

SÉCURITÉ DE L'INTRODUCTION DE LA
MÉTHADONE EN COANALGÉSIE EN
CLINIQUE EXTERNE
LITTÉRATURE, ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DE L'ACTE

LAURÉANNE GOULET-PLAMONDON, MD, CCMF(SP)

9 MAI 2019



DÉCLARATION DE CONFLIT D'INTÉRÊT RÉELS OU POTENTIELS

- Je n'ai aucun conflit d'intérêt réel ou potentiel en lien avec le contenu de cette présentation

Mais j'ai un réel grand intérêt pour la méthadone!



OBJECTIFS – MÉTHADONE EN COANALGÉSIE

1. Décrire l'état des connaissances en douleur cancéreuse.
2. Distinguer les avantages et les inconvénients.
3. Interpréter la manière d'introduire sécuritairement.
4. Comprendre les résultats d'une révision de la qualité de l'acte en clinique externe de soins palliatifs.
5. Transposer des résultats de recherche en pratique.

PLAN

1. Partie littérature

- Introduction
- Évidence scientifique actuelle

2. Partie évaluation qualité de l'acte

- Méthodologie
- Résultats
- Discussion

3. Partie pratique

- Recommandations
- Conclusion
- Questions, échanges, conseils, anecdotes

MESSAGES CLÉS

1. La méthadone **mérite** que le prescripteur se familiarise avec sa pharmacologie unique, car en **coanalgésie**, les **doses sont moindres** : les avantages demeurent et les inconvénients sont minimisés.
2. Peu de littérature existe sur la manière d'introduire sécuritairement la méthadone **comme coanalgésique**, mais les **craintes** liées au surdosage et à l'allongement du segment QT **semblent exagérées**.
3. En soins palliatifs, une attention particulière **aux comportements déviants** liés aux opioïdes doit être accordée, mais la méthadone, par sa pharmacologie propre, peut **contribuer à réduire le risque** de dépendance ou d'abus.

The background is a gradient of blue, darker at the bottom. In the four corners, there are white line-art graphics resembling circuit boards or neural networks, with lines connecting to small circles.

1. LITTÉRATURE

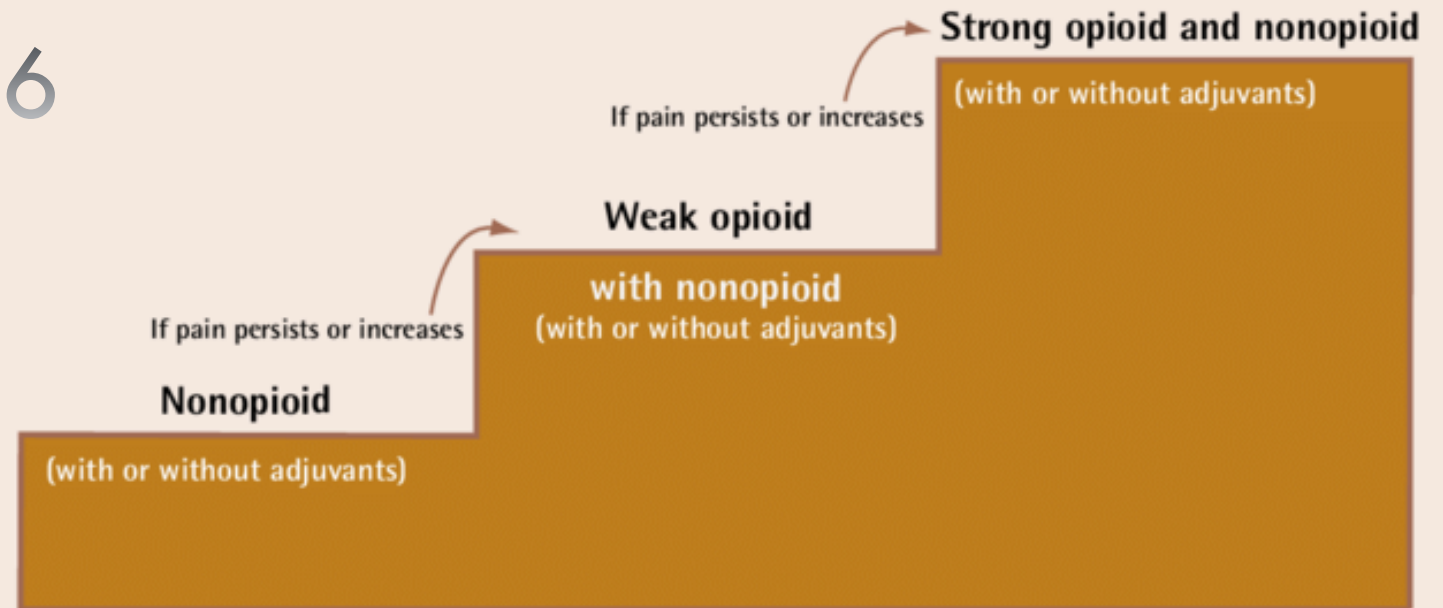
INTRODUCTION

- Avant tout, ne pas souffrir...
- Aucune peur de la mort, mais peur de la souffrance...



- Soulagement douleur = aspect central soins palliatifs
 - Cause myriade de symptômes secondaires
- Cancer avancé = 70-80% douleur modérée à sévère
- 30% demeurent souffrants malgré opioïdes puissants, ou subissent effets secondaires intolérables (OMS)

1996

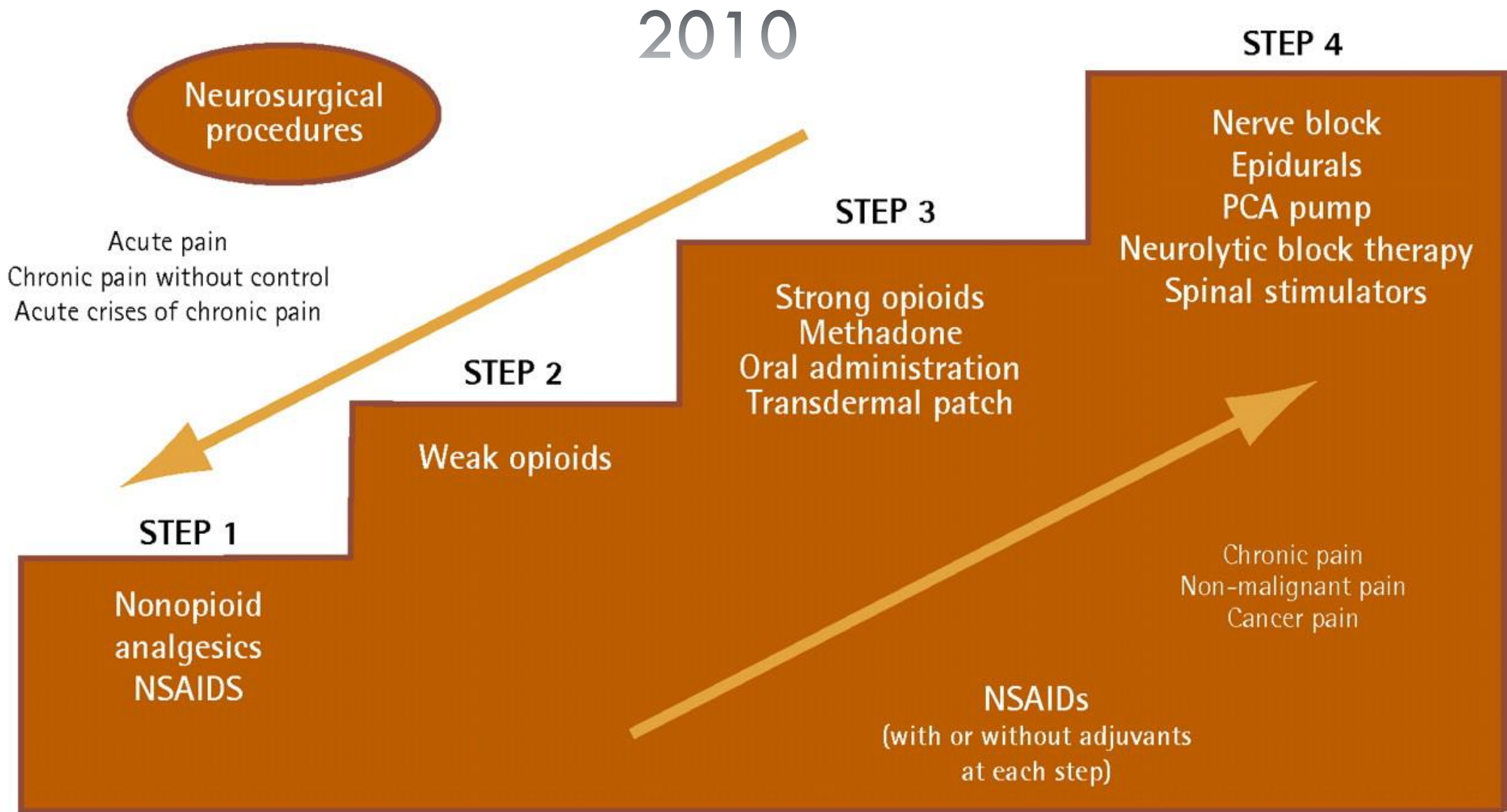


Adapted from the World Health Organization.¹

The background is a blue gradient with decorative white circuit-like lines in the corners. The text is centered in a bold, white, sans-serif font with a thin black outline.

AVEC LE TEMPS... COMPLEXIFICATION DE L'ÉCHELLE!

Figure 2. New adaptation of the analgesic ladder



NSAID—nonsteroidal anti-inflammatory drug, PCA—patient-controlled analgesia.

LA QUESTION

À la clinique externe de soins palliatifs de l'Hôtel-Dieu de Québec, l'introduction de la méthadone en coanalgésie est-elle sécuritaire?

ÉVIDENCE SCIENTIFIQUE ACTUELLE

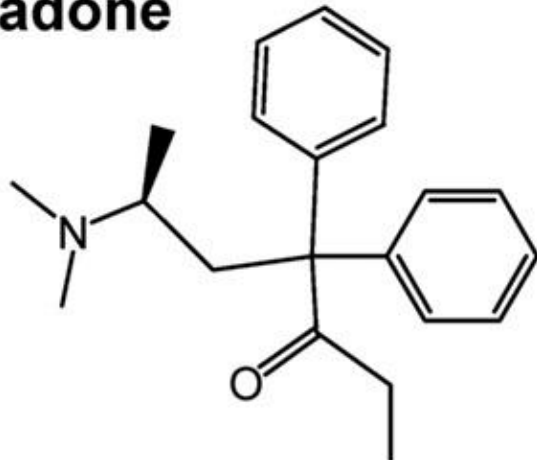
- Pharmacologie
- Avantages et inconvénients
- Indications
- Initiation et titration
- Suivi
- Coanalgésie

PHARMACOLOGIE - RÉCEPTEURS

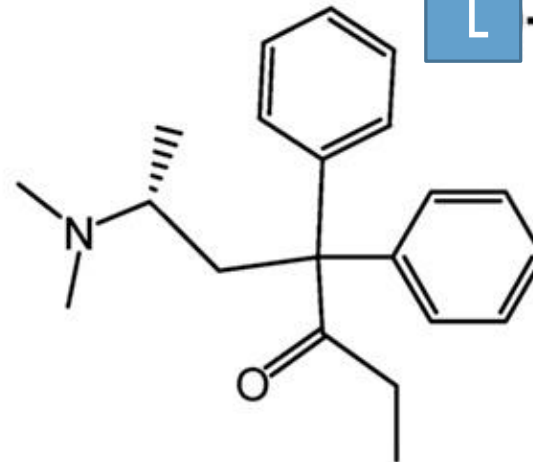
- Canada : mélange racémique D 50%- L 50%
- L : liaison μ comme un puissant opioïde
- D : anti-NMDA et inhibiteur recapture sérotonine et norépinéphrine

Methadone

D-methadone



L-methadone



PHARMACOLOGIE

- Voies d'administration (ratio 1:1)

1. *Per os*

2. Buccogingival

3. Intra rectal

- Absorption gastrique et duodénale
- Biodisponibilité en moyenne de 80%
 - Pas de premier passage hépatique
- Pic sanguin 20-30 min
 - Pic analgésique ad 60-90 min
- Durée effet analgésique variable ad 12h
vs demie-vie d'élimination

VOLUME DISTRIBUTION ET DEMIE-VIE

- Demie-vie d'élimination se prolonge plus le patient consomme longtemps

Pourquoi??

