

24 février 2021

Réponse rapide

## COVID-19 et Dextrométhorphane

Une production de l'Institut  
national d'excellence en santé  
et en services sociaux (INESSS)

Cette réponse rapide a été préparée par les professionnels scientifiques de la Direction de l'évaluation et de la pertinence des modes d'intervention en santé de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

## RESPONSABILITÉ

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitif de ce document au moment de sa publication.

## MISE À JOUR

Suivant l'évolution de la situation, les conclusions de cette réponse pourraient être appelées à changer.

### **Dépôt légal**

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2021

Bibliothèque et Archives Canada, 2021

ISBN : 978-2-550-88684-6

© Gouvernement du Québec, 2021

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et dextrométhrophane. Québec, Qc : INESSS; 2021. 14 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

## COVID-19 et dextrométhorphan

### CONTEXTE

*Le présent document ainsi que les constats qu'il énonce ont été rédigés en réponse à une interpellation de l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ) dans le contexte de la crise sanitaire liée à la maladie à coronavirus (COVID-19) au Québec. L'objectif est de réaliser une recension sommaire des données publiées et de mobiliser les savoirs clés afin d'informer les décideurs publics et les professionnels de la santé et des services sociaux. Bien que les constats reposent sur un repérage exhaustif des données scientifiques publiées, sur l'évaluation de la qualité méthodologique des études et sur une appréciation du niveau de preuve scientifique par paramètre clinique d'intérêt, le processus ne repose pas entièrement sur une méthode systématique selon les normes habituelles à l'INESSS. Dans les circonstances d'une telle crise de santé publique, l'INESSS reste à l'affût de toutes nouvelles données, qu'elles soient de nature scientifique ou contextuelle, susceptibles de lui faire modifier cette réponse.*

#### CONSTATS DE L'INESSS

L'INESSS, en s'appuyant sur la documentation scientifique disponible au moment de sa rédaction, les positions d'autres organisations, estime que :

- Aucune donnée ne permet de se positionner sur l'usage du dextrométhorphan pour le contrôle de la toux liée à l'infection par le SRAS-CoV2.

*Pour un résumé de l'état actuel des connaissances par population ainsi que le niveau de preuve scientifique de différents paramètres d'efficacité et d'innocuité se référer au tableau résumé ci-dessous.*

RÉSUMÉ DE L'ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES ET DU NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE			
Paramètres d'intérêts	Nombre d'études et devis	Sens de l'énoncé de preuve scientifique	Niveau de preuve scientifique
Activité virale	2 études ( <i>in vitro</i> et <i>in silico</i> )	Résultats contradictoires	Insuffisant
Tous paramètres confondus	Aucune	∅	Insuffisant

## **PRÉSENTATION DE LA DEMANDE**

En avril 2020, les résultats d'une étude *in vitro* a été publiée évaluant l'effet d'une soixantaine de médicaments sur des cellules infectées avec le virus SRAS-CoV-2 [Gordon et al., 2020]. Dans cet essai, le dextrométhorphan semble augmenter l'activité virale de ce virus. Puisque ce médicament est disponible en vente libre et parfois utilisé pour diminuer la toux, laquelle constitue un des symptômes de la COVID-19, des interrogations ont été soulevées par certains professionnels de la santé quant à son utilisation chez les patients COVID-19 positif.

À la demande de l'OPQ, l'INESSS a donc évalué si le dextrométhorphan est à proscrire chez les patients COVID-19 positif.

# 1. MÉTHODOLOGIE

## Questions d'évaluation

- Est-ce que le dextrométhorphanne devrait être proscrit chez les patients COVID-19 positif?
- Quelle est la position des sociétés savantes, des agences réglementaires, des agences de santé publique et des agences d'évaluation des technologies en santé sur l'usage du dextrométhorphanne en COVID-19?

