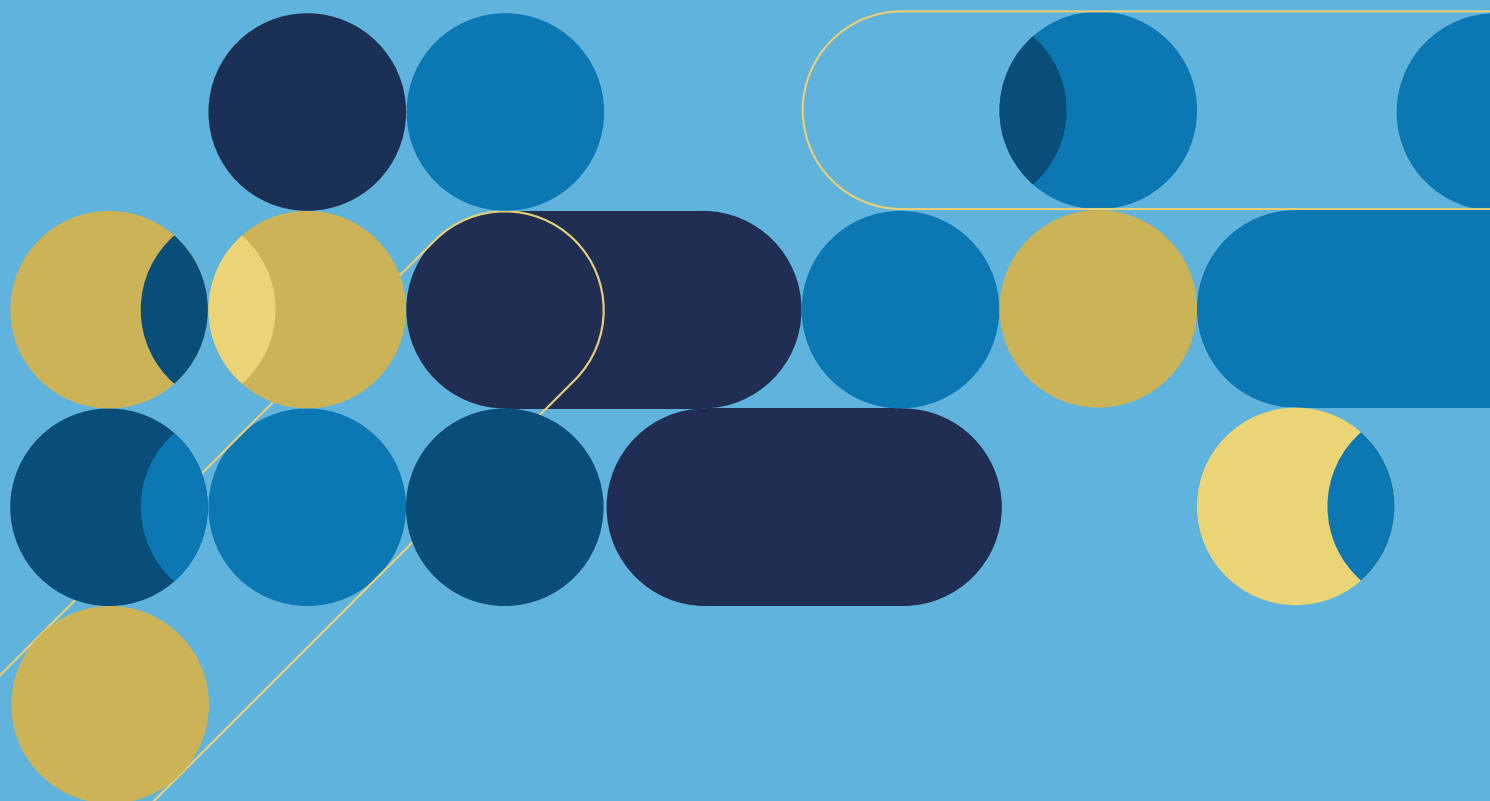




**L'Équipe de soutien
clinique et organisationnel**
en dépendance et itinérance

Guide d'utilisation de la morphine à libération lente unique quotidienne (Kadian^{MC}) dans le cadre d'un traitement par agonistes opioïdes (TAO)

JANVIER 2022



IUD INSTITUT
UNIVERSITAIRE SUR LES
DÉPENDANCES

Québec 

Guide d'utilisation de la morphine à libération lente unique quotidienne (Kadian^{MC}) dans le cadre d'un traitement par agonistes opioïdes (TAO) est une production de l'Équipe de soutien clinique et organisationnel en dépendance et itinérance, Institut universitaire sur les dépendances (IUD) du CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal.

950, rue de Louvain Est
Montréal (Québec) H2M 2E8
514 385-1232
ciuss-centresudmtl.gouv.qc.ca

CRÉDITS AUTEURS ET COLLABORATEURS

SOUS LA DIRECTION DE

D^{re} Marie-Ève Goyer, M.D., M. Sc., Directrice scientifique, Équipe de soutien clinique et organisationnel en dépendance et itinérance, IUD

CO-CHERCHEUR DU PROJET:

D^{re} Julie Bruneau, M.D., M. Sc, Médecin au CHUM et chercheure régulière au CRCHUM; Professeure titulaire, Département de médecine familiale et médecine d'urgence, Université de Montréal

COORDINATION

Karine Hudon, Coordinatrice, Équipe de soutien clinique et organisationnel en dépendance et itinérance, IUD

RÉDACTION DU GUIDE

D^{re} Julie Horman, Médecin résident 5 en psychiatrie, Université Laval

Marie-Claude Plessis-Bélair, Professionnelle de recherche, Équipe de soutien clinique et organisationnel en dépendance et itinérance, IUD

Elise Schurter, Professionnelle de recherche, Équipe de soutien clinique et organisationnel en dépendance et itinérance, IUD

COLLABORATEURS EXPERTS RÉVISEURS DU GUIDE :

D^r David Barbeau, M.D., CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de Montréal, Département de médecine familiale et de médecine d'urgence, Université de Montréal

D^{re} Julie Bruneau, M.D., M. Sc, Médecin au CHUM et chercheure régulière au CRCHUM; Professeure titulaire, Département de médecine familiale et médecine d'urgence, Université de Montréal

Félice Saulnier, Pharmacienne-proprétaire, BPharm, Fellow OPQ traitement des TUO.

D^{re} Anne-Sophie Thommeret-Carrière, M.D., CCMF (MT), CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de Montréal, Département de médecine de famille et de médecine d'urgence, Université de Montréal

Isabel Turcotte, B. Pharm., M. Sc., Pharmacienne clinicienne, Unité de médecine familiale et toxicomanie, Hôpital Notre-Dame, CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

COMITÉ D'EXPERTS QUÉBÉCOIS, RECOMMANDATION GRADE SUR L'UTILISATION DE LA MORPHINE À LIBÉRATION LENTE UNIQUOTIDIENNE EN TRAITEMENT PAR AGONISTES OPIOÏDES

Philippe Arbour, PharmD, M. Sc., Pharmacien, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Chargé de cours, Université de Sherbrooke

D^r David Barbeau, M.D., CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de Montréal, Département de médecine familiale et de médecine d'urgence, Université de Montréal

D^r Samuel Blain, Médecin de famille, Chef de service - Volet Dépendance et inclusion sociale CIUSSS MCQ, Professeur adjoint de clinique, Département de médecine de famille et de médecine d'urgence, Université de Montréal

Caroline Fauteux, IPS-PL, CIUSSS de l'Estrie, CHUS

Chantal Montmorency, Coordinatrice générale, Association Québécoise pour la promotion de la santé des personnes utilisatrices de drogues (AQPSUD)

D^{re} Iskra Pirija, M.D., CCMF, Service de médecine des toxicomanies du CHUM, CIUSSS de l'Est-de-l'Île de-Montréal

D^{re} Annie-Claude Privé, M.D., CIUSSS du Saguenay-Lac-Saint-Jean

Félice Saulnier, Pharmacienne-propriétaire, BPharm, Fellow OPQ traitement des TUO

Kenneth Wong, Directeur général, Méta d'Âme

COMITÉ D'EXPERTS QUÉBÉCOIS, SECTION GROSSESSE ET ALLAITEMENT SUR L'UTILISATION DE LA MORPHINE À LIBÉRATION LENTE UNIQUOTIDIENNE EN TRAITEMENT PAR AGONISTES OPIOÏDES

D^{re} Maya Nader, M.D., CCMF (MT), GMF universitaire des Faubourgs – Site Visitation, STMU – Service des toxicomanies et médecine urbaine de l'Hôpital Notre-Dame, Rond-Point – Centre d'expertise périnatal et familial de toxicomanie, CIUSSS Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

D^{re} Yasmine Ratnani, M.D., FRCPC, Cheffe du département de pédiatrie, CIUSSS Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal, Professeure adjointe de clinique, Département de pédiatrie, Faculté de médecine, Université de Montréal

D^{re} Brigitte Martin, B.Pharm., M.Sc., Pharmacienne, centre IMAGe (Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse), CHU Sainte-Justine, Clinicienne associée, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

D^r Wissal Ben Jmaa, M.D., Professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal, Pédiatre, Néonatalogiste, Cheffe de Service de Néonatalogie du CHUM, Montréal

D^r Louis-Xavier D'Aoust, M.D., CCMF, Médecin de famille – CIUSSS Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal, Professeur adjoint de clinique – Faculté de médecine de l'Université de Montréal

RÉVISION LINGUISTIQUE

Marie-Josée Dion, Agente d'information, Équipe de soutien clinique et organisationnel en dépendance et itinérance, IUD

GRAPHISME

Annie St-Amant

FINANCEMENT

Les travaux ont été financés par l'Institut universitaire sur les dépendances (IUD), dans le cadre du Programme sur l'usage et les dépendances aux substances (PUDS) de Santé Canada, dont les fonds sont gérés par le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec.

MISE EN GARDE

Le contenu de ce guide est fondé sur des données scientifiques et des guides cliniques. Le contenu est le résultat de travaux de réflexion réalisés avec un comité d'experts québécois praticiens et de groupes représentant les personnes utilisatrices d'opioïdes. Ce comité a produit une recommandation sur l'utilisation de la morphine à libération lente unique quotidienne (MLLU) en traitement par agonistes opioïdes (TAO) selon la méthode GRADE. De plus, des vérifications auprès d'experts compétents ont été effectuées afin de s'assurer que le contenu du document soit le plus juste possible.

