

Comment soulager la douleur chez la personne fragilisée

Dominique Dion et Andrée Néron

M^{me} Pellerin, 70 ans, souffre d'un cancer du poumon. Elle est hypertendue et sa clairance de la créatinine est de 39 ml/min. Elle éprouve une douleur modérée au bassin. Une scintigraphie osseuse a montré plusieurs foyers de métastases osseuses, dont un au niveau de l'aile iliaque droite.

M. Vincent vient de recevoir un diagnostic d'hépatocarcinome. Il souffre depuis plusieurs années d'une cirrhose (classe B de l'échelle de Child-Pugh) et se plaint d'une douleur constante à l'hypocondre droit. Il aime bien prendre quelques verres de vin en soirée, mais il n'ose pas trop en parler.

Comment peut-on soulager ces deux patients ? Quels sont les analgésiques recommandés ?

Est-ce qu'une atteinte de la fonction rénale est fréquente chez les personnes souffrant de cancer ?

Au Canada, en 2011, 42 % des personnes ayant reçu un diagnostic de cancer avaient plus de 70 ans, 17 % de tous les patients avaient plus de 80 ans. Il n'est donc pas inapproprié de penser que chez plusieurs d'entre eux, l'âge et les maladies concomitantes pourraient compromettre la fonction rénale¹. D'ailleurs, des données issues d'une large étude populationnelle menée en France auprès de patients souffrant de différents types de cancer ont montré une plus grande prévalence d'insuffisance rénale que dans la population générale².

La D^{re} Dominique Dion, médecin de famille, travaille au sein de l'équipe de soins palliatifs de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont et du Centre hospitalier de St. Mary, à Montréal. M^{me} Andrée Néron, pharmacienne clinicienne, travaille au Département de pharmacie du CHUM ainsi qu'au sein de l'équipe de soins palliatifs et de l'équipe de la clinique antidouleur. Elle est clinicienne associée de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal.

Quel est l'effet de la fonction rénale sur la clairance des analgésiques ?

La majorité des analgésiques et des coanalgésiques sont métabolisés dans le foie, en métabolites (actifs ou inactifs, ou les deux) qui sont le plus souvent excrétés par les reins. Une insuffisance rénale pourra donc influencer grandement sur la pharmacocinétique de nombreux médicaments. En général, plus le taux de filtration glomérulaire (TFGe)* est diminué, plus on observera un allongement du temps de demi-vie³.

À noter que la valeur du TFGe est nettement plus précise que celle de la créatinine sérique, mais qu'elle peut être faussée, notamment en présence d'insuffisance rénale aiguë, puisque cette estimation repose sur une fonction rénale stable³⁻⁶.

En cas d'insuffisance rénale légère ou modérée (TFGe \geq 30 ml/min), aucun opioïde n'est vraiment contre-indiqué. Selon le degré d'insuffisance, il est recommandé de réduire les doses des différents analgésiques et coanalgésiques, d'augmenter l'intervalle entre

* TFGe est l'équivalent de DFGe.

En cas d'insuffisance rénale légère ou modérée, aucun opioïde n'est vraiment contre-indiqué. Selon le degré d'insuffisance rénale, il est recommandé de réduire la posologie des différents analgésiques et coanalgésiques, d'augmenter l'intervalle entre les doses ou les deux. En présence d'insuffisance rénale grave (< 30 ml/min), certains analgésiques deviennent contre-indiqués.

Tableau I**Analgésiques opioïdes : recommandations en cas d'insuffisance rénale ou hépatique^{3,4,6-15}**

Analgésique	Voie de biotransformation*	Métabolites actifs en cause dans l'analgésie	Voie d'élimination
Codéine	Conjugaison (glucuronidation) + CYP2D6	Oui Morphine (10 %) par l'isoenzyme CYP2D6	Rénale
Morphine	Conjugaison (glucuronidation)	Oui M6G (10 %)	Rénale
Hydromorphone	Conjugaison (glucuronidation)	Non	Rénale
Oxycodone	CYP3A4 CYP2D6	Noroxycodone [‡] : par l'isoenzyme CYP3A4 Oxymorphone : par l'isoenzyme CYP2D6	Rénale
Fentanyl sous forme transdermique	CYP3A4	Non	Rénale
Méthadone	CYP3A4, CYP2B6 CYP2D6, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19	Non	Fécale/rénale

