

Gestion des médications post-opératoires pour le patient insuffisant rénal

Dr Arielle Blanjean
Anesthésie-réanimation
SAC Charleroi
7.10.23



PLAN

- 1) Introduction
- 2) Remplissage
- 3) Analgésie
- 4) Antiémétiques
- 5) Sédation
- 6) Curares
- 7) Antibiothérapie
- 8) Anticoagulation
- 9) Quelques remarques

1) INTRODUCTION

Spécificités de l'IR, comment adapter

▶ IR influence

- ▶ Excrétion rénale mais aussi...
- ▶ Métabolisme hépatique : accumulation de toxines urémiques qui peuvent interagir avec le métabolisme des médicaments et le diminuer ou ralentir
- ▶ Distribution : via la modification des protéines sanguines
- ▶ L'absorption : via les toxines urémiques qui modifie la fraction absorbée (modification du pH gastrique, perméabilité, métabolisme intestinal)

IR influence toutes les étapes de la pharmacocinétique !

2) REMPLISSAGE

2 messages importants

- ⇒ Préférer les cristalloïdes aux colloïdes en cas de remplissage vasculaire
- ⇒ Préférer les solutés balancés en cas de remplissage vasculaire important

Et garder en tête ...

- ✓ passage per os dès que possible : abords veineux difficile
- risque d'infection du matériel endovasculaire



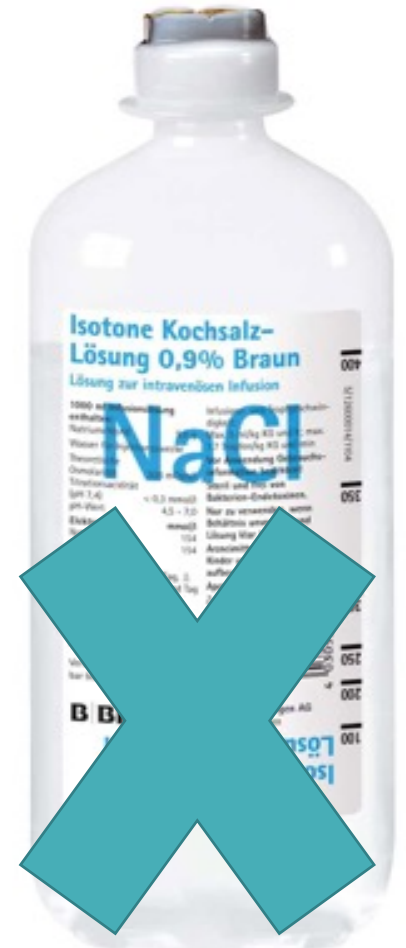
CRISTALLOIDES BALANCES

RAPPEL

Sérum salé isotonique

- acidose hyperchlorémique
- relargage de potassium vers le secteur extracellulaire
- vasoconstriction de l'artériole afférente glomérulaire

=> Hartmann & Plasmalyte 😊



OPTIMISATION HÉMODYNAMIQUE

- Via analyse du contour de l'onde de pouls obtenue par un monitoring invasif de PA (vigileo, PiCCO) et échocardiographie

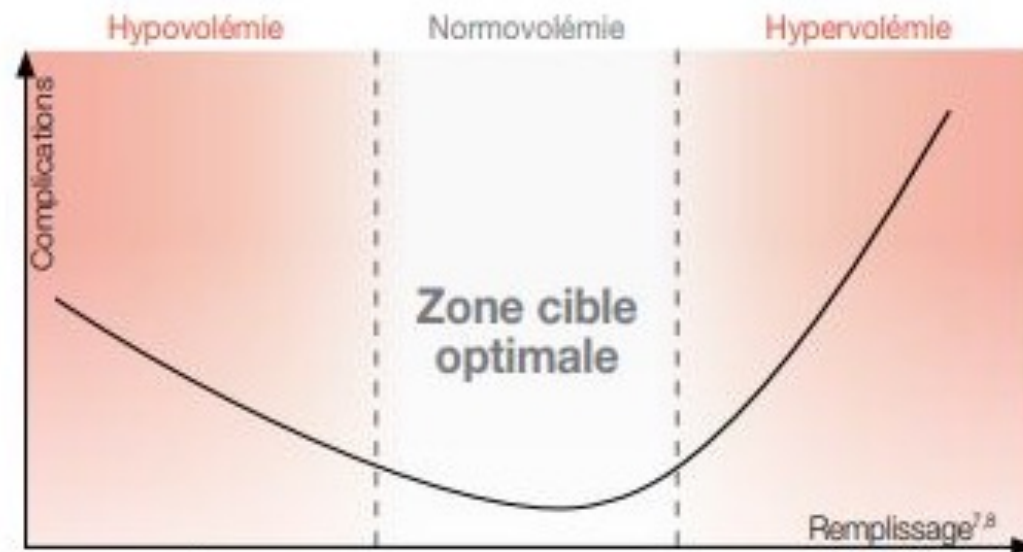
décompensation cardiaque : implications au niveau rénal !

- Maintien d'une PAM suffisante :

« en chirurgie non cardiaque, le nombre d'épisodes avec **hypotension** PAS<80mmHg, PAM<60mmHg ou diminuée de plus de 40% a été associé à la survenue d'IRA chez les patients à haut risque » (patient IRC et HTA !)

- Après stabilisation hémodynamique :

Balance hydrosodée positive ($h > j$) : augmentation de la mortalité en réanimation, notamment augmentation de l'incidence d'IRA



Sous-réanimation liquidienne

- Débit cardiaque bas
- Hypoperfusion
- Hypoxie
- Insuffisance rénale
- Arythmie
- AVC
- Infection
- Défaillance d'organe
- Mauvaise cicatrisation des plaies
- Résultats défavorables

Surréanimation liquidienne

- Œdème tissulaire/pulmonaire
- Hypoperfusion
- Hémodilution
- Mauvaise oxygénation
- Insuffisance cardiaque congestive
- Destruction de la barrière vasculaire (Glycocalyx)²
- Défaillance d'organe
- Ventilation mécanique prolongée
- Coagulopathie
- Résultats défavorables

3) ANALGÉSIE

- ▶ La douleur est fréquente chez les patients avec multiples co-morbidités dont l'IRC. La prise en charge de cette douleur souvent multifactorielle chez ces patients IR est d'autant + difficile de par leur pharmacocinétique altérée et le risque majoré d'apparition de toxicité.
- ▶ C'est donc essentiel de pouvoir appréhender ces altérations avant de prescrire un antalgique

PRISE EN CHARGE GLOBALE DU PATIENT



Message global :

Augmenter l'intervalle et diminuer la dose

Eviter les molécules longue durée de vie (ex forme retard)

○ PARACETAMOL (Dafalgan)

Chez les IR, risque d'accumulation des métabolites. Hypothèse que ces métabolites seraient à même de subir de nouvelles biotransformations est controversée.

