



MEDICAMENTS EN FIN DE VIE:
LES PIÈGES À ÉVITER!

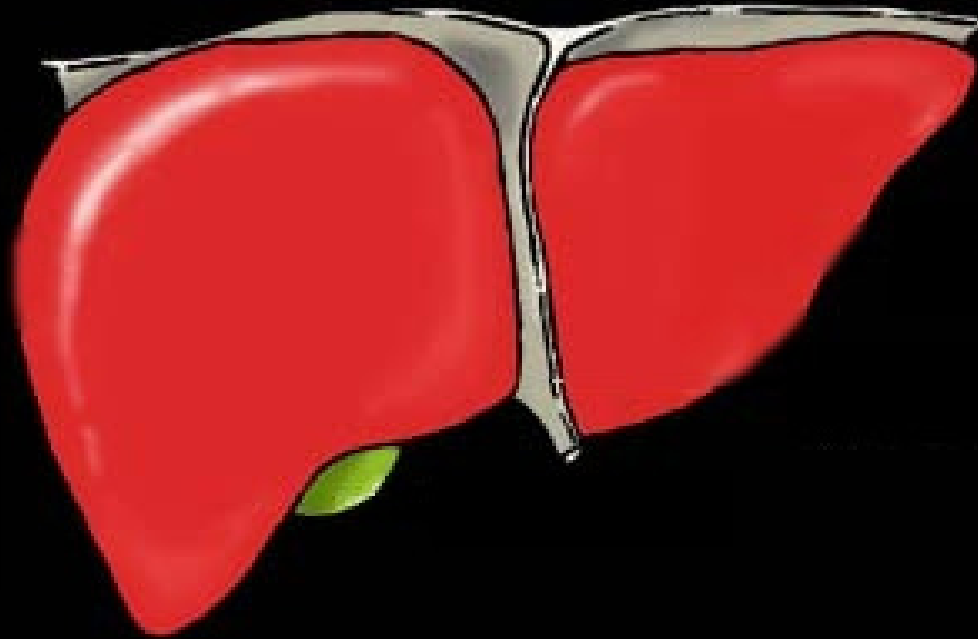
Catherine Nadeau, pharm. M.Sc.
Hôpital Jeffery Hale
2009

Description

Les questions suivantes seront abordées:

- Quelle dose de médicament administrer à un patient ictérique?
- Que faire en présence d'insuffisance rénale modérée ou sévère?
- Y a t'il des médicaments à éviter en présence d'une insuffisance hépatique ou rénale ?
- Comment les médicaments sont absorbés et métabolisés chez le patient mourant ?

METABOLISME HEPATIQUE



Métabolisme hépatique

– Phase I : Enzymes

- CYT P450: hydrolyse, oxydation, déalkylation, réduction
- Groupe d'enzymes situés dans les hépatocytes et l'intestin grêle

– Phase II: conjugaison

- ac. glucuronique, sulphate, amino acide, acétate, glutathione
- Rendre hydrosoluble pour mieux éliminer

PHASE 1

L'oxydation

Généralités

- Substrat :
 - Substance transformée
 - Attention rx métabolisé +++ ou voie orale
- Inducteur :
 - ↑ le métabolisme (souvent ↑ nb d'enzymes)
 - Lent en 2-3 semaines
- Inhibiteur :
 - ↓ le métabolisme (bloque l'enzyme)
 - Rapide x 2 –3 jours (= durée de vie dans sx digestif)
 - Exception: jus pamplemousse qui détruit l'enzyme du 3A4 x 1- 2 semaines

Médicaments à surveiller

Faible indice thérapeutique

- opioïdes
- benzodiazépines
- antiarythmiques
- anticoagulants
- phénytoïne
- antidépresseurs
- neuroleptiques atypiques