Toutefois, il est à noter que le guide n'est pas prescriptif et que les auteurs **ne peuvent être tenus responsables** de la pratique clinique des professionnels. Il est attendu que les cliniciens ont la responsabilité d'être qualifiés et formés adéquatement. Ils doivent offrir des soins et des services selon leur jugement clinique et dans le respect des normes professionnelles et du code de déontologie auxquels ils sont assujettis.

NOTES

Dans le présent document, l'emploi du masculin générique désigne aussi bien les femmes que les hommes et est utilisé dans le seul but d'alléger le texte. Par contre, le terme infirmière est utilisé par souci de cohérence avec les normes de l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec.

POUR NOUS JOINDRE

L'Équipe de soutien clinique et organisationnel en dépendance et itinérance

Ligne téléphonique dédiée : 514 863-7234

Courriel : soutien.dependance.itinerance.ccsmtl@ssss.gouv.qc.ca

Site web : dependanceitinerance.ca

ISSN 2816-2935

Dépôt légal : Bibliothèque et Archives Canada

© Institut universitaire sur les dépendances, 2022

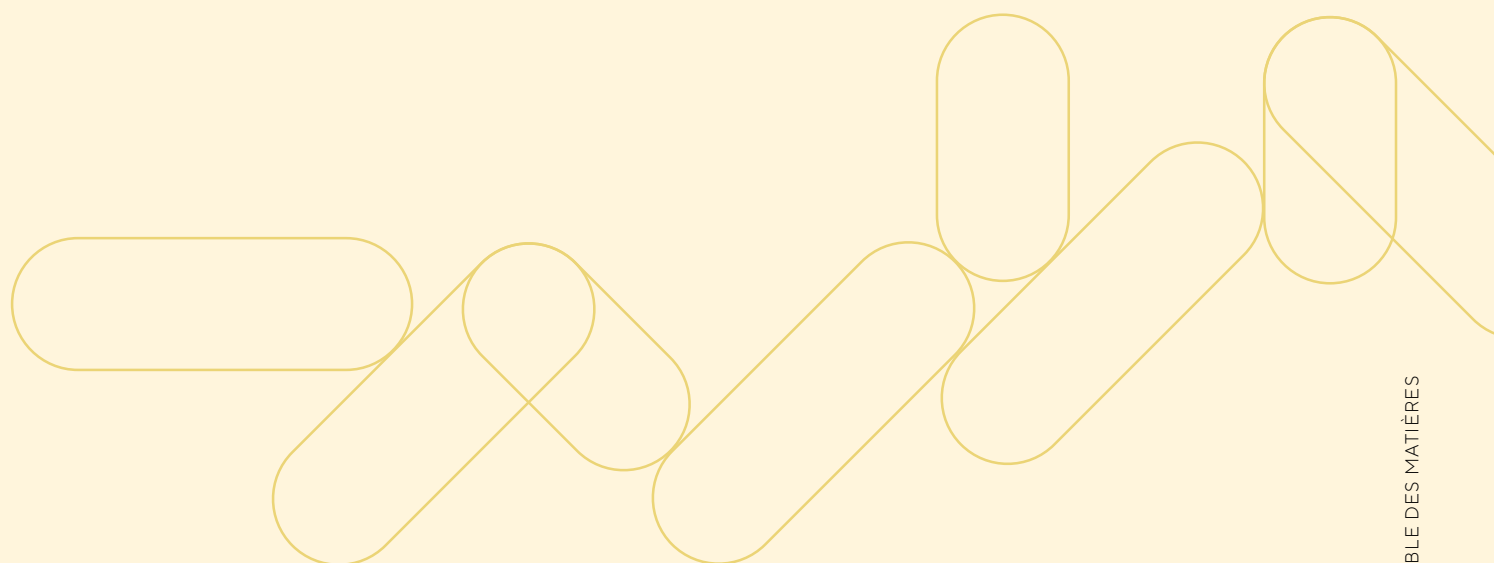
La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document

Guide d'utilisation de la morphine à libération lente unique quotidienne (Kadian) dans le cadre d'un traitement par agonistes opioïdes (TAO). Guide rédigé par Goyer, M-E. et al. Montréal, QC : IUD; année 2022, 28 p.

TABLE DES MATIÈRES

Guide d'utilisation de la morphine à libération lente univoquotidienne (Kadian^{MC}) dans le cadre d'un traitement par agonistes opioïdes (TAO)	6
1. Principes généraux	6
2. Admissibilité	6
3. Contre-indications	7
4. Principes de traitement	7
5. Précautions	10
Références	12
Annexes	13
Annexe 1: Contre-indications	14
Annexe 2: Aide à la réflexion pour l'octroi de doses non supervisées	15
Annexe 3: Modèle d'ordonnance	16
Annexe 4: Ajustement des doses en cas d'insuffisance rénale ou hépatique	17
Annexe 5: Interactions médicamenteuses communes avec la MLLU.....	18
Annexe 6: Faire un choix éclairé de sa molécule en TAO : morphine à libération lente univoquotidienne (Kadian ^{MC})	20
Annexe 7: Résumé du rapport intitulé <i>Innocuité de la morphine à libération prolongée durant la grossesse et l'allaitement en traitement par agonistes opioïdes (TAO) dans le cadre du traitement des troubles liés à l'utilisation des opioïdes</i> , par le Centre IMAGE (Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse), 2021	23



Guide d'utilisation de la morphine à libération lente unquotidienne (Kadian^{MC}) dans le cadre d'un traitement par agonistes opioïdes (TAO)

Recommandation québécoise élaborée selon la méthode GRADE

Pour les personnes chez qui les traitements par agonistes opioïdes avec la méthadone ou la buprénorphine-naloxone sont inefficaces, contre-indiqués ou inacceptables, la morphine à libération lente unquotidienne devrait être envisagée.

Le traitement avec la morphine à libération lente unquotidienne devrait être initié par des prescripteurs expérimentés ou suite à une consultation avec un expert.

Considérant le manque de données disponibles en ce qui a trait au mésusage, aux surdoses et à la diversion et considérant le risque de perte rapide de tolérance en cas de doses manquées, le comité d'experts recommande que :

- La prescription de doses non supervisées soit permise en fonction du jugement clinique du prescripteur et de l'équipe de soins partenaire^A.
- La prescription de doses non supervisées soit balisée par un outil d'aide à la réflexion ([annexe 2](#)).

1. PRINCIPES GÉNÉRAUX

- La morphine à libération lente unquotidienne (MLLU) est un agoniste pur sélectif du récepteur opioïde de type mu (μ)¹.
- Le Kadian^{MC}, seule formulation de MLLU disponible au Québec à ce jour, est couvert par le régime public d'assurance médicaments du Québec, bien que son utilisation comme TAO soit présentement hors indication.
- La MLLU est approuvée et couverte comme TAO par Santé Canada dans le cadre du Programme des services de santé non assurés (SSNA) pour les Premières Nations et les Inuits¹.
- Elle est administrée oralement une fois par jour et se libère sur 24 heures².
- Son taux plasmatique maximal est atteint entre 8,5 et 10 heures. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 11 à 13 heures³.
- La MLLU montre moins d'impact négatif sur le QTc que la méthadone⁴.
- La MLLU entraînerait moins d'envies impérieuses de consommer (*cravings*) de l'héroïne comparativement à la méthadone⁵.
- La rétention en traitement avec la MLLU serait similaire à la méthadone^{5,6}.

2. ADMISSIBILITÉ

Admissibilité au traitement

- Avoir 18 ans ou plus (sauf exception)
- Avoir un diagnostic de trouble lié à l'utilisation d'opioïdes tel que décrit par le DSM-5

💡 Exceptionnellement, sous réserve du respect des [règles du consentement aux soins pour les mineurs](#), une personne de moins de 18 ans pourrait être admissible à un TAO avec la MLLU selon le jugement clinique du prescripteur expérimenté.

A L'équipe de soins partenaire : cette appellation désigne l'équipe interdisciplinaire qui soutient de près la personne en traitement de son trouble lié à l'utilisation d'opioïdes, c'est-à-dire un médecin, une infirmière, un intervenant psychosocial, un pair aidant et un pharmacien communautaire. Les membres de l'équipe font partie du même service ou sont des collaborateurs grâce à des partenariats formels.

3. CONTRE-INDICATION

Contre-indications principales

- Hypersensibilité au sulfate de morphine ou à l'un des ingrédients non-médicinaux
- Dépression respiratoire aiguë, asthme avec bronchospasme sévère, maladie pulmonaire obstructive chronique sévère
- Obstruction gastro-intestinale (incluant l'iléus paralytique)
- Prise concomitante ou prise dans les 14 derniers jours d'un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO)
- Intoxication aiguë significative à un déprimeur du système nerveux central (opioïde, alcool, benzodiazépine, etc.)

💡 Pour une liste complète des contre-indications, consulter l'[annexe 1](#) et la [monographie du Kadian^{MC}](#).

4. PRINCIPES DE TRAITEMENT

Évaluation avant le traitement

- Puisque l'utilisation de la MLLU dans le cadre d'un TAO est une pratique hors indication, le prescripteur est invité à bien documenter le dossier clinique de la personne avant l'amorce du traitement, en y incluant notamment les éléments suivants :
 - ⇒ La raison du choix de ce traitement pour la personne concernée;
 - ⇒ Les risques et les bienfaits de ce traitement par rapport aux risques et aux bienfaits des traitements conventionnels ou à l'absence de traitement;
 - ⇒ L'obtention du consentement libre et éclairé de la personne⁷ (consulter l'[annexe 6](#)).

💡 Pour en savoir plus sur l'évaluation initiale de la personne en vue de la prescription d'un traitement par agonistes opioïdes, vous référer [aux lignes directrices du CMQ, OIIQ et OPQ](#).

Administration

- Les capsules doivent être prises une fois par jour aux 24 heures. Les capsules peuvent être avalées en entier avec un verre d'eau².
- Afin de minimiser les risques de diversion, les capsules doivent idéalement être ouvertes. Les granules qu'elles contiennent seront alors saupoudrées dans de la compote, du yogourt ou du pudding et seront consommées dans un délai de 30 minutes^{2,8}.
 - ⇒ Dans la pratique, les granules peuvent également être mélangées avec de l'eau et consommées immédiatement.
- Le contenu des capsules ne doit jamais être mâché, écrasé ou dissout, puisque cela peut modifier la pharmacocinétique (taux de libération et d'absorption de la morphine, demi-vie, etc.) de la MLLU.