Adaptations recommandées :

Métabolisation-Excrétion	Impact sur $T_{1/2}$	Adaptations posologiques			Hémodialyse	Nephro-toxique?	Place ds ttt de la douleur en IR
		30-59 ml/min (Stade 3)	15-29 ml/min (Stade 4)	< 15 ml/min (Stade 5)			
M : Foie par glucurono-sulfo en métabolites inactifs et par CYP (mineure) en métabolite actif/toxique mais rapidement transformé en composé inactif en situation normale E: voie urinaire 90 % (85 % sous forme de métabolites)	Hypothèse que oui	500 mg - 1g 3x/24h Min 6h entre	500 mg (- 1g) 3x/24h Min 6h entre	500 mg (- 1g) 3x/24h Min 8h entre	Dialysé : dose après 500 mg - 1g 3x/24h	Essentiellement en situation d'intox à forte dose 1 étude a mis en évidence qu'un usage de paracétamol pendant 11 ans à > 3000 g provoquait une détérioration d'au - 30 ml/min du DFG comparé à une consommation < 100 g sur la même période (mais pourrait être historique à cause de la phénacétine)	1 ^{er} choix du Pallier I KDIGO, INAMI, ICAR
		La notice recommande de ne pas dépasser 3g/j en usage chronique en IR avec un intervalle de 6-8					

○ AINS

► Choix

- Le + safe : dans majorité de la littérature est l'**ibuprofène**.
- Le pire : **ketorolac, les oxicams, ketoprofène** ! Accumulation +++

► Les effets rénaux (possibles dès la première dose!) sont médiés par 3 mécanismes possibles :

- l'inhibition de la COX qui ↓ la synthèse de PG (PGE2 et PGI2).
 - Chez les sujets sains, ce phénomène est négligeable mais en cas d'IR, cette inhibition peut provoquer une vasoconstriction excessive et une diminution du débit sanguin rénal
 - Tous les AINS ne sont pas = dans l'inhibition de COX : !!! Ketorolac, Indométhacine,
- Idiosyncrasique : **néphrite interstitielle aigue**
 - Surtout les dérivés acides propioniques : !!! Naproxène, (ibuprofène)

Tableau 14 : Facteurs de risque de développer une insuffisance rénale aigüe sous AINS

Facteurs liés au patient	Comédications
Âge avancé	IECA
Maladies rénales chroniques	Sartans
Hypovolémie	Ciclosporine, tacrolimus
Insuffisance cardiaque grave	Diurétiques
Insuffisance hépatique	

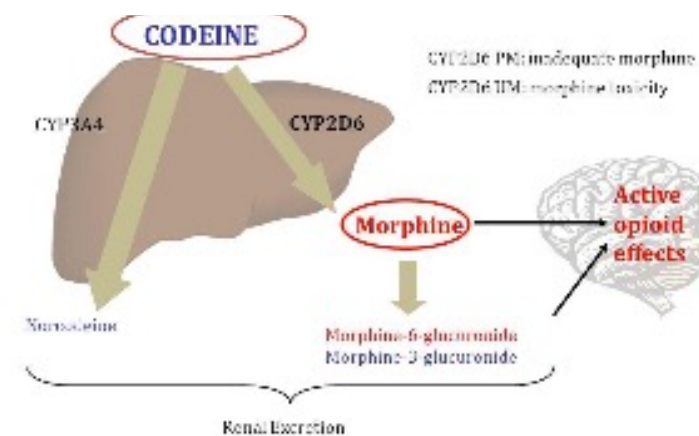
► Au long cours via une nécrose papillaire rénale et une néphrite interstitielle chronique

IBUPROFENE

Métabolisation-Excrétion	Impact sur $T_{1/2}$	Adaptations posologiques			Hémodialyse	Nephro-toxique?	Place ds ttt de la douleur en IR
		30-59 ml/min (Stade 3)	15-29 ml/min (Stade 4)	< 15 ml/min (Stade 5)			
M: hépatique en métabolites inactifs E: 10% voie rénale avec accumulation limitée en IR	Peu d'impact	200-400 mg(voire 800 selon litt) 3x/24h	CI	CI	Dialysable mais pas de dose supplém	OUI !!!! Ce risque vaut aussi bien pour les AINS non sélectifs que les COX2-sélectifs	A éviter , préférer paracétamol. Si indispensable, pour une courte durée KDIGO : Stop < 60 ml/min et FR IRA NICE : contrôle au - 1x/an DFG sous AINS KDIGO/SSMG : Stop < 30 ml/min Renal drug Handbook : monitorer créat 48-72h après instauration et Stop < 20 ml/min
		Pour courte durée ET si pas de FR d'IRA avec un IPP protection gastrique					

○ Codéine

Métabolisation-Excrétion	Impact sur $T_{1/2}$	Adaptations posologiques			HD	Place ds ttt de la douleur en IR
		30-59 ml/min (Stade 3)	15-29 ml/min (Stade 4)	< 15 ml/min (Stade 5)		
M : Foie par CYP en Morphine et Norcodéine E: voie rénale	4h → > 18 h en IR	30-60 mg 3-4x/24h	CI	CI	CI	A éviter KDIGO, INAMI, ICAR
		Divergences entre les recommandations (certaines permettent usage en stade 4)				



○ Tramadol

► inhibiteur recapture NA/serot + activité opioïde

Métabolisation-Excrétion	Impact sur $T_{1/2}$	Adaptations posologiques			HD	Place ds ttt de la douleur en IR
		30-59 ml/min (Stade 3)	15-29 ml/min (Stade 4)	< 15 ml/min (Stade 5)		
M : 85% dans le foie en 1 métabolite actif E: voie urinaire 90 % (30% sous forme inchangée)	6-8h → 10-15h 1,5 à 2x + longue	50-100 mg 2-4x/24h	50-100 mg 2-3x/24h	50 mg 2x/24h	Dose après 50 mg 2x/24h	Envisageable Préferer la libération immédiate Augmenter l'intervalle Intérêt dans <u>douleur mixte</u> KDIGO, INAMI, ICAR
		Divergences entre les recommandations Mais max 200 mg/j en général				

Tableau. Adaptation posologique des médicaments associant le tramadol et le paracétamol chez le patient insuffisant rénal.

Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie
90-60	Usuelle
60-30	Ne pas dépasser 5 comprimés/jour
30-15	Ne pas dépasser 5 comprimés/jour
<15 et Hémodialyse	Ne pas dépasser 3 comprimés/jour

ZALDIAR® 325 mg/37,5 mg

Cas particulier de l'hémodialyse

Chez les patients dialysés, l'exacerbation de douleur à la fin de la séance de dialyse = phénomène fréquent
si antalgique dialysable, administration après la séance de dialyse

! Les symptômes urémiques peuvent mimer toxicité morphinique



Les morphiniques

Morphine : 😞

principalement métabolisée au niveau du foie.

2 métabolites actifs : morphine 3 et 6-glucuronide : élimination rénale

!