T_{1/2} : demi-vie

* L'isoenzyme principalement responsable de la biotransformation est en gras. † Le métabolisme de la molécule peut être encore plus perturbé s'il y a diminution du débit sanguin hépatique. ‡ Le rôle des métabolites de l'oxycodone est mal connu : certains auteurs attribuent une activité analgésique à la noroxycodone, d'autres pas. Quant à l'oxymorphone, elle est produite en très petite quantité.

les doses ou les deux, dans des proportions qui peuvent varier d'un expert à l'autre^{3,6-10} (*tableaux I et II*^{3,4,6-15}, *III*^{11,12,16} et *IV*^{3,7-9}). Bien que certains analgésiques semblent plus sûrs que d'autres parce qu'ils ne sont pas éliminés par voie rénale (ex. : fentanyl, buprénorphine, méthadone), il faut néanmoins en ajuster la posologie prudemment en cas d'atteinte rénale grave (TFGe < 30 ml/min)^{3,7-9}. La méthadone, quant à elle, est un opioïde à la pharmacocinétique particulière : elle a une longue demi-vie, très variable d'une personne à l'autre, ce qui rend les ajustements posolo-

giques assez complexes. Il faut donc toujours y avoir recours avec beaucoup de prudence, particulièrement en présence d'une atteinte hépatique ou rénale^{3,7,9}.

Doit-on tenir compte de la fonction hépatique lors de la prescription d'analgésiques ?

Le foie joue un rôle fondamental dans le métabolisme de la plupart des médicaments, y compris dans celui des principaux analgésiques utilisés en clinique^{11,13,14}.

Or, le métabolisme hépatique est tributaire de mul-

**Commentaires et recommandations
en cas d'insuffisance rénale**

- ⊗ $T_{1/2}$ d'élimination ↑
 - ⊗ ClCr < 50 ml/min : ↓ dose
 - ⊗ ClCr < 30 ml/min : à éviter
-
- ⊗ Accumulation d'un métabolite actif analgésique (M6G) et d'autres métabolites[§]
 - ⊗ ↓ dose / ↑ intervalle entre les doses
 - ⊗ ClCr < 30 ml/min : choix non optimal : utiliser de façon très prudente ou choisir une autre molécule
-
- ⊗ Pourrait être plus sûre que la morphine, mais prudence recommandée, car accumulation possible de métabolites[§]
 - ⊗ ↓ dose / ↑ intervalle entre les doses
-
- ⊗ Accumulation possible des métabolites de la molécule-mère
 - ⊗ ↓ dose / ↑ intervalle entre les doses
 - ⊗ ClCr < 10 ml/min : à éviter
-
- ⊗ Généralement considéré comme un choix plus sûr en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée
 - ⊗ ClCr < 30 ml/min : utilisation plus prudente parce que l'urémie peut inhiber l'isoenzyme CYP3A4 : ↓ dose peut être envisagée
-
- ⊗ Généralement considéré comme un choix plus sûr en cas d'insuffisance rénale, mais un suivi étroit est recommandé en raison de sa longue demi-vie, très variable d'une personne à l'autre
 - ⊗ ClCr : 30 ml/min – 60 ml/min : toutes les 8 h – 12 h
 - ⊗ ClCr < 30 ml/min : toutes les 12 h – 24 h
 - ⊗ ClCr < 10 ml/min : ↓ dose / ↑ intervalle entre les doses

§ Une association entre la présence d'effets indésirables neuroexcitateurs et l'accumulation d'un de ces métabolites est souvent évoquée, mais les données restent fragmentaires.

