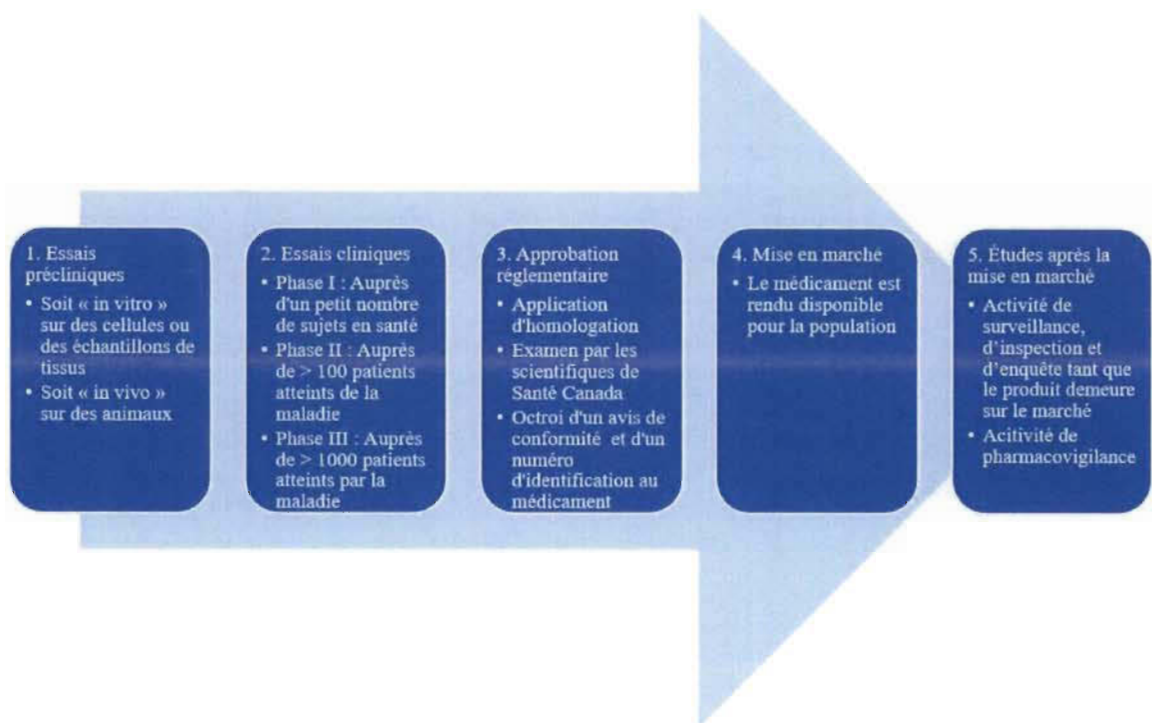


Figure 2. Processus actuel d'homologation d'un médicament au Canada.

Le processus canadien d'homologation actuel diffère s'il s'agit d'un médicament innovateur ou d'un générique. En effet, les versions génériques traversent un processus beaucoup plus succinct, ne se rendant pratiquement jamais aux essais cliniques incluant plus de 100 sujets (Santé Canada, 2012). Pour être commercialisées, les fabricants de médicaments génériques doivent suivre les lignes directrices intitulées « Conduites et analyse des études de biodisponibilités comparatives » (Santé Canada, 2018b) et « Normes

en matière d'études de biodisponibilité comparatives : Formes pharmaceutiques de médicaments à effet systémique » (Santé Canada, 2018c). Ces dernières prévoient l'encadrement nécessaire au niveau des preuves d'équivalence pharmaceutique que les promoteurs de médicaments génériques se doivent de fournir afin d'obtenir une homologation (Santé Canada, 2012).

### **Les médicaments**

Afin de bien reconnaître les EI, il importe de connaître les médicaments pouvant les causer ainsi que l'ensemble de la terminologie y étant associée.

#### **Originaux et génériques**

Au Canada, tout comme au Québec d'ailleurs, les consommateurs ont habituellement la possibilité de choisir entre deux versions d'un même médicament : celle reconnue comme « originale » ou encore la version « générique ». Selon la réglementation de Santé Canada actuellement en vigueur, les fabricants de médicaments génériques doivent conserver le même ingrédient actif (ingrédient médicamenteux) que celui retrouvé dans la version originale. En effet, le fabricant doit démontrer que son générique est « bioéquivalent » au médicament novateur (c'est-à-dire original) (Gouvernement du Canada, 2018a). Santé Canada considère donc que les génériques présentent la même qualité, efficacité et sécurité que l'original (Gouvernement du Canada, 2018a). Ainsi, une

version générique d'un médicament original peut uniquement être commercialisée lorsque le brevet de ce dernier est expiré (Gouvernement du Canada, 2018b; Institut national de l'excellence en santé et en services sociaux [INESSS], 2020), et ce, par plusieurs compagnies pharmaceutiques génériques différentes, expliquant par conséquent la disponibilité des différentes versions génériques d'un même médicament original. La principale différence entre ces deux versions est généralement les ingrédients inactifs (colorant, saveur, agent de conservation) (Institut national de l'excellence en santé et en services sociaux [INESSS], 2020). Dans les prochaines pages, les différences entre les dénominations d'un médicament seront abordées.

### **Différents noms**

Trois différents noms peuvent être retrouvés pour un même médicament : le nom commercial, le nom générique et le nom chimique. Débutons, d'abord, par le nom commercial : il constitue celui enregistré et approuvé par Santé Canada comportant, bien souvent, le symbole « ® » dans la documentation et la publicité (p. ex. : Statex®) (Santé Canada, 2013c). Ce nom est considéré comme exclusif, ainsi il ne peut être utilisé que par une seule compagnie pharmaceutique et il est bien souvent variable d'un pays à l'autre. En comparaison au nom commercial qui est exclusif, le nom générique (c'est-à-dire: la dénomination commune internationale) est plutôt universel mondialement. En effet, étant déterminé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'ensemble des différentes régions du monde l'utilise (Organisation mondiale de la santé, 2021). De plus, il est

nécessaire de demeurer vigilant afin d'identifier adéquatement la dénomination commune internationale puisque plusieurs fabricants de médicaments génériques l'intègrent dans le nom commercial de leurs produits (p. ex. : Morphine). Finalement, le nom chimique représente celui contenant la formule chimique du principal ingrédient actif (Smith Marsh, 2017). Ainsi, il est nécessairement identique pour les deux versions du médicament : originale et générique (p. ex. : Sulfate de morphine).

Nous avons, maintenant, vu les différents noms que peut prendre un même médicament. Une seconde caractéristique associée à chaque médicament est sa classe thérapeutique. Dans la cadre de ce mémoire, nous étudions la classe des opioïdes, mais cette classe thérapeutique comporte plusieurs termes : opioïdes, opiacés et narcotiques, qu'il convient de démystifier.

### **Opioïdes, opiacés, narcotiques.**

Les **opioïdes** sont, depuis plusieurs années, le traitement de choix pour traiter la douleur postopératoire (Garimella & Cellini, 2013), mais également pour le traitement de la douleur chronique (Centre canadien sur les dépendances et l'usage de substances, 2017). Il existe plusieurs termes qui peuvent parfois être utilisés de façon inadéquate, et ce, même par les professionnels de la santé. Par exemple, quelle est la différence entre un opiacé et un opioïde ? En existe-t-il réellement une ?

La classification des termes associés aux narcotiques est illustrée à la figure 3. En fait, les médicaments dérivés de l'opium, une molécule naturelle, devraient être appelés **opiacés** (Shafer, Rathmell, Stoelting, & Flood, 2015). Le terme **opioïde**, quant à lui, devrait être privilégié lorsqu'un médicament présente des propriétés analogues à celles de la morphine (Shafer et al., 2015). En effet, ce terme désigne l'ensemble des substances exogènes, naturelles et synthétiques se liant spécifiquement à l'un des nombreux récepteurs opioïdes et produisant au moins un effet agoniste, c'est-à-dire l'action désirée : le soulagement de la douleur (Shafer et al., 2015). Le terme « **narcotique** », de son côté, réfère à l'ensemble des puissants analgésiques susceptibles d'entraîner une dépendance physique (Shafer et al., 2015). C'est donc dire que les opioïdes sont majoritairement des narcotiques et que quelques opioïdes peuvent aussi être considérés comme un opiacé. Ensuite, chaque molécule opioïde se lie à l'un des trois différents types de récepteurs : les agonistes des récepteurs opioïdes, les agonistes-antagonistes des récepteurs opioïdes ainsi que les antagonistes des récepteurs opioïdes (Trescot, Datta, Lee, & Hansen, 2008). Les antagonistes permettent de renverser l'effet d'un opioïde advenant un effet secondaire majeur tel qu'une dépression respiratoire par exemple (Shafer et al., 2015). La différence entre les molécules agonistes et agonistes-antagonistes réside principalement dans leur mode d'action, se liant aux différents récepteurs opioïdes (Shafer et al., 2015; Trescot et al., 2008). L'ensemble des opioïdes créent une analgésie sans toutefois causer une perte de toucher, de proprioception ou de conscience (Shafer et al., 2015). D'autres auteurs classifient également les opioïdes selon leur composition également appelée structure chimique : 1) les opioïdes naturels aussi appelés opiacés, 2) les opioïdes semi-

synthétiques, et 3) les opioïdes synthétiques (Santé Canada, 2009). Lorsqu'un opioïde est fabriqué en laboratoire, que ce soit en partie ou en totalité, on dira qu'il est synthétique (Santé Canada, 2009).

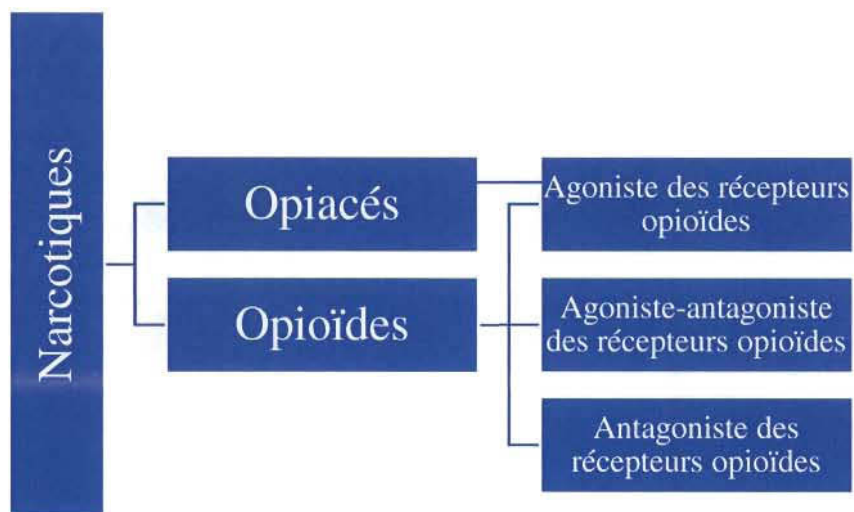


Figure 3. Classification des narcotiques : opiacés, opioïdes ou narcotiques.

### Indication et effets secondaires des opioïdes

Au Canada, les opioïdes peuvent être utilisés pour une multitude de motifs, mais ils le sont principalement lorsqu'il est question de soulagement de la douleur. Cette douleur peut être aiguë ou chronique, d'origine cancéreuse ou non (Association des pharmaciens du Canada, 2018b). D'ailleurs, dans un contexte de douleur chronique cancéreuse, le Centre national de la douleur situé à l'Université McMaster recommande, dans ses lignes directrices, d'utiliser les molécules opioïdes seulement si l'emploi des analgésiques non opioïdes et des méthodes non pharmacologiques s'est avéré infructueux (Centre national de la douleur, 2017). De plus, selon la monographie des opioïdes de

l'Association des pharmaciens du Canada (2019), les opioïdes peuvent être prescrits dans différents autres contextes que la douleur, notamment pour traiter la toux non productive et les troubles liés à l'utilisation des opioïdes. Autrement, aussi contradictoire que cela puisse paraître, il arrive que certains opioïdes spécifiques soient la solution de choix afin de venir en aide à la population souffrant de dépendance à la suite de leur consommation d'opioïde(s), et c'est notamment le cas pour justifier l'usage de la méthadone et de la buprénorphine, qui sont respectivement un agoniste des récepteurs opioïdes et un agoniste-antagoniste des récepteurs opioïdes (Association des pharmaciens du Canada, 2018b; Shafer et al., 2015). Santé Canada approuve l'ensemble des motifs énumérés ci-dessus; cependant, certains usages sont parfois utilisés dans la pratique et reconnus dans la littérature, mais non approuvés par l'organisme canadien. Parmi ceux-ci, notons, entre autres, l'utilisation de la morphine dans un contexte de sevrage d'un nouveau-né ou chez les patients souffrant d'un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST à l'électrocardiogramme (Association des pharmaciens du Canada, 2018b). Un autre emploi non approuvé est l'usage d'opioïde, particulièrement la morphine, dans un contexte de dyspnée chez un patient souffrant d'un cancer ou non (Association des pharmaciens du Canada, 2018b), bien que les opioïdes soient de plus en plus utilisés à cet effet lors de maladie avancée ou pour ceux recevant des soins palliatifs (Barnes, McDonald, Smallwood, & Manser, 2016). D'autres usages, bien que démontrés scientifiquement, demeurent à l'heure actuelle non approuvés par Santé Canada, dont le tapentadol à libération prolongée dans les cas d'une neuropathie diabétique et l'utilisation



d'hydromorphone injectable comme agoniste des opioïdes dans les contextes de consommation problématique (Association des pharmaciens du Canada, 2018b).

Même si les opioïdes sont commercialisés depuis plusieurs années, la population n'est probablement pas au fait de l'ensemble de leurs effets secondaires potentiels. Effectivement, ils sont susceptibles de créer différents effets secondaires, parfois banals, mais d'autres fois, majeurs. Ces derniers peuvent s'étendre de la simple constipation jusqu'à la dépression respiratoire entraînant la mort (Association des pharmaciens du Canada, 2018b). En effet, les effets secondaires causés par les opioïdes peuvent être multiples et toucher différents systèmes du corps humain (voir Tableau 1). Malgré les données probantes soutenant l'usage des opioïdes dans plusieurs situations (Association des pharmaciens, 2018b), nous ne pouvons ignorer la crise à laquelle cette classe de médicaments est associée depuis les dernières années.

Tableau 1

*Effets secondaires fréquemment causés par les opioïdes selon les systèmes du corps*

Système touché	Effet secondaire (prévalence, si connue)
Cardiovasculaire	Hypotension
Digestif	Anorexie (jusqu'à 17 %)
	Constipation (courant)
	Sécheresse buccale (jusqu'à 20 %)
	Nausées (16-30 %)
	Vomissements (jusqu'à 16 %)
Appareil locomoteur	Rigidité musculaire
Appareil respiratoire	Toux (7-26 %)
	Dépression respiratoire
Peau et annexes cutanées	Hyperhidrose (jusqu'à 16 %)
	Prurit (4 %)
Nerveux central	Étourdissement (jusqu'à 30 %)
	Céphalées (jusqu'à 16 %)
	Sédation (jusqu'à 43 %)
Divers	Chutes (jusqu'à 3 %)
	Trouble lié aux opioïdes (5 %)
	Surdosage non mortel (0,1 à 3,8 %)

Tiré de la monographie des opioïdes (Association des pharmaciens du Canada, 2018b)

## **Crise des opioïdes**

La crise des opioïdes qui sévit actuellement au pays, mais également à l'échelle mondiale constitue un problème de santé publique complexe provenant probablement de plusieurs facteurs qui contribuent à l'augmentation observée des surdoses d'opioïdes (Gouvernement du Canada, 2020d). Parmi ces facteurs se trouvent, entre autres, les taux élevés de prescription d'opioïdes et l'apparition de puissants opioïdes synthétiques sur le marché des drogues illicites (Gouvernement du Canada, 2020d). La crise des opioïdes, constitue donc, un problème majeur observé mondialement depuis quelques années, mais particulièrement au Canada et aux États-Unis (Nations Unies - Office des Nations Unies contre la drogue et le crime, 2018). Il ne s'agit donc pas d'un problème circonscrit aux personnes qui consomment des drogues illicites ou des drogues de la rue, mais plutôt une crise nationale de santé publique, qui touche la population de toutes les collectivités du Canada, de tous les âges et de tous les groupes socioéconomiques (Belzac & Halverson, 2018). Il est par conséquent primordial de mentionner que ce problème provient, en grande partie, des opioïdes non pharmaceutiques (85 %), mais il reste un 15 % pour lequel les opioïdes pharmaceutiques sont en cause (Comité consultatif spécial sur l'épidémie de surdoses d'opioïdes, 2020). Par définition, un opioïde d'origine pharmaceutique est une molécule produite par une compagnie pharmaceutique et approuvée pour l'utilisation médicale chez l'humain, sous ordonnance, et ce, sans nécessairement préciser la façon dont l'opioïde a été obtenu. (Comité consultatif spécial sur l'épidémie de surdoses d'opioïdes, 2020). Par conséquent, il est possible qu'un opioïde pharmaceutique ait été obtenu par prescription médicale par un individu, mais que ce soit une tierce personne qui

le consomme. Alors qu'un opioïde non pharmaceutique constitue plutôt une molécule qui fut produite de façon illicite, donc non pas par une compagnie pharmaceutique.

Bien que le Québec ne figure pas parmi les régions les plus touchées par la crise des opioïdes actuellement, le problème demeure préoccupant (Institut national de santé publique du Québec [INSPQ], 2017). En effet, selon le Comité consultatif spécial sur l'épidémie de surdoses d'opioïdes (2020), les provinces de l'Ouest et les Territoires demeurent les plus touchés tout comme l'Ontario. En plus de nombreux décès (Comité consultatif spécial sur l'épidémie de surdoses d'opioïdes, 2020), la crise des opioïdes amène plusieurs autres conséquences, dont une augmentation des hospitalisations pour intoxication aux opioïdes (Comité consultatif spécial sur l'épidémie de surdoses d'opioïdes, 2020), tout comme une augmentation du nombre d'appels et d'interventions par les services médicaux d'urgence (Comité consultatif spécial sur l'épidémie de surdoses d'opioïdes, 2020).

Face à la crise actuelle, le gouvernement fédéral a pris plusieurs initiatives, dans les dernières années, afin d'améliorer la situation canadienne selon quatre grandes initiatives : 1) l'accès au traitement, 2) l'accès aux mesures de réduction des méfaits, 3) la sensibilisation et la prévention, et finalement 4) le contrôle de l'approvisionnement de drogues contaminées (Gouvernement du Canada, 2020c). Ainsi, différentes collaborations, réglementations et des investissements monétaires ont été créés, toutes

dans un but commun : minimiser les impacts de cet enjeu majeur de santé publique qu'est la crise des opioïdes. En complément, plusieurs données probantes ont également été publiées notamment un deuxième rapport résumant les consultations pancanadiennes sur les pratiques exemplaires visant à améliorer la compréhension, la prévention et la gestion de la douleur chronique au pays (Gouvernement du Canada, 2020c).

### **Recension des écrits**

Le sujet de ma maîtrise porte sur les tendances canadiennes des EI associés aux opioïdes. Ainsi, afin de dresser un portrait de l'état des connaissances scientifiques actuelles au sujet de la déclaration des EI reliés aux opioïdes à l'échelle nationale, mais aussi à l'international, une recension des écrits a été réalisée. De ce fait, une revue de littérature de type narrative a été réalisée selon la stratégie de recherche décrite ci-dessous.

Pour repérer les publications pertinentes, différents mots-clés ont d'abord été identifiés : **1)** Événement indésirable (*medeffect or adverse event\* or adverse effect\* or adverse drug reaction\* or adverse drug event\**); **2)** Système (*health canada or canada or canada vigilance or pharmacovigilance or pharmacoepidemiology or meddra*); **3)** Médicament (*opioid\* or opiate\**); **4)** Surveillance (*surveillance or post marketing or post market surveillance or postmarketing or post-marketing*). Les principales bases de données utilisées en pharmacoépidémiologie ont été utilisées, soit *MEDLINE*, *Embase* et *Compendex*. La littérature grise a également été examinée. L'ensemble des articles dont

les trois premiers termes étaient présents soit dans le titre, le résumé ou les mots-clés et le quatrième concept sans restriction ont été considérés, et ce, sans égard au langage et aux années de publication (voir Appendice B).

### **Résultats de la recension des écrits**

Quelques auteurs ont abordé le sujet des EI déclarés sur une base de données sur la scène internationale, provenant respectivement des États-Unis, de l'Australie, de la France et de données internationales (Andreaggi et al., 2020; Aung et al., 2018; Cazacu et al., 2015; Newbould, Le Meur, Goedecke, & Kurz, 2017). Parmi les quatre études retenues, une seule étude a considéré que la classe des opioïdes (Andreaggi et al., 2020). En effet, les trois autres articles consultés font état des caractéristiques des EI provenant de systèmes de pharmacovigilance (Aung et al., 2018; Cazacu et al., 2015; Newbould et al., 2017). Aucune étude répertoriée n'utilisait un cadre de référence. Un rapport de recherche canadien a également été répertorié dans la littérature grise (Santé Canada, 2018e).

L'étude américaine (Andreaggi et al., 2020) présente un devis descriptif rétrospectif ainsi qu'une analyse de disproportionnalité. Elle a été réalisée à l'aide de la base de données américaine *Food and Drugs Administration Adverse Event Reporting System (FAERS)* (U.S. Food & Drug Administration, 2020). Cette étude avait pour but de décrire en profondeur les EI liés aux opioïdes ayant été déclarés par les consommateurs,

les fabricants et les professionnels de la santé aux États-Unis entre 2004 et 2018. Au total, près de 11 916 674 EI ont été recueillis, dont 300 985 pour lesquels l'opioïde était considéré comme la molécule principalement impliquée dans les EI. L'année 2018 fut celle ayant recueilli le plus grand nombre de déclarations des EI, selon cette étude. L'âge moyen des patients ayant vécu un EI était de  $48,2 \pm 20,1$  ans et  $51,4 \pm 19,9$  ans pour les hommes et les femmes respectivement. Une proportion moindre des EI était associée au sexe féminin, de façon similaire aux résultats d'une autre étude (Cazacu et al., 2015).

L'étude australienne (Aung et al., 2018) s'est intéressée aux déclarations effectuées par les professionnels de la santé, mais plus particulièrement à leurs caractéristiques ainsi qu'au délai avant la déclaration au *Australian healthcare ADR Review Committee*. L'étude rétrospective conduite sur une période de deux ans a démontré que parmi les 555 EI recueillis, près de 85 % des déclarations provenaient des pharmaciens en milieu hospitalier et 70 % provenaient de réactions s'étant produites en centre hospitalier (Aung et al., 2018). Le délai de déclaration était augmenté lorsqu'il s'agissait d'une réaction d'hypersensibilité et que de multiples agents médicamenteux étaient impliqués; autrement, le temps médian de déclaration des EI était de trois jours (écart interquartile 1-10) (Aung et al., 2018). Cette étude a catégorisé, également, les EI s'ils étaient une réaction à médiation immunologique ou non, c'est-à-dire si la réaction a possiblement été causée par une activation du système immunitaire conformément aux mécanismes décrits par la classification de Gell et Coombs (Friedmann, 2008). En effet,

parmi les EI qui n'étaient pas des réactions à médiation immunologique, les opioïdes et les substances psychoactives étaient les plus communément en cause (respectivement 4 % [intervalle de confiance à 95 % : 2 % - 8 %], et 11 % [5 % - 28 %]) (Aung et al., 2018). D'ailleurs, l'étude réalisée à l'aide du système EudraVigilance démontrait que les analgésiques, incluant les opioïdes, étaient au premier rang des médicaments en cause dans la zone n'étant pas considérée comme l'Espace économique européen (Newbould et al., 2017). Notons cependant que dans l'étude australienne la majorité des déclarations provenaient des EI reliés à des réactions à médiation immunologique (Aung et al., 2018).