M6G : action similaire à la morphine (agoniste)

=> risque d'accumulation non négligeable des métabolites actifs !!
Diminuer les doses de 50% (GFR < 30 ml/min) voire 75% (GFR < 10 ml/min)
vu demi vie augmentée

Préférer le dipidolor en post-opératoire au réveil ou PCA notamment

Remifentanyl :

métabolisme par estérases tissulaires (expression ubiquitaire)

métabolite : élimination rénale, mais métabolite peu actif 😊

Fentanyl, sufentanyl, alfentanyl :

Métabolisme hépatique non modifié

Faible quantité (2%) d'alfentanyl éliminé par le rein sous forme inchangée

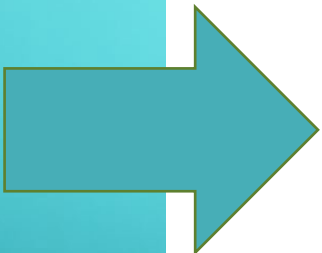


Donc :

- Pallier I : Paracétamol (éviter AINS)
- Pallier II : Tramadol envisageable (éviter codéine)
- Pallier III : Fentanyl, Buprénorphine, Hydromorphone et Oxycodone envisageables de même que Remifentanil, Sufentanil, Alfentanil
(éviter morphine!)

“Start low, lower-than-recommended and go slow”

4) ANTIEMETIQUES



Litican :

150 à 300mg – 200mg (max 20mg/kg)

Si clairance créatinine <50ml/min : 50% de la dose normale quotidienne

Si clairance créatinine <25ml/min : 25% de la dose normale quotidienne

75% élimination rénale – excrétion inchangée

Ondansétron :

pas de modification de dose (métabolisation hépatique ; (1/2 vie augmente avec l'âge et l'insuffisance hépatique)) puis élimination rénale et fécale (4mg /8h)

5) SÉDATION

- MIDAZOLAM

- Attention à la demi vie contextuelle beaucoup plus importante que le propofol
- Métabolisation hépatique
- **Métabolites actifs**, dont le 1-hydroxymidazolam : éliminé par le rein !



Par conséquent, risque d'effet sédatif prolongé chez les patients en IR : **retard de réveil !** (dosage SN)

Eviter les benzodiazépines 😊 (y compris prémédication)

- PROPOFOL, ÉTOMIDATE, KÉTAMINE



pas(peu) d'impact (métabolisme hépatique)

- DEXMEDETOMIDINE (DEXDOR)

- Augmentation de la fraction libre, sédation + p
- Futur ?

Original Investigation | Anesthesiology

Effect of Perioperative Dexmedetomidine on Delayed Graft Function Following a Donation-After-Cardiac-Death Kidney Transplant A Randomized Clinical Trial

Xi-sheng Shan, MD; Lin-kun Hu, MD, PhD; Yiqing Wang, MD; Hua-yue Liu, MD; Jun Chen, MD, PhD; Xiao-wen Meng, PhD; Jin-xian Pu, MD; Yu-hua Huang, MD; Jian-quan Hou, MD; Xiao-mei Feng, MD, PhD; Hong Liu, MD; Lingzhong Meng, MD; Ke Peng, MD, PhD; Fu-hai Ji, MD, PhD

Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 000 (2019) 1–11

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia

journal homepage: www.jcvaonline.com

Original Article

Effect of Dexmedetomidine on Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury: A Meta-Analysis With Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials

Ke Peng, MD^{*,†}, David Li, MD[†], Richard L. Applegate II, MD[†], David A. Lubarsky, MD, MBA[†], Fu-hai Ji, MD, PhD^{*}, Hong Liu, MD, FASE^{†,1}

^{*}Department of Anesthesiology, First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu, China
[†]Department of Anesthesiology and Pain Medicine, University of California Davis Health, Sacramento, CA

6) ET LES CURARES ?

- SUCCINYLBCHOLINE (CELOCURINE)

- CI relative au vu de l'hyperK⁺ contextuelle (ouverture des récepteurs nicotiques à l'Ach - passage K⁺ vers plasma)
+0,5meq/l au minimum

 En dehors d'une hyperkaliémie préalable, l'IR n'est pas une contre-indication absolue de la succinylcholine

NB : diminution des cholinesterases plasmatiques observée en cas IRC ?

Curares non dépolarisants :

- NIMBEX (CISATRACURIUM) et TRACRIUM (ATRACURIUM)

Élimination par la réaction de HOFFMANN

R8.12 – The use of a benzylisoquinoline muscle relaxant (atracurium/cisatracurium) is probably recommended in cases of renal/hepatic failure.

(GRADE 2+) STRONG AGREEMENT

R8.13 – It is recommended not to modify the initial dose in renal/hepatic failure patients, irrespective of the type of muscle relaxant used.

(GRADE 1+) STRONG AGREEMENT

- ESMÉRON (ROCURONIUM) :

éliminé de manière inchangée dans la BILE ! (seulement 10-20% au niveau rénal)

Grande variabilité interindividuelle encore plus marquée=> importance du monitoring

Garder à l'esprit que le métabolisme est dépendant de l'acidose et de l'hypothermie !

ANTAGONISATION DE LA CURARISATION

1) Inhibiteurs de cholinesterases :

- Dernières recommandations
 - (SFAR 2018) : rapport du train de 4 mesuré égal à au moins 20%
 - ASA 2023 (Anesthesiology) : rapport du train de 4 mesuré à au moins 40% (« bloc minime »)
- Néostigmine 40mcg/kg recommandée
- Nombre de réponse à la stimulation d'un train de 4 est inférieur à 4 : non ! Pas pour un bloc profond !

 Monitoring !

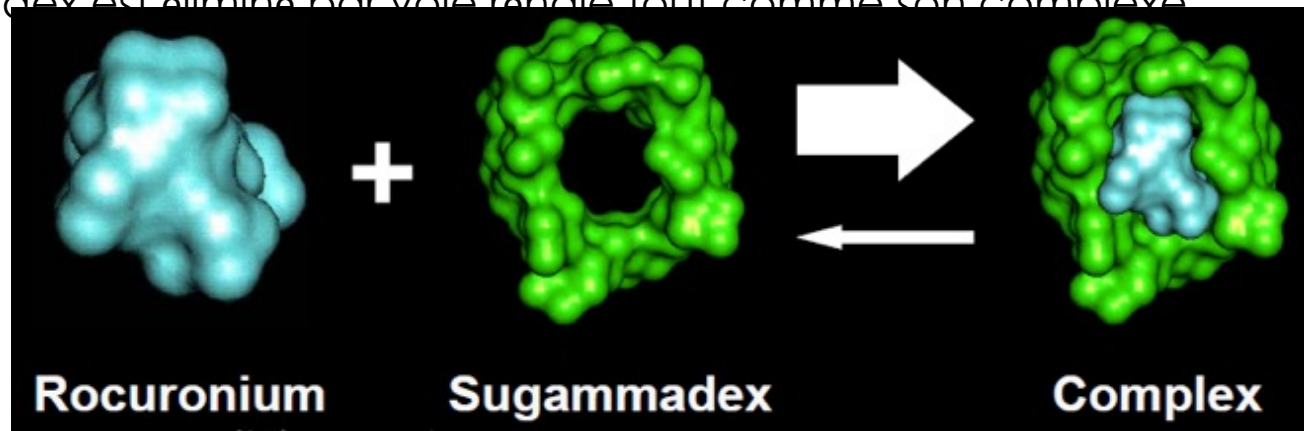


2) Suggamadex (Bridion)