Problèmes absorption

- itra / kétoconazole
- antirétroviraux
- fluoroquinolones
- gabapentin
- fer

Médicaments à surveiller

Inhibiteurs ou substrats inhibiteurs importants

- Clarithromycine
- Erythromycine
- Fluconazole
- Fluoxétine
- Fluvoxamine
- Métronidazole
- Paroxétine
- Télithromycine
- Terbinafine

Inducteurs importants

- Barbituriques
- Carbamazépine
- Dexaméthasone
- Fumée de cigarette
- Millepertuis
- Phénythoïne
- Rifampicine

Isoenzyme

Inhibiteurs

Substrats

Inducteurs

CYP1A2

Cipro
Luvox

Amines aromatiques

Clozaril
Zyprexa
Mexitil
Tacrine

Tyléno
Caféine
Anafranil
Tofranil
Théophylline

Fumée de cigarettes
Cuisson sur charbon de bois

1 A 2

inhibiteur	substrat	inducteur
	Clozapine (↓ 20-40%) Olanzapine (↓ 40%)	Fumée de cigarette
Ciprofloxacine Fluvoxamine	Méthadone	

CYP2D6

Quinidine

Lamisil

Tomobacor

Prozac

Paxil

Rythmol

Mellaril

Coreg

Tavist

Dexfenfluramine

Bénadryl

Haldol

Maprotiline

Maxéran

Betaloc; Lopresor

Indéral

Risperdal

Élavil

Anafranil

Codéine

Norpramin

Dextrométhorphan

Anzemet

Aricept

Reminyl

Novahistine; Hycodan

Tofranil

Mexitil

Remeron

Aventyl

Zofran

Oxycontin

Pronestyl

Timoptic

Tramadol

Effexor

2 D 6

substrat inhibiteur	substrat	inducteur
Amitriptyline Désipramine	Antiarythmiques	Aucun
Fluoxétine ++ Paroxétine+++	Antiarythmiques ADT Codéine DM Halopéridol Mirtazapine Oxycodone Tramadol Venlafaxine	

Polymorphisme génétique chez 10 % race blanche

Catherine Nadeau, pharmacienne

CYP3A4

Biaxin	Cardarone	Norvasc	Xanax	Barbituriques
Érythromycine	Cardizem	Lipitor	Alfenta	Tegretol
Diflucan	Crixivan	BusPar	Hismanal	Dexaméthazone
Jus de pamplemousse	Varicept	Néoral; Sandimmune	Parlodol	Millepertuis
Sporanox	Norvir	Dapsone	Tégrétol	Phénytoïne
Nizoral	Invirase; Fortovase	Vepesid	Baycol	Rifampicine
Flagyl	Isoptin	Plendil; Renedil	Prépuksid	Troglitazone
Micatin		Isradipine	Celexa	
Oxizole		Mevacor	Plavix	
Kétek		Serzone	Dexaméthazone	
Troléandomycine		Nicardipine	Dextrométhorphan	
		Adalat	Valium	
		Nimotop	Dihydroergotamine	
		Nisoldipine	Ethinyl estradiol	
		Zoloft	Fentanyl (suçon)	
		Zocor	Propecia; Proscar	
		Tamofen	Kytril	
		<i>motilium.</i>	Camptosar	
			Ketalar	
			Xylocaine	
			Cozaar	
			Méthadone	
			Méthyprednisolone	
			Midazolam	
			Remeron	
			Taxol	
			Orap	
			Pravachol	
			Risperdal	
			Seroquel	
			Viagra	
			Prograft	
			Seldane	
			Testostérone	
			Halcion	
			Desyrel	

3A 4

inhibiteur	substrat	inducteur
Clarithromycine Erythromycine Fluconazole Jus pamplemousse	Alpra-mida- triazolam BCC Carbamazépine Citalopram Fentanyl oral Méthadone Phénythoïne Statines Warfarine	Carbamazépine Dexaméthasone Phénobarbital Phénythoïne Rifampicine