Une étude française descriptive rétrospective réalisée en 2011 et 2012 au sujet des déclarations spontanées des EI au Centre de pharmacovigilance de Bordeaux s'est plutôt penchée sur les EI reliés spécifiquement aux analgésiques et aux autres médicaments utilisés comme analgésique (Cazacu et al., 2015). Les auteurs avaient pour but de déterminer les schémas des EI et d'identifier les facteurs contributifs tout comme dans quelle mesure, ces derniers auraient pu être évités. Parmi les 214 EI recueillis, 173 étaient directement reliés aux analgésiques et plus de la moitié des EI étaient considérés comme sérieux. Ces derniers touchaient davantage le système nerveux (27 %), l'état mental (15 %) et finalement le système tégumentaire (12 %). Le tramadol, administré seul ou en combinaison avec une autre molécule, était le plus fréquemment à l'origine des EI (17 %), suivi de la morphine (15 %) puis du fentanyl (10 %). Parmi les 134 EI retenus, plus de la



moitié étaient considérés évitables (52 %), 26 % non évitables et 22 % n'ont pu être évalués avec exactitude (Cazacu et al., 2015).

Une autre étude recensée a été réalisée sur une période de 14 ans (Newbould et al., 2017) plutôt que deux comme les études précédentes (Aung et al., 2018; Cazacu et al., 2015). En effet, l'autre différence majeure est que les auteurs ont utilisé le système EudraVigilance afin de répertorier 147 824 EI dont 41 355 provenaient de l'Espace économique européen (Newbould et al., 2017). Cette étude a démontré une augmentation du nombre total absolu des EI, tout comme l'étude canadienne (Santé Canada, 2018e), mais également avec des augmentations marquées notamment en 2005 et 2012 (Newbould et al., 2017). De plus, ils ont pu constater que 59 % des EI reliés aux erreurs de médicaments étaient survenus en Amérique du Nord ou du Sud alors que seulement 2 % provenaient de l'Océanie alors que 1 % provenaient de l'Afrique. Cependant, malgré les faibles chiffres d'Océanie et d'Afrique, les proportions totales cumulées d'erreurs de médication par rapport à tous les cas signalés étaient plus élevées qu'en Europe. La majorité des EI recensés découlaient d'erreurs de médication, suivies des surdoses accidentelles, puis du non-respect de l'horaire d'administration des médicaments. Finalement, pour les EI survenus au sein de l'Espace économique européen où un âge a été fourni, 30 % des erreurs sont survenues chez les personnes âgées (plus de 64 ans), 52 % dans la catégorie d'âge des 18 à 64 ans et 18 % chez les enfants (<17 ans), dont près de la moitié dans la catégorie d'âge de 2 mois à 2 ans (Newbould et al., 2017).

Une dernière étude, répertoriée dans la littérature grise, reflète le seul portrait canadien au sujet des EI, à notre connaissance (Santé Canada, 2018e). Ce rapport non révisé par les pairs démontre que le nombre brut des EI déclarés a augmenté au fil des années (2008-2017). En effet, ce rapport indique qu'entre 2008 et 2017 les déclarations des EI associés à tous médicaments confondus sont passées de 15 551 à 64 617 annuellement, mais que le nombre de déclarations volontaires des EI est demeuré relativement stable entre 2008 et 2017 (Santé Canada, 2018), malgré l'augmentation de la population canadienne (Statistique Canada, 2020a). Effectivement, les auteurs du rapport n'ont pas tenu compte de ce facteur dans leur étude. Également, la majorité des EI recensés étaient considérés comme graves, causant soit une incapacité significative quant à la réalisation de ses activités quotidiennes, une malformation congénitale, une hospitalisation, la mort, etc. (Santé Canada, 2018e). De plus, la majorité des déclarations était associée à des produits pharmaceutiques (60 %), versus 40 % pour les produits radiopharmaceutiques, les produits de santé naturels et les produits biologiques. Il est aussi possible d'apprendre qu'en 2017, les EI ont été déclarés majoritairement par les consommateurs, avocats et professionnels n'étant pas dans le domaine de la santé (31 %) ainsi que les professionnels de la santé ni médecins ni pharmaciens (31 %). L'étude réalisée aux États-Unis abondait également en ce sens : les EI étaient davantage déclarés par les consommateurs que les professionnels de la santé (Andreaggi et al., 2020).

Les résultats des études citées ci-dessus proviennent de quelques pays différents et pourraient ne pas être généralisables entre elles vu les disparités de fonctionnement des systèmes de santé des pays respectifs. De plus, il est possible de constater que pour ces études, tous les devis quantitatifs étaient différents malgré des buts similaires et qu'aucune étude de tendance de taux relatifs à la population concernée n'a été réalisée. Les périodes d'études variaient entre un an (Aung et al., 2018; Cazacu et al., 2015) et 15 ans (Andreaggi et al., 2020). L'étude américaine d'Andreaggi et ses collègues (2015) semble être celle se rapprochant le plus de ce qui est visé par notre projet qui a été conduit à l'échelle canadienne, bien que nous apportions d'autres éléments d'analyses et des méthodes complémentaires sophistiquées, dont l'utilisation de régressions log-linéaires segmentées de type Joinpoint pour quantifier les fluctuations observées dans notre population.

### **Connaissances canadiennes actuelles**

Nous constatons, donc, que les connaissances à l'échelle nationale quant à la surveillance des EI associés aux opioïdes sont extrêmement rares, voire inexistantes. Un seul rapport canadien présente l'état de la situation de façon très sommaire (Santé Canada, 2018e). Aucune donnée sur les opioïdes spécifiquement n'est connue. Le projet de recherche présenté dans ce mémoire, visant à décrire les tendances canadiennes de déclaration des EI associés aux opioïdes, vient combler ce manque de connaissances. Mais avant d'aborder les détails du projet, nous aborderons le sujet du cadre de référence ayant été sélectionné pour notre étude.

### **Cadre conceptuel**

Le Cadre conceptuel de la santé et des services sociaux (Ministère de la Santé et des Services Sociaux [MSSS], 2010) a été sélectionné pour soutenir la réalisation de notre étude. Selon Fortin & Gagnon (2016), un cadre conceptuel est une brève explication fondée sur l'agencement logique d'un ensemble de concepts et de sous-concepts liés entre eux et réunis en raison de leur affinité avec le problème de recherche. Ainsi, plusieurs concepts retrouvés dans le Cadre conceptuel de la santé et des services sociaux (MSSS, 2010) permettent de mieux comprendre le phénomène étudié. Dans le cadre de notre recherche, le cadre conceptuel aura permis de donner une orientation à l'interprétation des résultats de recherche. De plus, l'utilisation d'un cadre conceptuel permet de refléter la théorie sous-tendant les concepts (Fortin & Gagnon, 2016). Dans le cas présent, la surveillance populationnelle constitue cette théorie sous-tendant une multitude de concepts tels que présentés ci-dessous.

La surveillance populationnelle peut s'appuyer sur un cadre conceptuel comme l'ont déterminé les auteurs du Plan commun de la surveillance du Ministère de la Santé et des Services Sociaux (MSSS, 2010). Un portrait général permet d'orienter l'action et l'évolution de la fonction de la surveillance (MSSS, 2010). Le cadre sélectionné reconnaît la diversification des multiples champs couverts par la surveillance et les déterminants à considérer, tout comme leur influence mutuelle.

## Définitions

La santé se définit comme : «un état complet de bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité» (Organisation mondiale de la santé, 2006). Au Québec, deux lois justifient l'utilisation d'un cadre conceptuel aussi large, global et inclusif que celui de la santé et de ses déterminants : la Loi sur les services de santé et les services sociaux (Gouvernement du Québec, 1991) ainsi que la Loi sur la santé publique (Gouvernement du Québec, 2001). En effet, la Loi sur les services de santé et les services sociaux mentionne que les actions du réseau doivent favoriser «le maintien et l'amélioration de la capacité physique, psychique et sociale des personnes d'agir dans leur milieu et d'accomplir les rôles qu'elles entendent assumer d'une manière acceptable pour elles-mêmes et pour les groupes dont elles font partie» (Gouvernement du Québec, 1991). La Loi sur la santé publique abonde dans le même sens en stipulant que l'on vise «le maintien et l'amélioration de la santé physique, mais aussi de la capacité psychique et sociale des personnes d'agir dans leur milieu» (Gouvernement du Québec, 2001).

De leur côté, les déterminants peuvent être définis comme l'ensemble des facteurs personnels, sociaux, économiques et environnementaux qui déterminent l'état de santé des individus ou des populations (MSSS, 2010). Ils influencent la santé soit directement ou par leur effet sur un comportement ou une décision ayant des retombées sur la santé des individus ou d'une population (MSSS, 2010). L'analyse des déterminants doit se situer

dans le temps, vu leur évolution, et dans l'espace, vu la variation de l'importance du déterminant d'un lieu à l'autre (MSSS, 2010).

## Historique

Développé à la suite de l'objectif d'adopter un modèle conceptuel global et inclusif de la santé et de ses déterminants, tel que présenté dans le Cadre d'orientation pour le développement et l'évolution de la fonction de surveillance au Québec (Ministère de la Santé et des Services Sociaux, 2006), le Cadre conceptuel de la santé et des services sociaux a été élaboré en 2010 par le Ministère de la Santé et des Services Sociaux (Figure 4). Il s'appuie sur celui du *National Committee for Vital and Health Statistics*. Il ne s'agit pas d'un outil de surveillance ayant un caractère normatif, mais plutôt d'une base conceptuelle commune et de points de repère afin d'influencer l'évolution de la surveillance populationnelle. Les auteurs de ce cadre espéraient qu'il influence non seulement le développement de la recherche en santé des populations, mais également l'évaluation des effets potentiels ou réels d'une intervention ou d'un projet de loi (MSSS, 2010), tel qu'appliqué dans le projet de ce mémoire.

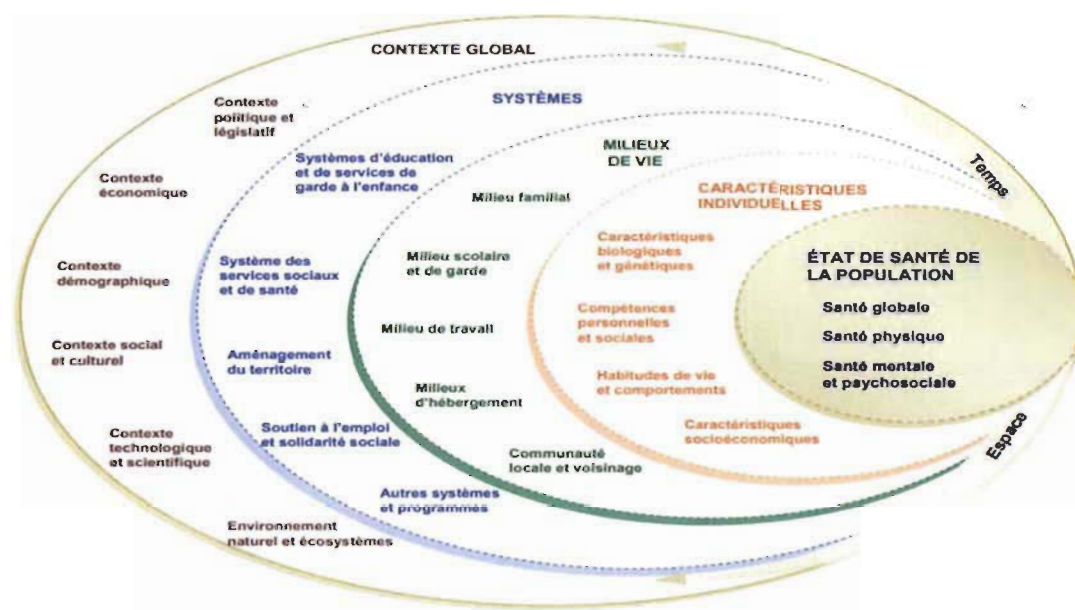


Figure 4. Schéma du cadre conceptuel de la santé et de ses déterminants (MSSS, 2010).

## Composantes

L'état de santé de la population constitue le but ultime de l'exercice de la surveillance et de l'action en santé (MSSS, 2010). Le Cadre conceptuel de la santé et des services sociaux comporte un champ central, soit l'état de santé de la population, dans lequel quatre autres grands champs de déterminants sont retrouvés : les caractéristiques individuelles, les milieux de vie, les systèmes ainsi que le contexte global (MSSS, 2010) (Figure 4). Chacun des champs influence l'état de santé d'une population, mais n'indique et n'implique pas nécessairement un lien de causalité entre chacune des composantes (MSSS, 2010). Chacun des champs est séparé par un trait pointillé sur le schéma illustrant ainsi l'interrelation entre chacune d'entre elles; les influences entre chacun des champs

sont, par conséquent, bidirectionnelles plutôt qu'unidirectionnelles. Évidemment, ces influences entre les différents champs de déterminants s'effectuent en tenant compte de l'évolution temporelle et de l'espace (MSSS, 2010).

Chacun des champs comporte, ensuite, différentes catégories comme illustrées à la Figure 4. La Loi sur la santé publique de 2001 précise qu'une surveillance continue de l'état de santé de la population et de ses facteurs déterminants doit être exercée afin d'adapter l'offre de services à la population selon son évolution (article 4) (Gouvernement du Québec, 2001).

**État de santé de la population.** Ce champ de déterminant est celui dans lequel s'imbriquent les quatre autres (Figure 4). Bien que ce concept ne semble inclure que des données sur l'état de santé de la population, il implique également une analyse de la répartition de la santé dans cette même population. Il se subdivise en trois catégories soit l'état de santé global (ex. : mortalité générale, espérance de vie, etc.), la santé physique (ensemble des maladies et traumatismes touchant l'humain) ainsi que la santé mentale et psychosociale (MSSS, 2010). Toujours selon le Ministère de la Santé et des Services sociaux (2010), à travers l'ensemble de ces trois catégories peuvent être évalués la morbidité, la mortalité, l'incapacité et le bien-être. La morbidité est définie selon le Larousse (2020) comme étant le nombre d'individus atteints par une maladie dans une population donnée à un moment donné, alors que la mortalité représente plutôt le rapport



entre le nombre de décès et l'effectif moyen de la population dans un lieu donné et pendant une période déterminée. L'incapacité réfère aux conséquences des problèmes de santé sur les activités physiques, mais également sociales d'un individu (Pineault & Daveluy, 1995). Le bien-être, de son côté, constitue un concept évalué de manière beaucoup plus subjective, et ce, souvent en regard à la satisfaction de la vie sociale ou le fait de se considérer en bonne forme physique (MSSS, 2010).

**Caractéristiques individuelles.** Le Ministère de la Santé et des Services Sociaux (2010) affirme que les caractéristiques individuelles sont influencées par plusieurs autres champs de déterminants soit les milieux de vie, les systèmes ainsi que le contexte global. Également, elles se déclinent en quatre grandes catégories : les caractéristiques biologiques et génétiques (sexe, âge, origine ethnique, facteur génétique particulier à une communauté, etc.), les compétences personnelles et sociales (connaissances, compétences et attitudes permettant à l'individu d'affronter les défis quotidiens), les habitudes de vie et comportements (habitudes liées à l'activité physique, la consommation d'alcool et de drogues, l'alimentation, etc.) et les caractéristiques socioéconomiques (la scolarité, le revenu et l'occupation, etc.) (MSSS, 2010).

**Les milieux de vie.** Chaque individu vivant sur la terre interagit au sein de plusieurs milieux tous aussi différents les uns que les autres. En effet, ce champ comporte d'ailleurs cinq principaux milieux soit le milieu familial, le milieu scolaire et de garde, le

milieu de travail, le milieu d'hébergement et finalement la communauté locale et le voisinage (MSSS, 2010).

**Les systèmes.** L'ensemble des systèmes est représenté, dans ce cadre, par cinq grands systèmes (catégories) : le système de l'éducation et de services de garde, le système de services sociaux et de santé, le système de soutien à l'emploi et la solidarité sociale, l'aménagement du territoire ainsi que les autres systèmes et programmes (MSSS, 2010). L'ensemble de ces systèmes représente le moyen que se donne une société pour actualiser ses politiques et ses lois tout en tenant compte de l'environnement ainsi que des contextes démographique et économique. Tous les systèmes découlent, également, des différents cadres politiques, des valeurs d'un pays ou d'une société dans son ensemble, et donc, au niveau national (MSSS, 2010).

**Le contexte global.** Finalement, le champ le plus général concerne le contexte global et comprend plusieurs catégories afin d'englober l'ensemble des sphères d'une société (MSSS, 2010) :

- Contexte politique et législatif : les politiques publiques, les lois, les règlements, les normes et valeurs de la culture politique, etc. ;
- Contexte économique : le type d'économie, l'état du marché, la croissance et décroissance de l'activité économique, etc. ;

- Contexte démographique : particularités d'une population incluant la fécondité, le vieillissement, la multiethnicité, etc. tout en comprenant le mouvement de la population soit l'immigration, l'exode rural, etc. ;
- Contexte social et culturel : les pratiques religieuses, le racisme, la stratification sociale, le sexisme, etc. ;
- Contexte technologique et scientifique : le développement des connaissances scientifiques et technologiques ;
- Environnement naturel et les écosystèmes comme étant ce qui assure le maintien de la vie sur terre : régulation des gaz, du climat, des eaux, etc.

### **Application pratique**

Le présent projet s'inscrit donc dans une avenue de santé publique et d'amélioration de l'état de santé de la population. Le Cadre conceptuel de la santé et des services sociaux (MSSS, 2010) a été choisi puisqu'il permettra de mettre en contexte les EI, d'avoir une meilleure couverture sur ce problème en émergence mondialement et de soutenir l'intervention sur la problématique (MSSS, 2010). En effet, certaines interventions éventuelles pourraient concerner l'ensemble des cinq champs de déterminants ainsi que plusieurs catégories telles que l'individu, le contexte politique et législatif, le contexte scientifique et technologique et le système de santé et services sociaux afin de maximiser la sécurité de la population consommant des médicaments.

*How have the reporting rates of opioid-related adverse events evolved since 1965 in Canada?*

**Title:** How have the reporting rates of opioid-related adverse events evolved since 1965 in Canada?

**Authors:**

Maude Lavallée, RN, MSc(c),<sup>1</sup> Carolina Galli da Silveira, BSc (c),<sup>2</sup> Samuel Akinola, BSc,<sup>3</sup> Julie Méthot, BPharm, PhD,<sup>4,5</sup> Marie-Eve Piché, MD, PhD,<sup>4,6</sup> Anick Bérard, PhD,<sup>7,8</sup> Magalie Thibault, BA, MSc,<sup>1</sup> Jennifer Midiani Gonella, RN, PhD(c),<sup>2</sup> Fernanda Raphael Escobar Gimenes, RN, PhD,<sup>2</sup> and Jacinthe Leclerc, RN, PhD,<sup>1,4,5</sup>

<sup>1</sup> Université du Québec à Trois-Rivières, Department of Nursing, <sup>2</sup> University of Sao Paulo, Faculty of Nursing; <sup>3</sup> University of Pécs, Faculty of Health Sciences, Department of Nursing; <sup>4</sup> Centre de recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, <sup>5</sup> Université Laval, Faculty of Pharmacy, <sup>6</sup> Université Laval, Faculty of Medicine, <sup>7</sup> Centre de recherche du Centre Hospitalier Universitaire Ste-Justine, <sup>8</sup> Université de Montréal, Faculty of Pharmacy.

**Short title:** Reporting rates of opioid-related adverse event

Number of pages: 18

Number of figures: 4

Number of tables: 1

**Keywords:** Adverse events, adverse drug reactions, pharmacovigilance, drug safety, pharmacoepidemiology, opioids

**Corresponding author:**

Jacinthe Leclerc, RN, PhD, FAHA

Professeure, Département des Sciences infirmières, Université du Québec à Trois-Rivières

Institutional URL: [www.uqtr.ca](http://www.uqtr.ca)

3351, boul. des Forges, C.P. 500, Trois-Rivières (Québec)

Canada G9A 5H7

Tel.: 819 376-5011 (Toll Free: 1 800-365-0922) ext 3437

E-mail address: [jacinthe.leclerc@uqtr.ca](mailto:jacinthe.leclerc@uqtr.ca)

**KEY POINTS**

- Using a >50-year descriptive analysis, the adverse reactions related to opioids occurring in hospitalized and outpatients were extracted from the Canada Vigilance database (n =18,407) and analyzed.
- An increase in rates of adverse reactions related to opioids is noted over time, even though fluctuations were observed in the last 20 years.
- These results show the extensive potentials of using the Canada Vigilance database to study trends of adverse reactions in Canada.

## **ABSTRACT**

Opioids are frequently used by patients with chronic or acute/postoperative pain. They may cause considerable adverse reactions (AR) such as respiratory depression, which could be lethal. Unfortunately, only 5% of drug-related AR (including opioids) would be reported to health authorities. Therefore, little is known regarding the declaration of opioid-related AR at the population level. To investigate how the rates of reported opioid-related AR have evolved over the past decades in Canada since 1965. Our descriptive retrospective analysis study that examines trends of reported opioid-related AR occurring in hospitalized and outpatients. Data on opioid-related AR and mortality between 1965 and 2019 were obtained from the Canada Vigilance and Statistic Canada databases. Descriptive and Joinpoint regression analyses were performed. Among the 18,407 reported AR, oxycodone and normethadone were respectively the most and the least involved opioid agent. The highest rate of reported opioid AR was observed in 2012 (3.8 per 100,000 person-years) and the lowest was seen in 1965 (0.1 per 100,000 person-years). Annual rates increased by 4.2% [95% confidence interval: 3.1% to 5.2%] between 1965-2019, and many fluctuations were observed: 1965-1974: +22.3% [12.0% to 33.6%]; 1974-2000: -4.1% [-5.3% to -2.9%], 2000-2008: +30.3% [22.6% to 38.4%], 2008-2014: +4.1% [-1.5% to 10.1%], 2014-2017: -26.0% [-44.7% to -0.9%] and finally, 2017-2019: +35.4% [3.8% to 76.7%]. Trends of declared opioid-related AR increased since 1965, even though fluctuations were observed in the last years decades. Knowing that the absolute number of opioid-related AR might be seriously underestimated, upcoming studies should investigate how to overcome this gap.

## 1 INTRODUCTION

While opioids use is steadily decreasing, in 2017, 21.3 million prescriptions have been administered in Canada [21]. Opioids have analgesic and sedative effects and are commonly used for the management of pain despite of advancements in pain management over the years [11]. Canadians stands among the largest users of opioids in the world [6,23]. In 2017, 11.8% of the population claimed to have consumed opioids in the last year [33], this drug class is however associated with considerable adverse reactions (AR).

Indeed, the continuum of AR related to opioids may vary from constipation to itching, and may be lethal when decreased central respiratory drive, rate, and tidal volume are involved [10]. AR resulting from taking an opioid *as prescribed* would represent 41% of hospital admissions related to opioids [21]. Hospital admission, along with death, are serious AR according to health authorities. Indeed, “A serious adverse reaction is defined in the Regulations as a noxious and unintended response to a drug or natural health product that occurs at any dose and that requires in-patient hospitalization or prolongation of existing hospitalization, causes congenital malformation, results in persistent or significant disability or incapacity, is life threatening or results in death.” [19]. Unfortunately, even in the safest and most rigorous drug licensing program, only 5% (95% confidence interval [CI]: 2% to 18%) of drug-related AR would be reported for investigation by health authorities [18].

