

* Nouveauté *
Classes de maîtres



24^e congrès annuel du Réseau
de soins palliatifs du Québec



Face aux nouveaux défis

la dignité
un **REPÈRE**

Les 12 et 13 mai 2014

Centre des congrès de Québec • Hôtel Hilton Québec

www.pluricongres.com/rspq2014

www.reseaupalliatif.org

L'évaluation de la
fonction rénale:
au-delà d'une
simple formule!

Isabelle Cloutier
pharmacienne
IUCPQ
12 mai 2014

Déclaration des conflits d'intérêt réels ou potentiels

Isabelle Cloutier



Au cours des deux dernières années, j'ai eu ou j'ai, présentement, une affiliation, des intérêts financiers ou autres avec une entreprise commerciale ou je reçois une rémunération, des redevances ou des octrois de recherche d'une entreprise commerciale en lien avec le contenu de cette présentation :

Noms des entreprises	Type d'affiliation (Subvention, honoraires, conférenciers, actionnariat majoritaire, autres...)	Date
Pfizer	Honoraires pour présentation « Médicaments utilisés pour soulager la douleur neuropathique et insuffisance rénale chronique »	Avril 2013

Déclaration de conflits d'intérêt réels ou potentiels

Isabelle Cloutier



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

Objectifs

- Évaluer la fonction rénale des patients
 - Connaître les différentes méthodes de calcul et leurs limites
 - Interpréter les résultats selon le contexte clinique
 - Insuffisance rénale chronique (IRC)
 - Insuffisance rénale aiguë (IRA)
 - Soins palliatifs
- Ajustement de certains médicaments contre la douleur, les nausées et la constipation



Pourquoi devons-nous évaluer la fonction rénale de nos patients ?

- Détecter précocement la maladie rénale chronique (MRC)
- Évaluer la progression ad IRC terminale
- Prévenir et traiter les complications de la MRC
- Ajuster adéquatement la pharmacothérapie des pts IRA et IRC

Évaluation de la fonction rénale

- Débit de filtration glomérulaire (DFG)
 - Capacité de filtration des reins
 - Somme du taux de filtration de chaque néphron fonctionnel
 - Index de la masse rénale fonctionnelle
 - Meilleur indicateur: sujet en santé ou malade

Débit de filtration glomérulaire

- Entre 20 et 30 ans

 - Homme ~ 127 mL/min/1,73m²

 - Femme ~ 118 mL/min/1,73m²

- ↓ ~ 1 mL/min/1,73m² par année

- À 70 ans ~ 70 mL/min/1,73m²

Marqueur biologique idéal

- Endogène
- Librement filtré
- Non réabsorbé ou sécrété par les tubules
- Facilement mesurable
- Peu coûteux

⇒ n'existe pas!

Marqueur exogène Inuline

- Fructose polysaccharide
- Marqueur idéal, « Gold Standard »
- Propriétés
 - Concentration plasmatique stable
 - Inerte dans le plasma
 - Filtrée par le glomérule
 - ϕ sécrétion, ϕ réabsorption, ϕ synthèse, ϕ métabolisme au niveau rénal

**** qté filtrée = qté excrétée ds urine ****

- *Je vous épargne les formules*

Inuline

■ Limites

- Perfusion i.v. + collecte urinaire pendant plusieurs heures
- Fastidieux
- Coûteux

■ Autres marqueurs exogènes pour les études

- ^{125}I -iothalamate
- Iohexol, ^{51}Cr -EDTA

Débit de filtration glomérulaire

- Estimation par la clairance de la créatinine

(ClCr)

- Directe ou indirecte

- Prédiction par modélisation multivariée

- Étude MDRD

- CKD-EPI

Créatinine

- Principalement un dérivé du métabolisme de la créatine musculaire
- Proportionnelle à la masse musculaire totale
 - Donc plus élevée chez les hommes, les jeunes adultes, les noirs et lors d'un apport alimentaire accru en viandes
 - Donc plus basse chez les dénutris (certains IRC), les femmes, les personnes âgées, les caucasiens