**Commentaires et recommandations
en cas d'insuffisance hépatique**

- ⊗ Choix non optimal
 - ⊗ Insuffisance modérée et grave : la codéine pourrait ne pas être convertie en son métabolite actif analgésique (morphine)
-
- ⊗ Glucuronidation moins compromise, mais peut l'être en cas d'insuffisance grave[†]
 - ⊗ ↓ dose / ↑ intervalle entre les doses
-
- ⊗ Glucuronidation moins compromise, mais peut l'être en cas d'insuffisance grave
 - ⊗ ↓ dose / ↑ intervalle entre les doses
-
- ⊗ Choix non optimal
 - ⊗ Accumulation possible de la molécule-mère
 - ⊗ ↓ dose / ↑ intervalle entre les doses
-
- ⊗ Généralement considéré comme un choix adéquat en cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée
 - ⊗ Insuffisance hépatique grave : $T_{1/2}$ d'élimination ↑, utiliser de façon très prudente ou choisir une autre molécule
-
- ⊗ Ajustement prudent
 - ⊗ Danger d'accumulation en présence d'une maladie grave : à éviter

tiples facteurs, dont le débit sanguin hépatique, l'activité des cytochromes et des enzymes en cause dans les réactions de conjugaison, le pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques ainsi que la présence d'un shunt portosystémique et d'une ascite. Tous ces facteurs peuvent augmenter ou diminuer le métabolisme d'un médicament¹⁵.

Les maladies qui peuvent mener à une insuffisance hépatique grave, comme une cirrhose, peuvent perturber le métabolisme de plusieurs analgésiques. Par contre, la fonction hépatocellulaire semble beaucoup mieux

préservée en cas de métastases hépatiques, même à un stade avancé, le nombre d'hépatocytes et leur activité étant généralement moins touchés¹⁵.

Comment évalue-t-on l'activité métabolique du foie ?

Aucun marqueur ne permet de bien évaluer la capacité métabolique du foie comme c'est le cas pour la fonction rénale^{11,13,14}. Il existe bien des échelles, telles que le score de Child-Pugh ou le MELD (Model for End-Stage Liver Disease), qui intègrent différentes données,

Tableau II**Analgésiques opioïdes hybrides ou à action mixte : recommandations en présence d'insuffisance rénale ou hépatique^{3,4,6-15}**

Analgésique	Voie de biotransformation*	Métabolites actifs en cause dans l'analgésie	Voie d'élimination*
Buprénorphine sous forme transdermique	CYP3A4 + glucuronidation	Non	Fécale/rénale
Tramadol [†]	CYP2D6 CYP3A4	Oui : O-desméthyl tramadol (M1) [‡]	Rénale
Tapentadol	Conjugaison CYP2C9 CYP2C19 CYP2D6 } (15 %)	Non	Rénale

* La voie principale de biotransformation ou d'élimination est en gras

† Activité principale de la molécule-mère : inhibition du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline

‡ Activité principale de M1 : agoniste opioïde

§ CA : courte durée d'action ; LA : action prolongée

Tableau III**Coanalgésiques : recommandations en présence d'insuffisance rénale ou hépatique^{11,12,16}**

Coanalgésiques	Biotransformation hépatique	Métabolites actifs	Voie d'élimination
Antidépresseurs tricycliques*	CYP2D6 surtout	Oui	Rénale
Venlafaxine	CYP2D6 CYP3A4	Oui	Rénale
Duloxétine	CYP1A2 CYP2D6	Non	Rénale
Prégabaline [†]	Non métabolisée par le foie	Non	Rénale

* Favoriser l'emploi des amines secondaires (nortriptyline, désipramine) afin de diminuer les risques d'effets indésirables.