Catherine Nadeau, pharmacienne
Grande variation de son activité de 10 à 40 fois

3A4

inhibiteur	substrat	inducteur
	Alpra-mida- triazolam BCC ISRS Méthadone Statines Warfarine	Millepertuis

PHASE 2

La conjugaison
(UGT)

UGT

Uridine diphosphate Glucuronosyl Transferase (UGT)

- Glucuronidation: rendre hydrophilique pour
↑ excrétion par le rein, les voies biliaires ou
les 2
- 33 familles de UDPGT in vitro

Facteurs

- Âge (↓ métab. oxazepam et codeine)
- Genre
- Poids (↑ métab. oxa-tema-lorazepam, acetaminophène)
- Pathologies coexistantes (hypoT4 ↓ métab.oxazepam)
- Tabac et éthanol

Substrats

- Acétaminophène
- acide valproïque
- codéine
- hydromorphone
- lorazépam
- méthadone
- morphine
- oxazépam
- lamotrigine
- témazépam
- olanzapine
- zidovudine

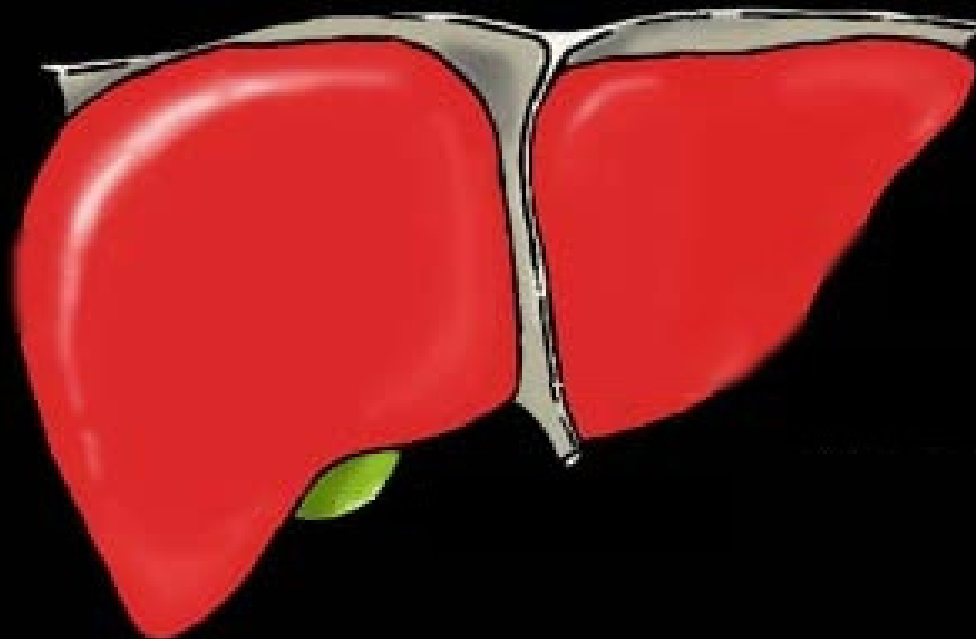
UGT

inhibiteur	substrat	inducteur
Amitriptyline Lorazépam Nitrazépam Nortriptyline Oxazépam	Morphine	Rifampicine

UGT

inhibiteur	substrat	inducteur
Ibuprofène Naproxène	Oxazépam	Phénobarbital Phénythoïne
Propranolol	Acétaminophène	
Amitriptyline	Codéine	
Ac. Valproïque	Amitriptyline Lorazépam Nortriptyline	
Ac. Valproïque Sertaline	Lamotrigine	

INSUFFISANCE HEPATIQUE



Insuffisance hépatique

Principales causes en soins palliatifs:

1. Cancer
 - Obstruction biliaire
 - Nombre considérable de métastases hépatiques
 - Traitement médicamenteux
2. Hépatite infectieuse
3. Cirrhose alcoolique

Insuffisance hépatique

Symptômes:

- Faiblesse, fatigue, anorexie, perte de poids, jaunice, prurit, douleur capsule hépatique, ascite, troubles électrolytiques
- Encéphalopathie: perturbation de conscience, personnalité, intellect et de capacité neuro-musculaire

Insuffisance hépatique

- ↑ effets des rx sédatif: ex: midazolam
 - ↑ Toxines non métabolisées
 - ↑ Oedème snc
 - ↑ sensibilité aux rx
 - Stimulation du GABA
 - ↓ flot sanguin snc
 - ↓ efficacité de la barrière hémato-encéphalique

Bilan hépatique

- **Aucun marqueur de la fonction hépatique, mais**
- Marqueurs du dommage cellulaire hépatique
 - AST,ALT, phosphatase alcaline...
- Marqueurs de la capacité synthétique
 - Albumine: maladie hépatique chronique ($T_{1/2}$: 15- 20 jours)
 - INR: maladie hépatique aiguë ($T_{1/2}$: 6 h à 5jrs)

Bilan hépatique

CHILD-PUGH

- Le plus connu pour évaluation de IH
- Patients cirrhotiques
- Critères
 - Ascite et encéphalopathie (subjectif)
 - Bilirubine, albumine, INR (objectif)
- Classe
 - A (score total 5- 6): IH légère
 - B (score total 7 - 9): IH modérée
 - C (score total 10-15): IH sévère

Tableau 292-IV Classification de Child-Pugh de la cirrhose

Facteur	1	2	3
Bilirubinémie ($\mu\text{mol/l}$ [mg/dl])	< 34 (< 2,0)	34-51 (2,0-3,0)	> 51 (> 3,0)
Albuminémie (g/l [g/dl])	> 35 (> 3,5)	30-35 (3,0-3,5)	< 30 (< 3,0)
Ascite	Aucune	Facilement contrôlée	Mal contrôlée
Encéphalopathie	Aucune	Légère ou modérée	Coma avancé
Taux de prothrombine (INR)	> 55 p. 100 (< 1,7)	45-55 p. 100 (1,7-2,3)	< 45 p. 100 (> 2,3)

Le score de Child-Pugh est calculé en additionnant les scores des cinq facteurs et peut aller de 5 à 15. Le score est de classe A (5 à 6), B (7 à 9) ou C (10 et plus). En général, une décompensation indique une cirrhose avec un score de Child-Pugh égal ou supérieur à 7 (Child-Pugh B), et c'est un critère accepté pour l'inscription sur une liste de transplantation hépatique.

Bilan hépatique

- Non efficaces pour prédire une diminution du **métabolisme** hépatique
- Les voies métaboliques évaluées sont limitées à celle du marqueur biochimique étudié (ex: CYT P450 3A4)
- L'efficacité des cytochromes est déjà influencée par âge, sexe, environnement, interactions médicamenteuses

Modifications pharmacocinétiques

Élimination:

- métabolisme:
 - Oxydation + touchée (1A2 et 3A4)
 - Glucuronidation – touchée (mais attention morphine et hydromorphone..)
 - Interactions médicamenteuses toujours possibles....
- extraction rénale:
 - syndrome hépatorénal possible
 - (Cockroft-Gault non appropriée alors)