**Type de revue de littérature** : Revue systématique rapide

## Repérage des publications :

La stratégie de recherche et le repérage des documents tirés de la littérature scientifique ont été réalisés par un conseiller en information scientifique et une professionnelle scientifique en utilisant notamment les mots clés suivants : dextrométhorphanne, COVID-19, coronavirus, SRAS-CoV-2. La stratégie est disponible à l'annexe A.

Bases de données consultées (le 28 et 29 janvier 2021) : PubMed, Embase, EBM Reviews (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews), Trip Database, ClinicalTrials.

Autres sources de données (le 28 et 29 janvier 2021) : Agences de santé publique (Québec, Canada, France), agences d'évaluation des technologies en santé et sites web de ministères de la santé d'autres pays dont le système de santé se compare à celui Canada (p.ex. Royaume-Uni, Australie, Belgique, France), Organisation mondiale de la santé (OMS), sociétés savantes reconnues dans le domaine de l'infectiologie (p.ex. Infectious Diseases Societies of America). Le moteur de recherche Google a aussi été utilisé.

## Sélection des publications :

La sélection à partir du titre et du résumé des documents permettant de répondre aux questions d'évaluation, repérés par la recherche bibliothécaire, a été effectuée par un seul professionnel scientifique, tout comme la sélection à partir de la lecture complète des articles scientifiques. Les critères de sélection pour inclure ou exclure les documents tirés de la littérature scientifique sont présentés au tableau 1 alors que ceux présentant des recommandations ou des informations sur les modalités d'usage des médicaments sont au tableau 2.

Pour les documents portant sur le dextrométhorphanne, les études primaires (études *in vitro*, études de phase I/II et ECRA) et les revues systématiques avec ou sans méta-analyse publiées depuis 2020 ont été retenues. Les bibliographies des revues retenues ont été utilisées pour repérer les sources primaires ou d'autres documents pertinents à la compréhension. Les revues systématiques avec ou sans méta-analyses ont été

recensées principalement dans l'objectif d'identifier d'autres études non repérées par la recherche systématique de la littérature dans les bases de données consultées.

**Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion de la littérature scientifique**

<b>Inclusion</b>	
Population	COVID-19 confirmée, COVID-19 suspectée
Intervention	Dextrométhorphane
Comparateur	Placebo, standards de soins
Paramètres d'intérêt	Variation de l'activité virale Variation dans la charge virale Évolution clinique sur une échelle ordinale
Langue	Les études publiées dans d'autres langues ont été inclus si un résumé en anglais ou français était disponible et s'il était possible d'y extraire des données pertinentes uniques non disponibles dans d'autres sources. Le cas échéant, les données des études ont été extraites du résumé.
<b>Exclusion</b>	
Population	Autres que COVID-19
Devis	Autre qu'un essai primaire ( <i>in vitro</i> , phase I/II et ECRA) et les revues systématiques avec ou sans méta-analyse
Intervention	Aucun
Paramètres d'intérêt	Aucun

**Tableau 2 Critères de sélection de la littérature grise**

<b>Population</b>	COVID-19 (Pour les modalités d'usage d'autres indications ont été considérées)
<b>Intervention</b>	Prise en charge thérapeutique et suivi
<b>Professionnels ciblés</b>	Médecins, pharmaciens
<b>Paramètres d'intérêt</b>	Recommandations, position sur l'usage du dextrométhorphane Modalités d'usage du dextrométhorphane
<b>Contexte de soins et pays</b>	Ambulatoire, milieu hospitalier, soins intensifs Canada et autres pays dont le système de santé est comparable à celui du Canada (France, Royaume-Uni, Australie, Belgique, États-Unis)
<b>Type de documents</b>	Guide de pratique clinique, position, opinion d'experts, ouvrage de référence, protocoles cliniques, monographies
<b>Langue</b>	Français, anglais
<b>Mois de publication</b>	À partir de mars 2020