† Les mêmes recommandations s'appliquent à la gabapentine.

dont les taux sériques de bilirubine, d'albumine, de créatinine, le RIN ainsi que la présence ou non d'as-

cite et d'encéphalopathie. Cependant, elles ont été mises au point et validées principalement pour prédire la gra-

Commentaires et recommandations en cas d'insuffisance rénale

- ☉ Généralement considérée comme un bon choix
 - ☉ Pas d'ajustement recommandé
-
- ☉ ClCr < 30 ml/min :
 - ☉ CA^s : ↓ dose (dose max. : 200 mg/24 h) et ↑ intervalle entre les doses (toutes les 12 h)
 - ☉ LA^s : usage non recommandé
-
- ☉ Insuffisance légère ou modérée : pas d'ajustement
 - ☉ Insuffisance grave (< 30 ml/min) : usage non recommandé

Commentaires et recommandations en cas d'insuffisance hépatique

- ☉ Insuffisance légère ou modérée : pas d'ajustement recommandé
 - ☉ Insuffisance grave : usage non recommandé
-
- ☉ T_{1/2} d'élimination du tramadol ↑ et synthèse de M1 ↓
 - ☉ CA : ↓ dose et ↑ intervalle entre les doses : 50 mg, toutes les 12 h maximum
 - ☉ LA : Insuffisance grave : usage non recommandé
-
- ☉ Insuffisance légère : pas d'ajustement nécessaire
 - ☉ Insuffisance modérée :
 - ☉ CA : commencer par 50 mg et limiter à trois doses par 24 h, ajuster par la suite avec prudence
 - ☉ LA : commencer par 50 mg toutes les 24 h, ajuster par la suite avec prudence
 - ☉ Insuffisance grave : usage non recommandé

Commentaires et recommandations en cas d'insuffisance rénale

- ☉ Pas d'ajustement recommandé
-
- ☉ T_{1/2} d'élimination ↑
 - ☉ ↓ dose 25 % – 50 %
-
- ☉ T_{1/2} d'élimination ↑
 - ☉ ClCr : 30 ml – 80 ml/min : ↓ dose
 - ☉ ClCr : < 30 ml/min : usage contre-indiqué
-
- ☉ Élimination proportionnelle à la clairance de la créatinine
 - ☉ Ajustements posologiques nécessaires, consulter la monographie

Commentaires et recommandations en cas d'insuffisance hépatique

- ☉ Accumulation possible
 - ☉ Réduire les doses
 - ☉ Suivi serré recommandé
-
- ☉ Clairance métabolique diminuée
 - ☉ Insuffisance légère ou modérée : ↓ dose 50 % ou plus
-
- ☉ Clairance métabolique diminuée
 - ☉ Usage contre-indiqué si :
 - ☉ consommation substantielle d'alcool (hépatotoxicité possible)
 - ☉ maladie du foie entraînant une insuffisance hépatique
-
- ☉ Métabolisme probablement non modifié, mais faire preuve de prudence

vité et le pronostic d'une cirrhose¹⁵ et ne sont donc pas très fiables pour évaluer la clairance hépatique^{13,15}. En

clinique, on en est par conséquent réduit à se fier à des mesures indirectes (bilirubine, albumine, présence ou

Tableau IV

Recommandations générales en présence d'insuffisance rénale modérée ou grave^{3,7-9}

- ☉ Privilégier, lorsque c'est possible, des analgésiques qui n'ont pas de métabolites actifs ou dont l'élimination est moins (ou pas) touchée en cas d'insuffisance rénale (ex. : acétaminophène, buprénorphine, fentanyl).
- ☉ Choisir l'analgésique ou la posologie selon le TFGe*.
 - ☞ TFGe de 30 ml/min à 50 ml/min : réduction de 25 % de la dose de certains opioïdes (ex. : morphine, codéine, oxycodone, hydromorphone, etc.)
 - ☞ TFGe < 30 ml/min :
 - L'utilisation de certains analgésiques devient contre-indiquée ou moins recommandée (ex. : codéine, morphine, tramadol à action prolongée, tapentadol et oxycodone si le TFGe < 10 ml/min).
 - Pour d'autres analgésiques, un ajustement de la posologie est nécessaire. Une réduction de la dose de 50 % (réduction de 50 % à 75 % si le TFGe < 10 ml/min), un allongement de l'intervalle entre les doses, ou les deux, sont généralement recommandés.
- ☉ Attention à l'utilisation des médicaments à libération prolongée qui sont excrétés par voie rénale. Accumulation possible.
- ☉ En présence d'insuffisance rénale grave (< 30 ml/min), il peut être plus sage d'administrer, au départ, le médicament au besoin afin de mieux préciser la posologie optimale.
- ☉ Surveiller de façon étroite la survenue d'effets indésirables.
- ☉ Éviter l'administration de médicaments à potentiel néphrotoxique (ex. : AINS, COX-2).