- Méthadone = lipophile +++, affecte la distribution corporelle
 - Nombreux réservoirs = tissu adipeux, cerveau, poumons, foie, intestins, reins, muscles...
- Liaison protéines sanguines
 - Glycoprotéine alpha-1 >> albumine >>> globuline

AU FINAL: partie libre sanguine PRODUIT l'analgésie

VOLUME DISTRIBUTION ET DEMIE-VIE

Effet analgésique \neq demi-vie d'élimination

Premières semaines :

équilibre réservoirs VS sang atteint q 5-7 jours

- Acceptable d'augmenter la dose après 3-5 jours

Après 3-4 semaines :

demi-vie environ 24h, MAIS observé de 16 à 120 heures (5jours)

DEMI-VIE AUSSI INFLUENCÉ PAR MÉTABOLISME D'ÉLIMINATION...

MÉTABOLISME

- Foie : cytochromes P450 !
 - Principalement 3A4 et 2B6
 - Autres : 2D6, 2C9, 2C19 et 1A2
 - **VariationS génétiqueS, surtout 2D6 et 2C19**
 - Interactions... inducteurs vs inhibiteurs
- Excrété par intestins, éliminé via selles
- Élimination rénale selon le pH urinaire
 - Insuffisance rénale (surtout 55mg méthadone et +)

Cytochrome p450



INTERACTIONS SÉLECTIONNÉES, SOINS PALLIATIFS

Médicaments INDUCTEURS

Efavirenz

Fosamprenavir

Nelfinavir

Phenobarbital

Phénytoïne

Rifampicin/rifampin/rifabutin

Carbamazépine

Ritonavir

St John's Wort

Spiro lactone

Médicaments INHIBITEURS

Amitriptyline

Ciprofloxacine

Citalopram

Clarithromycine

Desipramine

Érythromycine

Fluconazole

Fluoxétine

Fluvoxamine

Itraconazole

Ketoconazole

Paroxétine

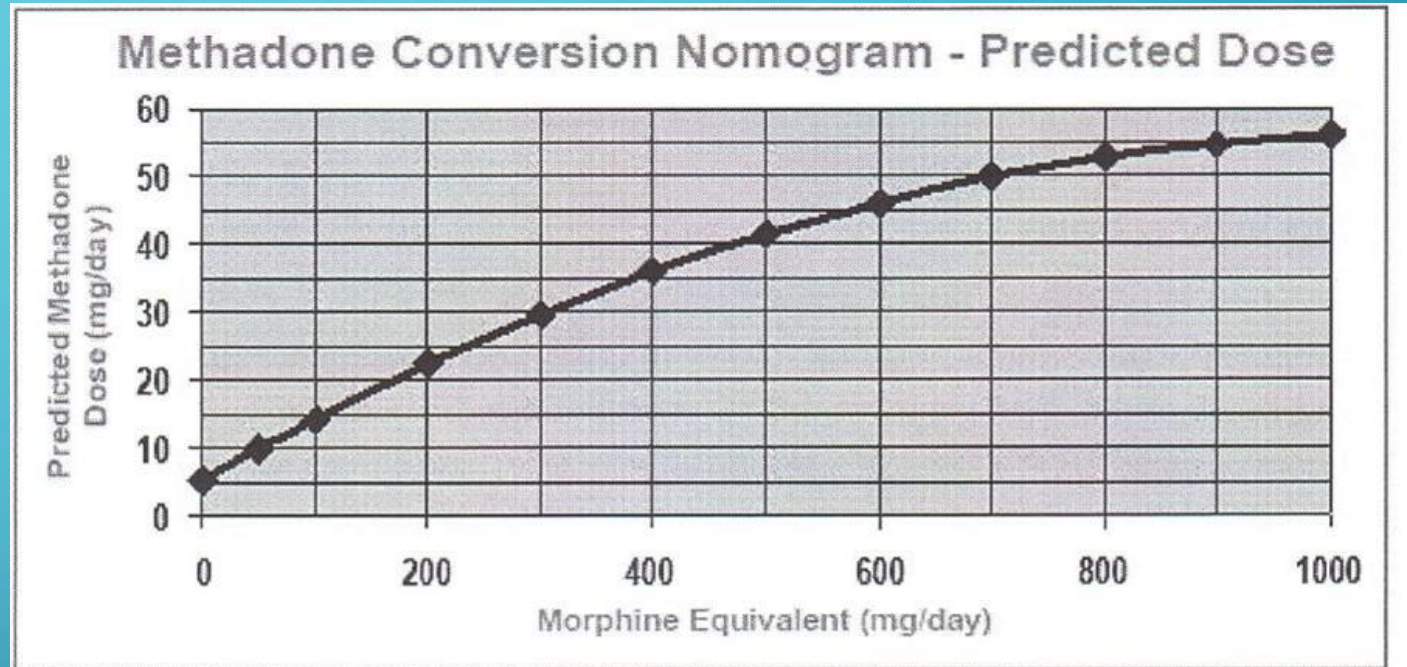
Sertraline

Amiodarone

Source : McPherson, M. L., *Demystifying Opioid Conversion Calculations : A Guide for Effective Dosing*, ASHP publications, 2e édition, p.147-194.

CONVERSION COMME OPIOÏDE PRINCIPAL

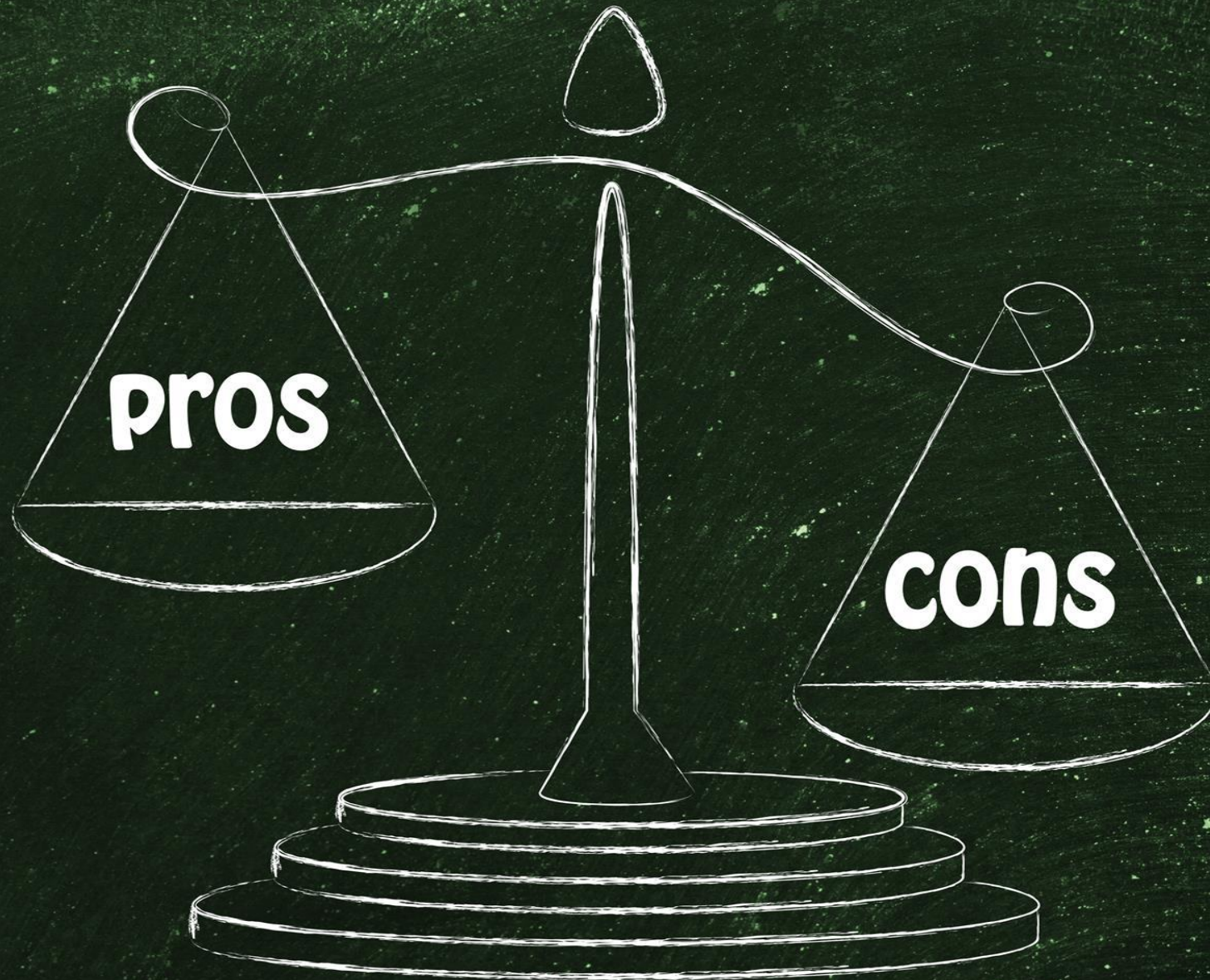
- Ratios doses-dépendants
 - 90mg EMPO => 4:1
 - 90-300mg => 8:1
 - >300mg => 12:1
- Divers protocoles de rotation
- Pas le but de mon étude
- À Québec => 10:1



Toombs, JD. Methadone dosing for chronic pain in ambulatory patients. A clinician's perspective. <http://www.Pain-topics.com>

LITTÉRATURE : COANALGÉSIE

- Rapports de cas (Vorobeychik et Leppert) : hyperalgésie et douleur neuropathique, diminution douleur et opioïde principal
- Séries de cas (McKenna, Haughey, Wallace) : efficace en douleur réfractaire
- Courtemanche (2016, Montréal) : cohorte d'ici; efficace (7 jours) et sécuritaire; perdus de vue +++
- Fürst (2018, Suède) : efficace diminution dlr complexe, 1 mois post-intro; sédation et délirium