Isoenzyme

Inhibiteurs

Substrats

Inducteurs

CYP1A2

Cipro
Luvox

Amines aromatiques

Clozaril
Zyprexa
Mexitil
Tacrine

Tyléno
Caféine
Anafranil
Tofranil
Théophylline

Fumée de cigarettes
Cuisson sur charbon de bois

CYP3A4

Biaxin	Cardarone	Norvasc	Xanax	Barbituriques
Érythromycine	Cardizem	Lipitor	Alfenta	Tegretol
Diflucan	Crixivan	BusPar	Hismanal	Dexaméthazone
Jus de pamplemousse	Varicept	Néoral; Sandimmune	Parlodol	Millepertuis
Sporanox	Norvir	Dapsone	Tégrétol	Phénytoïne
Nizoral	Invirase; Fortovase	Vepesid	Baycol	Rifampicine
Flagyl	Isoptin	Plendil; Renedil	Prépuisid	Troglitazone
Micatin		Isradipine	Celexa	
Oxizole		Mevacor	Plavix	
Kétek		Serzone	Dexaméthazone	
Troléandomycine		Nicardipine	Dextrométhorphan	
		Adalat	Valium	
		Nimotop	Dihydroergotamine	
		Nisoldipine	Ethinyl estradiol	
		Zoloft	Fentanyl (suçon)	
		Zocor	Propecia; Proscar	
		Tamofen	Kytril	
		<i>motilium.</i>	Camptosar	
			Ketalar	
			Xylocaine	
			Cozaar	
			Méthadone	
			Méthyprednisolone	
			Midazolam	
			Remeron	
			Taxol	
			Orap	
			Pravachol	
			Risperdal	
			Seroquel	
			Viagra	
			Prograft	
			Seldane	
			Testostérone	
			Halcion	
			Desyrel	

Ajustement posologique

Règles générales de bonne utilisation:

- bien peser le pour et le contre (faible index thérapeutique)
- débiter à faible dose
- ↓ dose si Rx PO avec >métabolisme (< F)
 - Attention sc à per os si IH
- ↑ dose de charge si ascite
- attention aux labo (fraction totale)
- vigilance quant aux effets indésirables/toxiques

Ajustement posologique

Cardio-vasculaires

- Anti-arythmiques:
 - Flécaïnide: $\uparrow t_{1/2} \times 5$
 - Lidocaïne et méxiletine: dose = 25%
 - Furosémide: (attention) : désordres électrolytiques et syndrome hépatorénal

Ajustement posologique

Analgésiques non opioïdes

- Acétaminophène: ↓ dose totale pour ↓ toxicité
- ASA et ibuprofène: inchangés
- Celecoxib :
 - classe B : dose= 50%
 - classe C= éviter
- Naproxène: dose = 50%
- Tramadol: à éviter

Ajustement posologique

Opioides

- Codéine : à éviter
- Fentanyl et sufentanil : inchangés
- Méthadone: classe C : à éviter
- Morphine (ou hydromorphone ??)
 - Classe B et C : ↓ dose ou ↑ intervalle
- Oxycodone: classe C : ↓ doses ou éviter

Ajustement posologique

Barbituriques: sensibilité accrue (ataxie..), à éviter ,
peut exacerber encéphalopathie hépatique

Benzodiazépines: peuvent tous ↑ l'encéphalopathie
et précipiter coma

- privilégier conjuguées : lorazepam, oxazepam, temazepam, mais attention classe C
- Alprazolam: dose = 40 -50% ou éviter ?
- Clonazepam: éviter MAIS UTILE
- Diazepam: dose = 50% ou éviter si sévère ou aiguë
- Midazolam: dose = 50% , ↑ durée action

Ajustement posologique

Anti-infectieux

- *Pénicillines*: ok
- Cefprozil: ok
- Ciprofloxacine: ok
- Azithromycine: ok
- Érythromycine: ↓ dose
- Clindamycine: données incomplètes
- Métronidazole: ↓ dose si sévère (BID)
- Fluconazole: ok

Ajustement posologique

Antidépresseurs

- Amitriptyline: ↓ dose ou ok ?
- Fluoxétine: dose = 50 % ou ↑ intervalle
- Fluvoxamine: ↓ dose ou ↑ intervalle
- Paroxétine: ↓ dose initiale à 10 mg
- Bupropion: ↓ dose
- Moclobémide: dose = 30-50% ou ↑ intervalle

Ajustement posologique

Antiémétiques:

- Odansétron: ↓ dose (q24h) , C = max 8 mg
- Métopropramide: dose = 50%, attention si IR

Antihistaminiques:

- diphenhydramine: ok
- hydroxyzine: ↓ dose

Ajustement posologique

Anticonvulsivants

- Carbamazépine : éviter
- Phénythoïne: classe C : ↓ doses (+ albuminémie)
- Ac. Valproïque: doses = 50% ou ok ?