* ou selon la clairance de la créatinine

non d'un shunt portosystémique, etc.) et à s'en remettre à notre jugement clinique.

Comment l'insuffisance hépatique agit-elle sur le métabolisme des analgésiques ?

Le foie possède une très bonne réserve métabolique. Ainsi, en cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée, sauf exception, il n'y aura généralement pas de répercussions importantes sur la biotransformation des médicaments, sauf si la fonction rénale est également

Tableau V

Recommandations générales en présence d'insuffisance hépatique modérée ou importante^{10,11,15}

- ☉ Réduire les doses de départ ou les administrer à des intervalles plus longs que ceux qui sont habituellement recommandés ou les deux.
- ☉ Privilégier, pendant la phase d'ajustement, les médicaments à courte durée d'action.
- ☉ En présence d'insuffisance rénale importante, il peut être plus sage d'administrer, au départ, le médicament au besoin afin de mieux établir la posologie optimale.
- ☉ Surveiller de façon étroite la survenue d'effets indésirables.
- ☉ Éviter l'administration de médicaments possiblement hépatotoxiques (ou à des posologies qui pourraient l'être).
- ☉ Éviter l'administration concomitante de médicaments qui pourraient agir sur l'activité des cytochromes en cause dans la biotransformation de l'analgésique ou du coanalgésique.

perturbée. Par contre, plus l'atteinte hépatique s'aggrave, plus le métabolisme des médicaments pourra être modifié¹⁴. Malheureusement, en plus de ne pas avoir de mesure fiable et précise du métabolisme hépatique, nous possédons également très peu de données cliniques sur les effets de l'insuffisance hépatique sur la biotransformation de la plupart des médicaments antalgiques. En l'absence de données probantes, les recommandations reposent donc sur l'avis d'experts et sont généralement extrapolées à partir de données tirées d'études faites auprès de patients souffrant de cirrhose, sur des doses uniques (ou presque) de médicaments. Il faut donc les interpréter avec discernement (tableaux I et II^{3,4,6-15}, III^{11,12,16} et V^{10,11,15}).

De façon générale, on peut dire qu'en présence d'insuffisance hépatique :

- ☉ les réactions d'oxydation (faisant intervenir des cytochromes) sont généralement perturbées en premier alors que celles de conjugaison sont préservées

Le foie possède une très bonne réserve métabolique. Ainsi, en cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée, sauf exception, il n'y aura généralement pas de répercussions importantes sur la biotransformation des médicaments, sauf si la fonction rénale est également perturbée.

Repère

plus longtemps^{9,11,13}. La biotransformation d'analgésiques, comme la morphine ou l'hydromorphone, risque d'être moins compromise que celle de la codéine ou de l'oxycodone, par exemple.

- l'efficacité des molécules (ex. : tramadol, codéine) dont seul le métabolite a une activité opioïde risque d'être amoindrie ou inexistante.

En cas de cirrhose modérée ou grave, il faut également rester vigilant, car les patients sont alors plus sujets au syndrome hépatorénal, ce qui pourrait compromettre aussi l'élimination des médicaments par voie rénale. Ces patients ont également un risque accru d'encéphalopathie hépatique et de saignements gastro-intestinaux. Il faut donc éviter l'utilisation concomitante de médicaments qui pourraient augmenter ces risques^{14,15}.

Qu'en est-il des voies transdermique ou sous-cutanée en cas d'insuffisance hépatique ?