One of the Canadian government drug programs is specifically focused on drug safety: the Canada Vigilance Program (managed by Health Canada) [34]. This program collects declarations of drug-related AR since 1965 [35]. Health care professionals, patients, hospital staffs and drug manufacturers are asked to report promptly any AR that they are made aware of via MedEffect [34]. AR collected in MedEffect are treated, investigated for causality and then disclosed publicly in the Canada Vigilance online database [34,35]. This important information regarding drug-related AR occurring in Canadian patients is used to better monitor the risk-benefits ratio of commercialized drugs.

Along with the opioid crisis, many clinical actions have been taken in the last years to improve clinical management of patients using opioids (ex.: naloxone [14]). However, little is still known regarding the evolution of opioid-related AR declared to health authorities. The aim of this study is to investigate how the declarations of AR associated with opioids have evolved since 1965 in Canada. We hypothesized that rates of opioid-related AR declared to Health Canada would increase over time, coherently with the increasing incidence of cancer [4], surgical procedures [5] as well as a greater availability of opioid treatment options and awareness of opioid-related side effects [22].



## 2 METHOD

### 2.1 Study design and period

This is a descriptive retrospective study design using data from January 1<sup>st</sup>, 1965 to October 31<sup>st</sup>, 2019.

### 2.2 Source of data

The source of data is the Canada Vigilance database, publicly accessible at <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-database.html> [34] and the Statistics Canada database [39]. In the former database, AR are coded according to the preferred terminology of the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA 22.1) [12]. At the moment of data extraction (January 2020), data were available from January 1<sup>st</sup>, 1965 to October 31<sup>st</sup>, 2019. The method for using this source of data for applied pharmacovigilance studies has been previously published [1]. The latter database, Statistics Canada, provides the annual Canadian population since 1965, but only since 1971 specifically for female and male Canadians [38]. We used the total number of Canadians available on July 1<sup>st</sup> of each year.

### 2.3 Drug Class Selection and Eligibility

The therapeutic class of opioids was selected for this study because of its prevalence of use worldwide and its high-risk profile [31]. The list of international non-proprietary names marketed in Canada was produced based on the Compendium of Pharmaceuticals and Specialties and validated by two authors (ML & JL) using the Health Canada Drug Product Database [16]. To be eligible for data extraction, AR declared in the database had to be associated with the use of an opioid drug. No other exclusion criteria were applied.

### 2.4 Outcomes

Outcomes are opioid-related AR declared to Health Canada, either non-serious or serious (seriousness criteria: death, disability, congenital anomaly, life threatening, hospitalization, other medically important conditions [17]).

### 2.5 Data Extraction Process

Data were extracted as previously published [1]. Then, only the molecules labelled as suspect or concomitant were kept (those used to treat the actual AR were deleted (Figure 1)). Finally, if any, duplicates were removed.

### 2.6 Data Analyses

We used descriptive statistics to summarize the characteristics of extracted AR, which served as a proxy of data quality (proportion of missing data by variable), as previously published [1]. We calculated the annual number of AR per opioid agent. Then, rates of AR were computed: the numerator being the annual number of AR while the denominator was the total Canadian population.[38] Rates were computed for 100,000 person-years. Trends of AR (either rates or absolute numbers) have been stratified according to

characteristics associated with the given AR such as: sex, age group, type of drug used, drug class, type of outcome (ex.: death vs. recovered), type of reporter (classes: hospital, manufacturer, clinical trial, community or other), causality assessment, etc. Log-linear Joinpoint regression analyses were performed using the Joinpoint Regression Program (Version 4.8.0.1 - April 2020; Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute). This software identifies the best fitted model, the number of segments in a given trend, and quantifies variations of rates' trends over time, as well as the annual percentage of change (APC) in trends and corresponding 95% CI.

As unforeseen and yet unresolvable technical issues were encountered with the Canada Vigilance database (some data were not extractable; listed in Table S1), three post-hoc sensitivity analyses were performed to validate the initial findings. Our first sensitivity analysis strategy was radical: we removed the trend analysis (1965-2019) the whole bunch opioids with which we encountered some problems during data extraction, independently of their seriousness criteria and their source of report (**Table S1**). We knew this would inevitably lead to a large underestimate of the reality, so we held a second, more conservative, sensitive analysis, in which we only took out the opioids that had been impossible to extract for a specific study period (ex.: codeine, hydromorphone, fentanyl and oxycodone; Table S1). For the last sensitivity analysis, we used an even more conservative approach by taking out the opioids that were impossible to extract for a specific study period and a given source of report (ex.: AR associated with fentanyl and reported by manufacturers were removed from the trend analysis; Table S1). In all cases, trends were then re-assessed as described for the main analysis.

## 2.7 Ethics and Data Protection

This study was conducted on the Department of Nursing at the Université du Québec à Trois-Rivières as well as at the Centre de recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval. No Review Ethic Board Certificate was needed as data were publicly available. Data were denominated and protected by the privacy act. Patients informed consent was not required.

## 3 RESULTS

### 3.1 Description of the database

There were 41 variables extractable from the Canada Vigilance Database and most of the essential variables had 0% of missing data (**Table S2**). The flowchart of data extraction is shown in **Figure S1**. Initially, 689,323 AR were extracted from the database. By removing the molecules that were not considered as opioids, 189,528 AR remained. Then, only the cases where the opioid was associated with the AR (and not used to treat it) were kept (n=189,001). Once duplicates were removed, a total of 18,407 opioid-related AR constituted our final database for this analysis.

From 1965, to 2019, there were 18,407 AR associated with opioids that had been reported in Canada (**Figure S1**). The number of opioid-related AR per agent are summarized in Table 1 and illustrated in Figure S1. Oxycodone had the highest overall proportion of AR ( $n = 4,053$ ; 22.0%) while normethadone had the lowest proportion ( $n = 14$ ; 0.1%). Among the number of opioid-related AR ( $n=18,407$ ) that were declared, the causality assessment revealed that 16,445 AR were likely caused by the opioid (labelled as “suspect” in causality assessment). For the others 1962 AR opioid were only labelled as “concomitant”. In the latter, no other drug was identified as the cause of the AR. More than 50% of AR declared were considered serious ( $x = 10,105$ ) while 8,285 were considered as non-serious. Among all the serious AR, 5639 were reported by health care professionals (physicians, pharmacists and others health professionals) (**Figure 1**). Moreover, fewer AR (serious or non-serious) were reported by physicians ( $n = 2,746$ ) and pharmacists ( $n = 2,963$ ) compared to consumers or non-health care professionals ( $n = 4,642$ ; **Figure 1**). As expected, the manufacturers constituted the largest source of reporters since 1965 ( $n = 8,908$ ).

### 3.2 Description of trends

#### 3.2.1 Absolute numbers of opioid-related AR

The absolute number of opioid-related AR declared to Health Canada has been globally increasing since 1965, with 19 in 1965 to 1,002 in 2019 (**Figure S3**). Until 2001, non-serious adverse events were more reported than serious ones (**Figure S4**), then the trend reversed. In 2012, we observed the highest quantity of serious adverse events reports ( $n = 1,097$ ), while the lowest was observed in the first year of this study in 1965 ( $n = 1$ ). As for non-serious adverse events, the highest total was observed in 2014 ( $n = 468$ ) while the lowest was observed in 1965 as well ( $n = 18$ ).

Over the years, the trends regarding AR report sources have evolved (**Figure S5**). Indeed, between 1965 and 1997, most reports came from hospitals. However, since 1998, a decline of reports from hospitals crossed over with an increase of reports from manufacturers. Interestingly, since 1999, we observe more reports coming from the community.

Unsurprisingly, opioids are suspected as a causal agent into the AR throughout the study period (**Figure S6**). Likewise, most AR were reported spontaneously since 1965 ( $n = 16,548$ ; **Figure S7**). Finally, the patient outcome of the AR was generally unknown by Health Canada throughout the study period.

#### 3.2.2 Rates of opioid-related AR per 100,000 person-years

Over the years, the rate of declared AR varied from 0.1 in 1965 to 2.7 per 100,000 person-years in 2019 (**Figure 2**). The highest reporting rate of AR declarations was observed in 2012 (3.8 per 100,000 person-years). The log-linear regression model permitted to quantify that rates annually increased by 4.2% [95% CI: 3.1% to 5.2%] throughout the study period. More specifically, the best fitted Joinpoint regression model permitted to

identify 6 segments of the trend. The first one would be from 1965 to 1974, while the annual percentage of change in AR declaration rate per 100,000 person-years increased by 22.3% [12.0% to 33.6%]. The second segment stands between 1974 and 2000, during which a decrease of 4.1% [2.9% to 5.3%] was estimated. The third segment was estimated between 2000 and 2008 (+30.3% [22.6% to 38.4%]) and the fourth one between 2008 and 2014 (+4.1% [-1.5% to 10.1%]). Fifth, a decrease of 26.0% [0.9% to 44.7%]) was estimated between 2014 to 2017 and a final increase of 35.4% [3.8% to 76.7%] of opioid-related AR declarations would have happened between 2017 and 2019.

The stratification analysis showed that globally, rates of declared AR were higher for females throughout the study period, except for 2008 to 2013 (**Figure 3**). The annual rate of declared AR for females increased by 3.3% [2.4% to 4.3%] throughout the study period. Similarly, it increased by 4.3% [3.0% to 5.7%] for males. Rates of declared AR were similarly increasing for 0-64 years old (3.4% [2.2% to 4.6%]) and  $\geq 65$  years old (1.9% [0.9% to 2.9%]) throughout the study period (**Figure 4**).

The rates of serious and non-serious AR declared to Health Canada have oscillated a lot throughout the study period (**Figure S8**). The annual rate of non-serious AR increased by 1.5% [0.7% to 2.3%] throughout the study period while it increased by 7.3% [5.4% to 9.2%] for serious AR.

### 3.3 Post-hoc sensitivity analysis

The post-hoc sensitivity analyses are presented in **Figure S9** (radical), **S10** (more conservative) and **S11** (even more conservative). In the first one, the log-linear model estimates a non-statistically significant annual increase of 0.5% [-0.5% to 1.4%] throughout the study period (**Figure S9**). The second sensitivity analysis reports an overall increase of 1.4% [0.6% to 2.2%] (**Figure S10**). Finally, the third sensitivity analysis reports an increase of 1.7% [1.0% to 2.5%] (**Figure S11**). Even though 95% CI did not overlap with the ones of our initial analysis ([95% CI: 3.1% to 5.2%]), trends from the conservative sensitivity analyses were all increasing and statistically significant.

## 4 DISCUSSION

### 4.1 Major findings

In this study, we report that trends of declared opioid-related AR increased since 1965, even though fluctuations were observed in the last 20 years. To our knowledge, this retrospective population-wide investigation of opioid-related AR is a first of its kind and shows the extensive potentials of using the Canada Vigilance database to study trends of adverse reactions in Canada.

Manufacturers have been the most important reporting body in the last years. This is coherent with the Canadian homologation process [13], as it is mandatory for

manufacturers to disclose any adverse reaction they are made aware of, particularly in the first years of a new product commercialization.

#### **4.2 Increasing and fluctuating trends of opioid-related AR declarations**

As expected, we observed an increasing trend of opioid-related AR declarations over time (4.2% [3.1% to 5.2%]). This is coherent with our a priori hypotheses, including the increasing incidence of cancer in Canada [4], along with aging of the population [38].

The increase of opioid-related AR declarations is also coherent with a report published by Health Canada in 2018 [33] in which the absolute number of AR declarations (not rates) related to any type of drug (including opioids) were reported from 2008 to 2017. But in our study, we were able to refine the analysis further in order to produce rates, rather than solely absolute numbers. Furthermore, our trends covered the last 50 years rather than only a 10-year period.

Fluctuations of rates were observed in the last 20 years. Many factors have been simultaneously evolving and could have contributed to some of the fluctuations. First, the greater offer of various surgical procedures for the general population [5] along with a greater availability of long-acting, but no less powerful, opioids treatment options over time (**Table 2**) could explain these fluctuations [22], but also the evolution of the medical world [24]. Some other factors that have been changing a lot over time concern the individual, like patient characteristics, comorbidities, etc.

As well, the oxycodone produced by Purdue Pharma was withdrawn from the market in 2012 in Canada [20]. The timing of this withdrawal seems associated with the peak of opioid-related AR rate observed in 2012 (**Figure 2**). Maybe that the increase of knowledge and vigilance from the community and health professionals could have really increased their willingness to report opioid-related AR. Moreover, it was also possible to notice that oxycodone was the only opioid for which there was a marked increase of AR declarations between 2011 (n = 454) and 2012 (n = 698).

The opioid crisis that has been averted since the mid-2000s could also explain, at least partly, the fluctuations of the trends (**Figure 2**). In fact, in 2015, the community of Stand Off, in Alberta, sounded the alarm for the first time while on the Blood Tribe reserve, family physicians were treating two to three fentanyl-related overdoses per work-shift [20]. It was found out that this was only the tip of the iceberg, either for prescribed or street opioids drugs. Consequently, the implementation of measures by the Government of Canada may have helped increase awareness related to opioid-related serious AR. Indeed, the Minister of Health brought together health partners to commit them to a joint action aiming at reducing the harmful effect of opioids in Canada [15], such as worldwide [41]. Likewise, in 2016, the medical prescription formerly required to obtain naloxone



nasal spray was abolished by Health Canada, thus allowing a more accessible solution to treat opioid-related overdoses [14]. With all the media attention the opioid crisis and the naloxone availability has got, we could hypothesize that awareness to declare opioid-related AR to Health Canada was increased, but this still remain to be proven.

The unexpected drop of rates of opioid-related AR declared in 2016 is intriguing. After investigation in our data, hydromorphone (2015: 83 AR, 2016: 18 AR), codeine (2015: 144 AR, 2016: 73 AR) and buprenorphine (2015: 186 AR, 2016: 105 AR) are particularly less declared in 2016 than in 2015. To our knowledge, this drop could not be explained by any withdrawal from the market of these molecules and even not by shortages. Of note, since 2016, Health Canada introduced new regulations which require drug manufacturers to report actual and anticipated drug shortages as well as discontinuations on Drug Shortages Canada [32]. It is not unlikely that this drop could be caused by the data extraction problems we have encountered. Indeed, we were not able to extract data for fentanyl after November 2015 (**Table S1**). Fortunately, we do not think this information bias totally invalidates the whole trend analysis, as results of our conservative sensitivity analyses were reassuring (rates were increasing over time).

#### **4.3 Sex differences in trends of opioid-related AR declarations**

Even though the overall increases of AR rates were statistically similar for both sexes, female patients had overall higher rates compared to men. This is consistent with some studies reporting that females would be more affected by AR. Furthermore, in 2015 [37] and 2017 [38], the Canadian Tobacco, Alcohol and Drugs Safety (CTADS) reported that females consume more prescribed opioids compared to males (respectively: 13.9% vs 12.1%) [36]. However, between 2008 and 2013, men's trends were higher. This finding should be further studied and understood in upcoming research.

#### **4.4 Strengths and Limitations**

Although several descriptive studies were previously published on the area of AR [2,3,8,27-29,33], a major strength of our study is the use of national databases that cover almost the entire population and the opioid-related AR rates since 1965. Selection bias is therefore minimized and generalizability, improved. Data used for this study were publicly accessible via the Canada Vigilance database, and we share how to extract and analyze these, coherently with a sustainable and democratic research approach. As for transparency, our final dataset is made available for the readers. Our group had previously worked at validating the methods to use the data from Canada Vigilance for research, increasing the confidence into the quality of the information used [1]. Despite these strengths, some limitations were unavoidable. First, the trends of declared opioid-related AR that were reported should be considered as an underestimate of the reality. This underestimation is caused by a possible information bias as some molecules were not extractable for the whole study period/reporter types, despite several contacts to the database holder (**Table S2**). Fortunately, we performed post-hoc sensitivity analyses that revealed reassuring results. It is also known that the underestimation of self-reported AR

could be as high as 95% according to a meta-analysis with international data [18]. Second, given the secondary data analysis nature of this large database, we cannot exclude the possibility of inaccuracies even though all efforts have been made to prevent residual information bias [7]. Finally, we were not able to have data on drug prescriptions/usage by the population over time. This would have helped refining the AR rates on a more precise denominator rather than the whole population. Nevertheless, this field of study is greatly evolving, and we think our work contributes to advancement of pharmacovigilance for safer patients care.

#### **4.5 Implications**

Our results demonstrate that pharmacists and physicians are the ones who seem to declare the fewest amount of opioid-related AR compared to other health professionals, consumers and other non-health professionals. In hospital as well as in the community, several quantities of opioids are taken by patients each day [21]. In addition of being underreported to health authorities, deaths associated with opioids are frequently avoidable [9] and this has been previously demonstrated to the cost of many lives, sometimes very young ones [25,26,30]. Health care professionals constitute a solution to improve the safety of the population through the prompt declaration of AR to their health authority, once encountered. Studying this field may help increasing clinicians' awareness related to the importance of declaring AR to health authorities. As promoted by the World Health Organization, developing a partnership of health care providers to ensure that drugs safety decisions and initiatives are truly patient-centered and result in safe care [40] .

#### **5 CONCLUSION**

Trends of declared opioid-related AR increased since 1965, even though fluctuations were observed in the last 20 years. Knowing that the absolute number of opioid-related AR might be seriously underestimated, upcoming studies should investigate how to overcome this gap, as well as the sex differences in opioid-related AR declarations.

#### **6 ACKNOWLEDGEMENTS**

Authors are grateful to Health Canada and the Canada Vigilance program for the availability of data. Maude Lavallée is also grateful to the Fondation de l'UQTR for the two scholarships received.

Authors will make available the data and program codes used in analysis to any researcher for purposes of reproducing the results or replicating the procedure as supplementary material.

#### **7 DECLARATIONS**

##### **7.1 Funding**

This research was not funded.

##### **7.2 Conflicts of interest/Competing interests**

The authors declare that they have no conflicts of interest.

**7.3 Ethics approval**

No Review Ethic Board Certificate was needed as data were publicly available. Indeed, these data are denominated and protected by the privacy act; it is not possible to identify a specific patient.



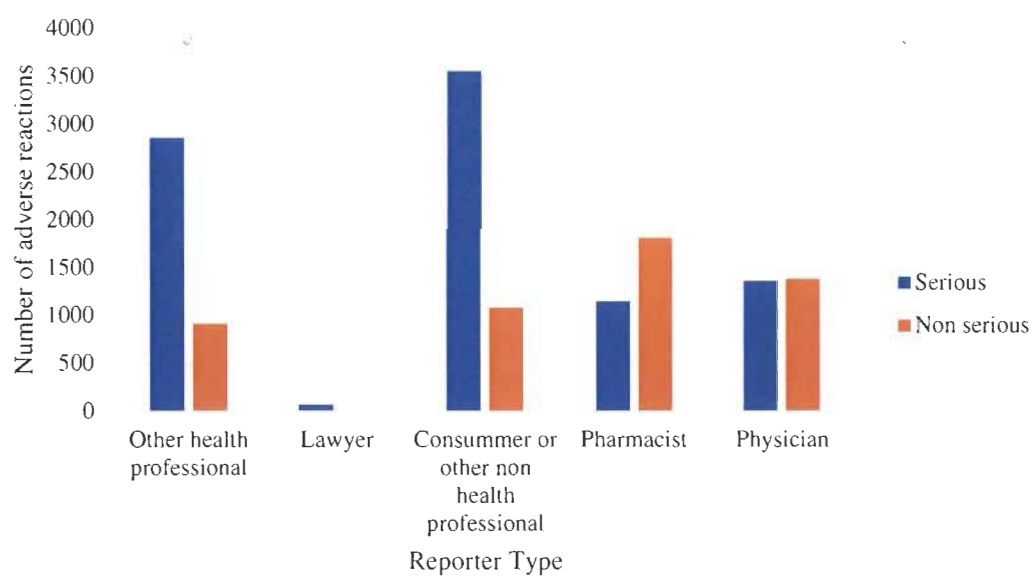
**Table 1.**

Number of adverse reactions per opioid declared to Health Canada between 1965 and 2019

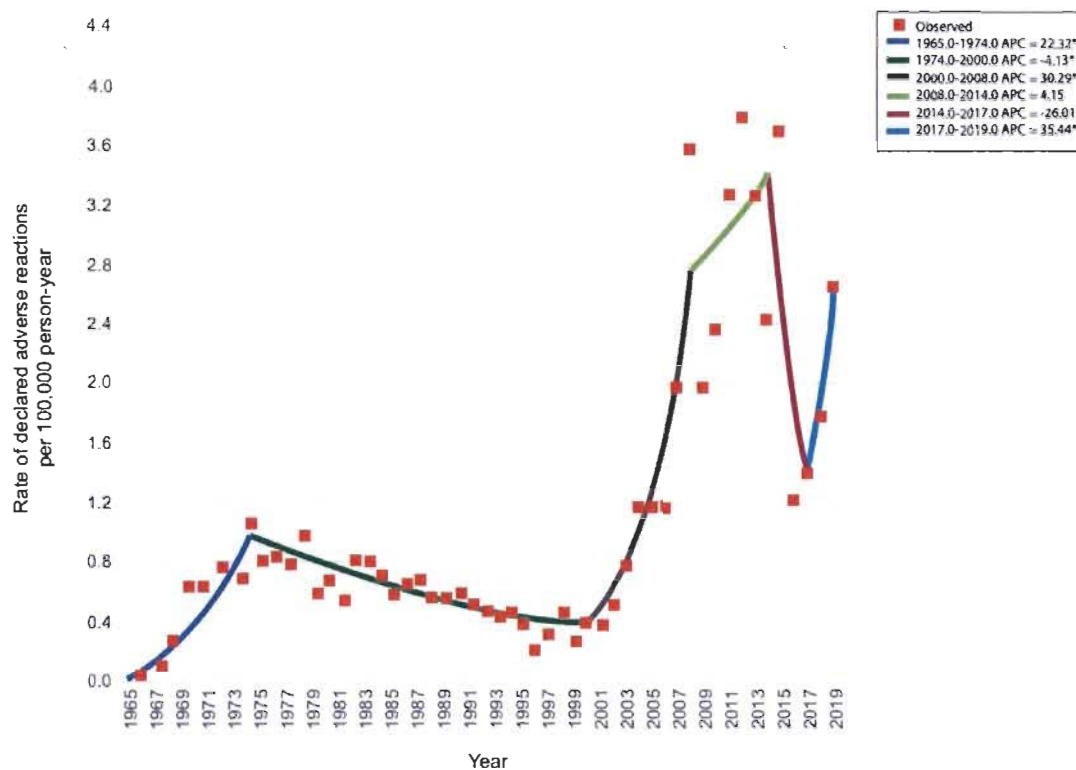
International proprietary name	non-	Marketing authorization date	Number of Adverse Event	%
Meperidine		1944	2,409	13.09
Morphine		1951	1,407	7.64
Opium		1951	32	0.17
Codeine		1951	2,679	14.55
Hydrocodone		1957	92	0.50
Normethadone		1957	14	0.08
Oxycodone		1958	4,053	22.02
Pentazocine		1967	1,012	5.50
Fentanyl		1982	2,633	14.30
Hydromorphone		1984	1,485	8.07
Sufentanil		1985	34	0.18
Methocarbamol		1992	47	0.26
Méthocarbamol codeine	with	1992	77	0.42
Nalbuphine		1993	37	0.20
Remifentanyl		1997	52	0.28
Methadone		2000	418	2.27
Tramadol		2005	624	3.39
Buprenorphine		2010	1,224	6.65
Tapentadol		2011	68	0.37
Total		-	18,397	

<sup>a</sup> Sum of percentages may vary from 100% due to rounding.