Bridion : chargé négativement va permettre encapsulation du curare en se liant aux groupements ammonium chargés positifs

administration change le mécanisme d'élimination du rocuronium vers une élimination rénale

- Le complexe est dialysable
- Suggamadex est éliminé par voie rénale tout comme son complexe



>2 ans et DFG >30 ml/min (manque de données)



Insuffisance rénale :

L'utilisation du sugammadex chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (avec ou sans dialyse (CLCr < 30 mL/min)) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Les études réalisées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère n'ont pas fourni de données de sécurité suffisantes pour permettre l'utilisation du sugammadex chez ces patients (voir également la rubrique 5.1).

Insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 et < 80 mL/min) : les doses recommandées sont les mêmes que celles recommandées chez les adultes sans insuffisance rénale.

Insuffisance rénale :

Deux essais en ouvert ont comparé l'efficacité et la sécurité du sugammadex chez les patients opérés avec ou sans insuffisance rénale sévère. Dans une étude, le sugammadex était administré après un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium à réapparition de 1 à 2 réponses au PTC (4 mg/kg ; N=68) ; dans une autre étude, le sugammadex était administré dès la réapparition du T₂ (2 mg/kg ; N=30). La récupération du bloc neuromusculaire était légèrement plus longue chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère que chez les patients sans insuffisance rénale. Il n'a pas été rapporté de bloc neuromusculaire résiduel ou de récurrence du bloc neuromusculaire chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère dans ces études.



SFAR

Société Française d'Anesthésie et de Réanimation



Guidelines

Guidelines on muscle relaxants and reversal in anaesthesia☆☆☆

Benoît Plaud^{a,*,1}, Christophe Baillard^{b,1}, Jean-Louis Bourgain^c, Gaëlle Bouroche^d,
Laetitia Desplanque^e, Jean-Michel Devys^f, Dominique Fletcher^{g,2}, Thomas Fuchs-Buder^h,
Gilles Lebuffeⁱ, Claude Meistelman^h, Cyrus Motamed^c, Julien Raft^j, Frédérique Servin^e,
Didier Sirieix^k, Karem Slim^l, Lionel Velly^{m,2}, Franck Verdonkⁿ, Bertrand Debaene^{o,1}



**R8.14 – When using sugammadex in cases of renal failure, it is probably recommended to administer it at the usual dose.
(GRADE 2+) STRONG AGREEMENT**

7) ANTIBIOTHÉRAPIE

- Après chirurgie, syndrome de réponse inflammatoire systémique responsable de d'une augmentation de la perméabilité capillaire et d'un accroissement de volume de distribution. Anurie cause elle-même une augmentation de l'espace de diffusion.
- si insuffisance rénale, donner full dose le 1^{er} jour d'AB, puis adapter à la fonction rénale seulement à partir du 2^{ème} jour

- calculer la clearance de la créatinine selon la formule $U \times V / P$ sur urines de 24h : mieux que MDRD ou CKD EPI

$U.V / P$ = créatinine urinaire (g/l) x volume urinaire : créatinine plasmatique (mg/dl)

- Clairance de créatinine = Débit de Filtration Glomérulaire + sécrétion tubulaire de créatinine (donc en soi, la clairance de créatinine surestime DFG)

Cette sécrétion tubulaire est de l'ordre de 0-20% selon les individus (sans prédiction possible) et inhibée par le bactrim et les fibrates.

- Abandonner le Cockcroft

Estime
clairance
créatinine



Estime débit
filtration
glomérulaire

⇒ Antibiotiques néphrotoxiques (glycopeptides/aminosides):
-aminoglycosides :préférer l'injection 1x par jour et limiter à 72h d'utilisation

- Penser au linézolide comme alternative à la vancomycine

⇒ dosages sériques des antibiotiques si possible !!

⇒ Outils : Renadaptator , Sanford



DOSE de CHARGE**- Information exclusivement destinée au traitement des adultes -**

Mode

Monitoring thérapeutique sanguin

IV

200 - 400 mg

Pic : 2,5 - > 10 mg/l

DOSE D'ENTRETIEN NORMALE

(PAS D'INSUFFISANCE HEPATORENALE)

200 - 400 mg, 2-3x/24h

DOSE D'ENTRETIEN - INSUFFISANCE RENALEStade 1 - DFG $\geq$ 90 ml/min

200 - 400 mg, 2-3x/24h

Stade 2 - DFG = 60-89 ml/min

200 - 400 mg, 2-3x/24h

Stade 3 - DFG = 30-59 ml/min

200 - 400 mg, 2-3x/24h

Stade 4 - DFG = 15-29 ml/min

200 - 400 mg, 1-2x/24h

Stade 5 - DFG < 15 ml/min

200 - 400 mg, 1-2x/24h

DOSE D'ENTRETIEN - INSUFFISANCE HEPATIQUE

Score de Child Pugh B/C

200 - 400 mg, 2x/24h

Syndrome hépato-rénal

200 - 400 mg, 1x/24h

ADAPTATION AUX TECHNIQUES DE DIALYSE

Hémodialyse

200 - 400 mg, 1-2x/24h

Hémodiafiltration

(!!!) 200 - 400 mg, 1-2x/24h

Supplément en hémodialyse

-

Dialyse péritonéale

200 - 400 mg, 1-2x/24h; ou 50 mg/l (IP)

Techniques d'hémodialyse continue (CRRT)

200 - 400 mg, 2-3x/24h

(!!!) = Recommandation basée exclusivement sur des données pharmacodynamiques et pharmacocinétiques et/ou sur l'expérience des auteurs !

DESINTOXICATION PAR TECHNIQUES D'EPURATION EXTRACORPORELLE

Hémodialyse

+

CRRT

+

Hémo perfusion (charbon de bois)

?

Plasmaphérèse

(!!!) -

+++ = Très Bon, ++ = Moyen, + = Faible, - = Inefficace, ? = Indéterminé

8) ANTICOAGULATION PROPHYLACTIQUE & THÉRAPEUTIQUE

DOAC	Risque hémorragique faible*	Risque hémorragique non faible		
Avant le geste	Pas de prise la veille au soir ni le matin de l'acte invasif	rivaroxaban, apixaban, edoxaban	GFR $\geq$ 30 ml/min	Dernière prise à J-3
		dabigatran	GFR $\geq$ 50 ml/min	Dernière prise à J-4
			GFR 30-49 ml/min	Dernière prise à J-5

Règle générale dans l'urgence :

Opération très hémorragique, âge > 75 ans ou insuffisance rénale ou ALR rachidienne, blocs profonds : attendre $\geq$ 5 demi-vies

Dosage possible ?