Anti-ulcères

- Lansoprazole: ↓ doses, max 30 mg
- Oméprazole: ok
- Pantoprazole : ok ?
- Ranitidine: habituellement ok, ↑ effets SNC

Corticostéroïdes:

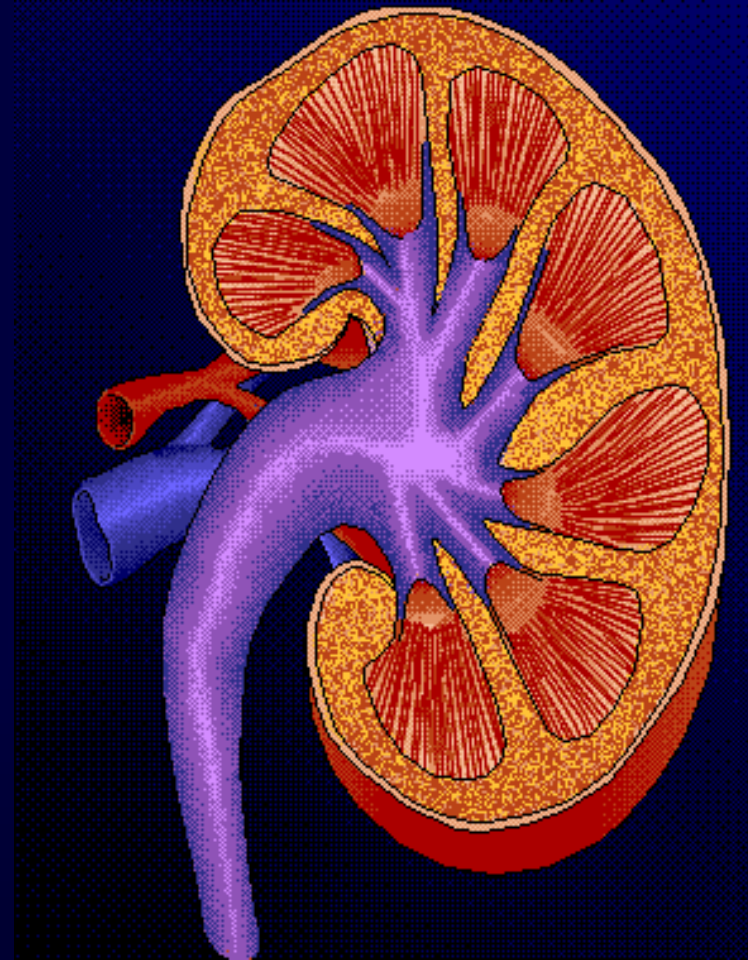
- Prednisone, dexaméthasone: ok ou ↓ doses ?

Ajustement posologique

Neuroleptiques:

- Chlorpromazine: éviter
- Risperidone: A ,B ou C
 - dose départ: 1 mg/j
 - dose max: 2 mg/j
- Quétiapine: C
 - dose départ: 25 mg/j
 - dose max: 150 mg/j

INSUFFISANCE RENALE



Catherine Nadeau, pharmacienne

Causes de IR en soins palliatifs

- Âge
- Déshydratation
- Obstruction urinaire
- Néoplasie:
 - Lymphome
 - Myélome multiple
- Médicaments:
 - AINS
 - Biphosphonates
 - TMP-SMX
 - IECA...