### **Extraction des données scientifiques, appréciation de la preuve scientifique et synthèse**

L'extraction des données scientifiques, répondant aux questions d'évaluation, a été faite par un professionnel scientifique. L'appréciation de la qualité méthodologique s'intègre à l'évaluation du niveau de preuve scientifique. En effet, l'analyse et l'appréciation du

niveau de preuve scientifique sur les paramètres cliniques étudiés reposent sur l'examen de l'ensemble des données scientifiques disponibles selon quatre critères : les limites méthodologiques et scientifiques des études, la cohérence/fiabilité, l'impact clinique et la généralisabilité; ces étapes ont été effectuées par un professionnel scientifique. Un niveau de preuve scientifique global a été attribué selon une échelle à quatre niveaux, soit élevé, modéré, faible et insuffisant. Ce dernier reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique en vue de rapporter la confiance dans les résultats. Pour l'état des connaissances scientifiques, une synthèse narrative textuelle a été réalisée [Lucas *et al.*, 2007].

### **Extraction des recommandations cliniques publiées, analyse et synthèse**

Cette étape n'a pas été effectuée, car aucune recommandation n'a été répertoriée.

### **Validation et assurance qualité**

Une validation du document a été effectuée par la coordination scientifique et la direction responsable de sa production. Une validation de la cohérence avec le gabarit de réponse et de la transparence des aspects méthodologiques a été réalisée sous la responsabilité de la Vice-présidence scientifique de l'INESSS par le Bureau – Méthodologie et éthique. Une validation finale de la réponse a été effectuée par la Vice-présidence scientifique de l'INESSS. Le document n'a pas fait l'objet d'une lecture externe.

## 2. SOMMAIRE DES RÉSULTATS

### 2.1. État actuel des connaissances scientifiques

#### Données pré-cliniques (*in vitro* et *in vivo*)

Le dextrométhorphan est un analogue du lévorphanol, un opioïde synthétique. Ce médicament traverse la barrière hémato-encéphalique et active les récepteurs opioïdes sigma du centre de la toux pour ainsi supprimer le réflexe de la toux. Il est utilisé notamment comme antitussif.

Une étude réalisée *in vitro* avait pour but d'identifier parmi des médicaments déjà disponibles sur le marché des traitements potentiels contre la COVID-19 [Gordon et al., 2020]. Ainsi, 69 médicaments ont été sélectionnés notamment sur la base de leur interaction avec des protéines du virus SRAS-CoV-2. Parmi ceux-ci, la chloroquine, la clémostine, l'halopéridol et le dextrométhorphan ciblaient les récepteur sigma-1. Toutefois, seul le dextrométhorphan augmentait l'activité virale. Les auteurs n'expliquent pas cette divergence de réponse aux différents ligands des récepteurs sigma-1. Un autre essai suggère que le mécanisme expliquant cet effet proviral serait une déstabilisation structurale et une augmentation dans la dynamique conformationnelle [Pandey et al., 2020].

Toutefois, dans une étude a utilisé une approche *in silico* pour évaluer les propriétés de l'association dextrométhorphan/prednisolone/dexaméthasone, les résultats suggèrent plutôt que cette association pourraient être une thérapie efficace contre la COVID-19 [Sarkar et al., 2020].

Il est à noter qu'une étude a évalué l'effet du dextrométhorphan *in vitro* et *in vivo* sur le virus de l'influenza [Enkirch et al., 2019]. Les résultats ont montré que chez des cellules de reins canins infectées avec les souches classique H1N1 PR8, H1N1 pandémique et H3N2 saisonnière, la dose efficace médiane ( $CE_{50}$ ) se situerait entre 5 et 50  $\mu$ M. L'évaluation de son efficacité chez les souris suggèrent qu'il diminuerait significativement les titres viraux pulmonaires et augmenterait l'efficacité de l'oseltamivir. Enfin, dans un modèle animal de furet infecté avec la souche H1N1 pandémique, le dextrométhorphan a diminué la sévérité de la présentation clinique de la maladie, mais n'a pas affecté les titres viraux.