Lorsqu'ils sont administrés par voies transdermique et sous-cutanée, les analgésiques échappent au premier passage hépatique et, donc, à une métabolisation pré-systémique. Par contre, lorsque leur action est terminée aux points effecteurs, ils reviennent au foie pour y subir leur métabolisme définitif. Ainsi, même si le fentanyl et la buprénorphine sont administrés par voie transdermique, on peut prévoir une augmentation de la réponse globale à ces médicaments^{13,15} chez un patient souffrant d'insuffisance hépatique importante.

Comment optimiser le soulagement de la douleur chez les patients fragilisés ?

La population vieillit. Il n'est pas rare que les personnes âgées souffrent de plusieurs coaffections et prennent déjà un nombre important de médicaments. Il faut en tenir compte dans le choix de l'analgésique (ou du coanalgésique) et de sa posologie. Certains patients très fragilisés n'auront besoin que de très petites doses pour un soulagement optimal. Il ne faut donc pas hésiter à faire du sur-mesure (ex. : 1/2 ou 1/3 de timbre de fentanyl) et à employer des préparations moins usuelles qui permettent d'adapter plus facile-

ment les posologies (ex. : sirop de morphine ou d'hydromorphone). L'association avec une modalité non pharmacologique peut également être une option fort intéressante chez plusieurs patients. Par exemple, la radiothérapie permet un soulagement partiel de la douleur causée par les métastases osseuses chez près de 60 % des patients¹⁷ et un soulagement complet chez le quart d'entre eux.

Il faut se rappeler qu'une bonne maîtrise de la douleur repose le plus souvent sur une approche multimodale.

POUR UN MEILLEUR soulagement de sa douleur, M^{me} Pellerin bénéficierait fort probablement d'une radiothérapie au niveau du bassin. Vous en avez discuté avec le radiothérapeute qui doit la rencontrer au cours des prochains jours. Parmi les analgésiques à envisager : l'acétaminophène, l'hydromorphone et le timbre de buprénorphine. Si la douleur devenait plus intense, le fentanyl pourrait constituer une option. Les anti-inflammatoires sont toutefois à éviter en raison de leur potentiel néphrotoxique.

Quant à M. Vincent, l'acétaminophène et les anti-inflammatoires sont à éviter en raison de l'atteinte hépatique. La morphine, l'hydromorphone et le fentanyl transdermique pourraient représenter des choix possibles.

Dans les deux cas, on recommande de commencer par de faibles doses et d'ajuster prudemment la posologie : « start low, go slow » ! 📖

Date de réception : le 30 novembre 2012

Date d'acceptation : le 30 janvier 2013

La D^e Dominique Dion et M^{me} Andrée Néron n'ont déclaré aucun intérêt conflictuel.

Bibliographie

1. Canadian Cancer Society's Steering Committee on Cancer Statistics. *Canadian Cancer Statistics 2011*. Toronto : Canadian Cancer Society; 2011. p. 29. Site Internet : www.cancer.ca/statistics (Date de consultation : septembre 2012).
2. Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N et coll. Renal Insufficiency and Cancer Medications (IRMA) Study Group. Prevalence of Renal Insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer* 2007 ; 110 (6) : 1376-84.

Certains patients très fragilisés n'auront besoin que de très petites doses d'analgésiques pour être bien soulagés. Il ne faut donc pas hésiter à faire du sur-mesure.

Repère

Summary

Optimal Pain Relief in Vulnerable Patients. Renal impairment is frequently seen in the cancer population. Hepatic failure is less common, but it can also alter the metabolism of analgesics and coanalgesics. Most analgesics are metabolized by the liver and excreted by the kidneys. Some have active metabolites, others do not. Although the quality of clinical evidence is low, general recommendations regarding the use of such medications can be made. When the impairment is mild or moderate, it is generally recommended to reduce the dose or to increase the dosing intervals, or both. With severe hepatic or renal failure, some analgesics should be avoided. Short-acting medications are preferred over long-acting ones. Close monitoring and frequent reassessments are required.