Est ce possible d'attendre avant l'intervention?

PRADAXA XARELTO ELIQUIS LIXIANA

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Mechanism of action	IIa inhibitor	Xa inhibitor	Xa inhibitor	Xa inhibitor
Prodrug	Yes	No	No	No
Bioavailability after oral intake (%)	6.5	70 (without food) 100 (with food)	50	62
Tmax (h)	0.5–2	2–4	3–4	0.5–2
Half-life (h)	12–14	7–9 (adults), 12 (elderly subjects > 75 years)	12	10
Plasma binding protein (%)	35	>90	87	55
Elimination	80 % renal, 20% hepatobiliary	33% renal, 66% liver	25% renal, 75% hepatobiliary	50% renal, 50% hepatobiliary
Drug to drug interaction	P-gp	P-gp, CYP3A4	P-gp, CYP3A4	P-gp, CYP3A4
Food to drug interaction	Prolongs Tmax to 2 h (intake with food is discouraged)	Intake with food is mandatory (especially for the 15 and 20 mg doses)	No effect	No effect
Contraindication in case of hepatic impairment	Child–Pugh C	Child–Pugh B or C	Child–Pugh C	Child–Pugh C
Contraindication in case of renal insufficiency	CrCl < 30 mL/min	CrCl < 15 mL/min	CrCl < 15 mL/min	CrCl < 15 mL/min

CKD Stage	GFR (mL/min)	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
1	>90	✓	✓	✓	✓
2	90-60	✓	✓	✓	✓
3	59-30	✓ ESC: GFR 30-49 mL/min ⇒ reduced dose	✓ ESC: GFR 30-49 mL/min ⇒ reduced dose	✓	✓ ESC: GFR 30-49 mL/min ⇒ reduced dose
4	29-15	FDA: reduced dose EMA: Contra- indicated	✓ reduced dose	✓ reduced dose*	✓ reduced dose
5 5D	<15 Dialysis	Contraindicated	Contraindicated	FDA: full to reduced * dose EMA: Contra- indicated	Contraindicated

* : If two of the following criteria are present : serum creatinine ≥ 1.5 mg/dl, age ≥ 80 years, body weight ≤ 60 kg

*Les NOAC ne sont pas recommandés en cas
d'insuffisance rénale sévère $<15\text{ml/min}$ et
dialyse => utiliser les antivitamines K ou
l'héparine non fractionnée*

- Héparine non fractionnée

- métabolisme : système réticulo-endothélial - excretion: urine (small amounts as unchanged drug)

- HBPM

- Contre-indiquées?

Prophylaxie ou thérapeutique :

Ne pas hésiter à recourir au dosage de l'activité anti Xa !! (- patient hospitalisé -)

- AVK

- Métabolisme hépatique
 - ! Calciphylaxie si dialyse

9) QUELQUES REMARQUES

LES NÉPHROTOXIQUES :

Prudence - ! lors de leur reprise post-opératoire

- **AINS** : vasoconstriction de l'artériole afférente glomérulaire
 - **IEC** : attention car VD° de l'artère efférente
< débit préservé, protection de la fibrose long terme
Poursuivre IEC si on lutte contre hypoTA activement ??
 - **Tacrolimus** : dopamine 1 à 3 mcg/kg/min
(pas de preuve dans la littérature – affinité D2>beta : vasodilatation rénale et mésentérique)
 - **PCI** : prescription de CT injecté, coronarographie ☺
(penser à hydratation préalable)
- <impact minime ? Ne doit pas retarder le diagnostic !

TABEAU IV

Principaux agents néphrotoxiques responsables d'IRA en réanimation et en période périopératoire

Produits de contraste iodés

Aminosides

Amphotéricine

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

β-lactamines (néphropathies interstitielles)

Sulfamides

Aciclovir, méthotrexate, cisplatine

Ciclosporine, tacrolimus

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)

RHABDOMYOLYSE :

- ⇒ CPK > 5000 UI/l
- ⇒ la **VOLEMIE** du patient doit être bien contrôlée pour éviter une insuffisance rénale par nécrose tubulaire : diurèse au delà de 2ml/kg/h
- ⇒ Myoglobine est plus précoce et précise, celle ci va s'accumuler dans tubules

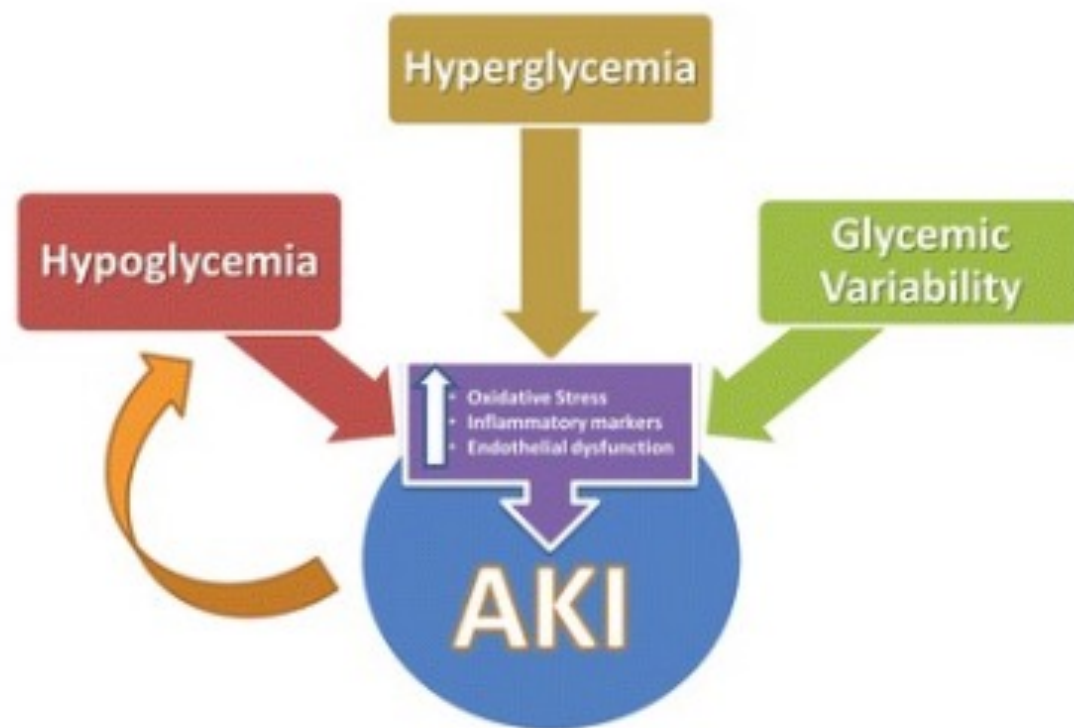
DÉNUTRITION FRÉQUENTE

- Carence d'apports
 - Caloriques (min 20-30kcal /kg/j)
 - protéiques
- Syndrome inflammatoire chronique
 - Comorbidités
 - IRC
 - Traitement IRC: HD et DP
- Conséquences pronostiques majeures
- EER : majorer apport protéique et micronutriments : les vitamines hydrosolubles (principalement thiamine, pyridoxine, vit C et E) et oligoéléments (surtout cuivre, zinc sélénium) sont éliminées en quantité significative