### **Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet du dextrométhorphan *in vitro* et *in vivo***

#### Activité virale

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur deux études *in vitro/in silico*, ne permet pas d'apprécier l'effet du dextrométhorphan sur l'activité virale.

**Niveau de preuve scientifique** : insuffisant

### **Données cliniques sur l'utilisation du dextrométhorphan dans le contexte de la COVID-19**

Aucune donnée n'a pu être répertoriée chez l'humain et aucune étude n'est en cours.

### **Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet du dextrométhorphan chez les patients COVID-19**

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet du dextrométhorphan chez des sujets COVID-19.

**Niveau de preuve scientifique** : insuffisant

### **Positions d'autres organisations et modalités d'usage**

Aucune instance gouvernementale n'a émis de commentaires sur ce sujet.

Il est à noter que le *Consumer Healthcare Products Association* (CHPA) mentionne qu'actuellement, il n'y a pas de donnée clinique indiquant que le dextrométhorphan a un effet pro-viral chez les personnes atteintes de la COVID-19. Cette association juge que l'étude *in vitro* de Gordon est expérimentale, préliminaire et non concluante. D'ailleurs, l'association des pharmaciens du Canada recommande d'utiliser le dextrométhorphan afin de soulager la toux en lien avec la COVID-19.

## **2.2. Perspective des cliniciens**

Aucune consultation n'a été effectuée, car il n'y avait pas de données disponibles à discuter.

### 3. DISCUSSION

Au terme des travaux, il ressort qu'aucune donnée scientifique dans la littérature ne permet d'établir une relation claire entre le dextrométhorphan et la COVID-19.

À la suite de l'analyse effectuée, seules des études *in vitro/in silico* ont été répertoriées. Ces dernières présentaient des résultats contradictoires en ce qui a trait à l'impact du dextrométhorphan sur l'activité virale du virus SRAS-CoV-2. Le devis de ces études ainsi que le caractère contradictoire des résultats rendent difficile la prise d'une position claire. Il est notamment nécessaire d'avoir une étude effectuée chez les humains avant de pouvoir tirer toute conclusion en lien avec le dextrométhorphan et la COVID-19.

En demeurant à l'affût de nouvelles données scientifiques, cette réponse permet d'informer les professionnels de la santé et de les soutenir dans leur prise de décision clinique dans le contexte de la pandémie actuelle.

## RÉFÉRENCES

- Consumer Healthcare Products Association. CHPA statement regarding use of dextromethorphan and COVID-19. Press releases and statements 2020.
- Enkirch T, Sauber S, Anderson DE, Gan ES, Kenanov D, Maurer-Stroh S, et al. Identification and in vivo efficacy assessment of approval orally bioavailable human host protein-targeting drugs with broad anti-influenza A activity. *Front Immunol* 2019;10:1097.
- Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, White KM, et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature* 2020;583(7816):459-68.
- Lucas PJ, Baird J, Arai L, Law C, Roberts HM. Worked examples of alternative methods for the synthesis of qualitative and quantitative research in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:4.
- Pandey P, Prasad K, Prakash A, Kumar V. Insights into the biased activity of dextromethorphan and haloperidol towards SARS-CoV-2 NSP6: in silico binding mechanistic analysis. *J Mol Med* 2020: 1–15.
- Sarkar, Sen A. *In silico* screening predicts common cold drug Dextromethorphan along with Prednisolone and Dexamethasone can be effective against novel Coronavirus disease (COVID-19). *J Biomol Struct Dyn* 2020;1-5.