💡 Pour les pharmaciens :

La compote de pomme en format collation (coupe) est facile à utiliser, à conserver, elle est facilement disponible et peu coûteuse. Les doses de MLLU peuvent être préparées à l'avance dans un pilulier avec les dates incluses sur l'ordonnance. Cela permet de sauver du temps et de s'assurer que les dates sont respectées. Si le patient a droit à des doses non supervisées, lui remettre les cases du pilulier dans un vial sécuritaire.

Doses non supervisées

- En début de traitement, la supervision de la prise de la MLLU est fortement recommandée.
- La supervision de la prise est également recommandée si la personne présente une instabilité clinique et psychosociale, ou si un risque de mésusage ou de détournement est suspecté.
- Le jugement clinique du prescripteur et de l'équipe de soins partenaire est primordial en ce qui concerne la prescription de doses non supervisées. Ces derniers évalueront les risques et les bienfaits associés⁸.
- La justification de l'octroi de doses non supervisées doit être clairement documentée au dossier et communiquée au pharmacien communautaire avec l'ordonnance.

💡 Pour en savoir plus sur l'octroi des doses non supervisées, consulter l'[annexe 2](#).

Ordonnance

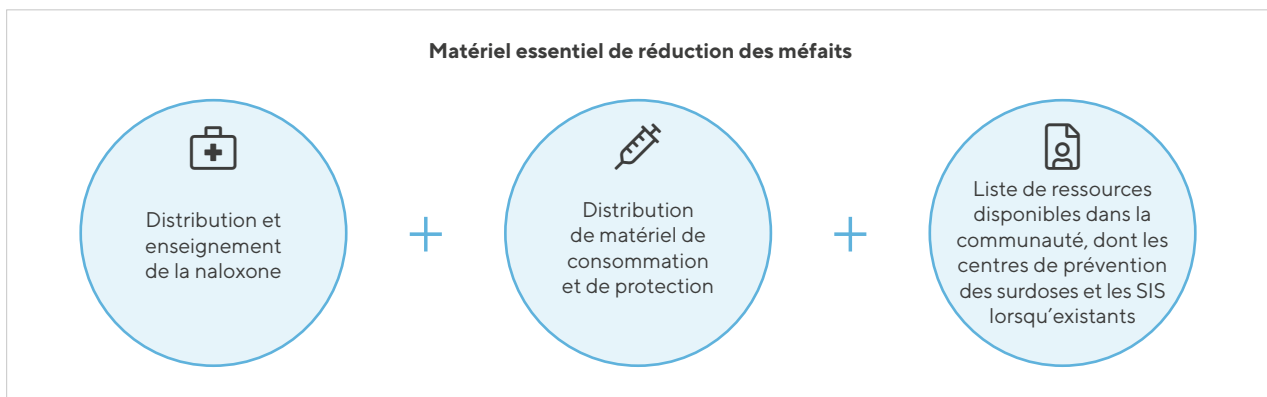
- Le Kadian^{MC} se présente en capsules de sulfate de morphine à libération prolongée de 10 mg, 20 mg, 50 mg et 100 mg.
- Lorsque la MLLU est prescrite dans le cadre d'un TAO, il est important d'indiquer sur l'ordonnance : « [Traitement de substitution de la dépendance aux opioïdes](#) ».
- Pour un modèle d'ordonnance de la MLLU, consulter l'[annexe 3](#).

Pour les pharmaciens :

Afin d'obtenir les honoraires associés au code de service J de la règle 29, le pharmacien doit communiquer avec le centre de support aux pharmaciens de la RAMQ à chaque nouvelle ordonnance pour le patient visé et envoyer à la RAMQ une copie de l'ordonnance par télécopieur.

Induction, dosage et stabilisation du traitement

- Lorsque la personne n'est pas sous traitement par agonistes opioïdes, il est possible de débiter la MLLU la journée même pour autant qu'elle ne présente pas de signes d'intoxication aiguë⁹.
- Afin de réduire le risque de surdoses associées à l'introduction d'un nouvel opioïde, la règle générale qui prévaut est de commencer par des doses de MLLU plus faibles que les quantités rapportées par la personne, puis de les augmenter au besoin. La dose maximale de départ n'excède habituellement pas 200 mg (cf [tableau 1](#)).
- Lorsque la personne est déjà sous traitement par agonistes opioïdes (méthadone ou buprénorphine-naloxone), le traitement avec la MLLU peut être débuté dès le lendemain de la dernière dose du traitement précédent^{7,10}.
- Un approvisionnement plus sécuritaire est possible en complément de la prescription de MLLU, autant durant la période d'induction que de stabilisation. Pour en savoir plus sur l'approvisionnement plus sécuritaire, consulter : [La pharmacothérapie de remplacement des substances psychoactives dans le contexte de pandémie de COVID-19 au Québec: Guide clinique à l'intention des prescripteurs](#).
- La remise de la trousse de naloxone et l'enseignement de son utilisation ainsi que la distribution de matériel essentiel de réduction des méfaits devraient être proposés à la première évaluation et à chacune des rencontres qui suivent.



- Il n'existe pas de protocole de dosage préétabli pour l'utilisation de la MLLU dans le cadre d'un TAO. Et en raison de la tolérance variable des personnes aux opioïdes et de l'incertitude quant à la composition des substances vendues sur le marché illicite, les dosages administrés dans la pratique clinique peuvent différer des dosages indiqués dans la littérature.
- La dose dite de stabilisation est celle qui permet la disparition des symptômes de sevrage pendant 24 heures et qui supprime les envies impérieuses de consommer (*cravings*).

Tableau 1 : Indications issues de la littérature selon le type d'opioïdes utilisé ou le type de TAO

Induction et titration	Ratio de stabilisation	Dose de stabilisation	
↓ Transfert à partir de la méthadone (MTD)			
<p>Débuter avec un ratio de MTD:MLLU de 1:4 et augmenter graduellement selon la sévérité des symptômes de sevrage et les envies impérieuses de consommer (<i>cravings</i>)^{7,11}.</p> <p>Exemple: 60 mg de MTD = 240 mg de MLLU</p>	<p>La dose de stabilisation équivaut habituellement au ratio MTD:MLLU de 1:6 à 1:8¹¹⁻¹⁵. Une étude récente a montré un ratio supérieur, soit de 1:11,8¹⁰.</p> <p>Exemple : 60 mg de MTD = 480 mg de MLLU</p>	<p>La dose de stabilisation varie habituellement entre 60 et 1200 mg/jour^{1,9,12-17}. Des variations vers le haut ou le bas sont possibles selon le tableau clinique.</p>	
↓ Transfert à partir de la buprénorphine-naloxone (BUP)			
<p>Le ratio initial la première journée de BUP:MLLU est de 1:42,3 selon une étude récente¹⁰.</p> <p>Exemple: 6 mg de BUP = 254 mg de MLLU</p>	<p>Le ratio moyen de BUP:MLLU après 14 jours de stabilisation est de 1:58 selon une étude récente¹⁰.</p> <p>Exemple : 6 mg de BUP = 348 mg de MLLU</p>		
💡 À noter : Cette proposition provient d'une seule étude, la pratique peut varier.			
↓ Induction pour les personnes sans TAO et consommant des opioïdes illicites			
<p>La dose initiale pour la première journée est de 30 à 60 mg⁷. La dose est ajustée de 50 à 100 mg aux 48 heures selon la sévérité des symptômes de sevrage et les envies impérieuses de consommer (<i>cravings</i>)^{16,17}.</p> <p>La dose initiale peut être de 200 mg selon l'avis d'experts¹⁷. Les protocoles suisses sur le Sevre-Long^{MC} (MLLU disponible en Suisse dans le cadre d'un TAO) proposent une dose initiale pouvant aller jusqu'à 200 mg, avec possibilité d'augmenter de 120 mg supplémentaires si les symptômes de sevrage persistent 6 heures après la première prise, puis augmentations journalières de 120 mg¹⁸.</p>	<p>Étant donné la variabilité de la composition des substances vendues sur le marché illicite, les prescripteurs doivent être prudents quant à la conversion des quantités rapportées par la personne. Aucun ratio ne peut donc être présenté.</p>		

Doses manquées

- Étant donné la courte demi-vie de la MLLU, il y a une perte de tolérance plus rapide qu'avec la méthadone ou la buprénorphine-naloxone en cas de dose manquée.
- Dès que deux doses consécutives sont manquées, le pharmacien doit se référer au prescripteur pour un réajustement.
 - ⇒ Exemple d'ajustement des doses après plusieurs doses consécutives manquées (selon [les lignes directrices du British Columbia Center on Substance Use](#))⁷ :

Nombre de doses consécutives manquées	Calendrier d'ajustement des doses	
	Exemple de dose prescrite : 200mg	Exemple de dose prescrite : 800mg
1	200mg	800mg
2	120mg (réduction de 40 %)	480mg (réduction de 40 %)
3	80mg (réduction de 60 %)	320mg (réduction de 60 %)
4	40mg ou dose initiale (ex : 60mg) choisir la plus élevée (réduction de 80 %)	160mg (réduction de 80 %)
5	Dose initiale (ex : 60mg)	Dose initiale (ex : 60mg)

💡 À noter : Les critères à prendre en compte pour déterminer l'ajustement posologique après une dose manquée sont : la dose quotidienne usuelle, le nombre de doses manquées, la possibilité de détournement et l'utilisation d'autres opioïdes durant les jours où les doses ont été manquées⁷.

5. PRÉCAUTIONS

Effets indésirables

- Les effets indésirables majeurs (relativement rares) de la MLLU sont les mêmes que ceux associés aux opioïdes, soit : la dépression respiratoire jusqu'à l'arrêt respiratoire, la bradycardie sévère pouvant aller jusqu'à l'arrêt cardiaque, l'altération de l'état de conscience jusqu'à la léthargie ainsi que le status epilepticus².
- Les effets indésirables les plus communs sont la constipation, les nausées, les vomissements, la dyspepsie, les douleurs abdominales, la rétention urinaire, la somnolence, les céphalées, les étourdissements, l'hypotension, la diaphorèse, la xérostomie, les douleurs dentaires, la dysphorie et l'insomnie^{2-4,7,12,19}.
- L'usage de la MLLU, tout comme l'usage des autres opioïdes, peut mener à une hyperalgésie aux opioïdes. Si un tel phénomène survient, il est suggéré de diminuer progressivement la MLLU et de favoriser un autre opioïde¹⁶.
- L'usage chronique de la MLLU, tout comme l'usage chronique des autres opioïdes, peut aussi être associé à des désordres endocriniens tels que l'insuffisance surrénalienne et l'hypogonadisme².