**Fig. 1.** Opioids-related adverse reactions declared to Health Canada since 1965, by reporter type.



**Fig. 2.** Annual rate of opioid-related adverse reactions declared to Health Canada.

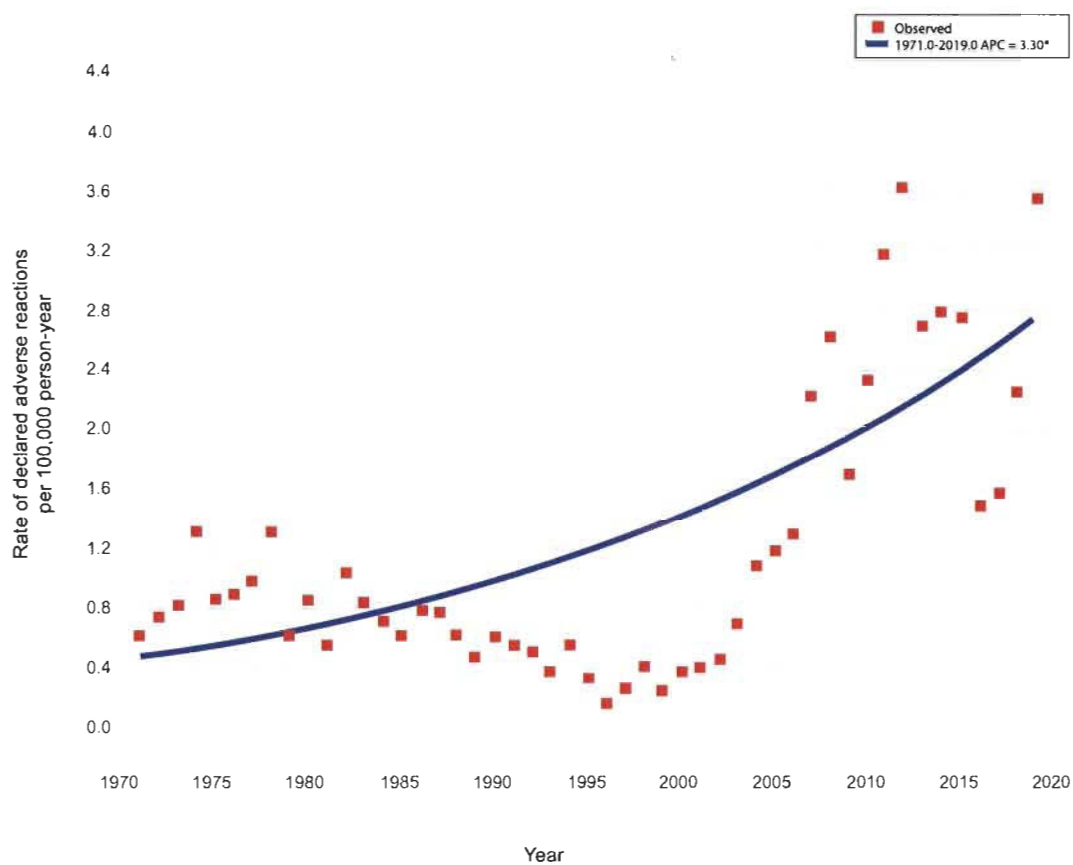


### Figure Legend

APC: Annual percent change

An asterisk (\*) indicates a statistically significant increase or decrease

**Fig. 3.** Annual rate of opioid-related adverse reactions declared to Health Canada, by sex.  
A. Female



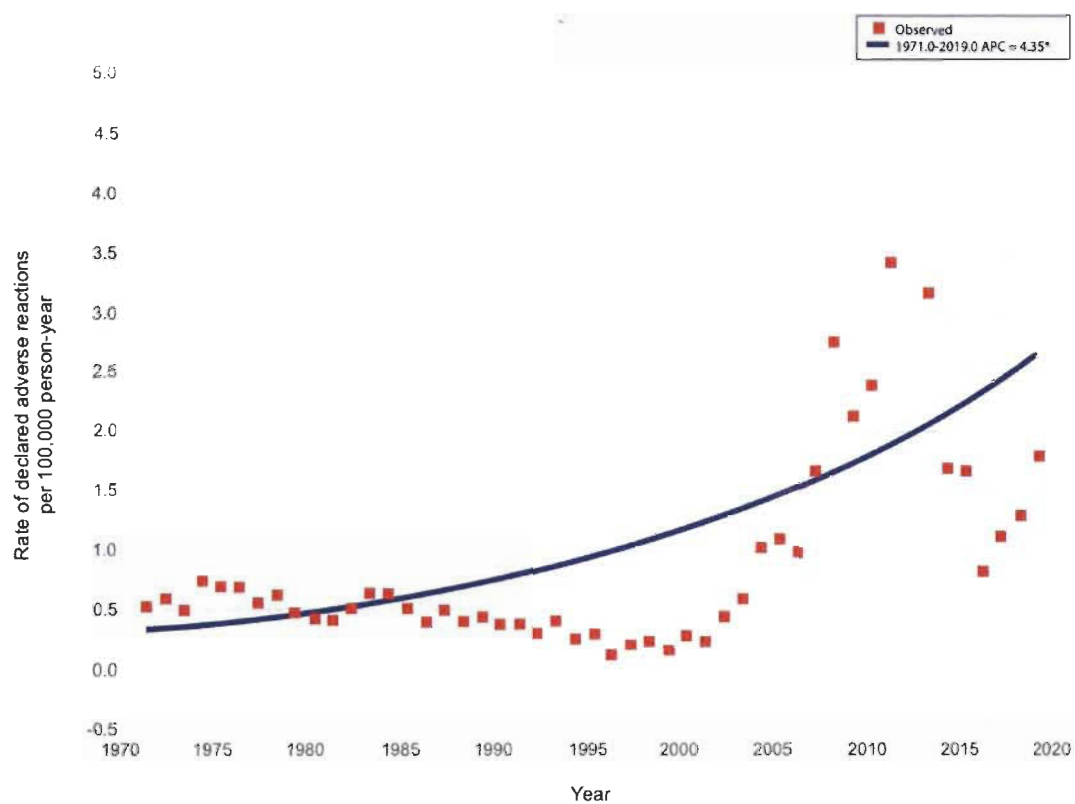
### Figure Legend

APC: Annual percent change

An asterisk (\*) indicates a statistically significant increase or decrease.

**Fig. 3.** Annual rate of opioid-related adverse reactions declared to Health Canada, by sex (continued)

B. Male



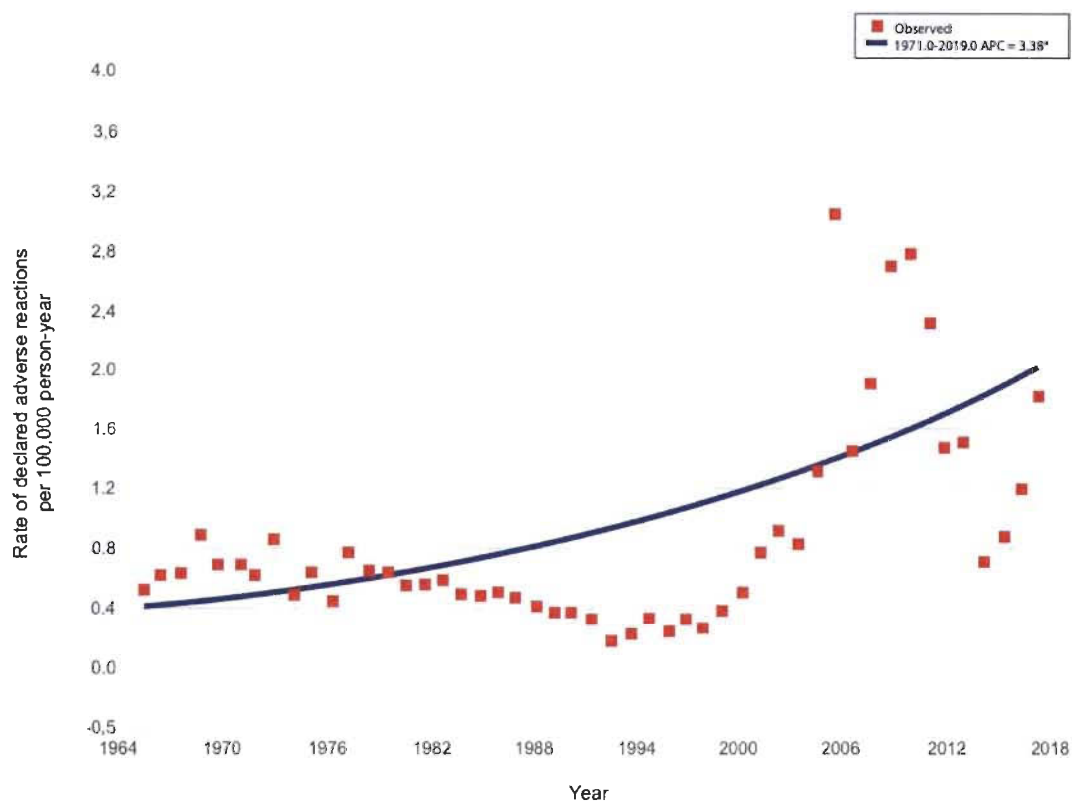
### Figure Legend

APC: Annual percent change

An asterisk (\*) indicates a statistically significant increase or decrease

**Fig. 4.** Annual rate of opioid-related adverse reactions declared to Health Canada, by age group.

A. 0-64 years old



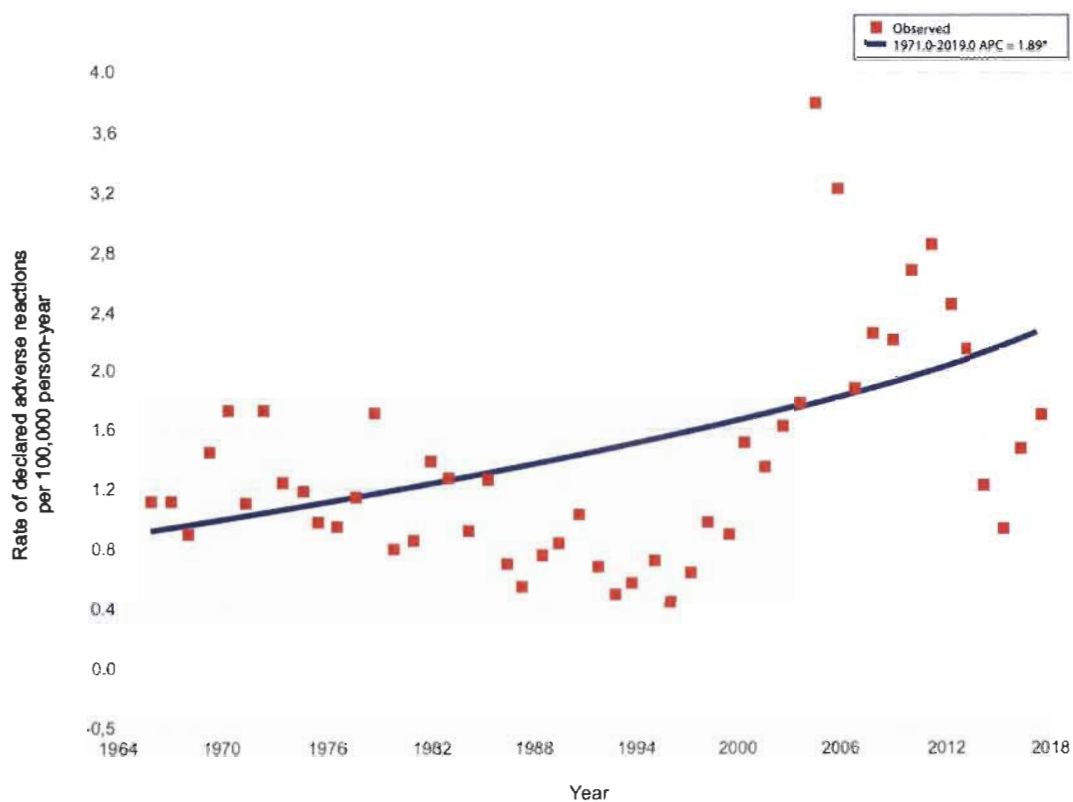
### Figure Legend

APC: Annual percent change

An asterisk (\*) indicates a statistically significant increase or decrease

**Fig. 4.** Annual rate of opioid-related adverse reactions declared to Health Canada, by age group (continued).

B. 65 years old and older



### Figure Legend

APC: Annual percent change

An asterisk (\*) indicates a statistically significant increase or decrease

### Supplemental materials

**Table S1.**

Data that were not extractables, by molecules.

<b>Molecules</b>	<b>Date</b>	<b>Serious or non-serious</b>	<b>Source of report</b>
Codeine	Between 2014-11-01 and 2019-10-31	Serious	Manufacturers
Codeine	Since 1965	Serious and non-serious	Clinical Trials
Fentanyl	Between 2015-11-01 and 2019-10-31	Serious and non-serious	Manufacturers
Fentanyl	Since 1965	Serious and non-serious	Clinical Trials
Hydromorphone	Since 1965	Serious and non-serious	Clinical Trials
Hydromorphone	Between 2014-01-01 and 2019-10-31	Serious and non-serious	Manufacturers
Hydromorphone	Since 1965	Serious and non-serious	Hospital
Morphine	Since 1965	Serious and non-serious	Clinical Trials
Morphine	Since 1965	Serious and non-serious	Manufacturers
Morphine	Since 1965	Serious and non-serious	Hospital
Oxycodone	Since 1965	Serious and non-serious	Clinical Trials
Oxycodone	Between 2017-11-01 and 2019-10-31	Serious	Manufacturers
Tramadol	Since 1965	Serious and non-serious	Clinical Trials
Tramadol	Since 1965	Serious and non-serious	Manufacturers



**Table S2.**

Extractable opioid-related adverse reactions' variables and proportions of missing data by variable.

<b>Variables</b>	<b>Absolute number of missing data</b>	<b>Percentage of missing data (%)</b>
Adverse Reaction Report Number	0	0.0
Latest Adverse Reaction Version Number	7	0.0
Market Authorization Holder	9,315	50.6
Initial Received Date	3	0.0
Latest Received Date	8	0.0
Type of Report (Spontaneous/Study/Published/Other)	9	0.0
Serious report (Yes*/No)	15	0.1
Age Group	17,732	96.3
Age	3,998	21.7
Age Unit	3,998	21.7
Gender (Female/Male/Not Specified/Unknown)	1,661	9.0
Weight	13,153	71.4
Weight Unit	13,156	71.5
Height	14,463	78.6
Height Unit	14,468	78.6
Report Outcome (Recovered/Not recovered/Unknown/Recovering)	9	0.0
Reporter Type (Physician/Consumer or others/Pharmacist/Other Health care professionals)	4,203	22.8
Source of Report (Community/Hospital/Market Authorization Holder/Other)	21	0.1
Death	13,958	75.8
Disability	16,021	87.0
Congenital Anomaly	16,245	88.2
Life Threatening	16,008	87.0
Hospitalization	15,070	81.9
Other Medically Important Conditions	11,664	63.4
Product Description	0	0.0
Dosage Form	1,163	6.3
Health Product Role (Suspect/Concomitant)	0	0.0
Route of Administration	1,714	9.3
Amount	9,493	51.6
Amount Unit	9,527	51.7

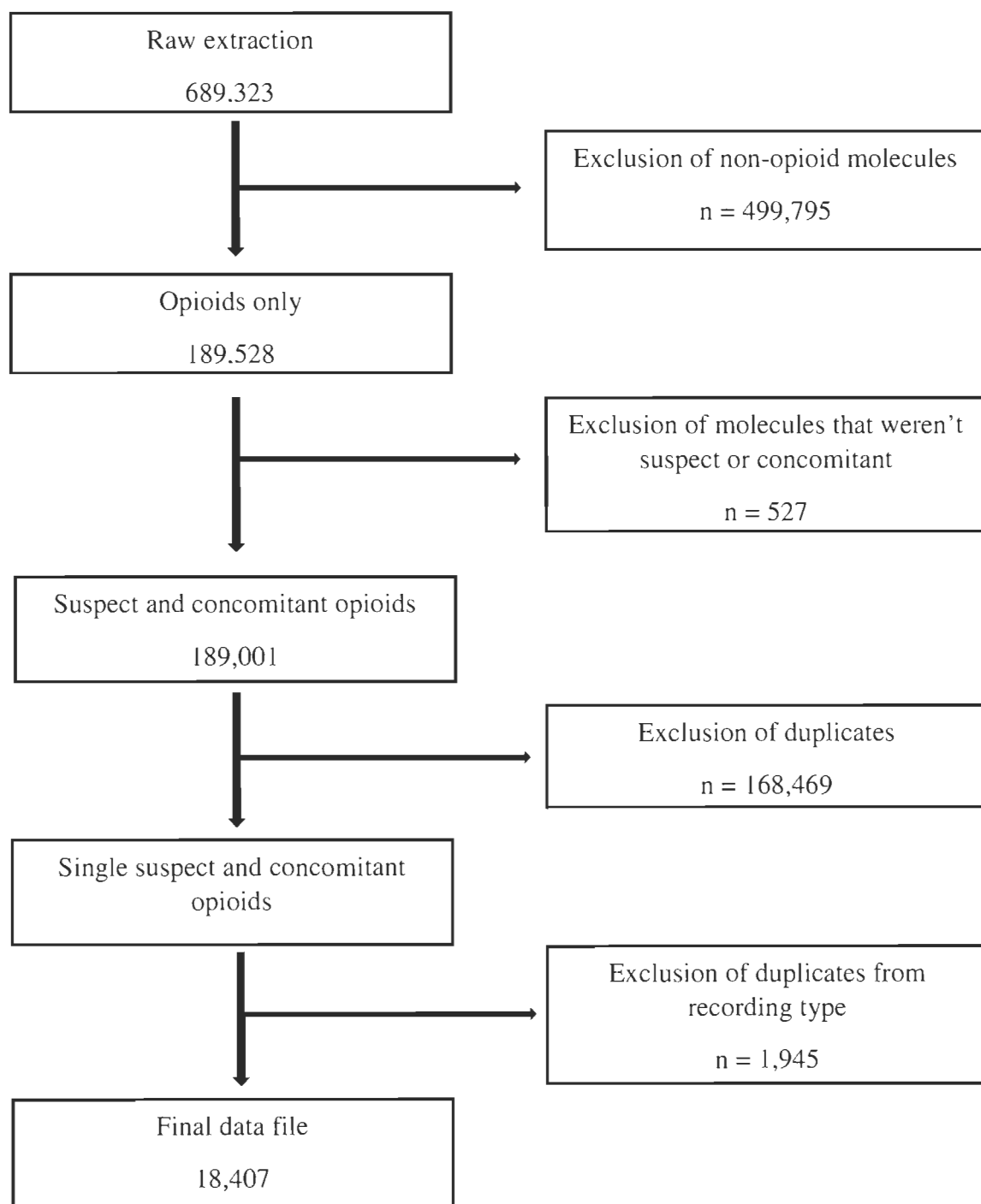
Frequency	11,290	61.3
Therapy Duration	14,674	79.7
Therapy Duration Unit	14,543	79.0
Indication(s)	8,703	47.3
Adverse Reaction Terms	23	0.1
MedDRA System Organ Class	23	0.1
Reaction Duration	18,326	99.5
Reaction Duration Unit	18,327	99.5
MedDRA Version	22	0.1
Record Type	17,778	96.6
Link Adverse Reaction Number	18,070	98.2

The glossary of terms of the database can be found here: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-database/glossary.html>

<sup>a</sup> Seriousness criteria: death, disability, congenital anomaly, life threatening, hospitalization, other medically important conditions

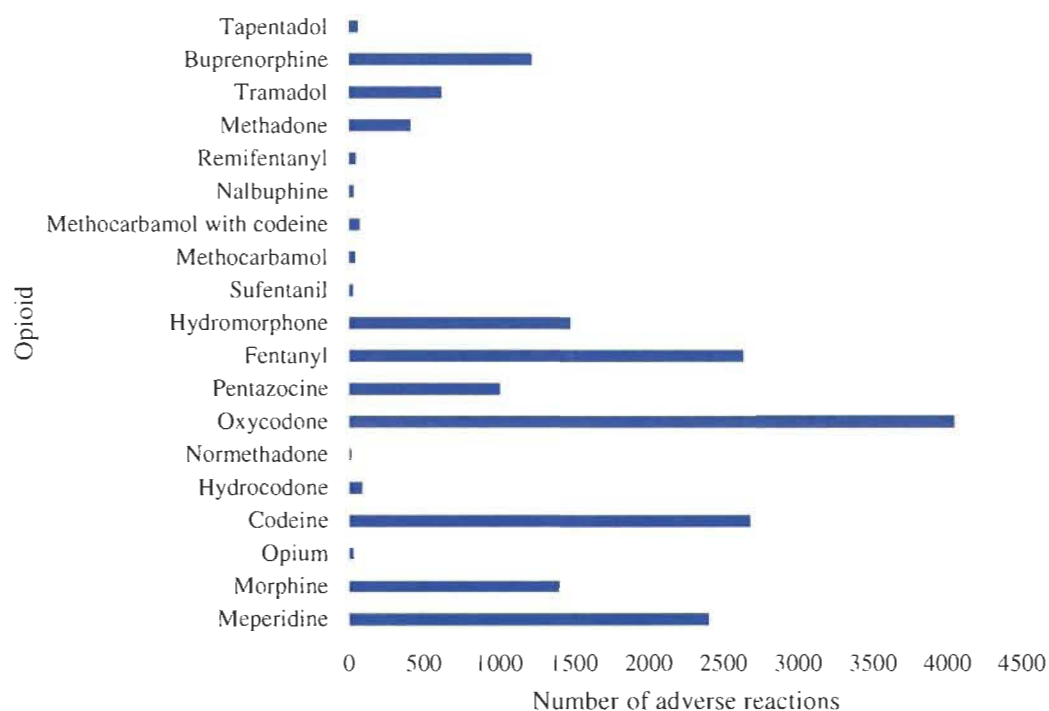
**Fig. S1.**

Flowchart of data extraction



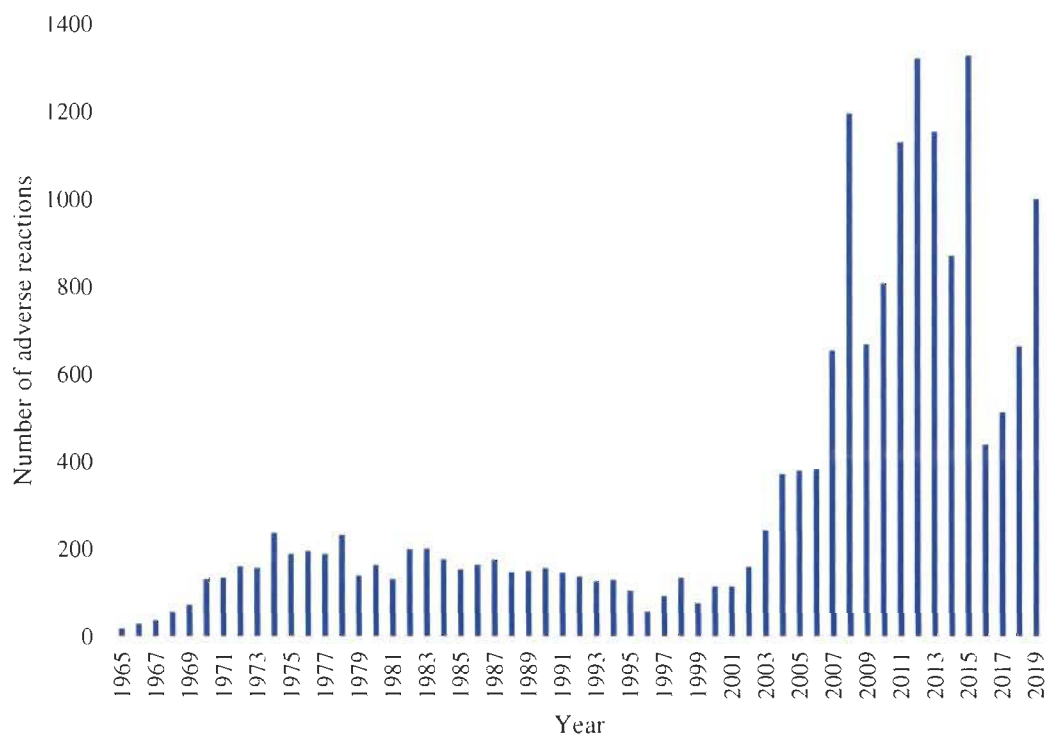
**Fig. S2.**

Number of opioid-related adverse reactions declared to Health Canada since 1965, by type of opioid.