Calcul de la fonction rénale

- Créatinine normale:
 - Homme : 70-120 mcg / L
 - Femme: 50-100 mcg /L
- Clairance à la créatinine
 - Âge: > 40 ans , Cl cr ↓ 1 ml/ min/ année

- *se calcule avec la créatinine sérique mais **pas seule***
 - âge, sexe, race, poids

Calcul de la fonction rénale

Collecte urinaire des 24 heures

- Erreurs de mesure ou pertes = 15 – 25 %
- Clairance à la créatinine « réelle » (Cl cr):
 - Fiable mais pas plus qu'équation sauf si:
 - diète exceptionnelle
 - masse musculaire réduite (amputation, malnutrition, fonte musculaire)
 - Difficilement réalisable en soins palliatifs

Calcul de la fonction rénale

Cl cr estimée (ml/min): Cockcroft et Gault

- Poids
 - Minimal : 35 kg ?? (risque de surestimer)
 - Patients obèses : >30 % poids: ajouter 40% de la différence au poids idéal = poids de dosage
 - Athlète: Cl cr faussement ↓ (Cr_s élevée)
 - Dystrophie ou quadraplégie: faussement ↑ (Cr_s dim.)
- Enfants: utiliser autres équations

Calcul de la fonction rénale

Cl cr estimée (ml/min): Cockcroft et Gault

$$Cl\ cr = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids} \times 1,22}{Cr\ s} \quad (\text{si femme} \times 0.85)$$

Fonction rénale

K/DOQI: Kidney Disease Outcome Quality Initiative

- Organisme du National Kidney Foundation
- Consensus 2002 sur les 5 stades d'IRC
 - ≥ 90 ml/min: dommage et Clcr normale
 - 60-89: dommage et \downarrow légère Clcr
 - 30-59: \downarrow modérée Clcr
 - 15-29: \downarrow sévère Clcr
 - <15 : IR terminale
- Valeurs ramenées sur $1,73 \text{ m}^2$

Aucun ajustement

Mais ↑ possible des effets indésirables:

- Vieux antihistaminiques (dimenhydrinate, cyclizine, diphenhydramine)
- Anti-cholinergiques (benztropine, procyclidine, scopolamine, glycopyrrolate)
- Corticostéroïdes
- Antipsychotiques (halopéridol, méthotriméprazine)
- Antidépresseurs (ADT, ISRS)
- Benzodiazépines (sauf midazolam et chlordiazépoxyde)
- Anticonvulsivants (phenytoïne, ac. valproïque, carbamazépine)
- IPP

Ajustement posologique

Opioides

- la plupart sont conjugués à l'acide glucuronique puis excrétés au rein
- ↑ effet ou de l'effet des métabolites
 - neurotoxicité ou dépression respiratoire
- on recommande souvent ↓ dose

Ajustement posologique

Opioides

- Codéine, fentanyl, morphine
 - **10-50 ml/min:** 75% dose
 - **< 10 ml/min:** 50 % dose
- Oxycodone
 - **< 10 ml/min:** 50% dose
- Hydromorphone
 - ↓ dose
- Méthadone
 - **< 10 ml/min:** 50-75 % dose
- Alfentanil et sufentanil: idem

Ajustement posologique

M6G

- activité analgésique intrinsèque
- 5% des métabolites
- 10% dose inchangée dans urine
- *N / V*
- *sédation*
- *dépression respiratoire*

M3G

- dépourvu d'action analgésique
- 75% des métabolites
- 40% dose inchangée dans urine
- hallucination/agitation
- myoclonies
- hyperalgie

Ajustement posologique

Analgésiques

- Acétaminophène
 - 10-50 ml/min: q6h
 - < 10 ml/min: q8h

AINS

- *éviter si IR modérée ou sévère
- réduire les doses; donner 25-50% en IR légère
- COX-2: aucune étude

Ajustement posologique

Antiarythmiques

- Lidocaine: idem ou ↓ dose
- Flécainide, mexiletine:
 - **< 10 ml/min: 50-75%**

Ajustement posologique

Anticonvulsivants

- Carbamazépine, phénythoïne, ac. valproïque: idem
- Gabapentin
 - **>60 ml/min: TID**
 - **30-60 ml/min: BID**
 - **15-30 ml/min: DIE**
 - **<15 ml/min: q2j**