Métabolisme et élimination

- La principale voie de métabolisation de la MLLU est la glucuroconjugaison hépatique.
- La principale voie d'élimination est rénale.
- Consulter l'[annexe 4](#) pour les ajustements de dosage requis en insuffisance rénale ou hépatique.
- Une attention particulière sera portée à la population gériatrique.

Interactions médicamenteuses

- Avant l'introduction de la MLLU, il est important de considérer certaines interactions médicamenteuses (consulter l'[annexe 5](#) et la [monographie du Kadian^{MC}](#) pour plus d'informations) :
 - ⇨ Dépresseurs du système nerveux central
 - ⇨ Agents sérotoninergiques
 - ⇨ Naltrexone
 - ⇨ Inhibiteurs de la monoamine-oxydase
 - ⇨ Diurétiques
 - ⇨ Antihypertenseurs
 - ⇨ Efavirenz
 - ⇨ Ritonavir
 - ⇨ Agents inhibiteurs de la glycoprotéines-P
 - ⇨ Rifampicine

Risques liés à l'injection

- L'injection de la MLLU peut mener à une augmentation rapide du taux sérique de morphine, ce qui est associé à un risque accru d'intoxication léthale.
- La MLLU étant moins soluble que l'héroïne et d'autres opioïdes d'ordonnance à action rapide, son injection comporte plus de risques d'infection, d'embolie et de lésions veineuses^{9,20}.

Grossesse et allaitement

Grossesse

- Considérant l'importance d'assurer la stabilité clinique de la personne enceinte en raison du risque d'épisodes de sevrage associé à un changement de TAO²², **la poursuite du traitement avec la morphine à libération lente univoque quotidienne (MLLU) est recommandée lorsque la personne est déjà dans une situation stable en prenant cette molécule avant la grossesse.**
- Considérant le manque de données sur l'utilisation de la MLLU en TAO au cours de la grossesse, comparativement aux traitements de méthadone et de buprénorphine-naloxone dont les implications sont bien documentées, **l'induction du traitement avec la MLLU durant la grossesse devrait être envisagée lorsque les traitements avec la méthadone ou la buprénorphine-naloxone²² sont inefficaces, contre-indiqués ou inacceptables.**
- Autant dans un contexte d'induction que de maintien, le TAO avec la MLLU durant la grossesse devrait être initié ou maintenu par des prescripteurs expérimentés et après obtention du consentement éclairé de la personne enceinte. De plus, la prise de décision devrait inclure une consultation avec un expert en périnatalité et TAO afin de mettre en lumière les différents éléments à prendre en compte pour faire un choix sécuritaire et adapté à la réalité de la personne enceinte sous TAO (voir [annexe 7](#)).
- Le suivi obstétrical et néonatal devrait être le même que pour les personnes traitées avec de la méthadone ou de la buprénorphine-naloxone. En l'absence de données permettant d'anticiper l'incidence des changements physiologiques sur la pharmacocinétique de la MLLU durant la grossesse, les doses de MLLU devraient être ajustées en fonction des besoins et de l'évaluation clinique.

Allaitement

- L'allaitement chez une personne en TAO avec de la MLLU est préconisé, tout comme chez une personne en TAO avec de la méthadone ou de la buprénorphine-naloxone, en l'absence d'autres contre-indications. Toutefois, en l'absence de données permettant de bien caractériser les effets de l'exposition à la MLLU sur le lait maternel et donc l'innocuité pour les nourrissons, **l'individualisation est essentielle lors de la prise de décision d'entreprendre ou non un allaitement.** De façon générale, l'allaitement chez une personne en TAO avec de la MLLU doit être jugé à risque, sans pour autant être considéré comme une contre-indication absolue. Le risque inhérent à l'utilisation de la MLLU au cours de l'allaitement semble principalement lié au dosage potentiellement élevé de cette molécule lorsqu'elle est prise en TAO et à la durée prolongée du traitement.
 - ⇨ La décision d'allaiter devrait être prise à la suite d'une consultation avec des professionnels expérimentés en suivi post-partum et en suivi pédiatrique dans un contexte de TAO durant la grossesse. Cette décision devrait également tenir compte de la dose de MLLU prescrite, des modifications récentes au dosage (à la hausse

comme à la baisse), de la prise concomitante de dépresseurs du système nerveux (alcool, benzodiazépines, autres opioïdes, certains médicaments psychiatriques, etc.) ou d'autres substances illicites, de la stabilité biopsychosociale globale de la personne ainsi que de toute autre contre-indication à l'allaitement (p. ex., VIH).

- ⇒ Les risques associés au passage de la MLLU dans le lait maternel devraient ensuite être placés dans la balance avec les bienfaits de l'allaitement (nutrition optimale, consolidation du système immunitaire, développement du lien d'attachement, diminution des symptômes de sevrage néonatal les premiers jours, etc.) et les risques cités précédemment.
- Considérant les risques potentiels durant l'allaitement chez une personne en TAO avec de la MLLU ([annexe 7](#)), le suivi pédiatrique et le sevrage de l'allaitement demeurent essentiels, et ce, pour toutes les molécules utilisées en TAO.
 - ⇒ L'évaluation doit tenir compte du fait que le nourrisson a été exposé à de la MLLU ou à des opioïdes de façon prolongée durant la grossesse, et n'est donc pas naïf aux opioïdes.
 - ⇒ À l'inverse, l'introduction de la MLLU ou d'un autre TAO en post-partum au cours de l'allaitement est plus risquée pour le nourrisson.

Ressources disponibles

- [Société canadienne de pédiatrie](#)
- [Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada](#)

Ressources québécoises pour soutien

- Centre IMAGE (Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse), CHU Sainte-Justine
Centre d'information téléphonique réservé aux professionnels de la santé.
Téléphone : 514 345-2333 (lundi au vendredi)
www.chusj.org/image
- Rond-Point
Hopital Notre Dame, Pavillon Mailloux
Montréal (Québec)
Téléphone : 438 386-4050
Télécopieur : 438 386-6537
- CHUM, Service de néonatalogie, Département d'obstétrique-gynécologie
1051, rue Sanguinet, Montréal (Québec) H2X 0C1
Téléphone : 514 890-8000, poste 13040
Télécopieur : 514 412-7604



**L'Équipe de soutien
clinique et organisationnel**
en dépendance et itinérance

Pour nous joindre

Ligne téléphonique dédiée et textos, disponible de 9 h à 17 h du lundi au vendredi : 514 863-7234

Courriel : soutien.dependance.itinerance.ccsmtl@ssss.gouv.qc.ca

Site web : dependanceitinerance.ca

RÉFÉRENCES

1. Initiative Canadienne de Recherche en Abus de Substance (ICRAS-CRISM). Lignes Directrices Nationales de L'Initiative Canadienne de Recherche sur L'Abus de Substances sur la Prise en Charge Clinique du trouble lié à l'usage d'opioïdes [Internet]. Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances (ICRAS-CRISM); 2018 [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: https://crism.ca/wp-content/uploads/2018/03/CRISM_NationalGuideline_OUD-FRENCH.pdf
2. BGP Pharma ULC. Monographie de produit incluant les renseignements pour le patient sur le médicament Kadian [Internet]. 2018 [cité 16 juin 2020]. Disponible sur: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00044470.PDF
3. Morphine: Drug Information [Internet]. [cité 26 janv 2021]. (UpToDate). Disponible sur: <https://www.uptodate.com/contents/morphine-drug-information#F8776772>
4. Hämig R, Köhler W, Bonorden-Kleij K, Weber B, Lebentrau K, Berthel T, et al. Safety and tolerability of slow-release oral morphine versus methadone in the treatment of opioid dependence. *J Subst Abuse Treat.* oct 2014;47(4):275-81.
5. Klimas J, Gorfinkel L, Giacomuzzi SM, Ruckes C, Socias ME, Fairbairn N, et al. Slow release oral morphine versus methadone for the treatment of opioid use disorder. *BMJ Open.* 2019;9(4):e025799.
6. Mosdol A, Ding KY, Hov L. NIPH Systematic Reviews. In: Alternative Opioid Agonists in the Treatment of Opioid Dependence: A Systematic Review. Oslo, Norway: Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH) Copyright (c) 2017 by The Norwegian Institute of Public Health (NIPH); 2017.
7. British Columbia Center on Substance Use. A Guideline for the Clinical Management of Opioid Use Disorder [Internet]. Juin 2017 [cité 16 juin 2020]. Disponible sur: https://www.bccsu.ca/wp-content/uploads/2017/06/BC-OUD-Guidelines_June2017.pdf
8. Collège des médecins du Québec, Ordre des infirmières et infirmiers du Québec, Ordre des pharmaciens du Québec. Le traitement du trouble lié à l'utilisation d'opioïdes (TUO). Lignes directrices [Internet]. Montréal (Québec); mars 2020. Disponible sur: <http://www.cmq.org/publications-pdf/p-1-2020-03-20-fr-le-traitement-du-trouble-lie-a-l-utilisation-d-opioïdes-tuo.pdf>
9. Barbeau D, Arbour P. Pour le trouble lié à l'usage des opioïdes. Morphine par voie orale à libération prolongée. *Le Médecin du Québec.* sept 2020;55(9):57-9.
10. Baschiroto C, Lehmann K, Kuhn S, Reimer J, Verthein U. Switching opioid-dependent patients in substitution treatment from racemic methadone, levomethadone and buprenorphine to slow-release oral morphine: Analysis of the switching process in routine care. *J Pharmacol Sci.* Sep 2020.
11. Clark N, Khoo K, Lintzeris N, Ritter A, Whelan G. A randomised trial of once-daily slow-release oral morphine versus methadone for heroin dependence. *Drug and Alcohol Dependence.* 2002;6(1).
12. Eder H, Jagsch R, Kraigher D, Primorac A, Ebner N, Fischer G. Comparative study of the effectiveness of slow-release morphine and methadone for opioid maintenance therapy. *Addiction.* août 2005;100(8):1101-9.
13. Beck T, Haasen C, Verthein U, Walcher S, Schuler C, Backmund M, et al. Maintenance treatment for opioid dependence with slow-release oral morphine: a randomized cross-over, non-inferiority study versus methadone. *Addiction.* avr 2014;109(4):617-26.
14. Kastelic A, Dubajic G, Strbad E. Slow-release oral morphine for maintenance treatment of opioid addicts intolerant to methadone or with inadequate withdrawal suppression. *Addiction.* nov 2008;103(11):1837-46.
15. Bond AJ, Reed KD, Beavan P, Strang J. After the randomised injectable opiate treatment trial: Post-trial investigation of slow-release oral morphine as an alternative opiate maintenance medication. *Drug and Alcohol Review.* 2012;31(4):492-8.
16. Mundipharma Medical Company. Sevre-Long [Internet]. [cité 11 août 2020]. Disponible sur: <https://compendium.ch/product/61761-sevre-long-ret-kaps-30-mg/mpro#>
17. Socias ME, Wood E, Dong H, Brar R, Bach P, Murphy SM, et al. Slow release oral morphine versus methadone for opioid use disorder in the fentanyl era (pRESTO): Protocol for a non-inferiority randomized clinical trial. *Contemporary Clinical Trials.* 2020;91:105993.
18. Service d'addictologie des Hôpitaux universitaires de Genève. Prescription de morphine retard [Internet]. [cité 8 mars 2020]. Disponible sur: <https://pro.addictohug.ch/srom/>
19. Ferri M, Minozzi S, Bo A, Amato L. Slow-release oral morphine as maintenance therapy for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2013 [cité 16 juin 2020];(6). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009879.pub2/full>
20. Beer B, Rabl W, Libiseller K, Giacomuzzi S, Riemer Y, Pavlic M. [Impact of slow-release oral morphine on drug abusing habits in Austria]. *Neuropsychiatr.* 2010;24(2):108-17.
21. Johnson F, Wagner G, Sun S, Stauffer J. Effect of Concomitant Ingestion of Alcohol on the In Vivo Pharmacokinetics of KADIAN (Morphine Sulfate Extended-Release) Capsules. *The Journal of Pain.* avr 2008;9(4):330-6.
22. Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS). Troubles liés à l'usage d'opioïdes [Internet]. [cité 2 juin 2021]. Disponible sur: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/GUO_TUO_FR.pdf