**Fig. S3.**

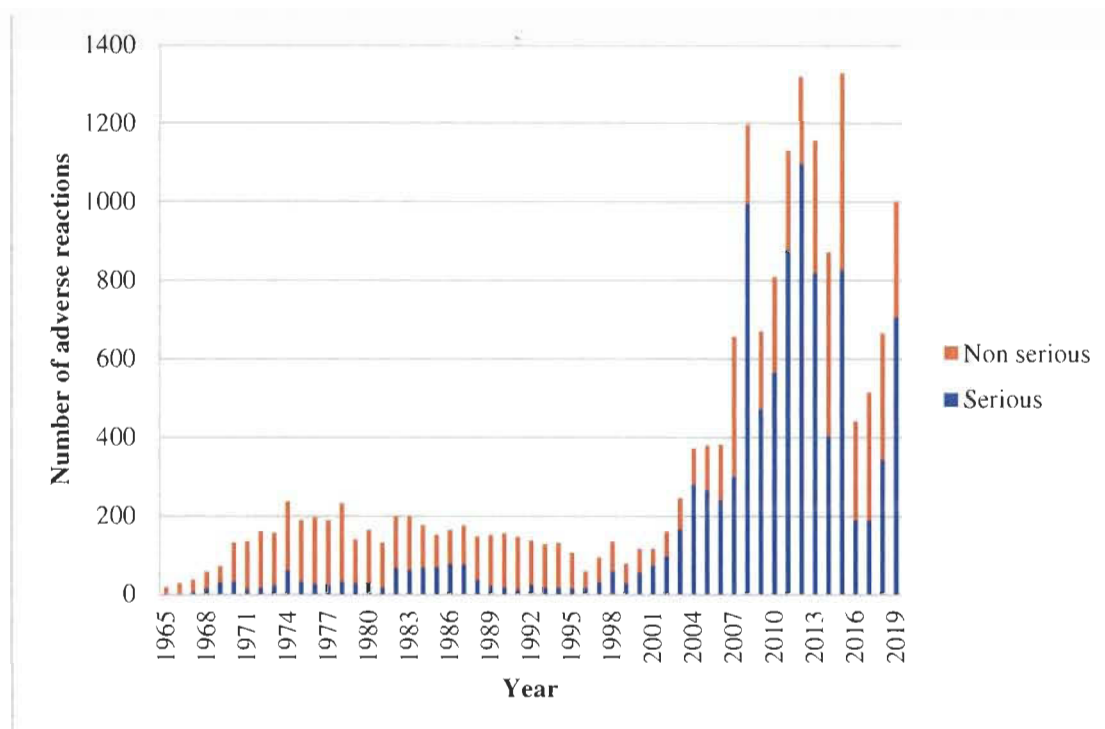
Opioids-related adverse reactions declared to Health Canada since 1965, by year.



<sup>a</sup> The year 2019 only includes 1,002 cases retrieved from January 1 to October 31, 2019.

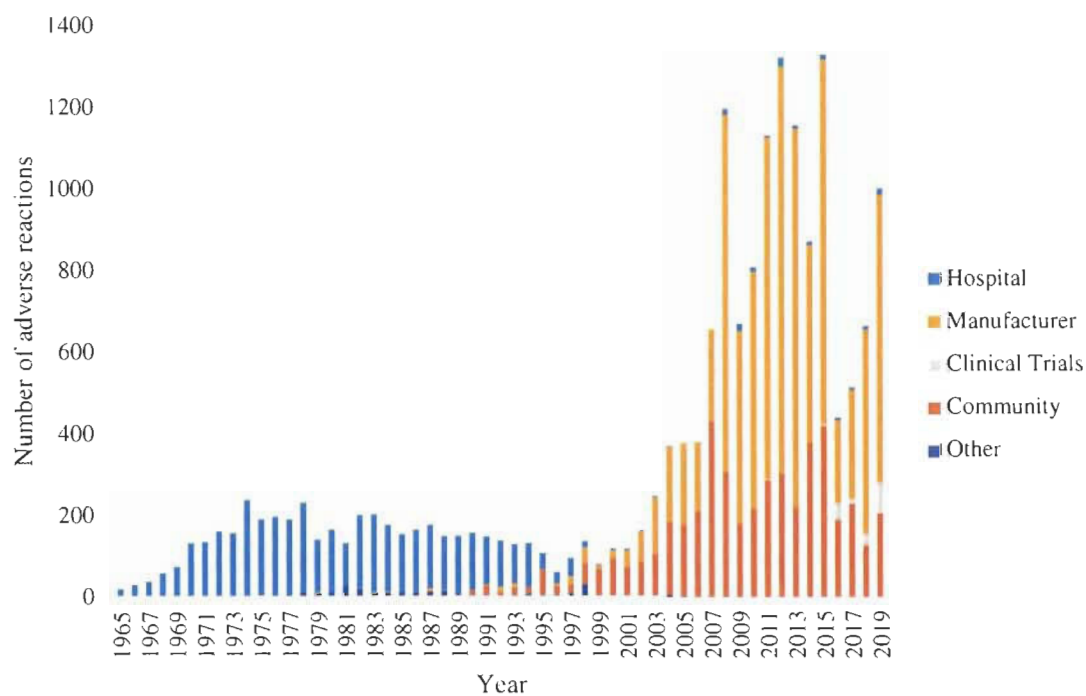
**Fig. S4.**

Serious and non-serious opioid-related AR reported to Health Canada since 1965, by year.



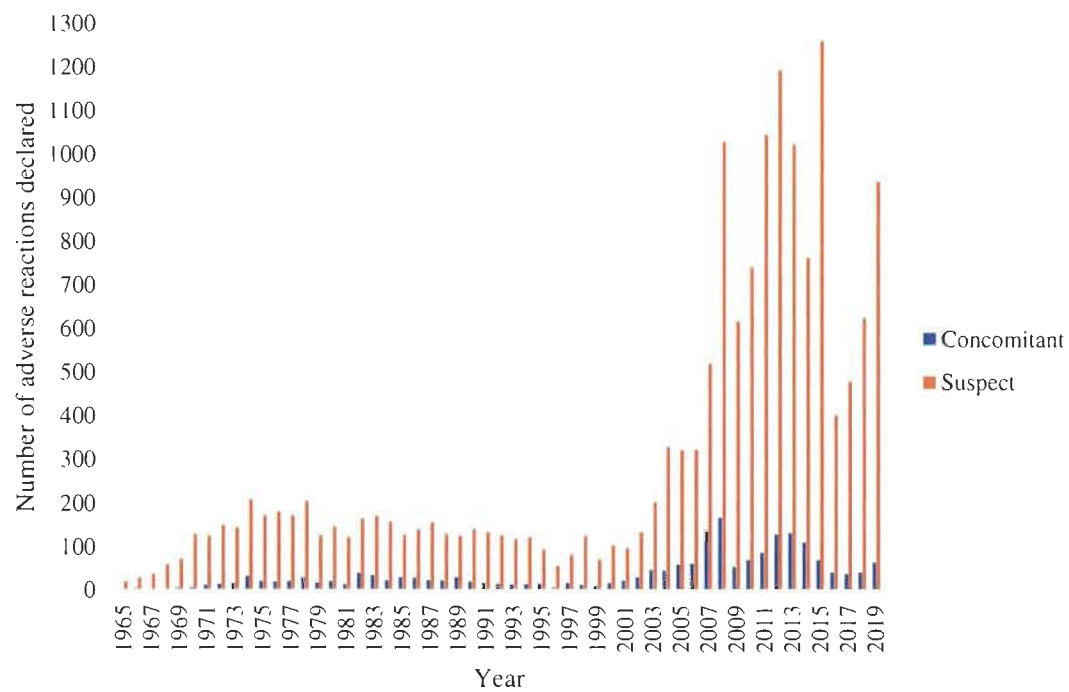
**Fig. S5.**

Opioids-related adverse reactions declared to Health Canada since 1965, by source of report.



**Fig. S6.**

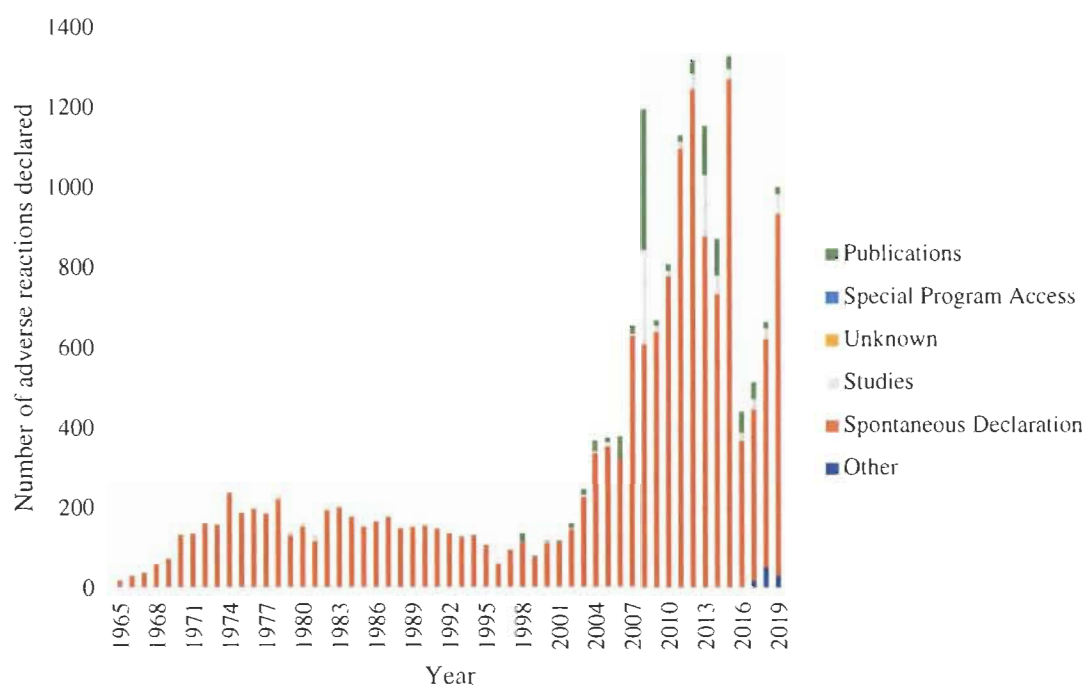
Opioids-related adverse reactions declared to Health Canada since 1965, by role of product.





**Fig. S7.**

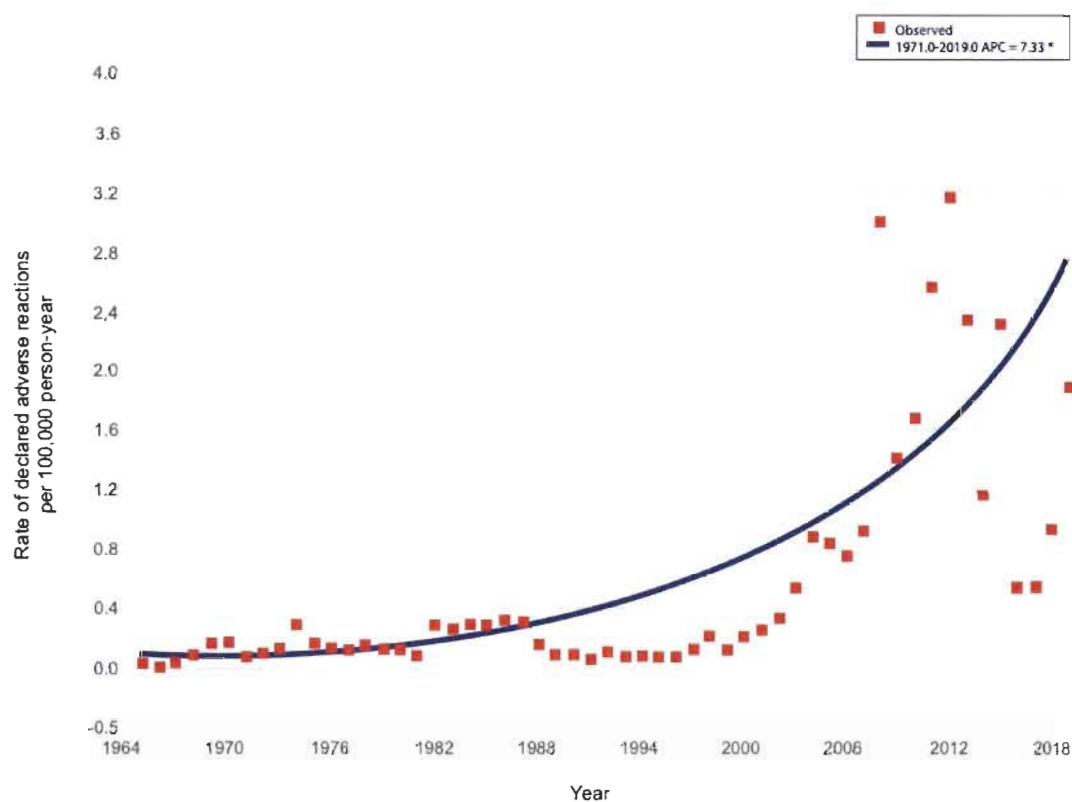
Opioids-related adverse reactions declared to Health Canada since 1965, by type of declaration.



**Fig. S8.**

Annual rate of serious and non-serious opioids-related adverse reactions per year.

A. Serious Adverse Reactions



**Figure Legend**

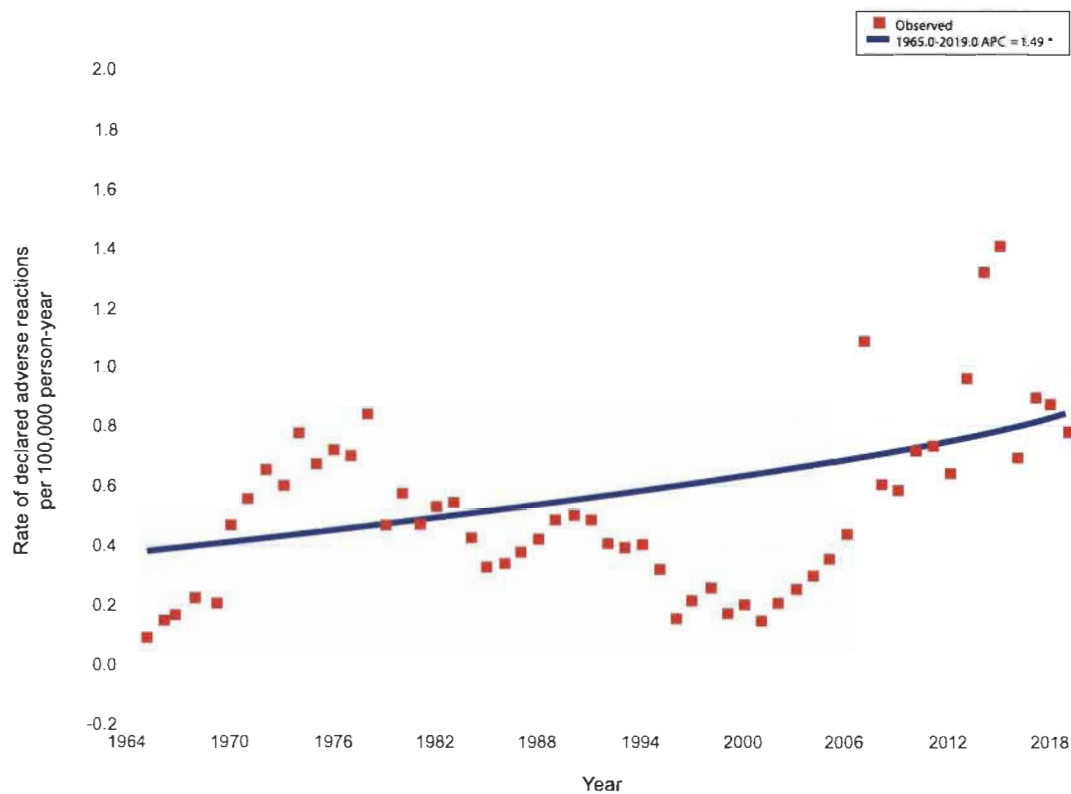
APC: Annual percent change

An asterisk (\*) indicates a statistically significant increase or decrease

**Fig. S8.**

Annual rate of serious and non-serious opioids-related adverse reactions per year.

B. Non-Serious Adverse Reactions



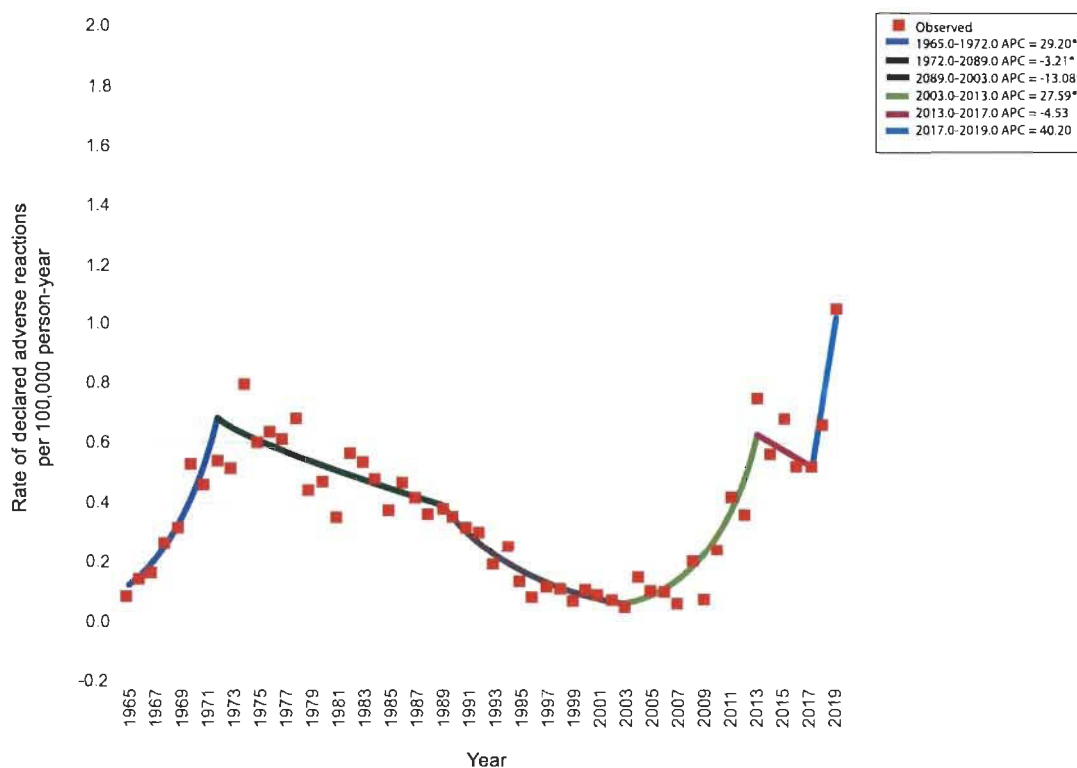
**Figure Legend**

APC: Annual percent change

An asterisk (\*) indicates a statistically significant increase or decrease

**Fig. S9.**

First (radical) post-hoc sensitivity analysis of rate of AR declared to Health Canada since 1965



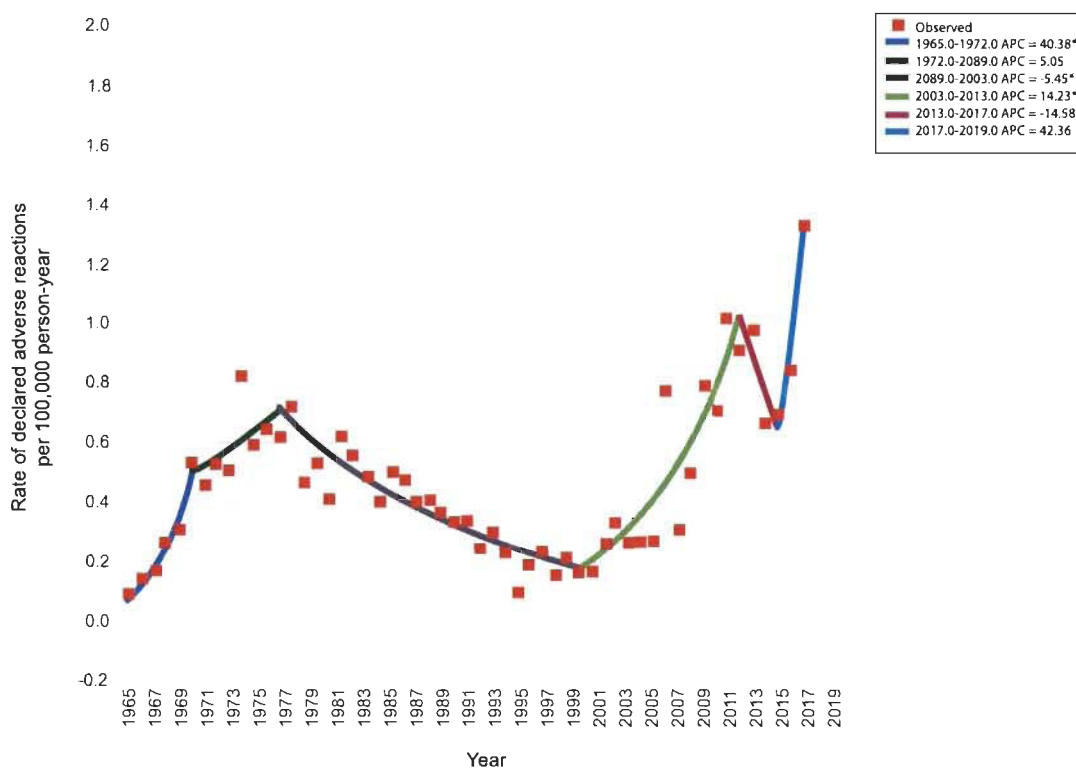
### Figure Legend

APC: Annual percent change

An asterisk (\*) indicates a statistically significant increase or decrease

**Fig. S10.**

Second (more conservative) post-hoc sensitivity analysis of rate of AR declared to Health Canada since 1965.