- Bourquin V, Petignat PA, Besson M et coll. Analgésie et insuffisance rénale. *Rev Med Suisse* 2008 ; 4 (175) : 2218-23.
- Nicola P, Scaramucci L, Vischini G et coll. The use of major analgesics in patients with renal dysfunction. *Curr Drug Targets* 2010 ; 11 (6) : 752-8.
- Faubert G, Desforges D, Zan N. Médicaments et personnes âgées, un jeu d'enfant si on est prudent ! *Le Médecin du Québec* 2012 ; 47 (7) : 21-6.
- King S, Forbes K, Hanks GW et coll. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliat Med* 2011 ; 25 (5) : 525-52.
- Arnold R, Verrico P, Davison SN. Opioid use in renal failure. *Fast Facts and Concepts* #161. Août 2006. Site Internet : www.eperc.mcw.edu/fastfact/ff_161.htm (Date de consultation : septembre 2012).
- Hardy JR. Opioids in renal failure. Dans : Davis MP, Glare PA, Quigley C et coll., rédacteurs. *Opioids in Cancer Pain*. 2^e éd. Oxford : Oxford University Press ; 2009. p. 29-38.
- Johnson SJ. Opioid safety in patients with renal or hepatic dysfunction. *Pain Treatment Topics* juin 2007 (à jour au 30 novembre 2007). Site Internet : <http://pain-topics.org/pdf/Opioids-Renal-Hepatic-Dysfunction.pdf#search=opioid%20safety> (Date de consultation : septembre 2012).
- Smith HS. Opioid metabolism. *Mayo Clin Proc* 2009 ; 84 (7) : 613-24.
- Bosilkovska M, Walder B, Besson M et coll. Analgesics in patients with hepatic impairment: pharmacology and clinical implications. *Drugs* 2012 ; 72 (12) : 1645-69.
- Haanpää ML, Gourlay GK, Kent JL et coll. Treatment considerations for patients with neuropathic pain and other medical comorbidities. *Mayo Clin Proc* 2010 ; 85 (3 suppl.) : S15-S25.
- Hanna M. The effects of liver impairment on opioids used to relieve pain in cancer patients. *Palliat Med* 2011 ; 25 (5) : 604-5.
- Chandok N, Watt KD. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. *Mayo Clin Proc* 2010 ; 85 (5) : 451-8.
- Davis MP. Liver disease and exogenous opioid pharmacokinetics. Dans : Davis MP, Glare PA, Quigley C et coll., rédacteurs. *Opioids in Cancer Pain* 2^e éd. Oxford : Oxford University Press ; 2009. p. 39-68.
- Wilhelmy M, Janecek S. La duloxétine (Cymbalta) et la desvenlafaxine (Pristiq) : des nouvelles molécules prometteuses, mais... *Le Médecin du Québec* 2012 ; 47 (4) : 85-8.
- Chow E, Zeng L, Salvo N et coll. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol* 2012 ; 24 (2) : 112-24.

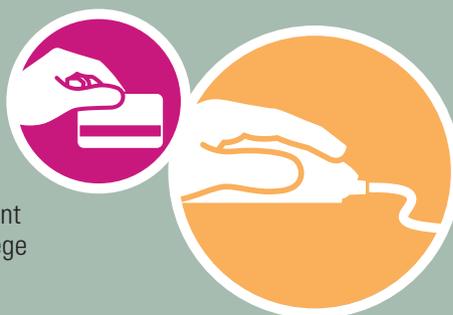
LE RENOUVELLEMENT DE MA COTISATION

J'effectue mon renouvellement et mon paiement **avant le 30 juin, 17 h.**



Mode de paiement

Vous avez le choix de deux modes de paiement : par carte de crédit ou par chèque. Quel que soit votre mode de paiement, les mêmes règles s'appliquent : votre chèque, accompagné du formulaire approprié, ou votre paiement par carte de crédit doit être reçu au Collège **au plus tard le 30 juin, à 17 h.***



L'inscription en ligne :
sécuritaire, rapide et facile
www1.cmq.org



COLLÈGE DES MÉDECINS
DU QUÉBEC

* Une pénalité de 250 \$ sera exigée pour tout défaut de paiement dans les délais.