Créatinine

- Filtrée par le glomérule et sécrétée par le tubule proximal

Excrétion urinaire de la créatinine = filtration + sécrétion

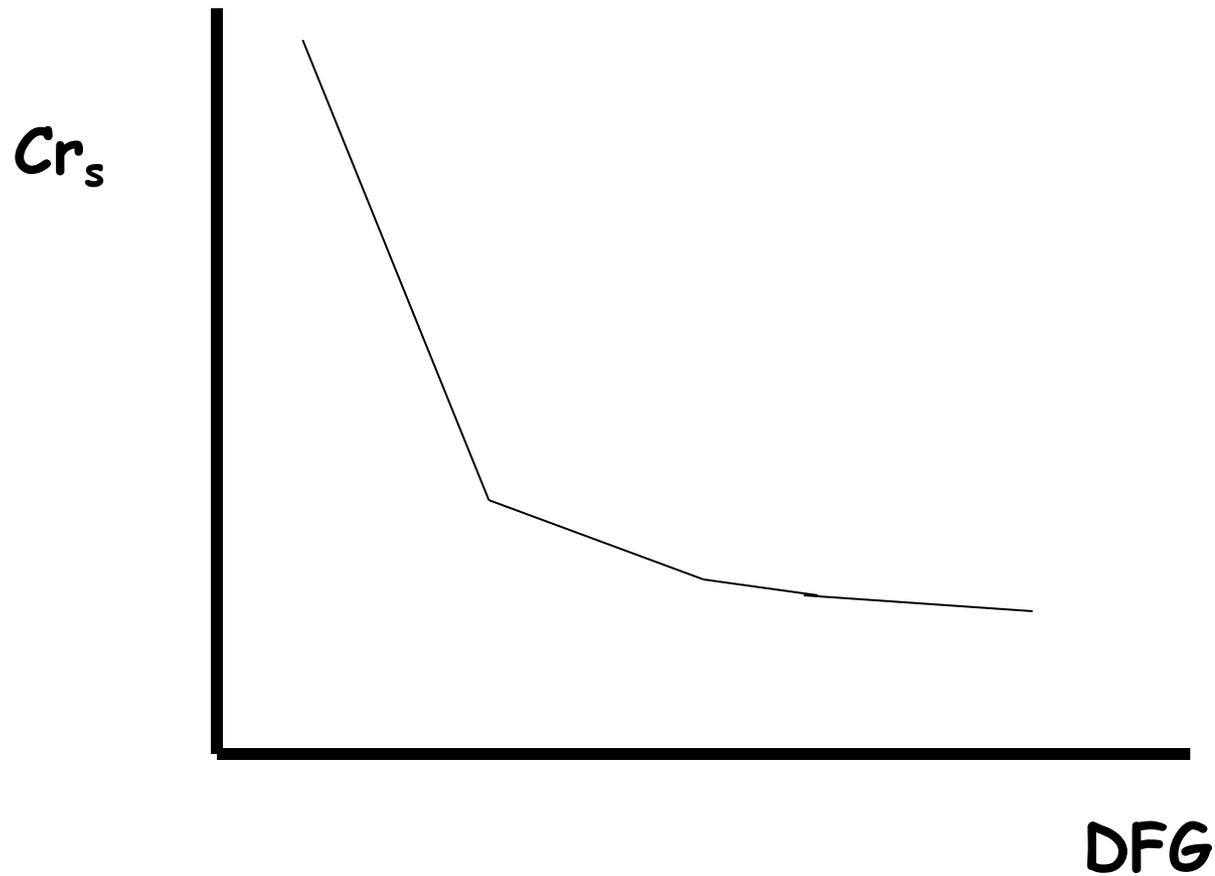
- Surestimation du DFG 10-40%
- Excrétion extra-rénale habituellement minimale, mais augmentée chez les IRC
 - Donc surestimation du DFG

Créatinine

- Influencée par des médicaments qui inhibent la sécrétion tubulaire
 - Triméthoprim
 - Cimétidine

- « Fausse » augmentation la créatinine sérique

Courbe Cr_s / DFG



** Ne pas évaluer la fonction rénale avec la créatinine sérique (Cr_s) **

La clairance de la créatinine

- Directe

 - Collecte urinaire

- Indirecte par calculs

 - Adultes

 - Cockcroft-Gault

 - Pédiatrie

 - Schwartz

 - Counahan-Barratt

Collecte urinaire

■ Mesure de l'excrétion totale

- de l'urée
- des électrolytes
- des protéines/albumine
- de la créatinine

■ ClCr (mL/s) =

$$\frac{[Cr_u \text{ (umol/L)} \times \text{Vol. urinaire (mL)}]}{[Cr_s \text{ (umol/L)} \times t \text{ (sec)}]}$$