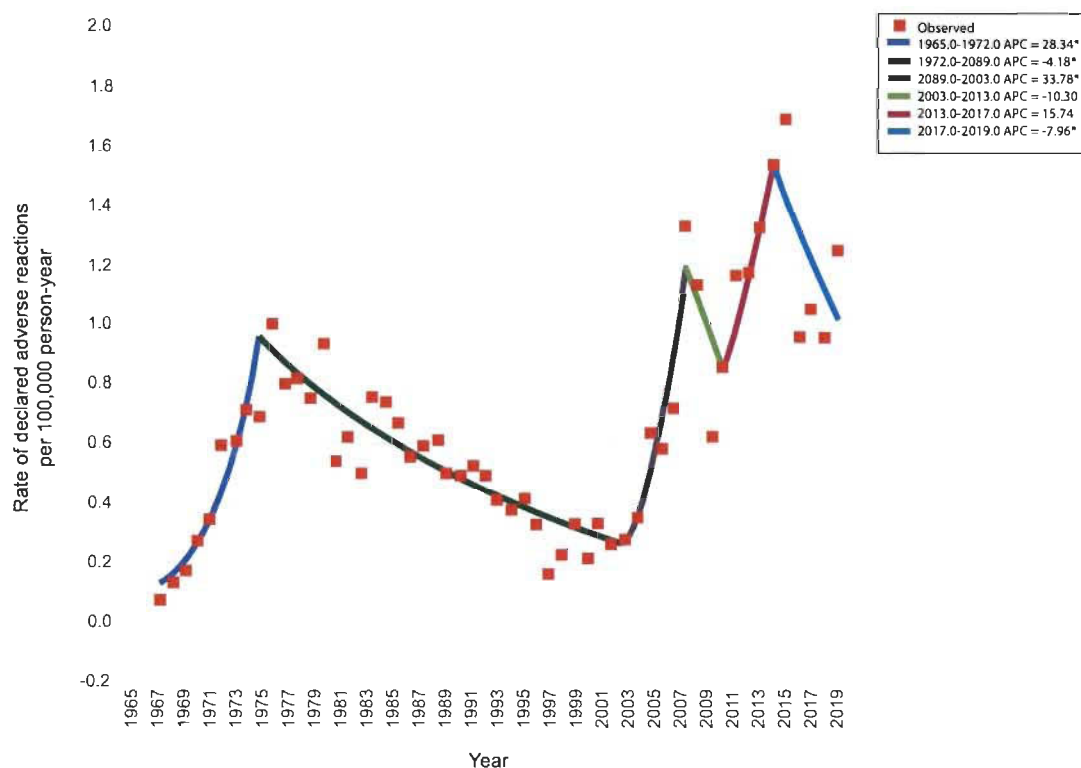


### Figure Legend

APC: Annual percent change

An asterisk (\*) indicates a statistically significant increase or decrease

**Fig. S11.** Third (even more conservative) post-hoc sensitivity analysis of rate of adverse reactions declared to Health Canada since 1965.



### Figure Legend

APC: Annual percent change

An asterisk (\*) indicates a statistically significant increase or decrease

## REFERENCES

- [1] Akinola S, da Silveira CG, Corbin S, Lavallée M, Thibault M, Midiani Gonella J, Gimenes FRE, Leclerc J. Using Data from the Canadian Post-marketing Spontaneous Pharmacovigilance System for Drug Safety Research: A Feasibility Study. *Pharmaceut Med* 2020;34(4):263-69. <http://biblioproxy.uqtr.ca/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mnh&AN=32671791&site=ehost-live>.
- [2] Andreaggi CA, Novak EA, Mirabile ME, Sampathkumar S, Gray MP, He M, Kane-Gill SL. Safety concerns reported by consumers, manufacturers and healthcare professionals: A detailed evaluation of opioid-related adverse drug reactions in the FDA database over 15 years. *Pharmacoepidemiology and Drug Saf* 2020;29(12):1627-35. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85089862156&doi=10.1002%2fpds.51105&partnerID=40&md5=9e8f7950fffa68b20800eac6d9c9f28d>
- [3] Aung AK, Tang MJ, Adler NR, de Menezes SL, Goh MSY, Tee HW, Trubiano JA, Puy R, Zubrinich CM, Graudins LV. Adverse Drug Reactions Reported by Healthcare Professionals: Reaction Characteristics and Time to Reporting. *J Clin Pharmacol* 2018;58(10):1332-39. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85046532687&doi=10.1002%2fjcph.1148&partnerID=40&md5=d6ccf138d8b649111bdd1e90c099d88b>
- [4] Canadian Cancer Society, Statistic Canada, Public Health Agency of Canada. Canadian Cancer Statistics, 2019. <https://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2019-EN.pdf?la=en>.
- [5] Canadian Institute for Health Information. Surgical Volumes Trends, 2009 - Within and Beyond Wait Time Priority Areas. Ottawa: CIHI, 2009. [https://secure.cihi.ca/free\\_products/surgical\\_volumes\\_2009\\_e.pdf](https://secure.cihi.ca/free_products/surgical_volumes_2009_e.pdf).
- [6] Centre for Addiction and Mental Health. Prescription Opioid Policy Framework. Toronto: Centre for Addiction and Mental Health, 2016. <http://www.camh.ca/-/media/files/pdfs---public-policy-submissions/camhopioidpolicyframework-pdf.pdf>.
- [7] Dal Pan JG, Lindquist M, Gelperin K. Chapter 7. Postmarketing Spontaneous Pharmacovigilance Reporting Systems. . In: John Wiley & Sons, editor. *Textbook of Pharmacoepidemiology*. West Sussex : UK, 2013.

- [8] Dang A, Bhandare PN. The profile of voluntary reported adverse drug reactions at a tertiary care hospital: A fifteen month prospective study. *J Clin Diagn Res* 2012;6(9):504-1509. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84869995778&doi=10.7860%2fJCDR%2f2012%2f4340.2544&partnerID=40&md5=81413bbe0c19a5aa0a4e3ef2c9a63ba0>
- [9] Desrosiers G. Quand l'analgésie par opiacés tue. *Perspective infirmière*, Vol. 4 (2). Québec: Ordre des infirmiers et infirmières du Québec, 2006. pp. 6-7. [https://nanopdf.com/download/quand-lanalgesie-par-opiaces-tue\\_pdf](https://nanopdf.com/download/quand-lanalgesie-par-opiaces-tue_pdf)
- [10] Faculty of pain medicine of the Royal College of Anaesthetists. Side effects of opioids. <https://www.fpm.ac.uk/opioids-aware-clinical-use-opioids/side-effects-opioids>.
- [11] Garimella V, Cellini C. Postoperative pain control. *Clin Colon Rectal Surg* 2013;26(3):191-96. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24436674>
- [12] Gouvernement du Canada. Au sujet du Dictionnaire médical des affaires réglementaires: Gouvernement du Canada, 2010. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/base-donnees-effets-indesirables/au-sujet-dictionnaire-medical-affaires-reglementaires-base-donnees-ligne-effets-indesirables-canada-vigilance.html>.
- [13] Gouvernement du Canada. Comment les médicaments sont examinés au Canada, 2015. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/feuillets-information/comment-medicaments-sont-examines-canada.html>.
- [14] Gouvernement du Canada. Foire aux questions : Accès à la naloxone au Canada (y compris le Vaporisateur Nasal NARCANT<sup>TM</sup>), 2017. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/annonces/vaporisateur-nasal-narcant-foire-questions.html>.
- [15] Gouvernement du Canada. Mesures du gouvernement du Canada sur les opioïdes : 2016 et 2017. Ottawa: Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2017. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/publications/vie-saine/mesures-opioides-2016-2017.html>.
- [16] Government of Canada. Drug Product Database: Access the database, 2015. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>.



- [17] Gouvernement of Canada. Glossary of Fields in the Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database, 2019. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-database/glossary.html>.
- [18] Hazell L, Shakir S. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions: A Systematic Review. *Drug Safety* 2006;29(5):385-96. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16689555/>
- [19] Health Canada. Reporting Adverse Reactions to Marketed Health Products, 2018. <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/reports-publications/medeffect-canada/reporting-adverse-reactions-marketed-health-products-guidance-industry/reporting-adverse-reactions-marketed-health-products-guidance-industry.pdf>.
- [20] Howlett K. Canada's Opioid Crisis, 2017. <https://thecanadianencyclopedia.ca/en/article/canadas-opioid-crisis>.
- [21] Institut canadien d'information sur la santé. Tendances pancanadiennes en matière de prescription d'opioïdes et de benzodiazépines, de 2012 à 2017. Ottawa, 2018.
- [22] International Narcotics Control Board. Availability of Internationally Controlled Drugs: Ensuring Adequate Access for Medical and Scientific Purposes: Indispensable, Adequately Available and Not Unduly Restricted. Vienne: United Nations Publications, 2016. [https://www.unodc.org/documents/drug-prevention-and-treatment/INCB\\_Access\\_Supplement-AR15\\_availability\\_English.pdf](https://www.unodc.org/documents/drug-prevention-and-treatment/INCB_Access_Supplement-AR15_availability_English.pdf).
- [23] International Narcotics Control Board. Narcotic Drugs 2017. [https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2017/Narcotic\\_drugs\\_technical\\_publication\\_2017.pdf](https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2017/Narcotic_drugs_technical_publication_2017.pdf)
- [24] J.Esler D. The changes in medicine in the last 30 years. *B C Med J* 2019;61(6):234-35.
- [25] Larin V. Dose de morphine mortelle: décédé faute d'avoir eu la surveillance requise. *Journal de Montréal*. Montréal: Journal de Montréal, 2018. <https://www.journaldemontreal.com/2018/11/26/mort-faute-davoir-eu-la-surveillance-requise>.
- [26] LCN. Un médicament prescrit est responsable. *TVA Nouvelles*, 2006. <https://www.tvanouvelles.ca/2006/03/29/un-medicament-prescrit-est-responsable>.

- [27] Lee JH, Park KH, Moon HJ, Lee YW, Park JW, Hong CS. Spontaneous reporting of adverse drug reactions through electronic submission from regional society healthcare professionals in Korea. *Yonsei Medical Journal* 2012;53(5):1022-27. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84864627606&doi=10.3349%2fymj.2012.53.5.1022&partnerID=40&md5=15f26e7fbd436216babdd8fca64d86c1>
- [28] Lobo MGADA, Pinheiro SMB, Castro JGD, Momenté VG, Pranchevicius MCS. Adverse drug reaction monitoring: Support for pharmacovigilance at a tertiary care hospital in Northern Brazil. *BMC Pharmacology and Toxicology* 2013;14. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84879823302&doi=10.1186%2f2050-6511-14-5&partnerID=40&md5=c4cd595f2af66c793ca2c7823da36fa9>
- [29] Newbould V, Le Meur S, Goedecke T, Kurz X. Medication Errors: A Characterisation of Spontaneously Reported Cases in EudraVigilance. *Drug Safety* 2017;40(12):1241-48. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85023203528&doi=10.1007%2fs40264-017-0569-3&partnerID=40&md5=13a37556986f6b82b5580278606812a6>
- [30] Poulin L. La loi de Vanessa. *Journal Le Collectif*, Vol. 2019. Sherbrooke: Journal Le Collectif, 2015. <http://www.lecollectif.ca/la-loi-de-vanessa/>.
- [31] Santé Canada. Analgésiques opioïdes, 2009. [https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/hl-vs/alt\\_formats/pdf/iyh-vsv/med/ana-opioid-med-fra.pdf](https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/hl-vs/alt_formats/pdf/iyh-vsv/med/ana-opioid-med-fra.pdf).
- [32] Santé Canada. Drug Shortages in Canada, 2017. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-shortages.html>.
- [33] Santé Canada. Tendances annuelles dans les déclarations de cas d'effets indésirables des produits de santé et des incidents liés aux matériels médicaux à Santé Canada (2008-2017). Canada, 2018. <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/publications/drugs-health-products/tendances-annuelles-declarations-effets-indesirables-produits-sante-incidents-lies-materiels-medicaux-2008-17.pdf>.
- [34] Santé Canada. Renseignement sur le produit, 2019. <https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/info.do?lang=fr&code=78104>.
- [35] Santé Canada. Base de données en ligne Canada Vigilance, 2020. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/base-donnees-effets-indesirables.html>.

- [36] Stabile S, Ruggiero F, Taurasi F, Russo L, Vigano M, Borin F. Gender difference as risk factor for adverse drug reactions: Data analysis in salvini hospital. *Pharmacologyonline* 2014;2:75-80.  
<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84933034344&partnerID=40&md5=752639a0bd02fcee4fd320ed1c4ef2ac>
- [37] Statistique Canada. Enquête canadienne sur le tabac, l'alcool et les drogues (ECTAD) : sommaire de 2013, 2015. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/enquete-canadienne-tabac-alcool-et-drogues/sommaire-2013.html>.
- [38] Statistique Canada. Enquête canadienne sur le tabac, l'alcool et les drogues (ECTAD) : sommaire des résultats pour 2017: Gouvernement du Canada, 2017. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/enquete-canadienne-tabac-alcool-et-drogues/sommaire-2017.html>.
- [39] Statistique Canada. Estimations de la population au 1er juillet, par âge et sexe, 2020. <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/tv.action?pid=1710000501>.
- [40] World Health Organization. Medication Without Harm. Genève: World Health Organization, 2017. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIS-SDS-2017.6>.
- [41] World Health Organization. Opioid overdose, 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/opioid-overdose>

## **Discussion**

## **Globalement**

Notre étude a permis d'illustrer le premier portrait canadien des tendances de déclarations des EI associés aux opioïdes depuis 1965, mais également de confirmer la faisabilité d'utiliser le système de Canada Vigilance afin de suivre les tendances de déclarations des EI au pays. En effet, depuis la mise en place du système « passif » de pharmacovigilance canadien, il a été possible d'observer une augmentation constante du taux de déclaration d'EI, mais également des variations importantes du taux de déclaration des EI au cours des 20 dernières années. À notre connaissance, il s'agit de la première étude du genre concernant les opioïdes. Cette étude permet également de démontrer le potentiel considérable d'un système comme Canada Vigilance afin de suivre les tendances de déclarations des EI associés à une classe donnée de médicaments, au Canada.

Selon le processus d'homologation actuellement en vigueur à l'échelle canadienne (Gouvernement du Canada, 2015b), les fabricants ont l'obligation de déclarer les EI survenant pendant les essais cliniques de leurs médicaments, mais également dans les premières années après la commercialisation de ceux-ci. Ainsi, il nous apparaît évident que la majorité des rapports des EI associés aux opioïdes proviennent des fabricants au cours de la période étudiée.

## **Variations des tendances de déclarations des EI**

Nos résultats principaux concordent bien avec l'hypothèse que nous avions formulée au départ, soit que nous nous attendions à observer une augmentation des déclarations des EI au Canada au fil du temps. Précisément, nous avons rapporté une augmentation annuelle de 4,2 % [3,1 % to 5,2 %] des déclarations des EI associés aux opioïdes et cette augmentation coïncide avec l'augmentation de l'incidence des patients atteints de cancer (Canadian Cancer Society, Statistic Canada, & Public Health Agency of Canada, 2019) qui peuvent utiliser les opioïdes afin d'améliorer leur gestion de la douleur, et ce, autant durant la maladie elle-même qu'après les chirurgies subies (Lewis & Williams, 2005). Le vieillissement de la population coïncide également avec l'augmentation des taux de déclaration des EI observés; ce facteur potentiellement confondant sera d'ailleurs discuté un peu plus loin dans cette section.

Les résultats de notre étude sont également cohérents avec le seul rapport canadien publié à notre connaissance, datant de 2018. Ce rapport publié par Santé Canada (Santé Canada, 2018e) présentait le nombre absolu des EI survenus chaque année, tous médicaments confondus (incluant les opioïdes). Ce rapport, tout comme notre étude, démontre une augmentation globale des déclarations des EI au cours des dernières années. Toutefois, notre étude se distingue de ce rapport puisqu'elle présente des données relatives à la population (des taux) plutôt que des nombres absolus des EI, qui ne permettent pas de quantifier les fluctuations des tendances de déclaration des EI puisque la population

canadienne augmente d'année en année. Également, nous investiguons notamment la notion de sexe dans les déclarations des EI, ce que le rapport canadien actuellement disponible n'offre pas. De plus, la période d'étude est de plus de 50 ans plutôt que seulement dix ans, soit entre 2008 et 2017, pour le rapport de Santé Canada. Ainsi en considérant la population annuelle et une période plus longue, le portrait pourrait être davantage représentatif de notre historique propre au sujet d'étude.

Comme mentionné dans l'article en anglais, quelques événements survenus au cours des dernières années peuvent expliquer les fluctuations observées. En premier lieu, en 2012, Purdue Pharma, une compagnie pharmaceutique de grande envergure, a retiré une molécule du marché, soit contenant l'oxycodone appelée OxyContin® (Howlett, 2017). En effet, à la suite d'une controverse, cette compagnie a retiré cette molécule pouvant ainsi expliquer l'augmentation marquée observée en 2012. Nous croyons qu'il est possible que cette controverse médiatisée ait augmenté les connaissances, mais également la vigilance de la population en général tout comme celle des professionnels de la santé. Il est d'autant plus probable que cette augmentation marquée soit expliquée par ce phénomène, puisqu'en regardant attentivement les résultats, nous remarquons qu'en 2012, la seule molécule ayant connu une augmentation marquée de déclaration des EI est l'oxycodone.

Un second événement pouvant contribuer aux fortes fluctuations des déclarations des EI au cours des dernières années est sans doute la crise des opioïdes sévissant depuis le milieu des années 2000. En effet, depuis ces années, le Canada fait face à ce problème majeur de santé publique. C'est en 2015 que l'alarme fut sonnée pour la première fois. En effet, à ce moment, une communauté albertaine a dénoté une augmentation des cas de surdoses reliées au fentanyl; cette communauté pouvait en traiter deux à trois par quart de travail (Howlett, 2017). Il fut démontré que ces cas représentaient seulement une infime partie du problème au Canada considérant les opioïdes prescrits, mais également les « opioïdes de rue ».

Puis, plusieurs actions au sein du pays furent mises en place par le gouvernement afin d'encadrer davantage la consommation de telles drogues ainsi que minimiser les conséquences de ce problème majeur. Ces actions ont sans contredit entraîné une sensibilisation de l'ensemble des Canadiens, expliquant possiblement l'augmentation graduelle du taux de déclaration des EI graves reliés aux opioïdes. Ainsi, le gouvernement canadien a réuni plusieurs organismes et instances afin de mettre en place des actions visant la réduction des effets nocifs des opioïdes au Canada et favoriser une approche pangouvernementale (Gouvernement du Canada, 2017c). En effet, afin d'intervenir sur cette problématique, plusieurs instances gouvernementales dont les secteurs de la santé et de la sécurité publique, les systèmes sociaux, juridiques et économiques doivent travailler en étroite collaboration (Gouvernement du Canada, 2017c). D'ailleurs, en 2016,



l'accessibilité de la naloxone en vaporisation nasale fut grandement facilitée à la suite du retrait de la nécessité d'obtenir une prescription afin de se la procurer (Gouvernement du Canada, 2017b). La naloxone est considérée, actuellement, comme un antidote à plusieurs molécules opioïdes, dont le fentanyl (Association des pharmaciens du Canada, 2018a), c'est-à-dire qu'elle peut renverser leurs effets néfastes. Considérant l'attention médiatique que la crise des opioïdes a obtenue, en plus de l'accessibilité simplifiée à la naloxone, nous nous attendons encore à une augmentation des taux de déclarations des EI reliés aux opioïdes, mais cela reste à voir au cours des prochaines années.

Évidemment, la Loi de Vanessa, mise en place en décembre 2019, devrait également contribuer à cette augmentation, mais une ombre au tableau s'est pointée : la pandémie de COVID-19 actuelle. Ce contexte particulier sera ultérieurement abordé dans cette discussion.

Une diminution importante du taux de déclaration des EI reliés aux opioïdes est observable en 2016. Cette situation est pour le moins intrigante et inexplicable à première vue considérant les éléments discutés plus haut. Cependant, après des investigations plus approfondies de nos données, nous avons constaté que trois principales molécules ont connu une diminution considérable de déclarations des EI comparativement à 2015. Ces molécules sont l'hydromorphone (2015: 83 EI, 2016 : 18 EI), la codéine (2015 : 144 EI, 2016 : 73 EI) ainsi que la buprénorphine (2015 : 186 EI, 2016 : 105 EI). À notre

connaissance, en 2016, aucune forme de ces molécules n'a été retirée du marché ni en situation de pénurie (<https://www.penuriesdemedicamentscanada.ca/>). Nous avons, également, éprouvé des problèmes lors de l'extraction des données notamment pour le fentanyl. En effet, aucune donnée n'a pu être extraite après novembre 2015 pour cette molécule. Heureusement, il ne semble pas que cette importante baisse soit uniquement due à cette problématique d'extraction de données, car nos analyses de sensibilité furent concluantes et ont validé nos résultats principaux.

#### **Différences au niveau des tendances des EI reliés aux opioïdes selon le sexe.**

Plusieurs études publiées antérieurement démontrent que les femmes seraient plus touchées que les hommes par les EI. Conséquemment, nos résultats sont congruents avec ces études (Shin et al., 2009; Statistique Canada, 2020b), sauf entre 2008 et 2013. En effet, au cours de ces années, les hommes détiennent un taux de déclaration des EI plus élevé que les femmes. Ces résultats devront faire l'objet de futures recherches, avec des méthodes différentes, afin de mieux comprendre cette variation. De plus, les Enquêtes canadiennes sur le tabac, la drogue et l'alcool de 2015 et 2017 démontrent que les femmes consommeraient davantage d'opioïdes de prescription (respectivement : 13,9 % vs 12,1 %) (Stabile et al., 2014).

## **Forces et limites**

À notre connaissance, notre étude est la première du genre à être publiée. En effet, il s'agirait de la première étude pancanadienne utilisant des taux afin de mieux décrire la situation actuelle concernant les EI reliés aux opioïdes (Santé Canada, 2018e). Bien entendu, quelques autres études descriptives sont disponibles dans la littérature (Andreaggi et al., 2020; Aung et al., 2018; Cazacu et al., 2015; Newbould et al., 2017), mais aucune ne s'est intéressée particulièrement aux tendances des taux de la situation canadienne depuis 1965. De plus, Santé Canada a publié les tendances des déclarations des EI depuis 2008, mais il ne considère pas la population canadienne annuellement comme dénominateur, ce qui peut empêcher une pleine interprétation des résultats (Santé Canada, 2018d). Santé Canada utilise également une autre méthode pour analyser les EI associés aux médicaments, ainsi il est impossible de fournir des données sur les opioïdes spécifiquement.

Dans le cadre de cette étude, les biais de sélection ont été minimisés de façon substantielle puisque la population entière est incluse (aucun échantillonnage), améliorant ainsi notre capacité à généraliser les résultats. Les données utilisées sont accessibles publiquement, mais par souci de transparence, nous rendrons également disponible le fichier utilisé à des fins d'analyses (dans le respect des règles de confidentialité en vigueur bien entendu). De plus, l'ensemble du processus d'extraction et d'analyses des données est exposé dans l'article relié à ce projet de recherche. Notre équipe avait, précédemment,

utilisé la base de données de Canada Vigilance pour la première fois, à notre connaissance; et ainsi, valider la possibilité de l'utiliser et la qualité des données s'y retrouvant (Akinola et al., 2020).

Malgré tous ces points positifs, des limites sont toujours présentes dans les études et la nôtre ne fait pas exception. En effet, un biais d'information résiduel est possible. D'abord, l'analyse de données secondaires d'immenses bases de données comme celle utilisée dans le cas présent peut amener une possibilité d'inexactitudes à la source primaire, bien que l'ensemble des efforts aient été faits afin de les détecter et de les traiter. Ensuite, il faut mentionner la nécessité de considérer les tendances des EI reliés aux opioïdes comme une sous-estimation de la réalité, un phénomène déjà bien documenté dans la littérature (Hazell & Shakir, 2006). Enfin, il est également possible que les difficultés rencontrées lors de l'extraction des données dans Canada Vigilance aient également contribué à ce biais d'information. Ce n'est pas faute d'avoir tenté d'y remédier : plusieurs contacts ont été tentés avec Santé Canada, mais sans succès. Heureusement, les nombreuses analyses de sensibilité ont permis de valider nos résultats et de quantifier que ces problèmes d'extraction ont eu peu d'impact sur l'interprétation de ceux-ci. Enfin, rappelons-nous que les EI rapportés à Canada Vigilance ne sont en fait qu'une infime partie de l'ensemble des EI survenus dans la population. Considérant les fluctuations visualisées dans notre étude, l'impact réel du vieillissement sur nos résultats reste à démontrer.