	Protéines en g/kg/jour
	1,0 à 1,5
Insuffisance rénale (patient non dialysé)	1
Hémodialyse, dialyse péritonéale	1,0 à 1,5
Hémofiltration continue	1,5 à 1,8

+ Addaven & thiamine mais aussi de soluvit & vitalipid (recommandations récentes de 2021 de la SFNCM)

Dysglycemia and AKI during the perioperative period



OLIGURIE & INSUFFISANCE RÉNALE

Les « 5 B »

- « **B**ouché » ? Hydronéphrose, globe vésical ?
 - **B**on remplissage ?
 - **B**on débit cardiaque ?
- **B**onne PA ? noradrénaline nécessaire (patient hypertendu habituellement ?) ,
PPR =PAM-PVR (syndrome compartimental abdominal?)
 - **B**annir néphrotoxiques : AINS, PCI, vancomycine, IEC, tacrolimus etc

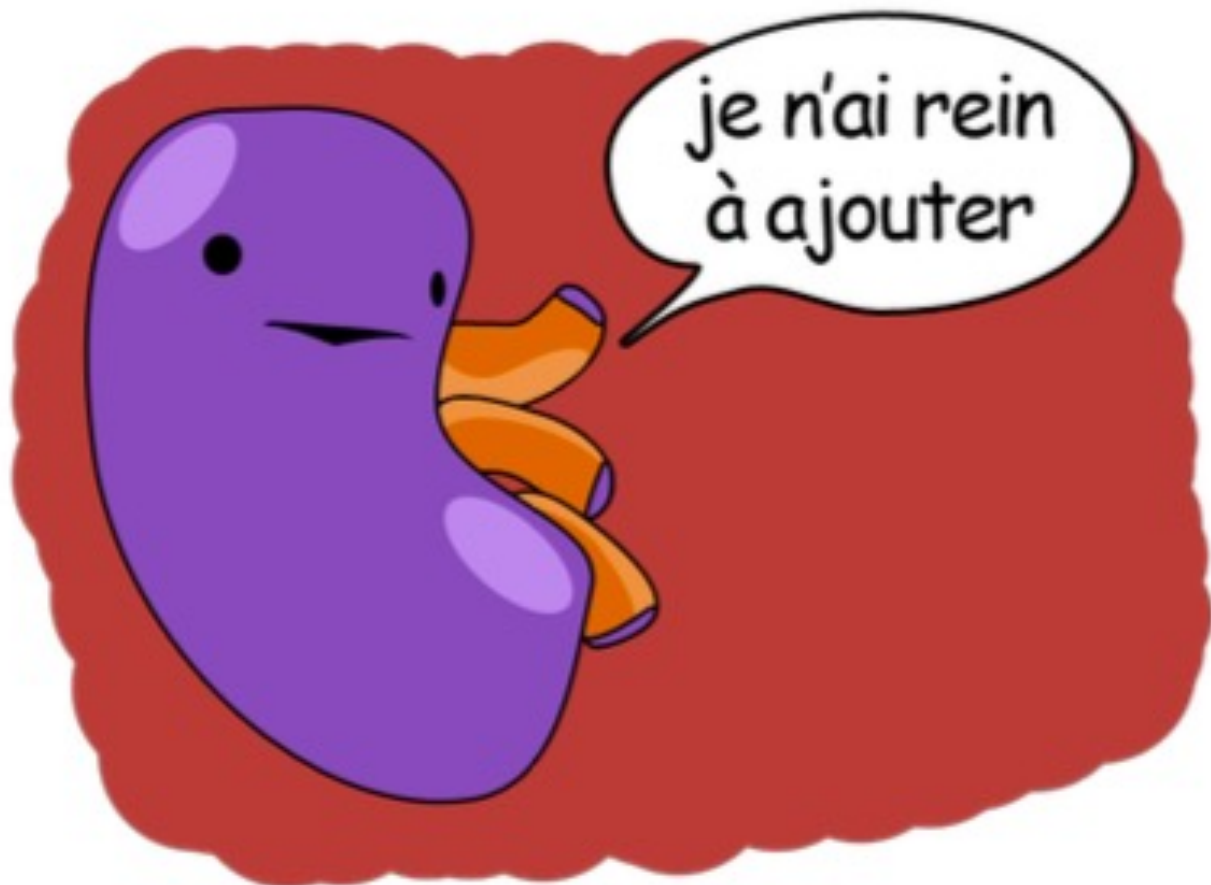
Echographie
rénale

Urines (densité,
osmolalité urinaire,
FeNa+ et urée)

Echographie
transthoracique

CONCLUSION

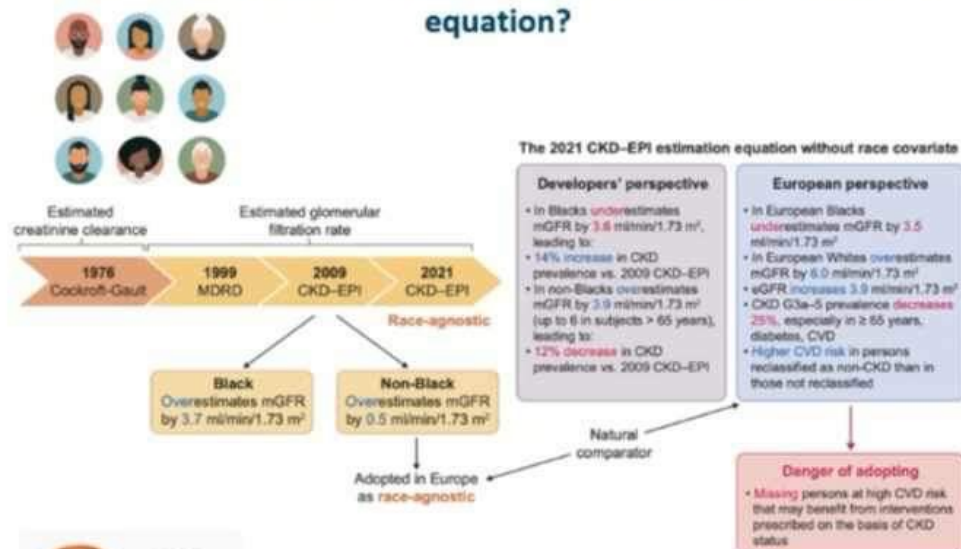
- 1) périopératoire = grande cause AKI
- 2) AKI et mortalité (cardiovasculaire)
- 3) Calcul de la clairance UV/P : la moins mauvaise façon d'évaluer la fonction rénale
- 4) Surveillance post-opératoire vu souvent défaillance d'organe « silencieuse »
- 5) Bonne PAM - normoglycémie - support nutritionnel



MERCI
de votre
attention

FORMULE D'ESTIMATION DU DFG = EKFC

What should European nephrology do with the new CKD-EPI equation?