Ajustement posologique

Antinauséux

- halopéridol
 - ↓ dose
- métoclopramide
 - ↓ dose
- dompéridone
 - ↓ dose / ↑ intervalle
- ondansétron
 - idem

Ajustement posologique

Penicillines et céphalosporines

- doses et/ou intervalles à modifier

Quinolones (ciprofloxacine)

- **10-50 ml/min: 50-75%**
- **<10 ml/min: 50%**

Divers antibactériens

- Azithromycine, clindamycine: idem
- Fluconazole
 - **0-50 ml/min: 50%**

*AUTRES
ATTEINTES*

Catherine Nadeau



CHOC

- ↑ sang vers organes vitaux :
 - cerveau, coeur, poumons
- ↓ sang vers reins, rate, système digestif
 - ↓ O₂ et nutriments en périphérie
 - ↓ absorption
 - digestive, SL
 - IM, SC
 - Transdermique
 - Voie IV de choix ? Non.
 - Même si pas d'absorption et de 1er passage hépatique (métabolisme)
 - PEU ACCESSIBLE EN SOINS PALLIATIFS

ATTEINTE DIGESTIVE

1. JEUNE: atrophie intestinale ≥ 3 jours
 - Atténue villosités et cryptes, \downarrow fonction enzymatique
 - \downarrow absorption des médicaments par voie orale
2. \downarrow motilité : retarde absorption.....

ATTEINTE DIGESTIVE

4. ↓ sécretions pancréatiques → ↓ Ph → modifie vitesse et absorption des rx
5. ↓ albumine par ↓ alimentation, hémodilution, ↓synthèse hépatique
 - ↑ toxicité de rx fortement liés:
 - Phenythoine dosage sanguin = fraction libre et liée.
 - $C_{\text{estimée}} = \frac{C_{\text{observée}}}{0.02\text{Alb}+0.1}$
 - ↓ absorption rx par oedème des muqueuses g-i

ATTEINTE CARDIO-VASCULAIRE

1. ↓ perfusion rénale: IR aigue
2. ↓ flot sanguin hepatique
 - Causes: hémorragie, choc, hypovolémie, IAM, ICC
 - ↓ importante du métabolisme de :
 - Morphine
 - midazolam
 - Lidocaïne
 - β -bloqueurs
3. ↓ absorption g-i des rx
 - ↓ perfusion g-i et congestion veineuse

ATTEINTE RESPIRATOIRE

1. Hypoxémie: ↓ O₂
 - ↓ production et ↓ efficacité enzymes hépatiques
 - ↓ O₂ nécessaire pour oxydation (cytochromes)
2. Acidose ou alcalose métabolique =
modification acidité tubules rénaux:
 - Acidose
 - ↓ élimination des salicylates (ASA) (toxicité)
 - ↑ élimination de méthadone (↓ effet)
 - N.B. possible modification du Ph (acidité) par
 - Choc
 - Insuffisance rénale

Références utiles

1. Rhee C, Broadbent AM. **Palliation and Liver Failure: Palliative Medications Dosage Guidelines.** Journal of Palliative Medicine 2007; 10: 677-685
2. Power B, Forbes AM, **Pharmacokinetics of drugs used in critically ill adults.** Clinical Pharmacokinetic 1998; 34: 25-56
3. Boucher BA, Wood GC, Swanson JM. **Pharmacokinetic changes in critical illness.** Critical Care Clinics 2006; 22: 255-271

Références utiles

4. Gilbert , Moellering, Sande .**Sanford Guide to Antimicrobiotherapy**. 2008
5. Bennett et al .**Drug Prescribing in Renal Failure. Dosing Guidelines for Adults**. 4eed. American College of Physician. 1999.
6. Gabardi S, Abramson S. **Drug Dosage in Chronic Kidney Disease**. Medical Clinics of North America 2005, vol. 89, Issue 3.

MERCI