### **Impact de la pandémie de la COVID-19**

Considérant que la pandémie mondiale de la COVID-19 a été déclarée en mars 2020, les travaux de ce projet n'ont pas été affectés proprement dits. Heureusement, l'extraction des données pouvait tout de même être effectuée sans trop de répercussions. Cependant, ce projet a dû être ajusté, puisqu'au départ une seconde extraction des données était prévue afin d'évaluer l'impact de la Loi de Vanessa à la fin de l'année 2020. En effet, bien que selon Santé Canada la déclaration obligatoire des EI graves devrait être maintenue dans la mesure du possible, l'organisme accepte que les déclarations ne soient pas effectuées dans les délais prévus soit 15 jours (Gouvernement du Canada, 2020a) par le Règlement sur les aliments et drogues (Gouvernement du Canada, 1985b). Nous pouvons, ainsi, nous questionner sur la réalité « terrain » quant à l'implantation des exigences de la Loi de Vanessa pendant la situation particulière que le système de santé vit actuellement, puisque la Loi de Vanessa fut mise en place en décembre 2019 et moins de trois mois plus tard la pandémie débutait. Les hôpitaux ont-ils réellement eu le temps d'informer l'ensemble des professionnels ? La seconde extraction prévue par l'équipe du Dre Leclerc après la pandémie (2022) pourrait possiblement le démontrer.

### **Sciences pharmaceutiques et sciences infirmières**

Les sciences pharmaceutiques et les sciences infirmières sont deux disciplines très distinctes, et habituellement étudiées de façon indépendantes. Or, ce projet de recherche a démontré que ces disciplines peuvent être rassemblées et offrir une synergie optimale

pour promouvoir les déclarations des EI au Canada. Considérant que la Loi de Vanessa oblige la déclaration des EI graves survenus dans les centres hospitaliers, plusieurs professionnels de la santé dont les infirmières peuvent en être témoins. Le prochain paragraphe témoignera du rôle de l'infirmière dans le cadre de ses fonctions professionnelles.

### **Le rôle de l'infirmière**

Dans un contexte de soins, l'infirmière prend en charge le patient afin de l'aider à atteindre une santé optimale en s'assurant que l'ensemble des mesures nécessaires soient prises afin de prévenir ou minimiser les préjudices (Association des infirmières et infirmiers du Canada & Fédération canadienne des syndicats d'infirmières et infirmiers, 2019). Ainsi, le rôle de l'infirmière en lien avec la sécurité des patients transige par la divulgation des EI, l'analyse des conditions à l'origine des EI et la mise en œuvre des améliorations nécessaires afin d'améliorer la sécurité des patients (Société de protection des infirmières et infirmiers du Canada, 2005). Ce rôle de prévention et de promotion de la santé est, d'ailleurs, reconnu par les infirmières en santé publique (Association canadienne de santé publique, 2010). Soulignons également la publication, au début de l'année 2021, d'une norme d'exercice relative à l'administration sécuritaire des médicaments par l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec (OIIQ) (Ordre des infirmières et infirmiers du Québec, 2021). Ainsi, l'OIIQ reconnaît l'administration sécuritaire d'un médicament comme complexe, puisque cette activité réservée fait appel

à trois autres activités réservées de l'infirmière de la Loi sur les infirmières et infirmiers (Gouvernement du Québec, 1973) : évaluer la condition physique et mentale d'une personne symptomatique, exercer une surveillance clinique de la condition des personnes dont l'état de santé présente des risques incluant le monitoring et les ajustements du plan thérapeutique infirmier et effectuer le suivi infirmier des personnes présentant des problèmes de santé complexes. L'OIIQ a déterminé que les quatre activités réservées mentionnées ci-dessus présentent un caractère critique et comportant un risque élevé de préjudice pour le patient. Ainsi, cette nouvelle norme inclut dix principes allant de l'évaluation de la condition d'un patient avant l'administration d'un médicament jusqu'à la consignation des informations pertinentes relatives au processus d'administration en incluant la surveillance postadministration, donc, la survenue d'un événement indésirable (Figure 5).



Figure 5. Processus de déclaration d'un événement indésirable.

## Implications

Les opioïdes sont des médicaments consommés sur une base quotidienne dans les hôpitaux ainsi que dans la communauté, et ce, en grande quantité (Institut canadien d'information sur la santé, 2018a). Un moins grand nombre des EI semblent être déclarés



par les pharmaciens et les médecins, selon nos résultats, sur l'ensemble de la période d'étude. Bien que l'on connaisse depuis plusieurs années les risques de la consommation d'opioïdes, mais également de plusieurs autres médicaments, plusieurs décès surviennent année après année (Desrosiers, 2006). Cependant à la suite du décès subit par la jeune Vanessa Young, 15 ans, le concept d'un EI fatal et évitable a été démontré. En effet, la jeune Vanessa Young est décédée à la suite d'une arythmie cardiaque après avoir pris un antiémétique pourtant consommé dans le respect de la prescription médicale (Poulin, 2015). Il est dorénavant légitime de croire que si de tels EI avaient été déclarés en temps et lieu et conformément à Santé Canada, Vanessa, comme beaucoup d'autres canadiens, serait toujours en vie aujourd'hui. Malheureusement, un tel incident aura été nécessaire afin qu'une loi rende notamment obligatoire le signalement des EI survenant dans les hôpitaux (Santé Canada, 2014). Ainsi, les professionnels de la santé détiennent, sans doute, un rôle majeur quant à l'amélioration de la sécurité de la population face aux médicaments. En effet, ces derniers sont au premier plan des EI survenant chez leurs patients. Ils sont donc parmi les premiers à pouvoir les déclarer aux autorités sanitaires. Cette étude se veut, en quelque sorte, une forme de sensibilisation auprès de l'ensemble des cliniciens quant à l'importance et au rôle majeur qu'ils détiennent à travers ce processus de déclaration.

## Conclusion

En somme, ce projet de recherche aura permis de confirmer que la base de données de pharmacovigilance canadienne peut être utilisée afin d'analyser les tendances de déclarations des EI au pays. Ce projet de recherche aura également permis de constater que bien qu'une augmentation constante des déclarations des EI associés aux opioïdes a été observée sur l'ensemble de la période d'étude, plusieurs fluctuations ont été constatées au cours des deux dernières décennies. Nous avons également constaté que les déclarations des EI semblent davantage toucher les femmes que les hommes. Sachant qu'une très faible proportion des EI est déclarée aux autorités de santé, des recherches futures devraient s'intéresser au développement d'une méthode pour comprendre les obstacles à la déclaration par le personnel soignant et la population, pour ensuite pouvoir améliorer la déclaration des EI, tant chez les femmes que chez les hommes.

## Références

Akinola, S., da Silveira, C. G., Corbin, S., Lavallée, M., Thibault, M., Midiani Gonella, J., ... Leclerc, J. (2020). Using Data from the Canadian Post-marketing Spontaneous Pharmacovigilance System for Drug Safety Research: A Feasibility Study. *Pharmaceutical medicine*, 34(4), 263-269. doi: 10.1007/s40290-020-00345-w

Andreaggi, C. A., Novak, E. A., Mirabile, M. E., Sampathkumar, S., Gray, M. P., He, M., & Kane-Gill, S. L. (2020). Safety concerns reported by consumers, manufacturers and healthcare professionals: A detailed evaluation of opioid-related adverse drug reactions in the FDA database over 15 years. *Pharmacoepidemiology and Drug Saf.*, 29(12), 1627-1635. doi: 10.1002/pds.5105

Association canadienne de santé publique. (2010). *La pratique infirmière en santé publique ~ en santé communautaire au Canada*. (4e Éd.). Ottawa: Association canadienne de santé publique. Repéré à <https://www.cpha.ca/sites/default/files/assets/pubs/3-2bk04214.pdf>

Association canadienne pour la santé mentale. (2018). *Soutenir et non punir : Désamorcer la crise des opioïdes au Canada*. (1ère Éd.). Canada: Association canadienne pour la santé mentale. Repéré à <https://cmha.ca/wp-content/uploads/2018/07/Soutenir-et-non-punir-FR.pdf>

Association des infirmières et infirmiers du Canada, & Fédération canadienne des syndicats d'infirmières et infirmiers. (2019). *Énoncé de position commun : La sécurité des patients*. Canada. Repéré à [https://www.cna-aiic.ca/-/media/cna/page-content/pdf-fr/2019-enonce-de-position-commun\\_la-securite-des-patients.pdf?la=fr&hash=8B05D829CAC4FC65B1A0BD242164C28B0ABD7BDB](https://www.cna-aiic.ca/-/media/cna/page-content/pdf-fr/2019-enonce-de-position-commun_la-securite-des-patients.pdf?la=fr&hash=8B05D829CAC4FC65B1A0BD242164C28B0ABD7BDB)

Association des pharmaciens du Canada. (2018a). *Compendium of Pharmaceuticals and Specialties* (Vol. 2). (1968). Repéré à [https://www-monrxtx-ca.biblioproxy.uqtr.ca/search?lang=fr](https://www.monrxtx-ca.biblioproxy.uqtr.ca/search?lang=fr)

Association des pharmaciens du Canada. (2018b). Opioïdes (Monographie de l'APhC). Dans *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques* (Vol. 2: M-Z). Repéré à <https://www.pharmacists.ca/produits/compendium-des-produits-et-specialites-pharmaceutiques-cps/?lang=fr>

- Aung, A. K., Tang, M. J., Adler, N. R., de Menezes, S. L., Goh, M. S. Y., Tee, H. W., ... Graudins, L. V. (2018). Adverse Drug Reactions Reported by Healthcare Professionals: Reaction Characteristics and Time to Reporting. *Journal of Clinical Pharmacology*, 58(10), 1332-1339. doi: 10.1002/jcph.1148
- Barnes, H., McDonald, J., Smallwood, N., & Manser, R. (2016). Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness. *Cochrane Database Syst Rev*, 3(3), Cd011008. doi: 10.1002/14651858.CD011008.pub2
- Belzac, L., & Halverson, J. (2018). La crise des opioïdes au Canada : une perspective nationale. *Promotion de la santé et prévention des maladies chroniques au Canada*, 38(6), 255-266. doi: <https://doi.org/10.24095/hpcdp.38.6.02f>
- Canadian Cancer Society, Statistic Canada, & Public Health Agency of Canada. (2019). *Canadian Cancer Statistics*. Repéré à <https://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2019-EN.pdf?la=en>
- Carter, C., & Graham, B. (2014). *Opioid Overdose Prevention & Response in Canada*. Vancouver: Coalition canadienne des politiques sur les drogues,. Repéré à [https://drugpolicy.ca/wp-content/uploads/2013/01/CDPC\\_OverdosePreventionPolicy\\_Final\\_July2014.pdf](https://drugpolicy.ca/wp-content/uploads/2013/01/CDPC_OverdosePreventionPolicy_Final_July2014.pdf)
- Cazacu, I., Miremont-Salamé, G., Mogosan, C., Fourier-Réglat, A., Loghin, F., & Haramburu, F. (2015). Preventability of adverse effects of analgesics: Analysis of spontaneous reports. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 71(5), 625-629. doi: 10.1007/s00228-015-1829-8
- Centre canadien sur les dépendances et l'usage de substances. (2017). *Sommaire canadien sur la drogue : opioïdes d'ordonnances*. Canada: Centre canadien sur les dépendances et l'usage de substances,. Repéré à <https://www.ccsa.ca/sites/default/files/2019-04/CCSA-Canadian-Drug-Summary-Prescription-Opioids-2017-fr.pdf>
- Centre for Addiction and Mental Health. (2016). *Prescription Opioid Policy Framework*. Toronto: Centre for Addiction and Mental Health. Repéré à <http://www.camh.ca/>

[/media/files/pdfs---public-policy-submissions/camhopioidpolicyframework-pdf.pdf](#)

Centre national de la douleur. (2017). *Lignes directrices canadiennes relatives à l'utilisation des opioïdes pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse, édition 2017*. Hamilton: Centre national de la douleur. Repéré à <https://nationalpaincentre.mcmaster.ca/documents/PDFofnewFrenchguideline28sept2017.pdf>

Comité consultatif spécial sur l'épidémie de surdoses d'opioïdes. (2020). *Méfais associés aux opioïdes et aux stimulants au Canada*. Ottawa: Agence de la santé publique. Repéré à <https://sante-infobase.canada.ca/mefais-associes-aux-substances/opioides-stimulants/>

Desrosiers, G. (2006, Quand l'analgésie par opiacés tue. *Perspective infirmière*, 4 (2), 6-7.

European Medicines Agency. (2021). European Medicines Agency - Science, medicines, health. Repéré à <https://www.ema.europa.eu/en>

Friedmann, P. S. (2008). Drug hypersensitivity. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 65(3), 447-448. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.03049.x

Fortin, M.-F., & Gagnon, J. (2016). *Fondements et étapes du processus de recherche : méthodes quantitatives et qualitatives (3e édition)*. Montréal (Québec) Canada: Chenelière éducation.

Garimella, V., & Cellini, C. (2013). Postoperative pain control. *Clinics in colon and rectal surgery*, 26(3), 191-196. doi: 10.1055/s-0033-1351138

*Loi canadienne sur la santé*, (1985a). Repéré le 2 décembre 2020, à <https://laws-lois.justice.gc.ca/fra/lois/c-6/>

*Loi sur les aliments et drogues*, (1985b). Repéré le 17 novembre 2020, à <http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/lois/F-27/>.

Gouvernement du Canada. (2015a). Comment les médicaments sont examinés au Canada. Repéré le 6 décembre 2020, à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/feuilles-information/comment-medicaments-sont-examines-canada.html>

Gouvernement du Canada. (2015b). Comment les médicaments sont examinés au Canada. Repéré le 12 novembre 2020, à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/feuilles-information/comment-medicaments-sont-examines-canada.html>

*Loi visant à protéger les Canadiens contre les drogues dangereuses (Loi de Vanessa). Modifications à la Loi sur les aliments et drogues (projet de Loi C-17)*, (2016). Repéré le 20 janvier 2021, à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/legislation-lignes-directrices/loi-visant-protoger-canadiens-contre-drogues-dangereuses-loi-vanessa-modifications-loi-aliments-drogues-propos.html>

Gouvernement du Canada. (2017a). *Enquête canadienne sur le tabac, l'alcool et les drogues : sommaire des résultats pour 2017*. Repéré à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/enquete-canadienne-tabac-alcool-et-drogues/sommaire-2017.html>

Gouvernement du Canada. (2017b). Foire aux questions : Accès à la naloxone au Canada (y compris le Vaporisateur Nasal NARCAN™). Repéré le 5 octobre 2020, à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/annonces/vaporisateur-nasal-narcan-foire-questions.html>

Gouvernement du Canada. (2017c). Mesures du gouvernement du Canada sur les opioïdes : 2016 et 2017. Repéré le 1er novembre 2020, à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/publications/vie-saine/mesures-opioides-2016-2017.html>

Gouvernement du Canada. (2018a). Accès aux médicaments génériques au Canada. Repéré le 5 janvier 2021, à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/feuilles-information/acces-aux-medicaments-generiques.html>

Gouvernement du Canada. (2018b). Registre des brevets - Foire aux questions. Repéré le 6 janvier 2021, à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/registre-brevets/foire-questions.html#a1>



Gouvernement du Canada. (2019). Formulaire de déclaration obligatoire des effets indésirables pour l'industrie. Repéré à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables/formulaire-declaration-obligatoire-effets-indesirables-industrie.html>

Gouvernement du Canada. (2020a). Avis à l'intention de l'industrie: exigence de déclaration obligatoire pendant la pandémie de la COVID-19. Repéré le 19 janvier 2021, à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/annonces/avis-industrie-exigence-declaration-obligatoire-pandemie-covid-19.html>

Gouvernement du Canada. (2020b). Déclarer un effet secondaire. Repéré le 26 janvier 2021, à <https://hpr-rps.hres.ca/side-effects-reporting-form.php?form=voluntary&lang=fr>

Gouvernement du Canada. (2020c). *Mesures fédérales sur les opioïdes à ce jour*. Repéré à <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/substance-use/problematic-prescription-drug-use/opioids/responding-canada-opioid-crisis/federal-actions/federal-action-opioids-to-date-fra.pdf>

Gouvernement du Canada. (2020d). Opioïdes et crise des opioïdes - Obtenez les faits. Repéré le 22 janvier 2021, à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/dependance-aux-drogues/consommation-problematique-medicaments-ordonnance/opioides/obtenez-les-faits.html>

*Loi sur les infirmiers et infirmières*, (1973). Repéré à <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/ShowDoc/cs/i-8>

*Loi sur les services de santé et les services sociaux*, (1991). Repéré le 26 janvier 2021, à <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/pdf/cs/S-4.2.pdf>

*Loi sur la santé publique*, (2001). Repéré le 26 janvier 2021, à <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/ShowDoc/cs/S-2.2>

H.Young, T. (2013). *Death by prescription*. Mosaic Press.

- Hazell, L., & Shakir, S. (2006). Under-Reporting of Adverse Drug Reactions: A Systematic Review. *Drug Safety*, 29(5), 385-396. doi: 10.2165/00002018-200629050-00003
- Howlett, K. (2017). *Crise des opioïdes au Canada*. Repéré à <https://www.thecanadianencyclopedia.ca/fr/article/canadas-opioid-crisis>
- Institut canadien d'information sur la santé. (2018a). *Tendances pancanadiennes en matière de prescription d'opioïdes et de benzodiazépines, de 2012 à 2017*. Ottawa.
- Institut canadien d'information sur la santé. (2018b). *Types de préjudices liés aux opioïdes dans les hôpitaux canadiens : comparaisons entre le Canada et l'Australie*. Ottawa, ON. Repéré à <https://www.cihi.ca/sites/default/files/document/types-opioids-harm-report-can-aus-nov2018-fr-web.pdf>
- Institut de recherche en santé du Canada. (2003). *The future of Public Health in Canada: Developping a Public Health System for the 21st Century*. Repéré à [https://neltoolkit.rnao.ca/sites/default/files/Future\\_of\\_Public\\_Health\\_in\\_Canada\\_2003.pdf](https://neltoolkit.rnao.ca/sites/default/files/Future_of_Public_Health_in_Canada_2003.pdf)
- Institut national de l'excellence en santé et en services sociaux [INESSS]. (2020). Médicaments génériques. Repéré le 15 janvier 2021, à <https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/foire-aux-questions-sur-les-medicaments/medicaments-generiques.html>
- Institut national de santé publique du Québec [INSPQ]. (2017). Crise d'opioïdes au Canada : les gouvernements passent à l'action. Repéré le 7 janvier 2021, à <https://inspq.qc.ca/espace-itss/crise-d-opioides-au-canada-les-gouvernements-passent-l-action>
- International Narcotics Control Board. (2017). *Narcotic Drugs*
- Larin, V. (2018). Dose de morphine mortelle: décédé faute d'avoir eu la surveillance requise. *Journal de Montréal*. Repéré à <https://www.journaldemontreal.com/2018/11/26/mort-faute-davoir-eu-la-surveillance-requise>

- LCN. (2006). Un médicament prescrit est responsable. *TVA Nouvelles*. Repéré à <https://www.tvanouvelles.ca/2006/03/29/un-medicament-prescrit-est-responsable>
- Leclerc, J. (2017). *Surveillance des consultations à l'urgence et des hospitalisations chez les utilisateurs de médicaments génériques et originaux en cardiologie, au Québec*. Université Laval, Québec.
- Leclerc, J. (2018). Recall of N-Nitrosodimethylamine–Contaminated Pseudogeneric Valsartan: Best Generics Finally No Better Than Others? *Canadian Journal of Cardiology*, 34(10), 1370.e1313-1370.e1313. doi: 10.1016/j.cjca.2018.08.011
- Leclerc, J., Blais, C., Guenette, L., & Poirier, P. (2016). Médicaments génériques et médicaments originaux : Faire la différence. *Perspective infirmière: revue officielle de l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec*, 13(5), 39-47.
- Leclerc, J., Blais, C., Rochette, L., Hamel, D., Guénette, L., & Poirier, P. (2017). Impact of the Commercialization of Three Generic Angiotensin II Receptor Blockers on Adverse Events in Quebec, Canada: A Population-Based Time Series Analysis. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 10(10), e003891-e003891. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.117.003891
- Leclerc, J., Blais, C., Rochette, L., Hamel, D., Guénette, L., & Poirier, P. (2019a). Did Generic Clopidogrel Commercialization Affect Trends of ER Consultations and Hospitalizations in the Population Treated with Clopidogrel? *Drugs & Aging*, 36(8), 759-768. doi: 10.1007/s40266-019-00679-4
- Leclerc, J., Blais, C., Rochette, L., Hamel, D., Guénette, L., & Poirier, P. (2019b). Trends in Hospital Visits for Generic and Brand-Name Warfarin Users in Québec, Canada: A Population-Based Time Series Analysis. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 19(3), 287-297. doi: 10.1007/s40256-018-0309-9
- Lee, L. M., Teutsch, S. M., Thacker, S. B., & St. Louis, M. E. (2010). *Principles & Practice of Public Health Surveillance* (3e édition). New York. doi: 10.1093/acprof:oso/9780195372922.001.0001
- Lewis, N. L., & Williams, J. E. (2005). Acute pain management in patients receiving opioids for chronic and cancer pain. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, 5(4), 127-129. doi: 10.1093/bjaceaccp/mki034

- McBride, W. G. (1961). Thalidomide and congenital abnormalities. *The Lancet*, 278(7216), 1358. doi: 10.1016/S0140-6736(61)90927-8
- Ministère de la Santé et des Services Sociaux. (2006). *Cadre d'orientation pour le développement et l'évolution de la fonction de surveillance au Québec* Québec: Gouvernement du Québec. Repéré à <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000760/>
- Ministère de la Santé et des Services Sociaux [MSSS]. (2010). *Cadre conceptuel de la santé et ses déterminants*. Québec: Gouvernement du Québec. Repéré à [https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/responsabilite-populationnelle/cadre\\_conceptuel.pdf](https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/responsabilite-populationnelle/cadre_conceptuel.pdf)
- Nation Unies - Office des Nations Unies contre la drogue et le crime. (2018). En réponse à la crise mondiale des opioïdes, l'ONUDC met en place une stratégie pour protéger la santé publique. Repéré le 21 janvier 2021, à <https://www.unodc.org/unodc/fr/frontpage/2018/June/responding-to-global-opioid-crisis--unodc-launches-strategy-to-protect-public-health.html>
- Newbould, V., Le Meur, S., Goedecke, T., & Kurz, X. (2017). Medication Errors: A Characterisation of Spontaneously Reported Cases in EudraVigilance. *Drug Safety*, 40(12), 1241-1248. doi: 10.1007/s40264-017-0569-3
- Administration sécuritaire des médicaments - Norme d'exercice*, (2021). Repéré le 27 janvier 2021 à <https://www.oiiq.org/documents/20147/237836/4522-norme-adm-medicaments-web.pdf>
- Organisation mondiale de la santé. (2002). *Comment élaborer et mettre en oeuvre une politique pharmaceutique nationale*. Genève: Organisation mondiale de la santé.
- Organisation mondiale de la santé. (2006). *Documents fondamentaux - Constitution de l'Organisation mondiale de la santé*. (45e Éd.). New York. Repéré à [https://www.who.int/governance/eb/who\\_constitution\\_fr.pdf](https://www.who.int/governance/eb/who_constitution_fr.pdf)