ANNEXES

Annexe 1 : Contre-indications

Annexe 2 : Aide à la réflexion pour l'octroi de doses non supervisées

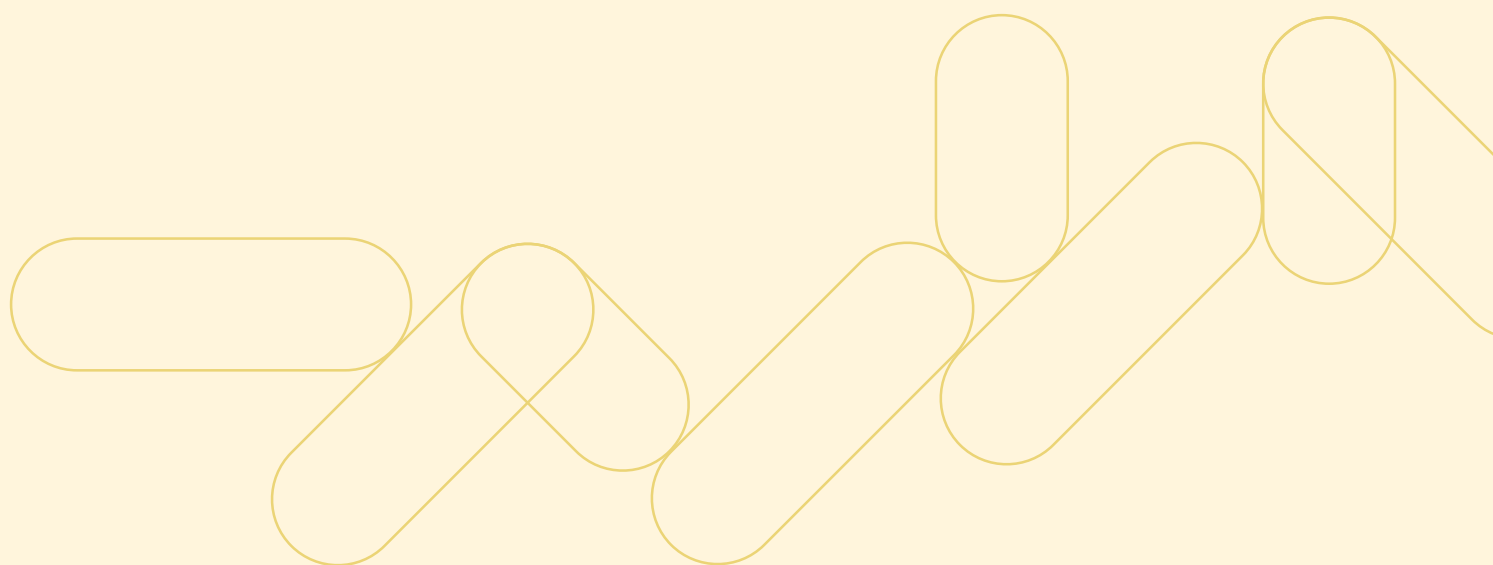
Annexe 3 : Modèle d'ordonnance

Annexe 4 : Ajustement des doses en cas d'insuffisance rénale ou hépatique

Annexe 5 : Interactions médicamenteuses communes avec la MLLU

Annexe 6 : Faire un choix éclairé de sa molécule en TAO : morphine à libération lente unique quotidienne (Kadian^{MC})

Annexe 7 : Résumé du rapport intitulé *Innocuité de la morphine à libération prolongée durant la grossesse et l'allaitement en traitement par agonistes opioïdes (TAO) dans le cadre du traitement des troubles liés à l'utilisation des opioïdes*, par le Centre IMAGE (Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse), 2021.



ANNEXE 1

Contre-indications

Contre-indications absolues à la MLLU

- Hypersensibilité au sulfate de morphine ou à l'un des ingrédients non-médicinaux
- Dépression respiratoire aiguë
- Asthme avec bronchospasme sévère
- Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) sévère
- Obstruction gastro-intestinale (incluant l'iléus paralytique)
- Prise concomitante ou prise dans les 14 derniers jours d'un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO)
- Intoxication aiguë significative à un dépresseur du système nerveux central (opioïde, alcool, benzodiazépine, etc.)

Contre-indications relatives à la MLLU

- Hypersensibilité à d'autres analgésiques opioïdes
- Femmes enceintes, qui allaitent ou en cours de travail ou d'accouchement, se référer à la section [Grossesse et allaitement](#) de l'outil du Guide d'utilisation de la MLLU en TAO
- Asthme ou maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) d'intensité légère à modérée
- Abdomen aigu (par ex., appendicite ou pancréatite aiguë)
- Délirium tremens et troubles convulsifs
- Prise concomitante d'un dépresseur du système nerveux central
 - ⇒ Avant de débiter la MLLU, il est essentiel d'aviser le patient des risques associés à la prise concomitante de MLLU et de dépresseurs du système nerveux central (alcool, benzodiazépines, autres opioïdes, certaines médications psychiatriques, etc.). Une telle association accroît le risque d'effets indésirables ainsi que le risque de complications graves dont les surdoses et le décès par insuffisance respiratoire.
 - ⇒ Dans les cas de trouble de l'usage de l'alcool, bien que la monographie du Kadian^{MC} mentionne un risque accru associé à l'intoxication aiguë à l'alcool, d'autres données démontrent que l'alcool ne modifie pas de manière significative la pharmacocinétique de la MLLU²¹.
- Insuffisance rénale ou hépatique (pour plus d'informations, voir [annexe 4](#) : Ajustement des doses en cas d'insuffisance rénale et hépatique)
- Lésion craniocérébrale (principalement si associée avec une hypertension intracrânienne)
- Trouble du rythme cardiaque

💡 Dans le présent document, les contre-indications ont été distinguées entre absolues et relatives en se basant sur le jugement clinique et des références pharmacologiques. Aucune distinction entre contre-indications absolues et relatives n'est toutefois faite dans la [monographie du Kadian^{MC}](#).

ANNEXE 2

Aide à la réflexion pour l'octroi de doses non supervisées

La possibilité d'offrir des doses non supervisées doit être envisagée en balançant les bienfaits et les risques anticipés. Ainsi, même en présence d'un certain niveau de risque, il pourrait être jugé adéquat d'offrir des doses non supervisées, l'objectif étant d'améliorer l'autonomie, la qualité de vie, l'adhérence et la rétention en traitement dans le contexte de la logistique exigée par un TAO (visites régulières en pharmacie et en clinique, temps de transport, etc.). Cet outil se veut une aide à la réflexion pour soutenir les prescripteurs et les membres de l'équipe de soins partenaire, mais il ne peut en aucun temps se substituer au jugement clinique de ces derniers.

Voici les questions qui pourraient guider la réflexion visant à statuer sur l'octroi des doses non supervisées. Ces questions permettent d'avoir un regard objectif et centré sur la personne en processus de rétablissement. Pour chacune des questions, des exemples cliniques concrets sont présentés, sans que la liste soit exhaustive :

1. Quels sont les bénéfices escomptés lors de l'octroi de doses non supervisées?

- Diminuer le temps de déplacement et réduire les frais liés au transport vers une pharmacie
- Permettre un retour ou un maintien en milieu scolaire, au travail ou de vaquer à des obligations familiales, etc.
- Augmenter l'adhérence au traitement
- Faciliter un séjour en thérapie, en centre de réadaptation, etc.
- Favoriser un séjour chez des proches, des vacances, des voyages hors du Québec, etc.

2. Quels sont les risques anticipés?

- Injection intraveineuse
- Intoxication sévère ou surdose
 - ⇒ Consommation active non contrôlée d'un dépressif du système nerveux central, prescrit ou non (ex: alcool, benzodiazépines, GHB, etc.)
- Diversion ou revente

3. De quelle façon cette personne est-elle capable d'assurer sa sécurité?

- Compréhension des risques et aptitude à consentir
- Stabilité de la dose et de la prise de la molécule dans les dernières semaines
 - ⇒ Présence aux rendez-vous (clinique et pharmacie)
 - ⇒ Absence de doses manquées en pharmacie dans les dernières semaines
- Absence d'idées suicidaires, de trouble psychotique ou de troubles cognitifs

4. De quelle façon cette personne est-elle capable d'assurer la sécurité de la communauté?

- Présence d'endroit sécuritaire pour l'entreposage des doses non supervisées
 - ⇒ Attention particulière en présence de milieux de vie plus à risque :
ex. présence de jeunes enfants sur place, de personnes qui consomment des SPA, etc.
- Stabilité résidentielle
- Absence d'historique de doses non supervisées volées ou perdues



Pour plus d'information sur l'octroi de doses non supervisées en TAO, consulter [Le traitement du trouble lié à l'utilisation d'opioïdes – lignes directrices](#) (CMQ, OIIQ, OPQ, 2020), paragraphe 3.2.3.