## ANNEXE A

### Stratégie de repérage d'information scientifique

#### Bases de données bibliographiques

<b>PubMed (NLM)</b>	
<b>Date du repérage : février 2021</b>	
<b>Limites : anglais, français</b>	
#1	COVID-19[mh] OR SARS-CoV-2[mh] OR SARS-CoV-2 variants[Supplementary Concept] OR Coronavirus Infections[majr]
#2	((coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR pneumonia[tiab] OR cov[tiab] OR ncov[tiab]) AND wuhan[tiab]) OR ((coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab]) AND 2019[tiab]) OR 2019 ncov[tiab] OR 2019-ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR china coronavirus[tiab] OR china corona virus[tiab] OR covid 19[tiab] OR covid-19[tiab] OR covid19[tiab] OR ncov 2019[tiab] OR new corona virus*[tiab] OR new coronavirus*[tiab] OR novel corona virus*[tiab] OR novel coronavirus*[tiab] OR sars corona virus 2[tiab] OR sars coronavirus 2[tiab] OR sars cov 2[tiab] OR sars-cov-2[tiab] OR sars2[tiab] OR (severe acute respiratory[tiab] AND syndrome[tiab] AND (coronavirus 2[tiab] OR corona virus 2[tiab] OR cov2[tiab])) OR syndrome cov 2[tiab] OR (wuhan*[tiab] AND (coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR virus*[tiab])) OR coronavirus*[ti] OR corona virus*[ti] OR covid[ti]
#3	#1 OR #2
#4	Dextromethorphan[mh] OR delsym[tiab] OR dextromethorphan[tiab] OR "d-methorphan"[tiab] OR hydr[tiab] OR levomethorphan[tiab] OR "l-methorphan"[tiab] OR racemethorphan[tiab]
#5	acodin[tiab] OR "actifed new"[tiab] OR aquitos[tiab] OR aricodiltosse[tiab] OR aritos[tiab] OR arpha[tiab] OR atuxane[tiab] OR aurotos[tiab] OR bechilar[tiab] OR benylin[tiab] OR bexin[tiab] OR bicasan[tiab] OR biocadextro[tiab] OR bisoltussin[tiab] OR "bronchenolo tosse"[tiab] OR bronchetab[tiab] OR calmerphan[tiab] OR cinfatos[tiab] OR codotussyl[tiab] OR couldetos[tiab] OR "d 3 methoxy n methylmorphinan hydrobromide"[tiab] OR delsym[tiab] OR dexalone[tiab] OR dexatussin[tiab] OR dexir[tiab] OR dexofan[tiab] OR "dextro methorphan"[tiab] OR dextroforme[tiab] OR dextussil[tiab] OR diabetuss[tiab] OR diacol[tiab] OR doktopectan[tiab] OR dormethan[tiab] OR ergix[tiab] OR "extend 12"[tiab] OR humexdry[tiab] OR humisec[tiab] OR kaumatuss[tiab] OR meddex[tiab] OR medicon[tiab] OR mediquell[tiab] OR methorate[tiab] OR mucotussin[tiab] OR mugotussol[tiab] OR neotussan[tiab] OR normotus[tiab] OR "nortussine mono"[tiab] OR pertussin[tiab] OR recotuss[tiab] OR resilar[tiab] OR "ro 1 5470-5"[tiab] OR "ro 1 5479"[tiab] OR robitussin[tiab] OR romilar[tiab] OR scot-tussin[tiab] OR "silomat dmp"[tiab] OR "silphen dm"[tiab] OR stopex[tiab] OR toceliv[tiab] OR touxium[tiab] OR tusifan[tiab] OR tussabron[tiab] OR tussastopp[tiab] OR tussican[tiab] OR tussidane[tiab] OR tussidrill[tiab] OR tussilan[tiab] OR tussilar[tiab] OR tussispect[tiab] OR "tusso rhinathiol"[tiab] OR tussopront[tiab] OR vaposyrup[tiab] OR vapotabs[tiab] OR ziorphan[tiab]
#6	#4 OR #5
#7	#3 AND #6