- Organisation mondiale de la santé. (2019). *Indicateurs de l'OMS pour la pharmacovigilance : un manuel pratique pour l'évaluation des systèmes de pharmacovigilance*. Genève. Repéré à [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311240/9789242508253-fre.pdf?ua=1#:~:text=La%20pharmacovigilance%20est%20d%C3%A9finie%20par,aux%20m%C3%A9dicaments%C2%BB%20\(6\).](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311240/9789242508253-fre.pdf?ua=1#:~:text=La%20pharmacovigilance%20est%20d%C3%A9finie%20par,aux%20m%C3%A9dicaments%C2%BB%20(6).)
- Organisation mondiale de la santé. (2021). Les dénominations communes internationales (DCI). Repéré le 14 novembre 2020, à <https://www.who.int/medicines/services/inn/innguidance/fr/>
- Pineault, R., & Daveluy, C. (1995). *La Planification de la santé : concepts, méthodes, stratégies*. Montréal.
- Poulin, L. (2015). La loi de Vanessa. *Journal Le Collectif*. Repéré à <http://www.lecollectif.ca/la-loi-de-vanessa/>
- Santé Canada. (2007). MedEffet Canada. Repéré à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/medeffet-canada.html>
- Santé Canada. (2009). *Questions fréquentes sur les analgésiques opioïdes*. Canada: Gouvernement du Canada. Repéré à [https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/hl-vs/alt\\_formats/pdf/iyh-vsv/med/opioid-faq-opioides-fra.pdf](https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/hl-vs/alt_formats/pdf/iyh-vsv/med/opioid-faq-opioides-fra.pdf)
- Santé Canada. (2013a). *Good Pharmacovigilance Practices [GPV] Guidelines GUI-0102*. Canada: Gouvernement du Canada. Health Products and Food Branch Inspectorate. Repéré à [https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui-0102\\_gvp-eng.pdf](https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui-0102_gvp-eng.pdf)
- Santé Canada, *Législation et lignes directrices sur les médicaments et produits de santé*, (2013b). Repéré le 9 décembre 2019, à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/legislation-lignes-directrices.html>

Santé Canada. (2013c). *Ligne directrice : Étiquetage des médicaments pharmaceutiques destinés à l'usage des humains*. Canada: Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux Canada. Repéré à [https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/label\\_guide\\_ld-fra.pdf](https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/label_guide_ld-fra.pdf)

*Loi visant à protéger les Canadiens contre les drogues dangereuses (Loi de Vanessa)*, (2014). Repéré le 9 décembre 2019, à [https://laws.justice.gc.ca/fra/LoisAnnuelles/2014\\_24/](https://laws.justice.gc.ca/fra/LoisAnnuelles/2014_24/)

Santé Canada. (2018a). *Déclaration des effets indésirables des produits de santé commercialisés - Document d'orientation à l'intention de l'industrie*. Ottawa. Repéré à <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/reports-publications/medeffect-canada/reporting-adverse-reactions-marketed-health-products-guidance-industry/declaration-effets-indesirables-produits-sante-commercialises-orientation-industrie.pdf>

Santé Canada. (2018b). *Ligne directrice : Conduite et analyse des études de biodisponibilité comparatives*. Ottawa: Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé. Repéré à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/biodisponibilite-bioequivalence/conduite-analyse-etudes.html>

Santé Canada. (2018c). *Ligne directrice : normes en matière d'études de biodisponibilité comparatives : formes pharmaceutiques de médicaments à effets systémiques*. Ottawa : Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé,. Repéré à [http://publications.gc.ca/collections/collection\\_2018/sc-hc/H13-9-7-2018-fra.pdf](http://publications.gc.ca/collections/collection_2018/sc-hc/H13-9-7-2018-fra.pdf)

Santé Canada. (2018d). Programme Canada Vigilance. Repéré le 24 janvier 2020, à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffect-canada/programme-canada-vigilance.html>

- Santé Canada. (2018e). *Tendances annuelles dans les déclarations de cas d'effets indésirables des produits de santé et des incidents liés aux matériels médicaux à Santé Canada (2008-2017)*. Canada Repéré à <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/publications/drugs-health-products/tendances-annuelles-declarations-effets-indesirables-produits-sante-incidents-lies-materiels-medicaux-2008-17.pdf>
- Santé Canada. (2019a). *Déclaration obligatoire des réactions indésirables graves à un médicament et des incidents liés aux instruments médicaux par les hôpitaux* Ottawa Repéré à <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting/drugs-devices/guidance/Mandatory-reporting-hospitals-fra.pdf>
- Santé Canada. (2019b). *Formation à l'appui de la déclaration obligatoire*. Canada Repéré à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables/declaration-obligatoire-hopitaux/education/module-1.html>
- Santé Canada. (2019c). *Signaler un effet secondaire*. Repéré le 31 janvier 2020, à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>
- Santé Canada. (2020a). *Formulaire de déclaration des effets secondaires*. Canada Repéré à [https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/medeff/report-declaration/ser-des\\_form-fra.pdf](https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/report-declaration/ser-des_form-fra.pdf)
- Santé Canada. (2020b). *MedEffet Canada*. Repéré à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>
- Santé Canada. (2020c). *Module 4 : Examen et communication par Santé Canada des résultats sur l'innocuité* Repéré le 2020-01-30, à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables/declaration-obligatoire-hopitaux/education/module-4.html>
- Shafer, S. L., Rathmell, J. P., Stoelting, R. K., & Flood, P. (2015). *Stoelting's pharmacology and physiology in anesthetic practice* (5e édition).

- Shin, Y. S., Lee, Y. W., Choi, Y. H., Park, B., Jee, Y. K., Choi, S. K., ... Hong, C. S. (2009). Spontaneous reporting of adverse drug events by Korean Regional Pharmacovigilance Centers. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 18(10), 910-915. doi: 10.1002/pds.1796
- Smith Marsh, D. E. (2017). Aperçu des noms commerciaux et des noms génériques des médicaments. Dans Merck & Co (Éd.), *Le Manuel Merck - Version pour le grand public* (20e édition). Repéré à [https://www.merckmanuals.com/fr-ca/accueil/m%C3%A9dicaments/v822027\\_fr/pr%C3%A9sentation-des-noms-commerciaux-et-des-noms-g%C3%A9n%C3%A9riques-des-m%C3%A9dicaments](https://www.merckmanuals.com/fr-ca/accueil/m%C3%A9dicaments/v822027_fr/pr%C3%A9sentation-des-noms-commerciaux-et-des-noms-g%C3%A9n%C3%A9riques-des-m%C3%A9dicaments)
- Société de protection des infirmières et infirmiers du Canada. (2005). Sécurité des patients. Repéré le 13 décembre 2020, à <https://spiic.ca/article/securite-des-patients/>
- Stabile, S., Ruggiero, F., Taurasi, F., Russo, L., Vigano, M., & Borin, F. (2014). Gender difference as risk factor for adverse drug reactions: Data analysis in salvini hospital. *Pharmacologyonline*, 2, 66-71.
- Statistique Canada. (2020a). Estimations de la population au 1er juillet, par âge et sexe. Repéré le 13 novembre 2020, à <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/tv.action?pid=1710000501>
- Statistique Canada. (2020b). Tableau 17-10-0009-01 Estimations de la population, trimestrielles. Repéré le 7 février 2020, à <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/tv.action?pid=1710000901>
- Strom, B. L., Kimmel, S. E., & Hennessy, S. (2013). *Textbook of pharmacoepidemiology* (Second edition.). Chichester, West Sussex, UK ;: Wiley Blackwell.
- The War Amputations of Canada. (1989). *Report of the Thalidomide Task Force*. (Vol. 3). Ottawa. Repéré à <https://thalidomide.ca/wp-content/uploads/2018/01/synopsis-war-amps-report.pdf>
- Trescot, A. M., Datta, S., Lee, M., & Hansen, H. (2008). Opioid pharmacology. *Pain Physician*, 11(2 Suppl), S133-153.



- U.S. Food & Drug Administration. (2020). FDA Adverse Event Reporting System [FAERS] Public Dashboard. Repéré le 27 février 2021, à <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard>
- United States government. (2021). U.S. Food and Drug Administration, . Repéré à <https://www.fda.gov/>
- World Health Organization. (2004). *Pharmacovigilance : ensuring the safe use of medicines*. Genève: World Health Organization. Repéré à <https://apps.who.int/iris/handle/10665/68782>

## **Appendice A**

Formulaire de déclaration d'un événement indésirable de Santé Canada

## FORMULAIRE DE DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

La déclaration des effets secondaires (aussi appelés « effets indésirables ») de produits de santé commercialisés au Canada peut contribuer à l'identification d'effets secondaires graves ou rares, ce qui peut entraîner la modification de l'information sur l'innocuité du produit.

Les instructions sur la façon de compléter et de soumettre le présent formulaire ainsi que l'information concernant la confidentialité se trouvent à la page 2. Compléter sous les items obligatoires, indiqués par un \*, et fournir autant d'information que possible pour les autres items.

Veuillez envoyer le formulaire rempli par télécopieur au 1-866-678-6789. Pour de plus amples renseignements, composez le 1-866-234-2345.

PROTÉGÉ « B » LORSQUE REMPLI\*

A) Renseignements sur la personne ayant subi l'effet secondaire				D) Produit de santé soupçonné		
N° de référence (le cas échéant) :				1. Nom du produit*		
1. Âge*	2. Sexe*	3. Taille	4. Poids	2. Concentration		3. Fabricant
_____ ans _____ mois	<input type="checkbox"/> Homme <input type="checkbox"/> Femme	_____ cm _____ pi _____ po	_____ kg _____ lbs _____ oz			
5. Antécédents médicaux et autres renseignements pertinents (allergies, grossesse, consommation de tabac/d'alcool, dysfonctionnement hépatique, etc.)				4. N° du lot		
				5. N° du DIN / N° du NPN		
				6. Pays d'achat		
				7. Où le produit a-t-il été acheté/obtenu?		
				<input type="checkbox"/> Canada <input type="checkbox"/> États-Unis <input type="checkbox"/> Autre (spécifier) : _____		
				<input type="checkbox"/> Pharmacie <input type="checkbox"/> Épicerie <input type="checkbox"/> Internet <input type="checkbox"/> Autre (spécifier) : _____		
				8. Date du début du traitement (aaaa-mm-jj)*		
				9. Date de la fin du traitement (aaaa-mm-jj)		
B) Renseignements sur le déclarant				Aux environs de l'apparition de l'effet secondaire, spécifier :		
1. Nom*		2. Téléphone*		3. Province/Territoire		
4. Adresse		5. Courriel		10. Posologie (concentration, quantité)		11. Fréquence (p. ex. 2 fois par jour)
						12. Voie d'administration du produit (p. ex. voie orale)
6. Langue préférée <input type="checkbox"/> français <input type="checkbox"/> anglais		7. Organisation (le cas échéant)		13. Pourquoi le produit a-t-il été pris/précrit?		
8. Choisir ce qui vous décrit le mieux <input type="checkbox"/> Consommateur ou autre non-professionnel de la santé <input type="checkbox"/> Médecin <input type="checkbox"/> Pharmacien <input type="checkbox"/> Autre professionnel de la santé (spécifier) : _____				14. Est-ce que l'utilisation du produit a cessé suite à l'apparition de l'effet secondaire?		
9. Cela a-t-il été déclaré au fabricant? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non				15. Si l'utilisation du produit a cessé, l'effet secondaire s'est-il arrêté? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne s'applique pas		
C) Effet secondaire				16. Est-ce que l'utilisation du produit a recommencé suite à l'arrêt de l'effet secondaire? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne s'applique pas		
1. Niveau de sévérité de l'effet secondaire <input type="checkbox"/> Décès (fournir la date) _____ <input type="checkbox"/> Met la vie en danger <input type="checkbox"/> Incapacité <input type="checkbox"/> Hospitalisation <input type="checkbox"/> Malformation congénitale <input type="checkbox"/> Prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Besoin d'une intervention médicale				17. Si l'utilisation a été recommencée, l'effet secondaire s'est-il reproduit? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne s'applique pas		
2. Rétablissement suite à l'effet secondaire* <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/> En cours de rétablissement (expliquer) : _____				18. Probabilité que le produit ait causé l'effet secondaire <input type="checkbox"/> Certain <input type="checkbox"/> Pas disponible / incapable de vérifier <input type="checkbox"/> Probablement/vraisemblablement <input type="checkbox"/> Improbable <input type="checkbox"/> Possiblement <input type="checkbox"/> Sans rapport		
3. Date du début de l'effet secondaire* (aaaa-mm-jj)				19. Autres produits de santé consommés aux environs de l'apparition de l'effet secondaire, excluant le traitement (temps d'utilisation, ligne de temps, etc.)		
4. Date de la fin de l'effet secondaire (aaaa-mm-jj)						
5. Décrire l'effet secondaire (ligne de temps, traitement, etc.)				20. Tests/données de laboratoire pertinents		

\* Selon la Politique du gouvernement du Canada émise par le Secrétariat du Conseil du Trésor du Canada.

Pub. 150143 | Date : avril 2020

Figure 6A. Formulaire de déclaration d'un événement indésirable de Santé Canada (recto).

### Comment compléter le Formulaire de déclaration des effets secondaires

- Vous devez compléter toutes les sections du formulaire en fournissant le plus de renseignements possible. Utiliser un formulaire par patient. S'il y a plus d'un produit soupçonné, il faut joindre un autre formulaire. Vous pouvez joindre d'autres feuilles si vous manquez d'espace. Veuillez fournir l'étiquette des produits, si possible.
- L'information de suivi pour un effet secondaire qui a déjà été déclaré peut être soumise au moyen d'un nouveau formulaire, en indiquant s'il s'agit d'information de suivi, y compris, s'ils sont connus, la date du rapport d'origine et le numéro du rapport fourni dans l'accusé de réception.

### Qu'est-ce qu'un effet secondaire?

Un effet secondaire (ou effet indésirable) est une réaction nocive et inattendue à un produit de santé. Les produits de santé incluent les médicaments d'ordonnance ou en vente libre, les produits de santé naturels, les produits biologiques (incluant les produits biotechnologiques, les vaccins, les produits sanguins obtenus par fractionnement, le sang et les composants sanguins humains ainsi que les cellules, les tissus et les organes humains), les produits radiopharmaceutiques, les désinfectants et les produits d'hygiène comportant des allégations de propriétés de désinfection. Cela comprend tout effet indésirable ressenti par le patient qui peut être lié à l'utilisation d'un produit de santé. Une réaction inattendue, l'usage abusif d'un produit de santé, une surdose, une interaction (entre deux médicaments ou entre un médicament et un aliment) et un manque d'efficacité thérapeutique inhabituel peuvent tous faire l'objet d'une déclaration d'effet secondaire.

### Qu'est-ce qu'un effet secondaire grave?

Un effet secondaire grave est une réaction qui nécessite ou prolonge l'hospitalisation, cause une malformation congénitale ou une invalidité ou incapacité persistante ou importante, met la vie en danger ou entraîne la mort. Les effets secondaires qui nécessitent une intervention médicale importante permettant de prévenir l'un des effets énumérés ci-dessus sont également jugés graves.

### Quels types d'effets secondaires devraient être déclarés?

Vous devriez déclarer tous les effets indésirables présumés, surtout s'ils sont :

- imprévus (ne correspondent pas aux effets mentionnés sur le produit ou l'étiquette), peu importe leur gravité;
- graves, qu'ils soient prévus ou non;
- liés à des produits de santé commercialisés depuis peu longtemps (moins de 5 ans), peu importe leur nature ou leur gravité.

Comment soumettre votre formulaire complété	Autres moyens de déclarer un effet secondaire
<b>Par télécopieur :</b> 1-866-678-6789 <b>Par la poste :</b> Santé Canada Direction des produits de santé commercialisés Programme Canada Vigilance Indice de l'adresse : 1908C Ottawa (Ontario) K1A 0K9	<b>En ligne :</b> <a href="http://canada.ca/medeffet">canada.ca/medeffet</a> <b>Téléphone :</b> 1-866-234-2345 <i>N'envoyez pas de déclaration par courriel. Santé Canada n'est pas en mesure d'assurer le transfert sécuritaire de l'information par courriel.</i>

### Renseignements supplémentaires

- La déclaration d'un effet secondaire ne constitue pas un aveu quant à la responsabilité du personnel médical ou au rôle du produit dans l'incident.
- Dans la plupart des cas, les déclarations d'effet secondaire visent à signaler un lien présumé. Un simple lien temporel ou possible peut justifier une déclaration, laquelle ne suppose pas l'existence d'un lien de cause à effet.
- Les professionnels de la santé et les consommateurs peuvent également déclarer les effets secondaires au détenteur de l'autorisation de mise en marché (DAMM). Dans ce cas, il convient de l'indiquer sur le formulaire de déclaration envoyé à Santé Canada.

Pour en savoir plus sur la déclaration des effets secondaires, communiquer directement avec Santé Canada, au 1-866-234-2345, ou avec un bureau régional :	
<b>Colombie-Britannique</b> <a href="mailto:CanadaVigilance_BC@hc-sc.gc.ca">CanadaVigilance_BC@hc-sc.gc.ca</a> <b>Alberta, Territoires du Nord-Ouest et Yukon</b> <a href="mailto:CanadaVigilance_AB@hc-sc.gc.ca">CanadaVigilance_AB@hc-sc.gc.ca</a> <b>Saskatchewan et Nunavut</b> <a href="mailto:CanadaVigilance_SK@hc-sc.gc.ca">CanadaVigilance_SK@hc-sc.gc.ca</a> <b>Manitoba</b> <a href="mailto:CanadaVigilance_MB@hc-sc.gc.ca">CanadaVigilance_MB@hc-sc.gc.ca</a>	<b>Ontario</b> <a href="mailto:CanadaVigilance_ON@hc-sc.gc.ca">CanadaVigilance_ON@hc-sc.gc.ca</a> <b>Québec</b> <a href="mailto:CanadaVigilance_QC@hc-sc.gc.ca">CanadaVigilance_QC@hc-sc.gc.ca</a> <b>Nouveau-Brunswick, Nouvelle-Écosse, Île-du-Prince-Édouard et Terre-Neuve-et-Labrador</b> <a href="mailto:CanadaVigilance_ATL@hc-sc.gc.ca">CanadaVigilance_ATL@hc-sc.gc.ca</a>

### Confidentialité

Dans le cadre du programme de déclaration des effets secondaires de Santé Canada (le Programme Canada Vigilance), les renseignements personnels sont recueillis conformément à l'article 4 de la Loi sur le ministère de la Santé, dans le but de surveiller les produits homologués, de déceler les nouveaux problèmes possibles liés à la sécurité et les tendances, ainsi que de réduire les risques et d'accroître l'utilisation sécuritaire et l'efficacité des produits de santé. L'information liée à l'identité du patient ou du déclarant sera protégée à titre de renseignements personnels en vertu de la Loi sur la protection des renseignements personnels, et, dans le cadre d'une demande d'accès à l'information, en vertu de la Loi sur l'accès à l'information. Les renseignements sur les effets secondaires présumés attribuables à un produit de santé qui sont fournis volontairement à Santé Canada sont conservés dans une base de données informatisée protégée. Les responsables du Programme s'efforcent d'utiliser et de communiquer uniquement des données anonymisées, mais peuvent utiliser et divulguer des renseignements personnels non anonymisés aux fins permises en vertu de la Loi sur la protection des renseignements personnels. Pour plus d'information au sujet des renseignements personnels recueillis dans le cadre de ce programme, consultez le fichier de renseignements personnels (FRP); Santé Canada; Direction générale des produits de santé et des aliments; Système de déclaration des incidents; PPU 417 à l'adresse suivante : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/organisation/a-propos-sante-canada/activites-responsabilites/acces-information-protection-reseignements-personnels/info-source-reseignements-gouvernement-federal-fonctionnaires-federiaux.html#a26>. Chaque Canadien a le droit d'accéder à ses renseignements personnels et de présenter une demande de correction pour assurer l'exactitude de ses renseignements. Si vous désirez vous prévaloir de ce droit, communiquez avec le Secrétaire du Conseil du Trésor ([www.tbs-sct.gc.ca/tbsf-fsct/350-38-fra.ASP](http://www.tbs-sct.gc.ca/tbsf-fsct/350-38-fra.ASP)).

Figure 6B. Formulaire de déclaration d'un événement indésirable de Santé Canada (verso).

## **Appendice B**

Diagramme de flux : recension des écrits, étude de faisabilité

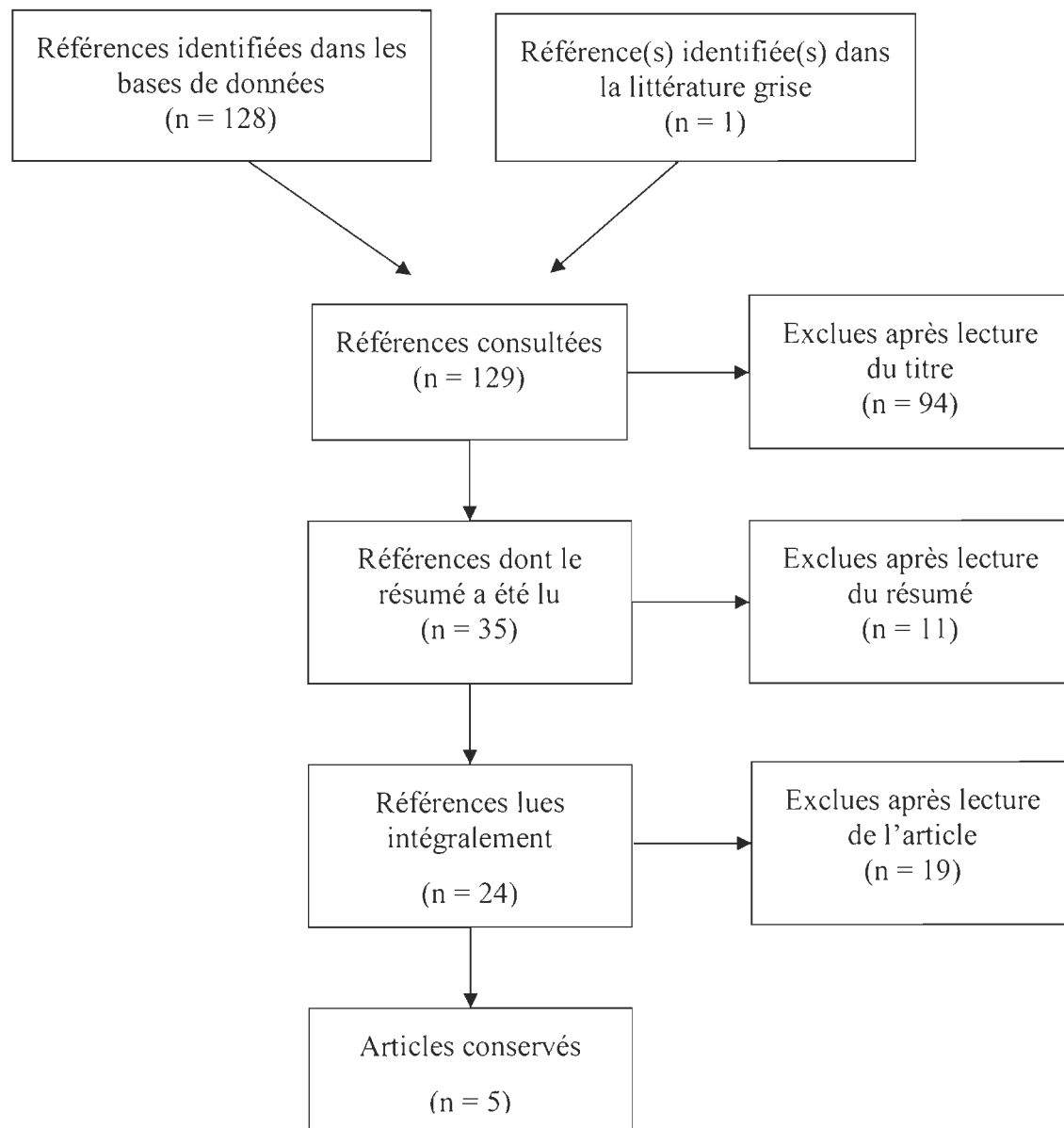


Figure 8. Diagramme de flux : recension des écrits, étude de faisabilité.