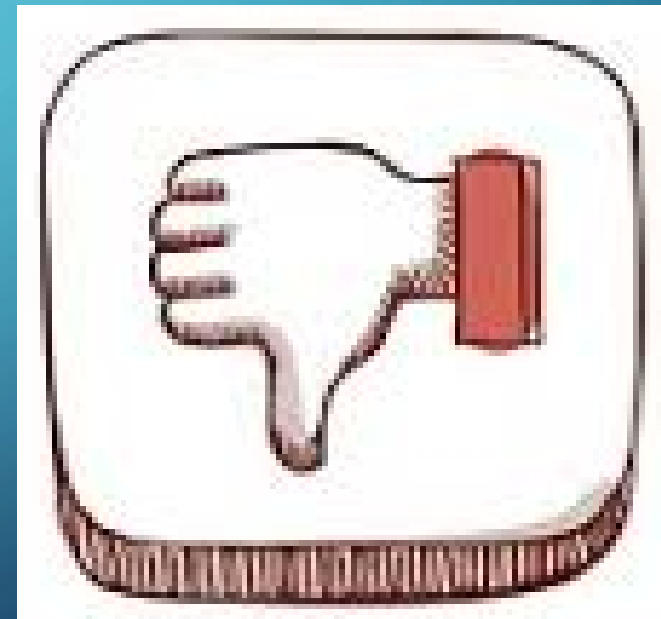
AVANTAGES

- Non allergène
- Peu de tolérance
- Voies d'administration
- Aucun métabolite actif
- Moins d'effets secondaires
- Demie-vie longue
- \$ ailleurs dans le monde



INCONVÉNIENTS

- Chronologie atypique comparée autres opioïdes
- Dépression respiratoire... longtemps!
- Interactions médicamenteuses +++
 - Inducteurs vs inhibiteurs
 - Surveillance à chaque modif de Rx
- Syndrome sérotoninergique
- Allongement du segment QT



LA QUESTION

À la clinique externe de soins palliatifs de l'Hôtel-Dieu de Québec, l'introduction de la méthadone en coanalgésie est-elle sécuritaire?

MÉTHODOLOGIE

- Présentation de la clinique externe de l'Hôtel-Dieu de Québec
- Critères d'évaluation de la qualité de l'acte
- Évaluation de la qualité de l'acte
 - *Population*
 - *Collecte de données*
 - *Analyse des résultats*
 - *Partage des résultats et des recommandations*

CLINIQUE EXTERNE DE L'HÔTEL-DIEU DE QUÉBEC - CRCÉO

- Création en janvier 2012
- Dre Michèle Lavoie
- Équipe interdisciplinaire
- Bureaux adjacents
spécialités oncologiques et
salle de chimiothérapie

Ré-ouverture été 2019!



ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DE L'ACTE

Critères d'évaluation :

«doivent être scientifiquement reconnus comme étant des standards de soins ou représenter une opinion d'expert. Ils peuvent également faire consensus s'ils sont acceptés par tous les membres du groupe.»

Sources :

- Consultation équipe de la clinique externe
- Revue de littérature : lignes directrices

Guide d'exercice

du Collège des médecins du Québec



AOÛT 2013

LIGNES DIRECTRICES...



RESEARCH
EDUCATION
TREATMENT
ADVOCACY



The Journal of Pain, Vol 15, No 4 (April), 2014: pp 321-337
Available online at www.jpain.org and www.sciencedirect.com

Methadone Safety Guidelines

Methadone Safety: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society and College on Problems of Drug Dependence, in Collaboration With the Heart Rhythm Society

Roger Chou,^{*} Ricardo A. Cruciani,[†] David A. Fiellin,[‡] Peggy Compton,[§] John T. Farrar,^{||} Mark C. Haigney,[¶] Charles Inturrisi,^{**} John R. Knight,^{††} Shirley Otis-Green,^{‡‡} Steven M. Marcus,^{§§} Davendra Mehta,^{||||} Marjorie C. Meyer,^{¶¶} Russell Portenoy,[†] Seddon Savage,^{***} Eric Strain,^{†††} Sharon Walsh,^{‡‡‡} and Lonnie Zeltzer^{§§§}

Vision soins palliatifs?

Critères évaluation acte

Contrôler la douleur neuropathique : la méthadone en coanalgésie



P. Vinay
et le comité de rédaction de la SQMDSP

Tous droits réservés à la SQMDSP

26 février 2015
version 32

Methadone for Analgesia Guidelines

Table of Contents

Introduction	2
Prescribing Methadone	3
Patient Assessment.....	4
Opioid Use Disorder and Chronic Pain	6
Pharmacology of Methadone	8
Side Effects.....	9
Drug Interactions	12
Available Strengths and Forms of Methadone.....	14
Switching Opioids	15
Indications for Switching Opioids	15
Methods for Switching to Methadone	18
"Start Low, Go Slow"	18
Slow-Switch Method: 33 Per Cent Steps at Three-Day Intervals.....	20
Rapid-Switch ("Stop-Start") Method	22
PRN Methadone Switch	23
Using Methadone Safely: What Can Go Wrong	24
Urine Drug Testing	25
Appendices	26
Appendix A: Links to application forms and relevant documents	26
Appendix B: Equianalgesic conversion guides	27
Appendix C: Equianalgesic potency of opioids for chronic pain	28
Revision History	30

2018 : NIL POUR COANALGÉSIE

Methadone Maximizing Safety and Efficacy for Pain Control in Patients with Cancer

Mary Lynn McPherson, PharmD, MA, MDE, BCPS, CPE^{a,*},
Ryan C. Costantino, PharmD, BCPS, BCGP^b,
Alexandra L. McPherson, PharmD, MPH^b

Hematol Oncol Clin N Am 32 (2018) 405–415

<https://doi.org/10.1016/j.hoc.2018.01.004>

0889-8588/18/© 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.

UTILISATION SÉCURITAIRE MÉTHADONE

Sécurité selon le contexte...

- Opioïde principal vs coanalgésique
- Traitement dépendance vs douleur non cancéreuse vs douleur cancéreuse
- Milieu hospitalier vs domicile vs clinique externe vs soins longue durée

1

INDICATIONS MÉTHADONE DOULEUR CANCÉREUSE

1. Douleur réfractaire aux autres opioïdes / coanalgésiques

2. Douleur neuropathique ou mixte réfractaires aux autres opioïdes / coanalgésiques

3. Allergie, intolérance ou toxicité aux autres opioïdes/ coanalgésiques

4. Insuffisance rénale sévère

5. Occlusion intestinale

6. Hyperalgésie, allodynie

7. Histoire d'abus de médication

8. Risque d'hyperalgésie

ÉVALUATION ET CHOIX DU PATIENT

3

- Consentement éclairé

2

- Évaluation du risque d'abus et de dépendance

6

- Statut de l'introduction = complété en 45 jours

The Journal of Community and Supportive Oncology, mars 2016, p.94-100

How We Do It

Opioid risk assessment in palliative medicine

Rebecca Dale, DO; Jeremy Edwards, DO; and Jane Ballantyne, MD, FRCA

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, University of Washington Medical Center, Seattle

4

FACTEURS DE RISQUE D'ALLONGEMENT DU SEGMENT QT

Anomalies électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie)	Insuffisance hépatique (Child B-C)
Maladie cardiaque structurale (congénitale, histoire d'endocardite ou d'insuffisance)	Prédisposition génétique (syndrome familial du QT long)
Utilisation de médicaments qui peuvent allonger le QT	ECG antérieur de plus de 450 ms (l'APS utilise la même valeur pour l'homme et la femme)

ALLONGEMENT DU SEGMENT QT

- Méthadone sur le QT = dose-dépendant

- Recommandations APS (*GRADE fort, niv évidence faible*)

4

- *Identifier les facteurs de risque*

5

- *ECG initial : moins de 3 mois / 12 mois*

- *ECG suivi : q chmt dose, q 2-4 sem (si QT 450-500ms ou fdr +), lorsque dose totale/jour à 30-40mg et à plus de 100mg, si nouveau fdr ou si sx arythmie.*

- *QT > 450ms : diminuer dose ou changer de molécule*

- *QT > 500ms : éviter la méthadone*

Lignes directrices
surtout pour
patients **hautes**
doses !

ALLONGEMENT DU SEGMENT QT

- Société québécoise de soins palliatifs (VINAY)
 - À la discrétion du prescripteur; suggéré si
 - *QTc connu long,*
 - *Rx à risque déjà présente,*
 - *Dose de méthadone de plus de 50mg/jr.*

Critère inclus dans l'analyse car questionnement de l'équipe

7 DOSE INITIALE ET TITRATION

- **APS = «processus individualisé»;** opioïde principal

- EMPO/jr 40-60mg = 2,5mg PO TID et augmenter de max 5 mg/jr q 5-7 jrs
- EMPO/jr >60mg = rotation à 75-90% (ratio 15:1 à 20:1), MAX initial de 30-40mg/jr et augmenter de max 10mg/jr q 5-7 jrs

- **SQMDSP = coanalgésie**

- Toujours débiter entre 0,5 à 2mg PO TID selon naïveté aux opioïdes
- Augmenter lentement q 3-5 jours

8 SUIVI

- **Littérature** = contexte hospitalier, suivi quotidien
- APS = face-à-face ou téléphone 3-5 post-initiation, puis 3-5 post-changement de dose
- SQMDSP = 24h post-initiation (re : ajustement E-D et autre opioïde),
 - 3jrs post-initiation, si analgésie rapide = ↓ 50% dose méthadone
 - 5 jrs post-initiation, si analgésie rapide = ↓ 20-30%

9

- Questionner = **effet analgésique**, effets secondaires, risque d'abus/dépendance, sxS/sgs dépression respiratoire/ sédation/ palpitations, état cognitif

SUIVI EXTERNE?

- Aucune littérature solide ...
- 1 étude prospective, conclusion = sécuritaire et efficace
- Initiation à la clinique externe
- Suivi téléphonique jours 3, 9, 21
- Suivi clinique jours 7, 14, 28

The
Oncologist[®]

Symptom Management and Supportive Care

Efficacy and Safety of Methadone as a Second-Line Opioid for Cancer Pain in an Outpatient Clinic: A Prospective Open-Label Study

JOSEP PORTA-SALES,^{a,b} CRISTINA GARZÓN-RODRÍGUEZ,^a CHRISTIAN VILLAVICENCIO-CHÁVEZ,^a SILVIA LLORENS-TORROMÉ,^a
JESÚS GONZÁLEZ-BARBOTEO^{a,c}

^aPalliative Care Service, Catalan Institute of Oncology, Bellvitge Biomedical Research Institute, Barcelona, Spain; ^bFaculty of Medicine and Health Sciences, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona, Spain; ^cCenter for Health and Social Studies, University of Vic, Barcelona, Spain

MÉTHODOLOGIE

- Présentation de la clinique externe de l'Hôtel-Dieu de Québec
- Critères d'évaluation de la qualité de l'acte
- Évaluation de la qualité de l'acte
 - Population
 - Collecte de données
 - Analyse des résultats
 - Partage des résultats et des recommandations

POPULATION

A) Critères d'inclusion

1. Suivi à la clinique externe de soins palliatifs de l'HDQ
2. Diagnostic principal oncologique
3. Méthadone au profil pharmacologique du patient, à un moment donné du suivi palliatif
4. Jour de l'initiation de la méthadone avant le 1^{er} septembre 2016

Si «non» à une de ces 4 questions, exclure le dossier de l'évaluation.