ANNEXE 3

Modèle d'ordonnance

[Coordonnées du patient]

**ORDONNANCE PHARMACEUTIQUE
MORPHINE ORALE À LIBÉRATION LENTE UNIQUOTIDIENNE (KADIAN^{MC})**

Hôpital <input type="checkbox"/>	Hébergement <input type="checkbox"/>	Réadaptation <input type="checkbox"/>	1 ^{re} ligne <input type="checkbox"/>
Allergie (s) : _____ Aucune connue : <input type="checkbox"/> Réactions indésirables aux médicaments : _____			
MORPHINE ORALE À LIBÉRATION LENTE UNIQUOTIDIENNE (KADIAN^{MC})			
INDICATION			
Inscrire au DSQ : Traitement de substitution de la dépendance aux opioïdes (traitement par agonistes opioïdes)			
Période du : _____/_____/_____ AU _____/_____/_____			
<div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: small;"> JJ MM AAAA AU JJ MM AAAA </div>			
Morphine orale à libération lente quotidienne (Kadian ^{MC}) _____ mg DIE.			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nombre de prise quotidienne devant le pharmacien _____ jours/semaine. ▪ Le patient ne peut jamais apporter plus de _____ doses chez lui entre les dates où il doit prendre le médicament devant le pharmacien. ▪ Si le médicament est omis pour plus de deux (2) jours consécutifs, le pharmacien doit se référer au prescripteur pour un réajustement ▪ Ne pas dispenser si le patient est visiblement sous l'effet de l'alcool ou intoxiqué par des médicaments ou des drogues. ▪ Au besoin, cochez : <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> La capsule doit être ouverte lors d'une prise supervisée. Saupoudrer les granules dans de la compote, du yogourt, du pudding ou de l'eau et servir immédiatement. ATTENTION : ne pas mâcher, écraser ou dissoudre les granules. 			
AUTRES MÉDICAMENTS			
TRANSMISSION CONFIDENTIELLE PAR TÉLÉCOPIEUR			
Nom de la pharmacie :			
Télécopieur :		Date/heure :	
[Identification du lieu de pratique du prescripteur]			
Nom du prescripteur (en lettres moulées) : _____		N° permis : _____	
Signature du prescripteur : _____		Date et heure : _____	

**ORDONNANCE PHARMACEUTIQUE
MORPHINE ORALE À LIBÉRATION LENTE UNIQUOTIDIENNE (KADIAN^{MC})**

ANNEXE 4

Ajustement des doses en cas d'insuffisance rénale ou hépatique

Insuffisance hépatique légère à modérée

La prudence est suggérée, mais aucune recommandation particulière n'est explicitée en insuffisance hépatique légère à modérée. En effet, seule une petite quantité des métabolites glucuroconjugés est excrétée dans la bile et le cycle entéro-hépatique de la MLLU est considéré comme mineur.

Insuffisance hépatique sévère

Des ajustements de doses à la baisse sont recommandés, ce qui inclut d'envisager des intervalles d'administration de 1,5 à 2 fois plus longs. En effet, la cirrhose hépatique peut modifier la pharmacocinétique de la morphine, soit un allongement de la demi-vie et une augmentation de l'aire sous la courbe, ce qui augmente ses concentrations plasmatiques.

Insuffisance rénale

L'usage de la MLLU et ses impacts en insuffisance rénale n'ont pas été formellement étudiés. Cependant, comme il est reconnu que les métabolites actifs de la morphine sont excrétés dans l'urine et que le risque d'accumulation est significatif en insuffisance rénale, il est recommandé d'user de prudence lors de l'usage de la MLLU en insuffisance rénale. Les stratégies de précaution incluent particulièrement la titration plus lente, la réduction des doses, voire même le changement de molécule si nécessaire. À titre indicatif, voici certaines recommandations d'experts basées sur la littérature actuelle :

Clairance de la créatinine	Ajustements de la dose
CICr \geq 60 ml/minute	Aucun ajustement nécessaire.
CICr de 30 ml à 60 ml/minute	Considérer l'utilisation d'un traitement alternatif si possible. Si nécessaire, administrer 50 % à 75 % de la dose initiale.
CICr de 15 ml à 30 ml/minute	Éviter l'utilisation autant que possible. Si nécessaire, administrer 25 % à 50 % de la dose initiale.
CICr < 15 ml/minute	Éviter l'utilisation.

Clientèle gériatrique

La prudence et l'usage de doses plus faibles sont suggérés. En effet, le vieillissement peut modifier la pharmacocinétique de la morphine. La clientèle gériatrique est donc plus à risque de présenter des concentrations plasmatiques plus élevées de morphine et de développer des effets indésirables.

ANNEXE 5

Interactions médicamenteuses communes avec la MLLU

Dépresseurs du système nerveux central (benzodiazépines, barbituriques, antihistaminiques H1 sédatifs, pregabaline, gabapentine, etc.), **incluant l'alcool et les autres opioïdes**

Risque accru au niveau cardiorespiratoire pouvant aller de l'hypotension à la détresse respiratoire pouvant causer la mort.

Agents sérotoninergiques (les antidépresseurs dont les ISRS, les IRSN, les tricycliques et la mirtazapine; certains médicaments psychiatriques dont la buspirone, le lithium et la trazodone; les antimigraineux dont les tryptans; les antiémétiques dont l'odansetron; les autres agents sérotoninergiques dont le linézolide, le dextrométhorphane, le cyclobenzaprine, le millepertuis et le tryptophane; etc.)

Risque accru de syndrome sérotoninergique (triade comprenant une altération de l'état mental, une instabilité du système nerveux autonome et des anomalies neurologiques telles que les myoclonies et l'hyperréflexie).

Naltrexone

Risque de sevrage précipité aux opioïdes. En effet, la naltrexone est un antagoniste opioïde. Elle peut donc précipiter un syndrome de sevrage aux opioïdes ou annuler pratiquement tous les effets thérapeutiques des opioïdes.

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO ; moclobemide, selegiline, phenelzine, tranylcypromine)

Risque accru d'interactions médicamenteuses graves affectant le système nerveux central ainsi que les fonctions cardiorespiratoires (par exemple, syndrome sérotoninergique). Le risque est actif durant la prise concomitante de l'IMAO ainsi que durant les 14 jours suivant son arrêt.

Diurétiques

La morphine réduit l'efficacité des diurétiques en induisant la libération de l'hormone antidiurétique (ADH). La morphine peut également conduire à une rétention urinaire aiguë en causant des spasmes du sphincter de la vessie.

Antihypertenseurs

La morphine peut exacerber l'effet hypotenseur de la molécule antihypertensive. La prudence est donc de mise lors de l'association avec ces 2 types d'agents.

Efavirenz

L'éfavirenz peut potentiellement augmenter les concentrations plasmatiques de la morphine par compétition au site de l'enzyme UGT2B7 et ainsi entraîner une toxicité à la morphine. Un suivi étroit est recommandé.

Ritonavir (incluant atazanavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir)

Le ritonavir peut augmenter le métabolisme hépatique (UGT) et diminuer la concentration plasmatique de la morphine. De plus, le ritonavir peut inhiber la glycoprotéine-P et augmenter la concentration plasmatique de la morphine. Un suivi étroit est primordial lorsque des antirétroviraux contenant du ritonavir sont prescrits chez un patient stabilisé avec la MLLU.

Agents inhibiteurs de la glycoprotéines-P (amiodarone, antibiotiques de types macrolides, certains antifongiques, certains antirétroviraux, etc.)

Risque accru d'augmentation des concentrations plasmatiques de la MLLU. En effet, comme la morphine est un substrat de la glycoprotéine-P, un agent inhibiteur de la PGP pourrait avoir des conséquences majeures sur les concentrations plasmatiques de morphine, et ce, principalement chez les patients stabilisés avec de fortes doses de MLLU. Bien qu'il n'y ait que peu de données sur la pharmacocinétique de ce type d'association, une extrême prudence et un suivi étroit semblent primordiaux.

Rifampicine

Risque accru de diminution des concentrations plasmatiques de morphine pouvant mener à l'apparition de symptômes de sevrage. L'association MLLU et rifampicine devrait donc être évitée autant que possible. Si l'usage de la rifampicine est nécessaire, un suivi étroit et des ajustements de doses à la hausse sont à prévoir.

Faire un choix éclairé de sa molécule en TAO : MORPHINE À LIBÉRATION LENTE UNIQUOTIDIENNE (KADIAN^{MC})

Afin de faire un choix éclairé de sa molécule, il est recommandé d'avoir une discussion avec un membre de son équipe de soins partenaire.

L'offre de TAO avec la morphine à libération lente unique quotidienne

- Lorsqu'une personne développe une dépendance aux opioïdes, maintenant appelée trouble lié à l'utilisation d'opioïdes (TUO), et que sa consommation entraîne une dégradation de son fonctionnement ou une souffrance considérable, les données scientifiques démontrent que le traitement à long terme avec des agonistes opioïdes (TAO) est le traitement le plus efficace et sécuritaire.
- Le TAO est un traitement dit « de maintien » soutenu par la prise d'un médicament qui atténue les symptômes de sevrage, diminue l'envie de consommer et cause peu de somnolence ou d'euphorie.
- La méthadone et la buprénorphine-naloxone (Suboxone^{MC}) sont les plus connues, mais il existe maintenant une troisième option pour les personnes chez qui la méthadone et la buprénorphine-naloxone sont inefficaces, contre-indiquées ou inacceptables : la morphine à libération lente unique quotidienne (MLLU), plus connue sous son nom commercial de Kadian^{MC}.
- De plus, lorsqu'une personne entreprend un TAO, un soutien psychosocial est offert et encouragé. Ce soutien adapté permet d'avoir de l'aide pour réorganiser certaines facettes de la vie quotidienne qui peuvent demander des changements.

Qu'est-ce que la morphine à libération lente unique quotidienne ?

- C'est un opioïde, comme la méthadone, l'hydromorphone (Dilaudid^{MC}), l'héroïne et le fentanyl.
- Le Kadian^{MC} a été conçu pour le traitement de la douleur chronique, mais il est également utilisé pour le traitement de la dépendance aux opioïdes. Cette option est disponible dans différents pays européens depuis plusieurs années¹.

1 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Table HSR-1. Year of introduction of methadone maintenance treatment (MMT), high-dosage buprenorphine treatment (HDBT), heroin-assisted treatment, slow-release morphine and Suboxone®. Disponible à : <https://www.emcdda.europa.eu/stats09/hsrtab1>

Comment fonctionne ce médicament ?