Enfant= Formule de Schwartz

Gansevoort et al, NDT, 2023



Et pourquoi pas une équation unique pour tous ?

EKFC = European kidney function consortium

- ✓ Prise en compte de la valeur médiane de la créatinine dans la population générale
- ✓ Avantages
- Peuvent être utilisées dans tous les laboratoires pour dépister la maladie rénale chronique chez l'enfant
- Pas de discontinuité lors du passage des formules pédiatriques aux formules de l'adulte et des formules d'adultes aux formules pour les personnes âgées

Pottel et al, Ann intern med, 2021



Sandrine LEMOINE
Lyon

HCL

31

00:02:45

15:33

GIHP

SFAR

SFTH

Patients extrêmes : insuffisance rénale

	HNF	Enoxaparine	Tinzaparine	Fondaparinux	Rivaroxaban Apixaban	Dabigatran
50 ml/mn →	2 ^{ème} intention 2+	4000 ou 2000 UI	4500 ou 3500 UI	2.5 mg		220 mg x 1
30 ml/mn →				1.5 mg non disponible		150 mg x 1
20 ml/mn →		2000 UI			2 ^{ème} intention 2+	
15 ml/mn →	5000 UI x 2 1+					

- HNF 2^{ème} intention / HBPM 2+
- utiliser les HBPM selon les posologies des AMM 1+
- AOD : 2^{ème} intention / HBPM 2+ données disponibles ? - maniabilité / $T_{1/2}$? - antidote ?

texte provisoire

Table 1. Summary of the pharmacokinetic characteristics of DOACs [1,4,5].

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Betrixaban
Mechanism of action	IIa inhibitor	Xa inhibitor	Xa inhibitor	Xa inhibitor	Xa inhibitor
Prodrug	Yes	No	No	No	No
Bioavailability after oral intake (%)	6.5	70 (without food) 100 (with food)	50	62	35
Tmax (h)	0.5–2	2–4	3–4	0.5–2	3–4
Half-life (h)	12–14	7–9 (adults), 12 (elderly subjects > 75 years)	12	10	19–27
Plasma binding protein (%)	35	>90	87	55	60
Elimination	80 % renal, 20% hepatobiliary	33% renal, 66% liver	25% renal, 75% hepatobiliary	50% renal, 50% hepatobiliary	15% renal, 85% hepatobiliary
Drug to drug interaction	P-gp	P-gp, CYP3A4	P-gp, CYP3A4	P-gp, CYP3A4	P-gp
Food to drug interaction	Prolongs Tmax to 2 h (intake with food is discouraged)	Intake with food is mandatory (especially for the 15 and 20 mg doses)	No effect	No effect	Intake with food is mandatory
Contraindication in case of hepatic impairment	Child–Pugh C	Child–Pugh B or C	Child–Pugh C	Child–Pugh C	Child–Pugh B or C
Contraindication in case of renal insufficiency	CrCl < 30 mL/min	CrCl < 15 mL/min	CrCl < 15 mL/min	CrCl < 15 mL/min	CrCl < 15 mL/min

Footnote: Tmax = time to peak effect; half-life = plasma elimination half-life; P-gp = P glycoprotein; CYP = cytochrome P450; CrCl = creatinine clearance.

Table 2. Doses and main indications of DOACs [5,7,8].

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Betrixaban
Prevention of DVT after hip or knee replacement	220 mg OID, 150 mg daily if 1	10 mg OID	2.5 mg BID	NA	NA
Prevention of stroke in NVAF	150 mg BID, 110 mg BID if 1	20 mg OID, 15 mg daily if 2	5 mg BID, 2.5 mg BID if 3	60 mg OID, 30 mg OID if 4	NA
Treatment of DVT and PE	150 mg BID, 110 mg BID if 1	15 mg BID × 21 days then 20 mg OID or then 15 mg OID if 2	10 mg BID × 5 days then 5 mg BID	60 mg OID, 30 mg OID if 4	NA
Prevention of recurrent DVT and PE	150 mg BID, 110 mg BID if 1	10 mg or 20 mg OID; if 2 consider 15 mg OID instead of 20 mg	2.5 mg BID	NA	NA
Prevention of atherothrombotic events in symptomatic PAD	NA	2.5 mg BID + Aspirin	NA	NA	NA
Prevention of stroke post-PCI with concomitant NVAF	150 mg BID, 110 mg BID if 1 + Clopidogrel or Ticagrelor	15 mg OID, 10 mg daily if 2 + Clopidogrel	5 mg BID, 2.5 mg BID if 3 + Clopidogrel	60 mg OID, 30 mg OID if 4 + Clopidogrel	NA
Prevention of DVT and PE in adults hospitalized for an acute medical illness	NA	NA	NA	NA	initial single dose of 160 mg, followed by 80 mg OID; initial single dose of 80 mg, followed by 40 mg OID if 5

ALR ET INSUFFISANT RÉNAL

- Modifications pharmacologiques liées à l'acidose
 - Durée d'action prolongée
 - Toxicité potentialisée
- Blocs périphériques
 - Non contre-indiqués (en l'absence de troubles sévères hémostasie)
 - ! Polyneuropathie urémique
- Anesthésie périmédullaire déconseillée
 - Trouble hémostasie
 - Dysautonomie neurovégétative

► **FENTANYL**

Métabolisation-Excrétion	Impact sur T _{1/2}	Adaptations posologiques			HD	Place ds ttt de la douleur en IR
		30-59 ml/min (Stade 3)	15-29 ml/min (Stade 4)	< 15 ml/min (Stade 5)		
M : hépatique > 95% par CYP3A4 Théoriquement peu de problèmes : Pas de métabo en 6G, métabolites inactifs	! Sous forme transdermique , la T1/2 peut passer à 17h, demander une certaine prudence!	75%	50%	50%	Pas significativement retiré par l'HD	Morphinique de choix en IR Bon candidat en IR mais données cliniques limitées à de courte durée KDIGO, INAMI, ICAR
E: urinaire (7-10% excrétés sous forme inchangée)		Divergences entre les recommandations - Initial dose for opioid-naïve patients is 12 mcg/h (increase dose every 3 – 6 days as needed for pain). Useful choice if dialysis non-adherence or stopping dialysis are concerns. - Fentanyl patches above 12 mcg/hr should not be used in opioid-naïve patients due to risk of respiratory depression.				