A) Critères d'exclusion

1. Méthadone déjà au profil au premier contact avec la clinique externe

Si la réponse est «oui», exclure le dossier de l'évaluation.

MÉTHODOLOGIE

- Collecte des données : 20 décembre 2016 au 02 février 2017
- Compilation des données en 3-4 mois, formation des tableaux
- Analyse des données
 - Rencontre avec les superviseurs
- Recommandations d'amélioration de la qualité de l'acte

Autorisation écrite par la DSP du CHU de Québec pour conduire l'étude

The background is a solid teal color with a subtle gradient. In the four corners, there are decorative white line-art elements resembling circuit traces or data paths, with small circles at the end of the lines.

GRILLE D'EXTRACTION DONNÉES

A) Issue primaire

1. Indication principale reconnue	OUI	NON	ND
Indication inscrite :	1. Douleur réfractaire		2. Douleur neuropathique /mixte
	3. Allergie / intolérance /toxicité		4. IR significative
	5. Occlusion intestinale		6. Hyperalgésie/ allodynie
	7. Histoire d'abus subs.		8. Éviter hyperalgésie
	9. Autre : _____		10. Aucune
2. Tr. d'utilisation substances	OUI	NON	ND
3. Consentement éclairé	OUI	NON	ND
4. Conditions allongeant le QT	OUI	NON	ND
Quelles sont ces conditions?	1. Anomalies électrolytiques		2. Insuffisance hépatique
	3. Maladie cardiaque structurale		4. Prédisposition génétique
	5. Médication influe QT		6. ECG antérieur ≥ 450 ms
5. ECG initial au dossier	OUI	NON	ND
QTc (en millisecondes) :			
Nombre d'ECG de suivi :			
6. Statut de l'introduction après 45 jours (perdus de vue)	1. Complet	2. Intolérance méthadone	3. Patient décédé
	4. Perdu au suivi	5. Toujours en augmentation	6. Sxs arythmie
	7. Arrêt méthadone \uparrow QTc		8. Autre

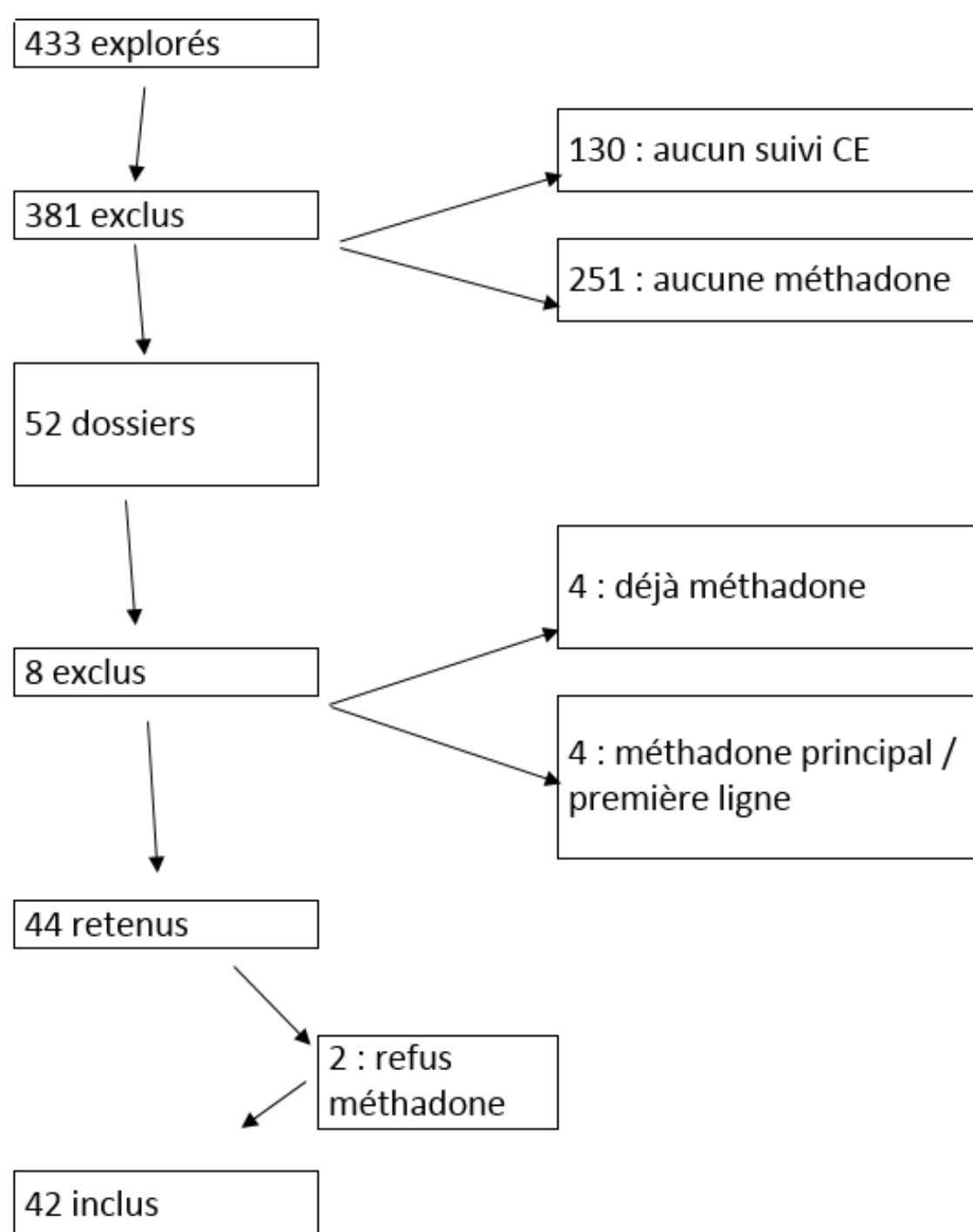
A) Profil de l'échantillon						
Sexe	Féminin				Masculin	
Date de naissance	___ / ___ / ___				Âge (au J0) :	
Niveau de soins	1	2	3	ND		INCONNU
Sévérité du cancer	Métastatique			Localement invasif		NON DOCUMENTÉ
Type de douleur	Neuropathique			Non-neuropathique		NON DOCUMENTÉ
Prise de benzodiazépines	OUI			NON		NON DOCUMENTÉ
Site primaire du cancer (Dig haut : œsophage, estomac, grêle; bas : côlon, rectum, anus)	Poumon/plèvre			Sein		Prostate
	Digestif haut			Digestif bas		Gynécologique
	Col utérin			Foie et voies bil.		Pancréas
	Vessie/urogén.			ORL		SNC
	Hémato/myélome			Cutané		Autre

Coanalgésiques J0	Pregabalin	Gabapentin	Venlafaxine
	Duloxetine	Cr. Kéta-lido	Autres antidép
	Autres anticonvul.	Acétaminophène	AINS
	Corticostéroïdes	Calcitonine	Biphosphonates
	Cannabinoïdes	Anticholinergiques	Kétamine
	Clonidine	Flecainide	
Coanalgésiques J45	Pregabalin	Gabapentin	Venlafaxine
	Duloxetine	Cr. Kéta-lido	Autres antidép
	Autres anticonvul.	Acétaminophène	AINS
	Corticostéroïdes	Calcitonine	Biphosphonates
	Cannabinoïdes	Anticholinergiques	Kétamine
	Clonidine	Flecainide	
Opioïde régulier au J0	Morphine		Oxycodone
	Hydromorphone		Fentanyl
	Fentanyl et hydromorphone		Fentanyl et morphine
	EMPO par jour :		
Opioïde régulier au J45	Morphine		Oxycodone
	Hydromorphone		Fentanyl
	Fentanyl et hydromorphone		Fentanyl et morphine
	EMPO par jour :		
Nombre E-D/jr =			
Nombre E-D/jr =			

AJOUTS PER-COLLECTE DE DONNÉES

- Jours de suivi si < 45
- Intervenant qui fait le contact
- Contact face-à-face ou téléphonique
- Dossier parallèle ou pas
- Traitements **oncologiques reçus ou actifs**
 - Chimiothérapie
 - Radiothérapie
 - Chirurgie (neurolyse, vertébroplastie...)
- **Effets secondaires attribuables à la méthadone**

ORGANIGRAMME



Caractéristiques	Total (N:42)	
Âge moyen (écart type)	64	12
Sexe féminin	20	47,6%
Niveau de soins		
1	5	11,9%
2	22	52,4%
3	2	4,8%
Non établi	1	2,4%
Non documenté	12	28,6%
Site primaire du cancer		
Poumon	2	4,8%
Prostate	3	7,1%
Digestif haut	2	4,8%
Digestif bas	6	14,3%
Gynécologique	3	7,1%
Col utérin	2	4,8%
Pancréas et voies biliaires	5	11,9%
Vessie et urogénital	6	14,3%
ORL	6	14,3%
Cutané	4	9,5%
Autre	3	7,1%

Sévérité du cancer		
Métastatique	21	50,0%
Localement invasif	12	28,6%
Non documenté	0	0,0%
MT et LI	9	21,4%
Hospitalisation	14	33,3%
Soins oncologiques		
Chimiothérapie	36	85,7%
Radiothérapie	26	61,9%
Chirurgie analgésique	5	11,9%
Aucun traitement	1	2,4%
Type de douleur		
Neuropathique	30	71,4%
Non-neuropathique	3	7,1%
Non documenté	9	21,4%

TABLEAU 1 - POPULATION

HOSPITALISATIONS PER-ÉTUDE

- **Fin de vie;**
- Insuffisance hépatique, douleur, **fin de vie;**
- Douleur réfractaire et neurolyse efficace;
- Douleur augmenté à la hanche et découverte d'une nouvelle métastase;
- Lobectomie (métastasectomie) ;
- Neutropénie fébrile;
- Douleur réfractaire;
- Douleur non soulagée, **fin de vie;**
- Surcharge pulmonaire suite à chimiothérapie suivi d'une **fin de vie;**
- 2 hospitalisations, 1^{ère} pour douleur réfractaire, puis 2^e pour **fin de vie;**
- Fracture vertèbre dorsale, décompensation cardio-pulmonaire post-kyphoplastie puis **décès;**
- 2 hospitalisations, 1^{ère} pour prostatite, 2^e pour nausées post-chimiothérapie;
- **Fin de vie;**
- Nausées et vomissements multifactoriels.