- Cette molécule est en fait une capsule de morphine prise oralement et qui sera libérée pendant 24 h dans le corps.
- C'est une capsule contenant le médicament sous forme de granules que l'on prend une fois par jour. Soit la capsule est avalée en entier avec un verre d'eau, soit elle est ouverte et les granules sont alors saupoudrées dans de la compote, du yogourt ou du pouding, ou mélangées dans de l'eau.
- En début de traitement, chez quelqu'un qui n'a pas atteint sa dose de confort, il est possible d'augmenter la MLLU (Kadian^{MC}) tous les 2 jours.
- Les effets secondaires de la MLLU (Kadian^{MC}) sont similaires aux autres opioïdes, soit la constipation, les nausées et vomissements, la somnolence et les maux de tête.
- Chez les personnes avec certains problèmes cardiaques (allongement de l'intervalle QTc), la MLLU (Kadian^{MC}) pourrait être une bonne option². De plus, certaines données avancent que cette molécule diminuerait les envies impérieuses de consommer (*cravings*)³.
- Généralement, le traitement avec de la MLLU (Kadian^{MC}) doit être pris tous les jours en pharmacie. Des doses non supervisées peuvent être accordées au cas par cas en fonction de la situation de la personne.

Mise en garde

- Les granules contenues dans les capsules ne doivent jamais être mâchées, écrasées ou dissoutes, au risque de libérer trop rapidement une dose importante de morphine pouvant provoquer une surdose.
- Une consommation d'opioïdes combinée avec de l'alcool et d'autres déprimeurs, comme des benzodiazépines (Ativan^{MC}, Xanax^{MC}, Rivotril^{MC}, etc.) ou du GHB, peut comporter un risque particulièrement dangereux pouvant, dans certains cas, aller jusqu'à la mort.
- Comme la MLLU (Kadian^{MC}) est moins soluble que l'héroïne et d'autres opioïdes comme le Dilaudid^{MC}, son injection comporte plus de risques d'infection, d'embolie et de lésions veineuses.
- Si la dose est manquée plus de 2 jours consécutifs, il faudra alors revenir à une dose plus basse, car la tolérance à la MLLU (Kadian^{MC}) diminue plus rapidement qu'avec la méthadone et la buprénorphine-naloxone.

La naloxone et le matériel de consommation et de protection : partout, tout le temps, pour tout le monde!

- Peu importe le choix du médicament qui sera choisi pour un traitement par agonistes opioïdes, la remise de la naloxone et l'enseignement de son utilisation, ainsi que la distribution de matériel de consommation et de protection devraient toujours être proposés à la première évaluation et à chacune des rencontres qui suivront.
- La naloxone, parfois appelée « antidote aux surdoses d'opioïdes », sauve des vies en permettant de renverser les effets d'une surdose d'opioïdes, c'est pourquoi il est important que l'entourage soit inclus dans la remise de la naloxone et dans l'enseignement de son utilisation. De plus, la distribution de matériel de consommation et de protection permet de diminuer les risques d'infection.
- Les établissements de santé et de services sociaux peuvent désormais distribuer de la naloxone au sein même de leurs services à certaines populations spécifiques. Les personnes en traitement et leur entourage peuvent aussi s'en procurer en pharmacie et dans certains organismes communautaires.

2 Hämmig R, Köhler W, Bonorden-Kleij K, Weber B, Lebentrau K, Berthel T, et al. Safety and tolerability of slow-release oral morphine versus methadone in the treatment of opioid dependence. *J Subst Abuse Treat.* oct 2014;47(4):275-81.

3 Klimas J, Gorfinkel L, Giacomuzzi SM, Ruckes C, Socias ME, Fairbairn N, et al. Slow release oral morphine versus methadone for the treatment of opioid use disorder. *BMJ Open.* 2019;9(4):e025799.

ANNEXE 7

Résumé du rapport intitulé *Innocuité de la morphine à libération prolongée durant la grossesse et l'allaitement en traitement par agonistes opioïdes (TAO) dans le cadre du traitement des troubles liés à l'utilisation des opioïdes*, par le Centre IMAGE (Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse), 2021.

Rapport complet disponible sur demande.

GROSSESSE

1^{er} trimestre

- Il existe peu de données spécifiques sur l'utilisation de la morphine durant le 1^{er} trimestre, mais le recul clinique est important et aucun signal tératogène n'est retenu à ce jour.
- Certaines études ont observé des associations entre les opioïdes en général et des anomalies, mais aucun lien causal n'a été clairement établi à ce jour. De nombreuses difficultés méthodologiques limitent la validité de plusieurs de ces études¹.

2^e et 3^e trimestres

- En dépit d'un recul d'utilisation important, il existe peu de données publiées sur les conséquences d'une exposition prolongée à la morphine au cours des 2^e et 3^e trimestres sur les issues maternelles et fœtales.

Aspect néonatal

- Comme pour les autres opioïdes, l'utilisation de la morphine durant la grossesse justifie un suivi périnatal puisqu'elle peut entraîner :
 - ⇒ une dépression respiratoire chez l'enfant si des doses élevées sont consommées peu avant l'accouchement ;
 - ⇒ un syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes en cas d'exposition prolongée durant la grossesse.
- Les données limitées disponibles indiquent que le syndrome de sevrage néonatal au cours d'un traitement maternel avec les préparations de morphine à libération prolongée est similaire à celui décrit avec la méthadone (en termes de durée de traitement et d'hospitalisation de l'enfant) et possiblement plus marqué qu'avec la buprénorphine^{2,3}.
- Le délai entre la naissance et le début des symptômes de sevrage pourrait être plus court avec la morphine qu'avec la méthadone en raison de la demi-vie plus courte de la morphine, mais les données disponibles ne portent pas sur cet aspect.

Aspect pharmacocinétique

- La clairance de la morphine est possiblement accélérée durant la grossesse.
- L'incidence des changements physiologiques de la grossesse sur la pharmacocinétique des formulations de morphine à libération prolongée n'a fait l'objet d'aucune étude, mais doit être anticipée.

Autres considérations

- Les effets des opioïdes sur le développement neurocomportemental des enfants exposés *in utero* sont encore mal connus, et on note de nombreux facteurs confondants dans les études publiées. Les effets potentiels spécifiques des formulations de morphine à libération prolongée n'ont pas été évalués à ce jour.

Données spécifiques sur l'utilisation des formulations de morphine à libération prolongée en TAO durant la grossesse

- Trois études ont été recensées dans la littérature :
 - ⇒ Une étude randomisée ouverte (48 femmes)³
 - ⇒ Une étude observationnelle comparative (390 femmes)²
 - ⇒ Une étude observationnelle comparative (160 femmes)⁴
- L'une de ces études rapporte moins d'usage de benzodiazépines et d'autres opioïdes chez les personnes enceintes traitées avec de la morphine à libération prolongée que chez celles traitées avec de la méthadone³, mais une autre étude présente des résultats contraires, quoique non statistiquement significatifs².
- La qualité de vie semble similaire, peu importe le traitement utilisé, selon une étude².
- Le syndrome de sevrage néonatal semble similaire (durée de traitement et d'hospitalisation, doses de traitement nécessaires) chez les enfants dont la mère est traitée avec de la morphine à libération prolongée et chez ceux dont la mère est traitée avec de la méthadone^{2,3}, bien que les scores de Finnegan moyens et maximaux apparaissent plus élevés avec la morphine dans l'une des études².
- On constate l'avantage de la buprénorphine par rapport à la morphine à libération prolongée et à la méthadone au chapitre de l'âge gestationnel, du poids de naissance, de la durée du traitement néonatal et de la durée d'hospitalisation dans une étude². Cette étude n'était cependant pas randomisée, ce qui limite l'interprétation de ces résultats.

Positions des groupes d'experts et des sociétés savantes

- Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (directive clinique no 349 – Consommation de substances psychoactives pendant la grossesse)⁵ : reconnaît la possibilité d'utiliser les préparations de morphine à libération prolongée durant la grossesse lorsque le recours à la méthadone ou à la buprénorphine n'est pas possible.
- BC Centre on Substance Use (lignes directrices Treatment of Opioid Use Disorder During Pregnancy – Guideline Supplement)⁶ : reconnaissent le recours possible aux préparations de morphine à libération prolongée et balisent leur utilisation durant la grossesse.

ALLAITEMENT

Passage dans le lait

- Il existe peu de données sur le passage de la morphine dans le lait maternel, et les études disponibles n'ont pas caractérisé avec précision le passage des métabolites actifs de la morphine dans le lait.

Expérience clinique

- L'expérience clinique publiée à ce jour avec la morphine durant l'allaitement se limite à une utilisation à court terme en post-partum immédiat.
- Les données sur l'utilisation de morphine à doses élevées et de façon chronique sont quasi inexistantes, à la différence de la méthadone et de la buprénorphine, qui bénéficient d'un recul clinique important et pour lesquelles les données sur le passage dans le lait sont mieux étayées.

Données spécifiques sur l'utilisation des formulations de morphine à libération prolongée en TAO durant l'allaitement

- Une seule étude publiée rapporte l'utilisation de la morphine à libération prolongée en TAO pendant l'allaitement² :
 - ⇒ L'allaitement semble atténuer le syndrome de sevrage néonatal (scores de sevrage moyens et maximaux plus faibles et durées de traitement et d'hospitalisation plus courtes chez les 21 enfants allaités que chez les enfants non allaités).
 - ⇒ De nombreux éléments essentiels à l'évaluation de ces résultats ne sont pas précisés (p. ex., doses de morphine des mères ayant allaité, étendue de l'allaitement (mixte ou exclusif), durée de l'allaitement, suivi clinique et évolution des enfants après la période néonatale immédiate).