Delorme douleur cancéreuse en IR 2006; Kivela 1996; Dean 2004; Kalso 2005; Fauna 1998; Andersen 2003; Dean. Opioids in Renal Failure and Dialysis Patients. J Pain Symptom Manage 2004; Phuong-Chi NDT plus 2009

▶ **HYDROMORPHONE (PALLADONE®)**

Métabolisation-Excrétion	Impact sur $T_{1/2}$	Adaptations posologiques			HD	Place ds ttt de la douleur en IR
		30-59 ml/min (Stade 3)	15-29 ml/min (Stade 4)	< 15 ml/min (Stade 5)		
M : hépatique en métabolites dont H3G qui peut être toxique mais moins que ceux de la morphine E: rénale	Accumu en IR : AUC x 2 (Clcreat 40-60) et x4 (Cl creat < 30)	50%	50%	25%	Dialysable ! Métabolite H3G s'accumule si dialyse stoppée	Morphinique de choix en IR Bon candidat en IR mais données cliniques limitées à de courte durée KDIGO, INAMI, ICAR
		Divergences entre les recommandations - Start at 0.5 -1 mg PO q 4 hours plus 1 mg PO q 2 hours prn pain. Titrate dosage every 2 -3 days. - If pain is not controlled, is continuous, and 24-hour dose exceeds 12 mg, substitute transdermal fentanyl 25mcg/h for regular dose of hydromorphone.				

CALCIPHYLAXIE

Calcifications vasculaires entraînant une occlusion des micro-vaisseaux dans le tissu adipeux et le derme, qui sont responsables de douleurs intenses et d'ischémie cutanée

- **Exceptionnel en population générale**
- **Rare en population dialysée**
- **Pronostic sombre (en dialyse, mortalité à 1 an: 45 à 80 %)**



NB : Le valium contient du propylèneglycol (solvant) : risque de toxicité en particulier à dose élevée et en cas d'insuffisance rénale.

Tableau 2. Adaptation posologique des différents analgésiques couramment utilisés en fonction de l'insuffisance rénale

(Modifié selon Aronoff et coll.⁴).

Antalgiques	Dosage habituel (per os)	< 30 ml/min	30-60 ml/min	> 60 ml/min
Codéine	15-120 mg toutes les 4-6 heures	50%	75%	100%
Tramadol	50-100 mg toutes les 4-6 heures max 400 mg/j	50-100 mg toutes les 12 heures max 200 mg/j		100%
Morphine	5-120 mg toutes les 4-6 heures max 1,5 mg/kg/j	50% en dose unique	75%	100%
Oxycodone	2,5-5 mg toutes les 6 heures	50% en dose unique	75%	100%
Méthadone	2,5-10 mg toutes les 6-8 heures	Toutes les 12-24 heures	Toutes les 8-12 heures	100%
Fentanyl	25-50 µg selon patch	100%	100%	100%
Buprénorphine	0,3 mg toutes les 6-8 heures	100%	100%	100%

Insuffisant rénal (3)				
Médicaments	Recommandations en fonction de la ClCréat			
	30–60 ml/min	10–30 ml/min	< 10 ml/min	Dialyse
Paracétamol	OK	OK	I = 8 h ; maxi 3 g	Après séance
Codéine	OK	OK	I = 8 h	–
Néfopam	OK	OK	OK	Après séance
AINS ^a	↓ 30 à 50 %	CI	CI	CI
Tramadol	OK	I = 12 h	CI	CI
Morphine	OK (titration)	↓ 75 %	Fentanyl +++ ^b	Fentanyl+++ ^b
Dextropropoxyphène	OK	CI	CI	CI
Kétamine	OK	OK	OK	OK

ClCréat : clairance de la créatinine ; I : intervalle entre deux prises.

^a AntiCox-1 et antiCox-2.

^b Sufentanyl ou rémifentanyl comme alternatives.

Belbachir et al (comité d'experts de la SFAR).
Ann Fr Anesth Réanimation 2008 ; 27 :966-68.

- Se méfier de l'hyperfiltration rénale (clairance $>130\text{ml/min/1,73m}^2$) chez les obèses et les jeunes, cérébrolésés
 - $U.V / P = \text{créatinine urinaire (g/l)} \times \text{volume urinaire} : \text{créatinine plasmatique (mg/dl)}$
- Si patient sous CVVH, considérer que sa clearance de créatinine = 50ml/min
- (car $U \times V/P = V$ (car $U=P$) donc clearance = $72\text{L/jour} = 72000\text{ml}/1440\text{min} = 50\text{ml/min}$

formule "simpliste" à confronter avec littérature et tableaux d'adaptation de la posologie selon la technique d'épuration

- **NB : Ils font des CVVHD maintenant au chu (à reconfirmer avec B Dubois)**

=> vu que tu es dans l'aspect un peu technique, je dirai "mieux que eGFR" pour faire référence aux équations qui utilisent la créatinine (peut être dire mieux que MDRD ou CKD EPI alors ?)

=> c'est vrai dans l'absolu mais surtout pour les gabarits extrêmes :

En fait Clairance de créatinine = Débit de filtration glomérulaire + sécrétion tubulaire de créatinine (donc en soi, la clairance de créatinine surestime la fonction rénale).

Cette sécrétion tubulaire est de l'ordre de 0-20% selon les individus (sans prédiction possible) et inhibée par le bactrim et les fibrates.

=> et tout a fait d'accord avec ta conclusion à la dernière dia du coup

=> tu peux aussi parler de bannir le Cockcroft, car c'est encore courant comme pratique dans les gabarits extrêmes car justement, le Cockcroft calcule, non pas le DFG, mais bien la clairance de la créatinine et n'a jamais bénéficié d'une restandardisation avec les nouvelles méthodes de dosages de la créatinine pour son application.

Insuffisance rénale

Stade	Description	DFG ml/mn/1,73m²
1	Atteinte rénale avec DFG normal	≥ 90
2	Atteinte rénale avec ↓ DFG faible	60 - 89
3	↓ DFG modérée	30 - 59
4	↓ DFG sévère	15 - 29
5	IRC ultime	< 15

RÉPERCUSSIONS DE L'IRC (1)

- Cardiovasculaires
 - HTA (augmentation de rénine)
 - Coronaropathie, cardiopathie
 - Artériosclérose
 - Dialyse: instabilité volémique, FAV
- Rénales
 - Hyperkaliémie
 - Acidose métabolique
 - Surcharge vasculaire ou déshydratation
- Neurologiques
 - Urémie : fatigabilité, comitialité, troubles conscience
 - Dystautonomie neurovégétative (hypotension orthost...)
 - Neuropathie périphérique

RÉPERCUSSIONS DE L'IRC (2)

- **Digestives**

- Anorexie, nausées, vomissements, dénutrition
- Ulcères gastro-duodénaux

- **Hématologiques**

- Déficit sécrétion EPO: Anémie
- Troubles de l'agrégation plaquettaire: saignements

- **Immunologiques**

- Réponse immunitaire anormale
- Infections virales fréquentes (HVC, HBV, HIV...)