TABLEAU 2 : ÉTAT DE L'INTRODUCTION DE LA MÉTHADONE AU JOUR 45

Statut	Sujets	Pourcentage
Complet (dose stable)	13	31,0%
Dose instable	17	40,5%
Incomplet	12	28,6%
Intolérance à la méthadone	1	8,3%
Décès	6	50,0%
Perdu de vue	5	41,7%
Symptômes d'arythmie	0	0%
Augmentation du QTc	0	0%

	Total (N:42)	
Indication principale reconnue		
Présente	36	85,7%
Absente	0	0%
Non documentée	6	14,3%
Trouble d'utilisation des substances actif		
Présente	1	2,4%
Absente	37	88,1%
Non documentée	4	9,5%
Consentement libre et éclairé établi		
Présente	4	9,5%
Absente	1	2,4%
Non documentée	37	88,1%
Recherche de risques liés au QT		
Présente	15	35,7%
Absente	9	21,4%
Non documentée	18	42,9%
ECG initial		
Présente	35	83,3%
Absente	5	11,9%
Non documentée	2	4,8%

**TABLEAU 3 :
ISSUE
PRIMAIRE**

TABLEAU 4 : INDICATIONS INSCRITES

Indication	Total (N:50)	
Douleur réfractaire	11	22,0%
Douleur neuropathique / mixte	23	46,0%
Allergie / toxicité / intolérance	3	6,0%
Insuffisance rénale	1	2,0%
Occlusion intestinale	0	0%
Hyperalgésie / allodynie	1	2,0%
Histoire d'abus de substances	0	0%
Éviter l'hyperalgésie	4	8,0%
Autre	0	0%
Non documentée	7	14,0%

TABEAU 5 : ÉVALUATION INITIALE ALLONGEMENT QT, JOUR 0

	Total (N:42)		Dose stable (N:13)		Dose instable (N:17)		Incomplets (N:12)	
Sujets avec plusieurs fdr :	8	19,0%	2	15,4%	4	23,5%	2	16,7%
QTc moyen initial (médiane) :	432	425	429	427	422	413	447	451
Sujets avec 1 ECG de suivi ou + :	9	21,4%	4	30,8%	1	5,9%	4	33,3%
Facteurs de risque d'allonger le QT au jour 0 :								
Anomalies électrolytiques	3	6,8%	1	7,1%	0	0%	2	15,4%
Insuffisance hépatique	1	2,3%	1	7,1%	0	0%	0	0%
Maladie cardiaque structurale	1	2,3%	1	7,1%	0	0%	0	0%
Prédisposition génétique	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Médication qui influe sur le QTc	8	18,2%	4	28,6%	3	17,6%	1	7,7%
ECG antérieur \geq à 450 ms	5	11,4%	1	7,1%	2	11,8%	2	15,4%
Aucune	9	20,5%	4	28,6%	4	23,5%	1	7,7%
Non documentée	17	38,6%	2	14,3%	8	47,1%	7	53,8%

TABLEAU 6 : SUIVI CLINIQUE (1 / 3)

Méthode communication à l'initiation	Total (N:42)		Dose stable (N:13)		Dose instable (N:17)		Incomplets (N:12)	
Conversation téléphonique	11	26,2%	2	15,4%	6	35,3%	3	25,0%
Visite	31	73,8%	11	84,6%	11	64,7%	9	75,0%
Initiation réalisée par...								
Le médecin	35	83,3%	12	92,3%	14	82,4%	9	75,0%
L'infirmière	3	7,1%	0	0%	2	11,8%	1	8,3%
Le pharmacien	4	9,5%	1	7,7%	1	5,9%	2	16,7%
Pourcentage de suivis téléphoniques :								
Rarement (< 50%)	1	2,4%	0	0%	0	0%	1	8,3%
À l'occasion (50 à 75%)	16	38,1%	7	53,8%	6	35,3%	3	25,0%
Majoritairement (76 à 99%)	15	35,7%	4	30,8%	10	58,8%	1	8,3%
Toujours (100%)	10	23,8%	2	15,4%	1	5,9%	7	58,3%
Méthode d'évaluation dlr la plus utilisée :								
Échelle visuelle analogue (EVA)	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Utilisation d'entre-doses par jour	11	26,2%	1	7,7%	5	29,4%	5	41,7%
Description subjective	23	54,8%	9	69,2%	11	64,7%	3	25,0%
EVA et entre-doses	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
EVA et description subjective	1	2,4%	0	0%	1	5,9%	0	0%
Entre-doses et description subjective	6	14,3%	2	15,4%	0	0%	4	33,3%
Les 3 sont utilisées également	1	2,4%	1	7,7%	0	0%	0	0%

TABLEAU 6 : SUIVI CLINIQUE (2/3)

Utilisation de l'EVA :	Total (N:42)		Dose stable (N:13)		Dose instable (N:17)		Incomplets (N:12)	
Jamais (0%)	18	42,9%	6	46,2%	4	23,5%	8	66,7%
Rarement (0,1 à 25%)	18	42,9%	5	38,5%	9	52,9%	4	33,3%
À l'occasion (25,1 à 50%)	6	14,3%	2	15,4%	4	23,5%	0	0%
Souvent (50,1 à 75%)	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Majoritairement (75,1 à 100%)	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Utilisation du nombre d'E-D :								
Jamais (0%)	9	21,4%	2	15,4%	5	29,4%	2	16,7%
Rarement (0,1 à 25%)	4	9,5%	0	0%	4	23,5%	0	0%
À l'occasion (25,1 à 50%)	9	21,4%	6	46,2%	0	0%	3	25,0%
Souvent (50,1 à 75%)	12	28,6%	4	30,8%	4	23,5%	4	33,3%
Majoritairement (75,1 à 100%)	8	19,0%	1	7,7%	4	23,5%	3	25,0%
Utilisation de la description subjective :								
Jamais (0%)	1	2,4%	0	0%	0	0%	1	8,3%
Rarement (0,1 à 25%)	3	7,1%	1	7,7%	0	0%	2	16,7%
À l'occasion (25,1 à 50%)	11	26,2%	2	15,4%	5	29,4%	4	33,3%
Souvent (50,1 à 75%)	11	26,2%	5	38,5%	3	17,6%	3	25,0%
Majoritairement (75,1 à 100%)	16	38,1%	5	38,5%	9	52,9%	2	16,7%

Figure 10 : Pour chaque sujet, pourcentage des suivis effectués selon la méthode d'évaluation de la douleur inscrite au dossier

Nombre cas

20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0

Jamais (0%) Rarement (0,1 à 25%) À l'occasion (25,1 à 50%) Souvent (50,1 à 75%) Majoritairement (75,1 à 100%)

—●— EVA —●— E-D —●— Subj

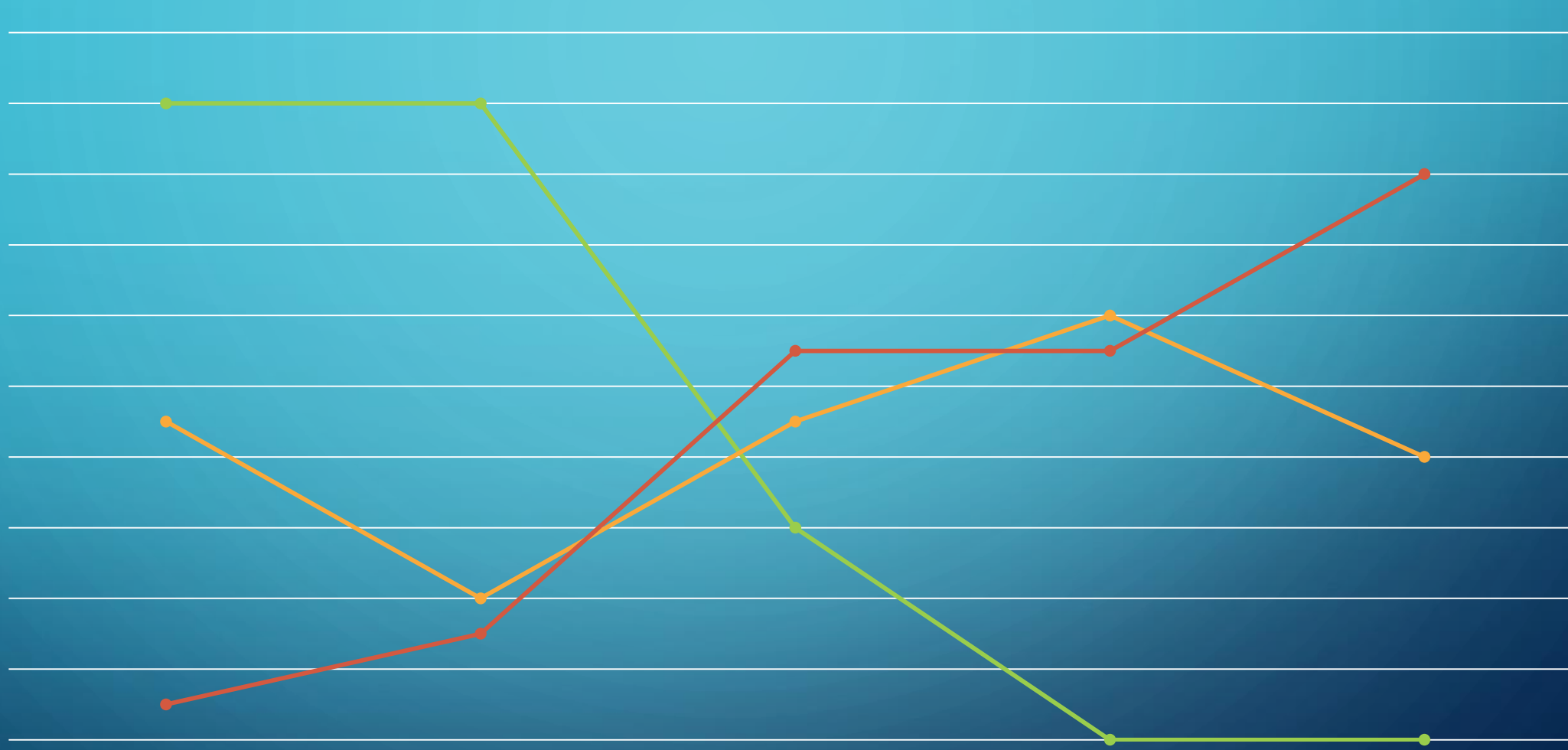


TABLEAU 8 : TITRATION MÉTHADONE (SUIVI 3/3)

Variation de la dose de méthadone entre 2 contacts :	Total (N:243)		Dose stable (N:73) (5,6 contacts par pt)		Dose instable (N:123) (7,2 contacts par pt)		Incomplets (N:47) (3,9 contacts par pt)	
0%	136	55,7%	36	49,3%	72	58,5%	28	58,3%
0,1 à 10%	5	2,0%	5	6,8%	0	0%	0	0%
10,1 à 20%	11	4,5%	2	2,7%	7	5,7%	2	4,2%
20,1 à 30%	21	8,6%	7	9,6%	9	7,3%	5	10,4%
30,1 à 40%	58	23,8%	16	21,9%	31	25,2%	11	22,9%
40,1 à 50%	10	4,1%	7	9,6%	3	2,4%	0	0,0%
50,1% et plus	2	0,8%	0	0%	1	0,8%	1	2,1%
	Total (N:42)		Dose stable (N:13)		Dose instable (N:17)		Incomplets (N:12)	

*Dans chaque section, à gauche = sans valeur divergente, à droite = avec valeur divergente

Intervalle moyen entre 2 contacts (jrs)	5,2	5,5	5,7	5,1	5,6	4,7	5,2
Moyenne jours de suivi durant l'étude	37		45	45		22	