<b>Embase (Ovid)</b>	
<b>Date du repérage : février 2021</b>	
<b>Limites : anglais, français</b>	
1	((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*)) .ti,ab OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti

2	Dextromethorphan/ OR (delsym OR dextromethorphan OR "d-methorphan" OR hydr OR levomethorphan OR "l-methorphan" OR racemethorphan).ti,ab
3	(acodin OR "actifed new" OR aquitos OR aricodiltosse OR aritos OR arpha OR atuxane OR aurotos OR bechilar OR benylin OR bexin OR bicasan OR biocadextro OR bisoltussin OR "bronchenolo tosse" OR bronchetab OR calmerphan OR cinfatos OR codotussyl OR couldetos OR "d 3 methoxy n methylmorphinan hydrobromide" OR delsym OR dexalone OR dexatussin OR dexir OR dexofan OR "dextro methorphan" OR dextroforme OR dextussil OR diabetuss OR diacol OR doktopectan OR dormethan OR ergix OR "extend 12" OR humexdry OR humisec OR kaumatuss OR meddex OR medicon OR mediquell OR methorate OR mucotussin OR mugotussol OR neotussan OR normotus OR "nortussine mono" OR pertussin OR recotuss OR resilar OR "ro 1 5470-5" OR "ro 1 5479" OR robitussin OR romilar OR scot-tussin OR "silomat dmp" OR "silphen dm" OR stopex OR toceliv OR touxium OR tusifan OR tussabron OR tussastopp OR tussican OR tussidane OR tussidrill OR tussilan OR tussilar OR tussipect OR "tusso rhinathiol" OR tussopront OR vaposyrup OR vapotabs OR zirorphan).ti,ab
4	1 AND (2 OR 3)

<b>EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Central Register of Controlled Trials ; Cochrane Database of Systematic Reviews</b>	
<b>Date du repérage : février 2021</b>	
<b>Limites : anglais, français</b>	
1	((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*))).ti,ab OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti
2	(delsym OR dextromethorphan OR "d-methorphan" OR hydr OR levomethorphan OR "l-methorphan" OR racemethorphan).ti,ab
3	(acodin OR "actifed new" OR aquitos OR aricodiltosse OR aritos OR arpha OR atuxane OR aurotos OR bechilar OR benylin OR bexin OR bicasan OR biocadextro OR bisoltussin OR "bronchenolo tosse" OR bronchetab OR calmerphan OR cinfatos OR codotussyl OR couldetos OR "d 3 methoxy n methylmorphinan hydrobromide" OR delsym OR dexalone OR dexatussin OR dexir OR dexofan OR "dextro methorphan" OR dextroforme OR dextussil OR diabetuss OR diacol OR doktopectan OR dormethan OR ergix OR "extend 12" OR humexdry OR humisec OR kaumatuss OR meddex OR medicon OR mediquell OR methorate OR mucotussin OR mugotussol OR neotussan OR normotus OR "nortussine mono" OR pertussin OR recotuss OR resilar OR "ro 1 5470-5" OR "ro 1 5479" OR robitussin OR romilar OR scot-tussin OR "silomat dmp" OR "silphen dm" OR stopex OR toceliv OR touxium OR tusifan OR tussabron OR tussastopp OR tussican OR tussidane OR tussidrill OR tussilan OR tussilar OR tussipect OR "tusso rhinathiol" OR tussopront OR vaposyrup OR vapotabs OR zirorphan).ti,ab
4	1 AND (2 OR 3)



### Siège social

2535, boulevard Laurier, 5<sup>e</sup> étage  
Québec (Québec) G1V 4M3  
418 643-1339

### Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12<sup>e</sup> étage, bureau 1200  
Montréal (Québec) H3A 2S9  
514 873-2563  
[inesss.qc.ca](http://inesss.qc.ca)

*Institut national  
d'excellence en santé  
et en services sociaux*

**Québec** 