Risques pour le nourrisson

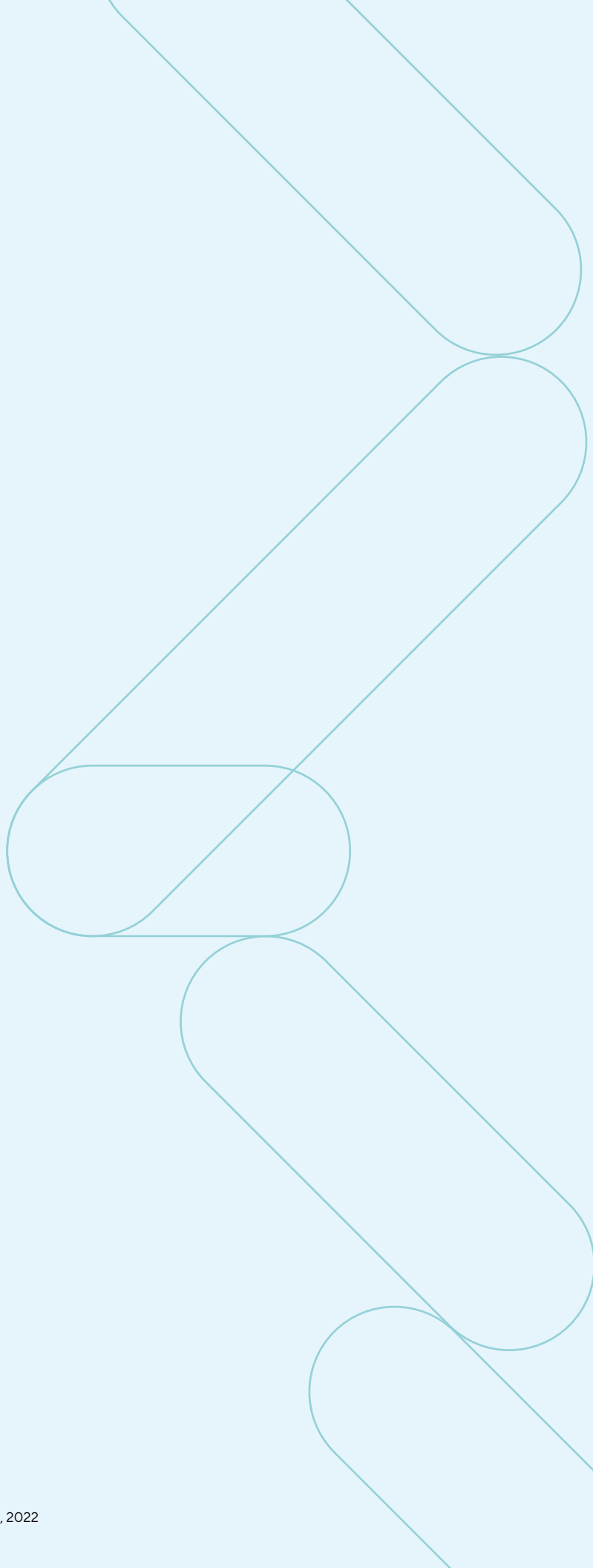
- Comme pour les autres opioïdes, il existe des risques de dépression du système respiratoire et du système nerveux central pour un enfant exposé à la morphine par l'allaitement, en particulier si l'enfant n'a pas été exposé aux opioïdes *in utero*, si le traitement est amorcé en post-partum, si les doses sont élevées ou augmentées rapidement et si d'autres déprimeurs du système nerveux sont utilisés. Les risques sont d'autant plus élevés que le nourrisson est jeune.
- Il existe également un risque de sevrage pour le nourrisson en cas d'interruption abrupte de l'allaitement.

Avis des groupes d'experts et des sociétés savantes

- Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (directive clinique no 349 – Consommation de substances psychoactives pendant la grossesse)⁵ : reconnaît les données générales rassurantes sur l'utilisation des opioïdes durant l'allaitement.
- Academy of Breastfeeding Medicine (lignes directrices Guidelines for Breastfeeding and Substance Use or Substance Use Disorder)⁸ : reconnaissent les données permettant de justifier l'utilisation de la méthadone et de la buprénorphine durant l'allaitement, mais relèvent le manque de données et d'expérience clinique entourant l'utilisation prolongée de doses modérées ou élevées d'autres opioïdes, puis insistent sur l'importance de l'individualisation des décisions cliniques relatives à l'allaitement avec des doses élevées d'opioïdes.
- Drugs and Lactation Database (LactMed)⁹ : insiste sur la vulnérabilité accrue des enfants durant la période néonatale et la prudente limitation de la durée de l'exposition opioïde pour la mère (hors TAO).

RÉFÉRENCES

1. Morin C, Villeneuve E, Prot-Labarthe S, Martin B. Douleur. Dans : Ferreira E, Martin B, Morin C. Grossesse et allaitement guide thérapeutique. 2e édition. Montréal : Éditions du CHU Sainte-Justine. 2013. p. 883-918.
2. Metz VE, Comer SD, Pribasnig A, Wuerzl J, Fischer G. Observational study in an outpatient clinic specializing in treating opioid-dependent pregnant women: neonatal abstinence syndrome in infants exposed to methadone-, buprenorphine- and slow-release oral morphine. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*. Mars 2015;17(1):5-15.
3. Fischer G, Jagsch R, Eder H, Gombas W, Etzersdorfer P, Schmidl-Mohl K, et al. Comparison of methadone and slow-release morphine maintenance in pregnant addicts. *Addiction*. Février 1999;94(2):231-9.
4. Dooley R, Dooley J, Antone I, Guilfoyle J, Gerber-Finn L, Kakegumick K, et al. Narcotic tapering in pregnancy using long-acting morphine. *Can Fam Physician*. Février 2015;61(2):e88-95.
5. Ordean A, Wong S, Graves L. No 349-Substance Use in Pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 1^{er} octobre 2017;39(10):922-937.e2. Disponible à : [https://www.jogc.com/article/S1701-2163\(17\)30470-X/fulltext](https://www.jogc.com/article/S1701-2163(17)30470-X/fulltext)
6. British Columbia Centre on Substance Use (BCCSU), British Columbia Ministry of Health. Treatment of Opioid Use Disorder During Pregnancy – Guideline Supplement [Internet]. Vancouver, BC; 2018 [cité 14 juin 2021]. Disponible à : <http://www.perinatalservicesbc.ca/Documents/Guidelines-Standards/Maternal/ODU-Pregnancy.pdf>
8. Reece-Stremtan S, Marinelli KA. ABM Clinical Protocol #21: Guidelines for Breastfeeding and Substance Use or Substance Use Disorder, Revised 2015. *Breastfeed Med*. 1^{er} avril 2015;10(3):135-41.
9. Morphine. Dans : Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006 [cité 14 juin 2021]. Disponible à : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500655/>



Une production de l'Équipe de soutien clinique
et organisationnel en dépendance et itinérance,
Institut universitaire sur les dépendances du CIUSSS
Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal, avec la précieuse
collaboration de :

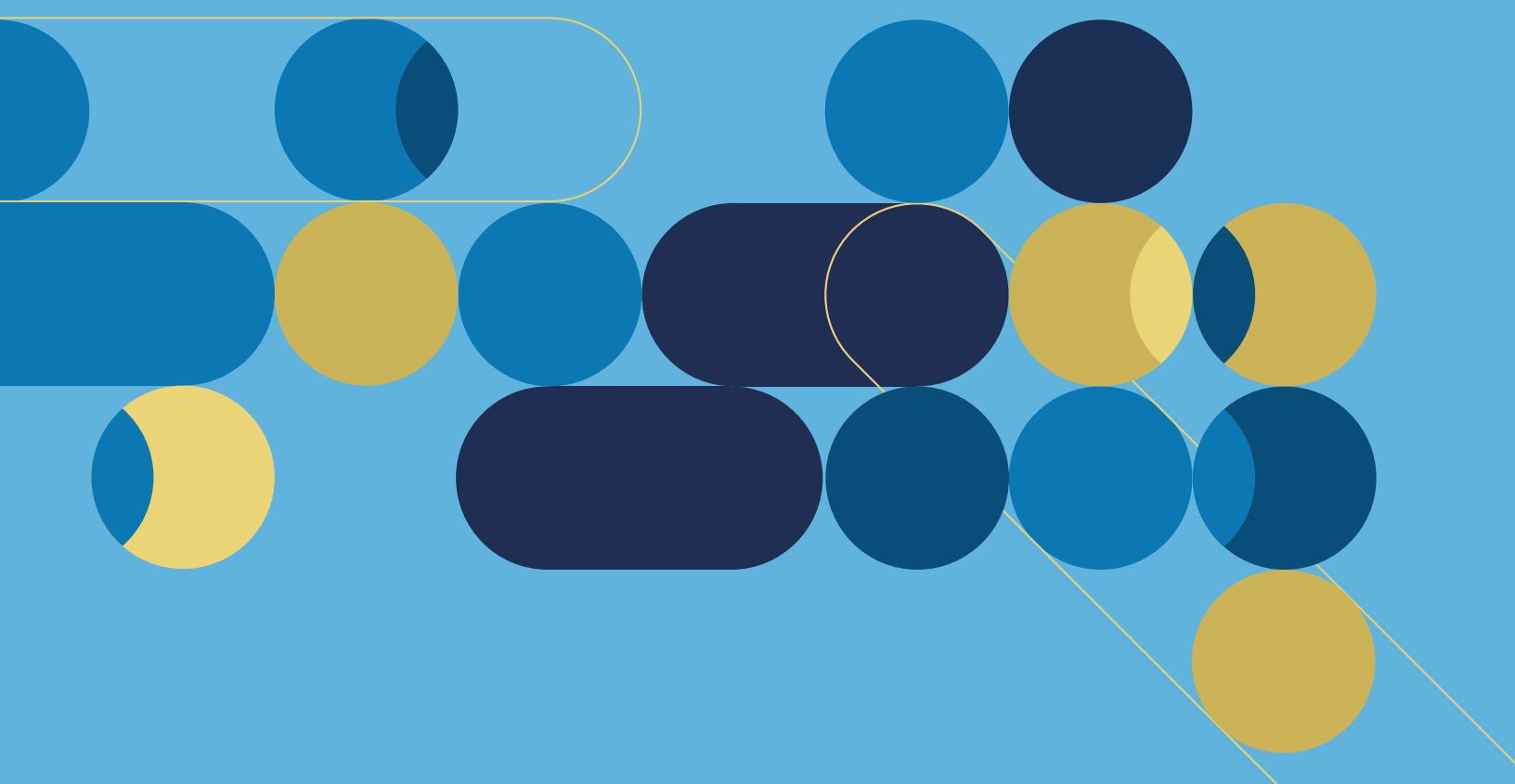
Santé Canada
Ministère de la Santé et des Services sociaux

Avec le soutien de la Direction de l'enseignement
universitaire et de la recherche.

Mentions spéciales

« Les vues exprimées ici ne reflètent pas nécessairement celles de Santé Canada. »

« Les vues exprimées ici ne reflètent pas nécessairement celles du ministère de la Santé et des Services sociaux. »



**Centre intégré
universitaire de santé
et de services sociaux
du Centre-Sud-
de-l'Île-de-Montréal**

Québec 