TABLEAU 7 : PHARMACOLOGIE

	Jour 0								Jour 45					
	Total (N:42)		Dose stable (N:13)		Dose instable (N:17)		Incomplets (N:12)		Total (N:30)		Dose stable (N:13)		Dose instable (N:17)	
Coanalgésie :														
Nombre moyen	2,6	2,5	2,2	2,0	2,7	3,0	2,8	2,5	2,6	3,0	2,0	2,0	3,0	3,0
Pregabalin/gabapentin	32	76,2 %	7	53,8%	14	82,4%	11	91,7%	21	70,0%	7	53,8%	14	82,4%
Acétaminophène	32	76,2 %	9	69,2%	13	76,5%	10	83,3%	24	80,0%	10	76,9%	14	82,4%
Entre-doses (EMPO mg/jr) :	45,4	25,0	29,1	11,0	28,3	23,8	71,4	40,0	12,7	0,0	2,5	0,0	24,6	10,0
EMPO totale (mg/jr) :	111,0	76,3	67,1	30,0	83,9	75,0	197,2	164,5	62,7	47,5	45,7	15,0	75,4	60,0
Dose méthadone (mg/jr) :	2,1	2,0	2,1	2,0	2,1	2,0	2,0	2,0	7,2	6,0	6,1	5,0	7,4	7,0

Figure 8 : EMPO d'entre-doses consommée 24h avant le jour 0 et avant le jour 45 (mg)

Nombre de cas

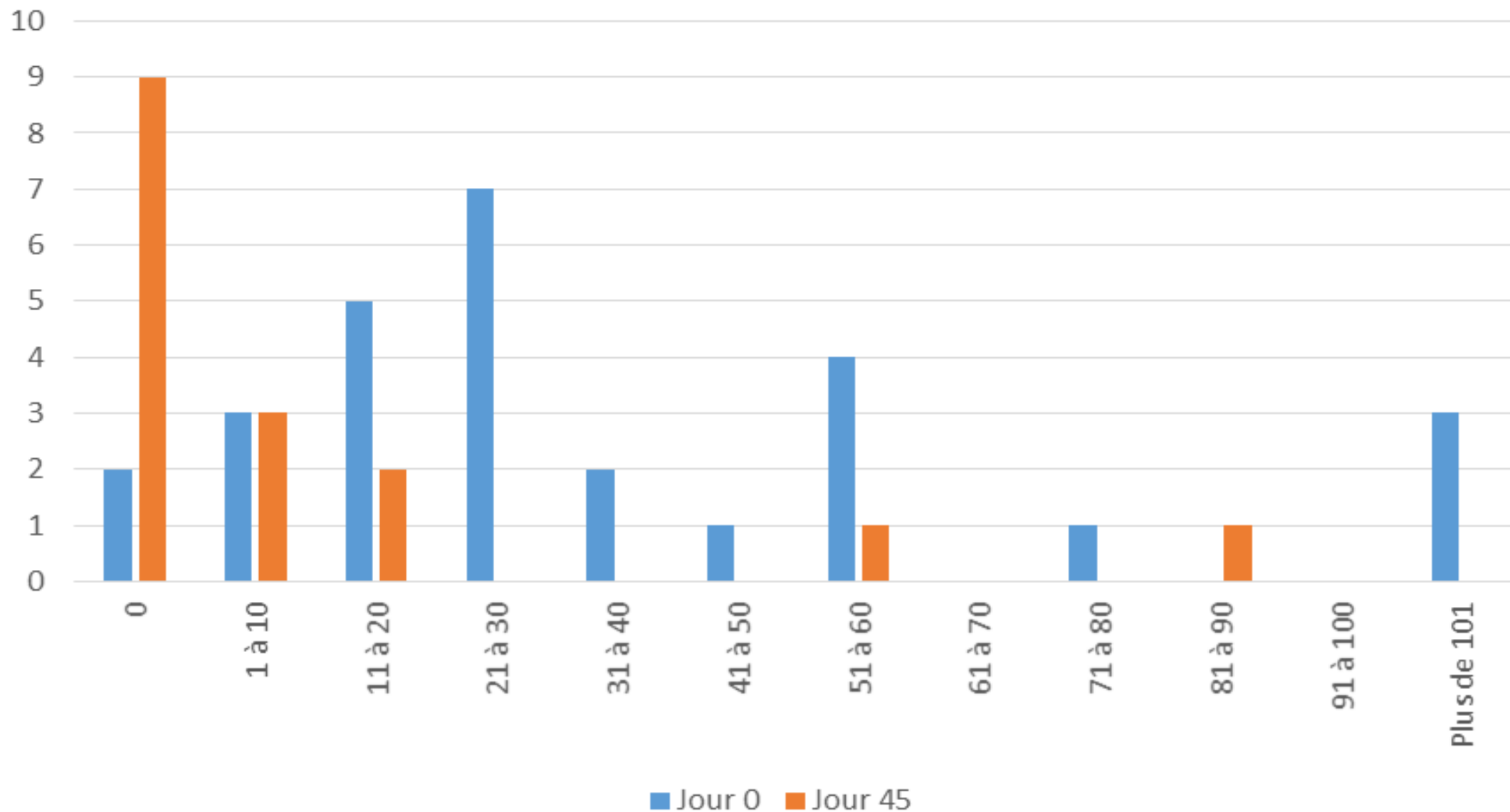


Figure 9 : EMPO (opioïde principal et entre-doses) sur 24h avant le jour 0 et le jour 45, excluant la méthadone (mg)

Nombre de cas

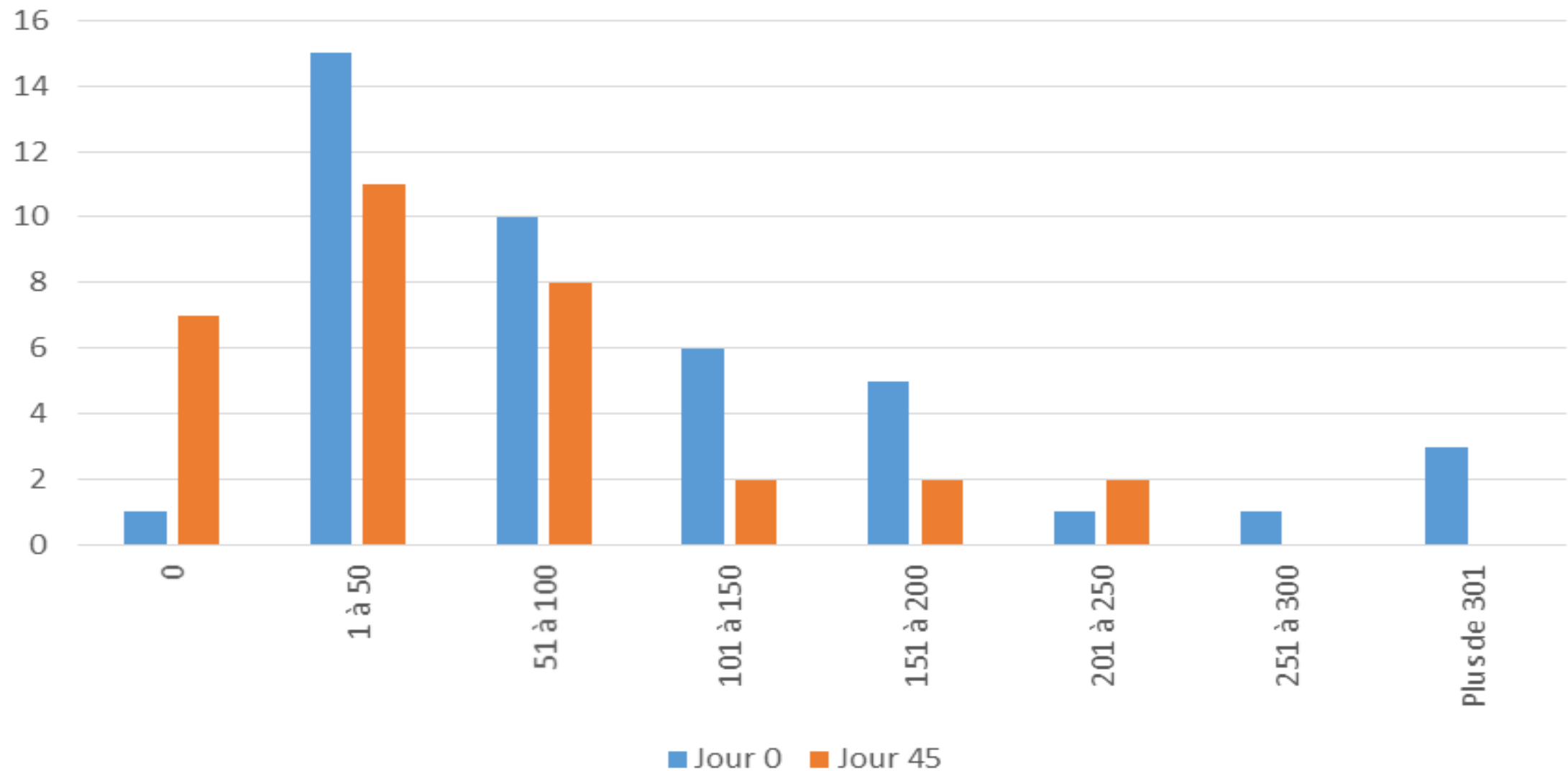


TABLEAU 9 : ROTATION D'OPIOÏDES

Rotation d'opioïdes :	Total (N:30)		Dose stable (N:13)		Dose instable (N:17)	
Non	20	62,5%	7	53,8%	13	76,5%
Oui	3	15,6%	1	7,7%	2	11,8%
Oui, vers la méthadone	7	21,9%	5	38,5%	2	11,8%

DISCUSSION



DISCUSSION - PLAN

- Population clé en CE
- Choix du patient (indication, candidat, tr substances consentement)
- Allongement du QT
- Interactions médicamenteuses
- Intro et titration (suivi, évaluation effet analgésique, augmentation méthadone)

POPULATION UNIQUE EN CLINIQUE EXTERNE

- Typique pour âge, sexe, état oncologique... mais...

- Objectif de soins **ACTIF**

- DÉBUT / MILIEU trajectoire onco
- Recommandations ASCO

- Perspective sécurité **changée**

Niveaux de soins : cocher et fournir les détails dans l'encadré

- Objectif A : Prolonger la vie par tous les soins nécessaires
- Objectif B : Prolonger la vie par des soins limités
- Objectif C : Assurer le confort prioritairement à prolonger la vie
- Objectif D : Assurer le confort uniquement sans viser à prolonger la vie

VOLUME 35 · NUMBER 1 · JANUARY 1, 2017

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ASCO SPECIAL ARTICLE

Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care:
American Society of Clinical Oncology Clinical Practice
Guideline Update

CHOIX DU CANDIDAT

- Indications respectées
 - Indications non documentées (notes nursing différentes de méd)
 - 68% = douleur neuropathique ou réfractaire

- Passé d'abus/ dépendance aux substances écrit dans 90% des dossiers
 - Méthadone moins addictive!
 - Littérature émergente... méthadone = classe à part!

CONSENTEMENT

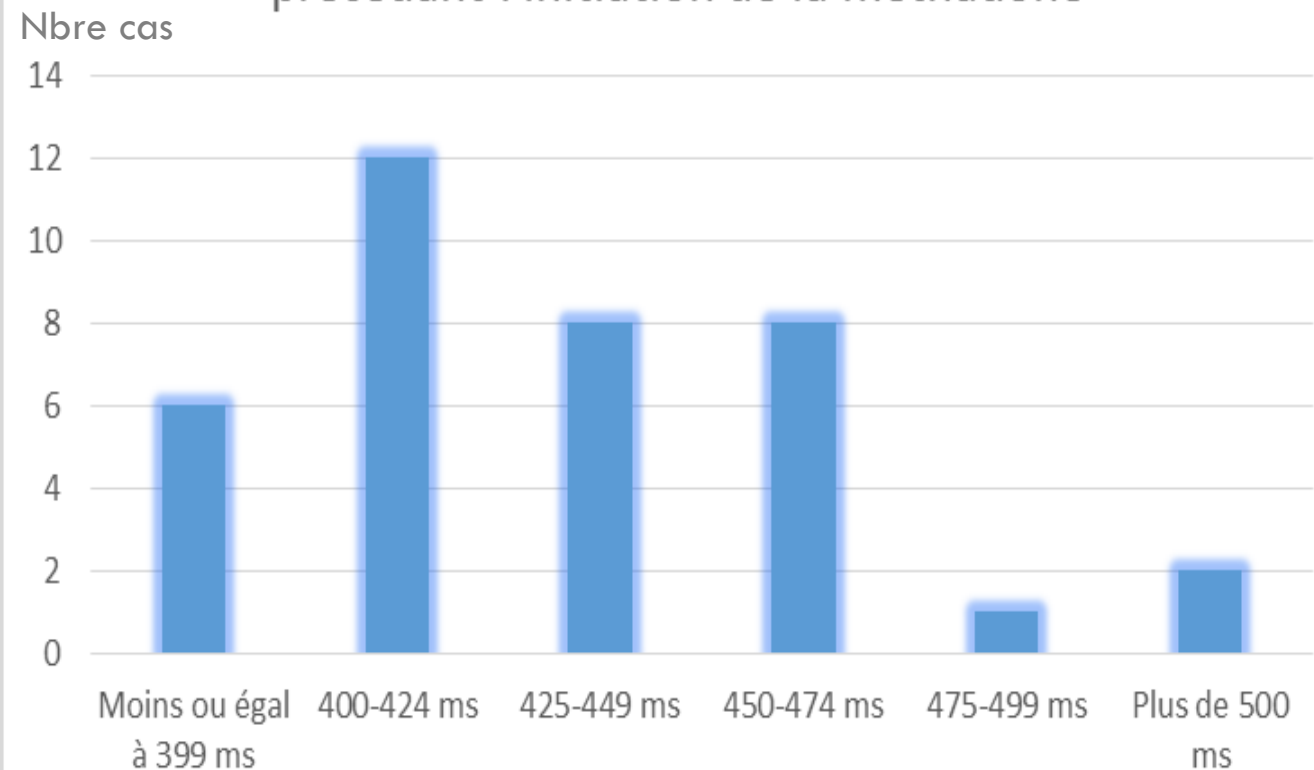
- Tel l'accord à une chirurgie...
 - Molécule complexe, particulière
 - Nombreuses interactions
 - Encore peu connue
- 37 dossiers non documentés (88%)
- Littéracie au Québec faible



CE SI BEAU SEGMENT QT

- Valeur du QT à l'initiation présente dans 83% cas
 - Obligation de moyens
- Très peu d'ECG au suivi
- **Facteurs de risque décrits dans 57%**
 - Risque individualisable

Figure 4 : QTc à l'ECG effectué durant les 6 mois précédant l'initiation de la méthadone



INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

- Peu à pas étudié lors de ce projet
 - Prolongement QT seulement
- Doses moindres... risques moindres
- Pharmacien = meilleur ami !



INTRODUCTION MÉTHADONE

- Moyenne méthadone jour 0 : 2,1 mg/ jour
 - Courtemanche = 3 mg
 - Wallace = 4,4 mg
- Hôpital VS domicile
- Intégration
- Moyenne méthadone jour 45 : 7,2 mg/jour
 - 17/42 dose *INSTABLE* : souci de sécurité? Non répondeurs? Évolution de la douleur?
- **MOINS** de l'opioïde principal = plus sécuritaire?

«Le patient ne mourra pas de douleur, mais il peut mourir de surdosage.»

TITRATION

- Conforme
- Contacts nombreux où aucun changement méthadone
 - Sécurité
 - Stabilité
 - Crainte?
- Groupe incomplet, suivi de 22 jours : moins bons candidats?

ÉVALUATION EFFET ANALGÉSIQUE

- Absence d'outil standardisé
- Descriptions subjectives majoritaires
 - Laisse place interprétation, erreurs
 - Escalade/ stagnation...
- Impact sur la sécurité

LES BONS COUPS

- Tenue dossiers
 - Prise en charge
 - Données sociodémographiques
 - Doses, titration
- Indications conformes
- Titration prudente, conforme
- Suivis réguliers
 - Téléphone sécuritaire
- ECG initial
- Travail interdisciplinaire

MES RECOMMANDATIONS

- Tenue de dossiers
 - Consentement
 - Outil standardisé pour douleur
 - Prolongement du QT
 - Recherche facteurs de risque
- Recherche comportements déviants opioïdes ?
 - Mon avis

MES RECOMMANDATIONS

- Dose minimale efficace
- *Start low, go slow*
- Suivi interdisciplinaire

Special Article

Safe and Appropriate Use of Methadone in Hospice and Palliative Care: Expert Consensus White Paper

Mary Lynn McPherson, PharmD, MA, MDE, BCPS, CPE, Kathryn A. Walker, PharmD, BCPS, CPE, Mellar P. Davis, MD, FCCP, FAAHPM, Eduardo Bruera, MD, Akhila Reddy, MD, Judith Paice, PhD, RN, Kasey Malotte, PharmD, BCPS, Dawn Keshelle Lockman, PharmD, MA, Charles Wellman, MD, Shelley Salpeter, MD, Nina M. Bembem, PharmD, BCPS, James B. Ray, PharmD, CPE, Bernard J. Lapointe, MD, and Roger Chou, MD

- Revue systématique sur la méthadone
- 15 professionnels en soins longue durée / palliatifs Canada et États-Unis
 - Recommandations d'experts
- BUT = Développer des conseils pour les gens travaillant en soins de longue durée et palliatifs pour MAXIMISER les bienfaits et MINIMISER les risques de l'utilisation de la méthadone en douleur

SUJETS ABORDÉS

- Candidats (non)-appropriés
- Monitoring ECG selon un degré de surveillance
- Évaluation des risques avant l'introduction
 - Hépatiques
 - Abus de substances
 - Apnée du sommeil
 - Maladies Cvasc
 - Interactions rx
- Dosage initial
- **Coanalgésie**
- Voies alternatives
- Suivi
 - Pertinence tests DDR
- Éducation

CONCLUSION

À la clinique externe de soins palliatifs de l'Hôtel-Dieu de Québec, l'introduction de la méthadone en coanalgésie est-elle sécuritaire?

Plutôt, oui!

CONCLUSION

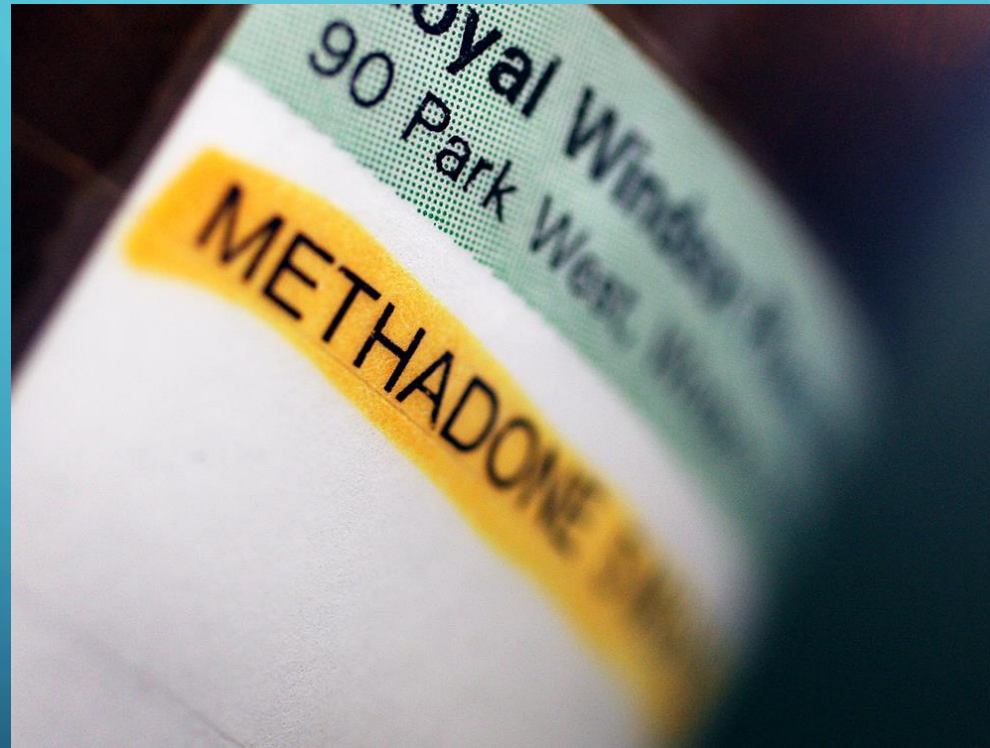
- Méthadone = connaître la pharmaco, savoir l'utiliser
 - Introduction et suivi garants de la sécurité
- Sécuritaire en coanalgésie = doses moindres, risques moindres
- Besoin de plus d'études
- **L'expérience commence aujourd'hui!**



Methadone for Pain in Palliative Care

Methadone4Pain.ca is a series of three education modules for physicians, nurses and pharmacists seeking to improve their knowledge in prescribing and managing patients prescribed methadone for pain in palliative care.

MERCI!



QUESTIONS, COMMENTAIRES, EXPÉRIENCES PERSONNELLES

Place à la discussion!



BIBLIOGRAPHIE - 1

1. Réseau de soins palliatifs du Québec, *Définition des soins palliatifs*, publié le 30 avril 2013, (consulté le 20 septembre 2016).
2. Portenoy, Russel K., *Pain 3 : Treatment of cancer pain (The Lancet Series)*, *The Lancet*, vol 377, p.2236-47, 25 juin 2011.
3. Caraceni, Augusto, Hanks, Geoffrey, et al., *Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC (European Association for Palliative Care)*, *Lancet Oncology*, vol 13, février 2012, e58-68.
4. Néron, A. et le regroupement de pharmaciens en établissement de santé ayant un intérêt pour les soins palliatifs, *Guide pratique des soins palliatifs : gestion de la douleur et autres symptômes*, 5^e édition complète, A.P.E.S. (Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec), 2018.
5. La Maison Victor-Gadbois (collectif), *Mini-guide Palli-Science*, 15^e édition, 2014.

BIBLIOGRAPHIE - 2

6. Organisation Mondiale de la Santé, *WHO's cancer pain ladder for adults*, <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/#> (consulté le 20 septembre 2016).
7. Vargas-Schaffer, Grisell, *Commentary : Is WHO ladder still valid? Twenty-four years of experience*, *Le Médecin de famille canadien*, vol 56, juin 2010.
8. McLean, Sarah, Twomey, Feargal, *Methods of Rotation From Another Strong Opioid to Methadone for the Management of Cancer Pain: A Systematic Review of the Available Evidence*, *Journal of Pain and Symptom Management*, Vol 50, no 2, août 2015, p248-259.
9. Rhondali, Wadih, Tremellat, Flora, *et al.*, *Methadone Rotation for Cancer Patients with Refractory Pain in a Palliative Care Unit : An Observational Study*, *Journal of Palliative Medicine*, Vol 16, no 11, 2013, p.1382-1387.
10. Pollock, Ashley B., Tegeler, Monica L., *et al.*, *Morphine to Methadone Conversion : An Interpretation of Published Data*, *American Journal of Hospice & Palliative Medicine*, vol 28, no 2, 2011, p.135-140.

BIBLIOGRAPHIE - 3

11. Dale, Rebecca, Edwards, Jeremy, Ballantyne, Jane, *Opioid Risk Assessment in Palliative Medicine*, The Journal of Community and Supportive Oncology, mars 2016, p.94-100.
12. Cherny, Nathan, Fallon, Marie, et al., *Oxford Textbook of Palliative Medicine*, 5e édition, Oxford University Press, Royaume-Uni, 2015.
13. Gouvernement du Québec, *Soins palliatifs et fin de vie : plan de développement 2015-2020*, La Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux, 2015, p.29.
14. Lindqvist, O., Lundquist, G., et al., *Four Essential Drugs Needed for Quality Care of the Dying : A Delphi-Study Based International Expert Consensus Opinion*, Journal of Palliative Medicine, Vol 16, no 1, 2013, p.38-43.
15. Good, P., Afsharimani, B., et al., *Therapeutic Challenges in Cancer Pain Management: A Systematic Review of Methadone*, Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy, Vol 28, 2014, p. 197-205.

BIBLIOGRAPHIE - 4

16. Vinay, P. et le comité de rédaction de la SQMDSP (Société québécoise des médecins de soins palliatifs), *Contrôler la douleur neuropathique : la méthadone en coanalgie*, 26 février 2015, version 32.
17. Salpeter, S.R., Buckley J.S., Bruera, E., *The Use of Very-Low-Dose Methadone for Palliative Pain Control and the Prevention of Opioid Hyperalgesia*, *Journal of Palliative Medicine*, Vol 16, No 6, 2013, p. 616-622.
18. Reddy, A., Yennurajalingam, S., Bruera, E., *Dual Opioid Therapy Using Methadone as a Coanalgesic*, *Expert Opinion Drug Safety : letter to the Editor*, Informa Healthcare, Vol 14, 2015, p.181-183.
19. McKenna, M, *Letter to the Editor : Use of Methadone as a Coanalgesic*, *Journal of Pain & Symptom Management*, Vol 42, No 6, décembre 2011, p.e4-e6.
20. Courtemanche, F., Doa, D., et al., *Methadone as a Coanalgesic for Palliative Care Cancer Patients*, *Journal of Palliative Medicine*, Vol 19, No 9, 2016, p. 1-7.

BIBLIOGRAPHIE - 5

21. Gagnon, B., Almahrezi, A., Schreier, G., *Methadone in the Treatment of Neuropathic Pain*, Pain Res. Manag., Vol 8, No 3, automne 2003, p.149-154.
22. Grenier, L-P., Lavoie, M., *La Méthadone : un outil incontournable en soins palliatifs*, présentation dans le cadre du groupe de développement professionnel de la Maison Michel-Sarrazin, 25 mars 2014.
23. Leppert, W., *The role of methadone in cancer pain treatment : a review*, The International Journal of Clinical Practice, Vol. 63, No. 7, juillet 2009, p.1085-1109.
24. Chou, R., Cruciani, R.A., et al., *Methadone Safety Guidelines – Methadone Safety : A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society and College on Problems of Drug Dependence, in Collaboration With the Heart Rhythm Society*, The Journal of Pain, Vol. 15, No. 4, avril 2014, p.321-337.
25. King, S., Forbes, K., et al., *A systematic Review of the Use of Opioid Medication for those with Moderate to Severe Cancer Pain and Renal impairment : A European Care Research Collaborative Opioid Guidelines Project*, Palliative Medicine, Vol. 25, No. 5, 25 juin 2011, p.525-552.

BIBLIOGRAPHIE - 6

26. Porta-Sales, J., Garzòn-Rodríguez, C., et al., *Efficacy and Safety of Methadone as a Second-Line Opioid for Cancer Pain in an Outpatient Clinic : A Prospective Open-Label Study*, *The Oncologist*, Vol. 21, publié avant impression le 15 juin 2016, p.1-9.
27. Dynamed, *Methadone*, sous l'onglet *Interactions*, mis à jour le 18 février 2016, <http://web.b.ebscohost.com/acces.bibl.ulaval.ca/dynamed/detail?vid=2&sid=9d323a2b-977a-457e-9fbb-e3a526ad54b7%40sessionmgr102&hid=124&bdata=Jmxhbmc9Znlmc2l0ZT1keW5hbWVklWxpdmUmc2NvcGU9c2l0ZQ%3d%3d#db=dme&AN=233079&anchor=Interactions> , page consultée le 14 octobre 2016.
28. Kahan, M., Srivastava, A., et al., *Misuse and dependence on opioids : study of chronic pain patients*, *Canadian Family Physician*, Vol. 52, septembre 2006, p.1081-1087.
29. Katz, N.P., Sherburne, S., et al., *Behavioral Monitoring and Urine Toxicology Testing in Patients Receiving Long-Term Opioid Therapy*, *Anesth Analg*, Vol. 97, 2003, p.1097.1102.
30. Collège des médecins du Québec, *L'évaluation de l'acte médical : guide l'exercice du Collège des médecins du Québec*, publication du Collège des médecins du Québec, août 2013, 45 pages, disponible au <http://www.cmq.org/publications/index.aspx?c=1&p=1> .

BIBLIOGRAPHIE - 7

31. Centre Hospitalier Universitaire de Québec (CHU de Québec), www.chudequebec.ca/centre-hospitaliers/l'hotel-dieu-quebec.aspx , page consultée le 20 décembre 2016.
32. Vorobeychik, Y., Chen, L., et al., *Improved Opioid Analgesic Effect Following Opioid Dose Reduction*, Journal of Pain Medicine, Vol. 9, No. 6, 2008, p.724-727.
33. Leppert, W., Kowalski, G., *Methadone as an Additional Opioid for a Cancer Patient with Severe Neuropathic and Bone Pain Not Responsive to Other Opioids and Adjuvant Analgesics*, Journal of Palliative Care, Vol. 29, No. 2, 2013, p. 119-121.
34. Haughey C., Watson M., White C., *Use of methadone as a coanalgesic: Response to McKenna and Nicholson*, Journal of Pain and Symptom Management, Vol. 43, 2012, p. e5–e6.
35. Wallace E., Ridley J., Bryson J., et al., *Addition of methadone to another opioid in the management of moderate to severe cancer pain: A case series*, Journal of Palliative Medicine, Vol. 16, 2013, p. 305–309.

BIBLIOGRAPHIE - 8

36. World Health Organization, *Cancer Pain Relief with a guide to opioid availability*, 2nd edition, Geneva, 1996, p.19.
37. Hye Kwon, J., Tanco, K., Park, J.C., et al., *Frequency, Predictors, and Medical Record Documentation of Chemical Coping Among Advanced Cancer Patients*, *The Oncologist*, Vol. 20, 2015, p.692-697.
38. Hawley, P., Chow, L., Fyles, G., et al., *Clinical Outcomes of Start-Low, Go-Slow Methadone Initiation for Cancer-Related Pain: What's the Hurry?*, *Journal of Palliative Medicine*, Vol. 20, No. 11, 2017, p.1244-1251.
39. Fürst, P., Lundström, S., Klepstad, P., et al., *Improved Pain Control in Terminally Ill Cancer Patients by Introducing Low-Dose Oral Methadone in Addition to Ongoing Opioid Treatment*, *Journal of Palliative Medicine*, Vol. 21, No. 2, février 2018, p.177-181.
40. Mc Pherson, M. L., Costantino, R. C., Mc Pherson, A. L., *Methadone Maximizing Safety and Efficacy for Pain Control in Patients with Cancer*, *Hematology/Oncology Clinics of North America*, vol. 32, 2018, p.405-415.

BIBLIOGRAPHIE - 9

41. College of Physicians and Surgeons of British Columbia, *Methadone for Analgesia Guideline*, juin 2018, 30 pages, <https://www.cpsbc.ca/programs/drug-programs/methadone>
42. Mercadante, S., Bruera, E., *Methadone as a First-Line Opioid in Cancer Pain Management : A Systematic Review*, *Journal of Pain and Symptom Management*, Vol. 55, No.3, mars 2018, p.998-1003.
43. Kondejewski, J., *Methadone for Analgesia KT Tools Project , Literature Search and Review for Online Training Tool*, *Portail Canadien en soins palliatifs*, 2015, 79 pages, <http://www.methadone4pain.ca> (consulté le 20 août 2018).
44. Association Médicale Canadienne, *L'AMC et les opioïdes*, site officiel de l'AMC, <https://www.cma.ca/Fr/Pages/opioids.aspx> (consulté le 24 août 2018).
45. Gouvernement du Canada, *Consommation problématique de substances : Opiïdes*, si officiel du gouvernement du Canada, <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/dependance-aux-drogues/consommation-problematique-medicaments-ordonnance/opioides.html> (consulté le 24 août 2018).

BIBLIOGRAPHIE - 10

46. McPherson, M. L., *Demystifying Opioid Conversion Calculations : A Guide for Effective Dosing*, ASHP publications, 2e édition, p.147-194.
47. Daeninck P., Watanabe S., Walker P., Bruera E., *Effective pain relief in cancer patients using methadone at extended dosing intervals*, *Journal of Palliative Care*, 1998, p.113-117.
48. Ferrel, B.R., Temel, J. S., Temin, S., et al., *Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care : American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update*, *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 35, No. 1, 1er janvier 2017, p.96-112.
49. Bruera, E., *Methadone as a coanalgesic*, présentation scientifique dans le cadre de la classe des maîtres cliniques : les approches innovatrices en soulagement de la douleur, 2 octobre 2018, Congrès international de soins palliatifs de l'Université McGill, Montréal.
50. McPherson, M.L., *Maximising Safety and Efficacy in the Methadone Dance : Application in Palliative Care*, présentation scientifique, 5 octobre 2018, Congrès international de soins palliatifs de l'Université McGill, Montréal. La présentatrice cite un article scientifique qui sera publié sous peu, adaptant les recommandations de l'APS sur la sécurité de la méthadone pour la population de soins de longue durée et palliative.
51. Ministère de l'Éducation et de l'Enseignement Supérieur, *Programme pour l'évaluation internationale des compétences des adultes (PEICA)*, 2012, <http://www.education.gouv.qc.ca/adultes/references/litteratie/peica/resultats-2012/inferieures-au-niveau-1/> (consulté le 15 octobre 2018).