Collecte urinaire - limites

- S'intègre mal à la vie courante des patients
- Complexité, innocuité
 - Collecte parfois incomplète (**pertes**) = erreurs
 - Problèmes analytiques en laboratoire = erreurs
- Coût
- Souvent inférieure aux équations
 - Variations diurnes de la Cr_s
 - Variations quotidiennes de l'excrétion Cr (10-20%)

Collecte urinaire - intérêts

- Évaluation protéinurie
- Évaluation besoin dialyse
- Évaluation nutritionnelle

Cockcroft-Gault

- Étude de 1976
- 249 pts
- 96% hommes
- 18-92 ans
- Poids moyen 72 kg
- Équations comparées à la collecte, donc estimation de la Clcr plutôt que du DFG

Cockcroft-Gault

$$\text{ClCr}_{(\text{mL/s})} = \frac{(140 - \hat{\text{age}}) \times \text{poids}_{(\text{kg})}}{49 \times \text{Cr}_s(\text{umol/L})}$$

x0,85 si femme

x60 pour mL/min

$$\text{ClCr}_{(\text{mL/min})} = \frac{(140 - \hat{\text{age}}) \times \text{poids}_{(\text{kg})} \times 1,2}{\text{Cr}_s(\text{umol/L})}$$

Cockcroft-Gault

LA controverse

■ Poids (kg)

■ habituellement *poids idéal* (ou poids réel selon l'étude)

$$PI = \frac{[taille(cm) - 152] \times 2,3}{2,5} + 45,5 \text{ si femme}$$
$$+ 50 \text{ si homme}$$

■ si poids réel < poids idéal = *poids réel*

■ si obésité (IMC ≥ 30) = *poids de dosage*

$$PD = PI + [(PR - PI) \times 0,4]$$

$$IMC = \frac{\text{Poids réel (kg)}}{\text{taille}^2(\text{m}^2)}$$

Cockcroft-Gault

Cas particuliers

■ Amputés et paraplégiques

- 1) Identifier le type d'amputation/paralyse
- 2) Calculer la proportion totale du poids à appliquer
 - Pied 1,8%, MI sous le genou 6%, MI au-dessus du genou 15%, MI total 18,5%
 - Main 1%, MS sous le coude 3%, MS total 6,5%
- 3) Calculer le poids idéal
- 4) Multiplier la proportion calculée par le poids idéal et soustraire du poids idéal

OU

poids idéal x 0,2 / MI ou
poids idéal x 0,1 / MS
puis soustraire du poids idéal

Cockcroft-Gault

■ Limites

- Ne tient pas compte de la taille

- Si instabilité ex: IRA

- Variations diurnes de la Cr_s

- Zones grisessi

 - Masse musculaire diminuée (paraplégie, amputation, cachexie)

 - Obésité, oedème

 - Femmes

 - < 18 ans, > 90 ans

 - distribution de la Cr_s (les extrêmes...)

Étude du MDRD

(Modification of Diet in Renal Disease)

- 1628 adultes
- H 60%, F 40%
- 18-90 ans, moyenne 50 ans
- 88% caucasiens
- Variables: poids, taille, sexe, race, âge, DB, Cr_s, Cr_u, urée, albumine, phosphorémie, phosphaturie, calcémie, TAM, protéines urinaires.

**Levey AS, et al. Ann Intern Med 1999;130: 461-70.
J Am Soc Nephrol 2000; 11: A0828**

Équation MDRD

■ Étude 1999

- Comparaison de 7 équations

- Équation #7 avec 6 variables

 - Variables démographiques et sériques (Cr, urée, alb)

 - Aucune mesure urinaire

- DFGmL/min/1,73 m² (unités US)

$$170 \times Cr_s^{-0,999} \times \hat{Age}^{-0,176} \times Urée_s^{-0,17} \times Alb_s^{+0,318}$$

x 0,762 si femme x 1,18 si race noire

Équation MDRD

■ Étude 2000

■ Comparaison

équation #7 + 2 équations simplifiées + collecte

■ Équation avec 4 variables

■ Variables démographiques et Cr_s seulement

■ Aucune mesure urinaire

■ DFGmL/min/1,73 m² (unités US)

$186 \times Cr_s^{-1,154} \times \hat{Age}^{-0,203}$

$\times 0,742$ si femme $\times 1,21$ si race noire

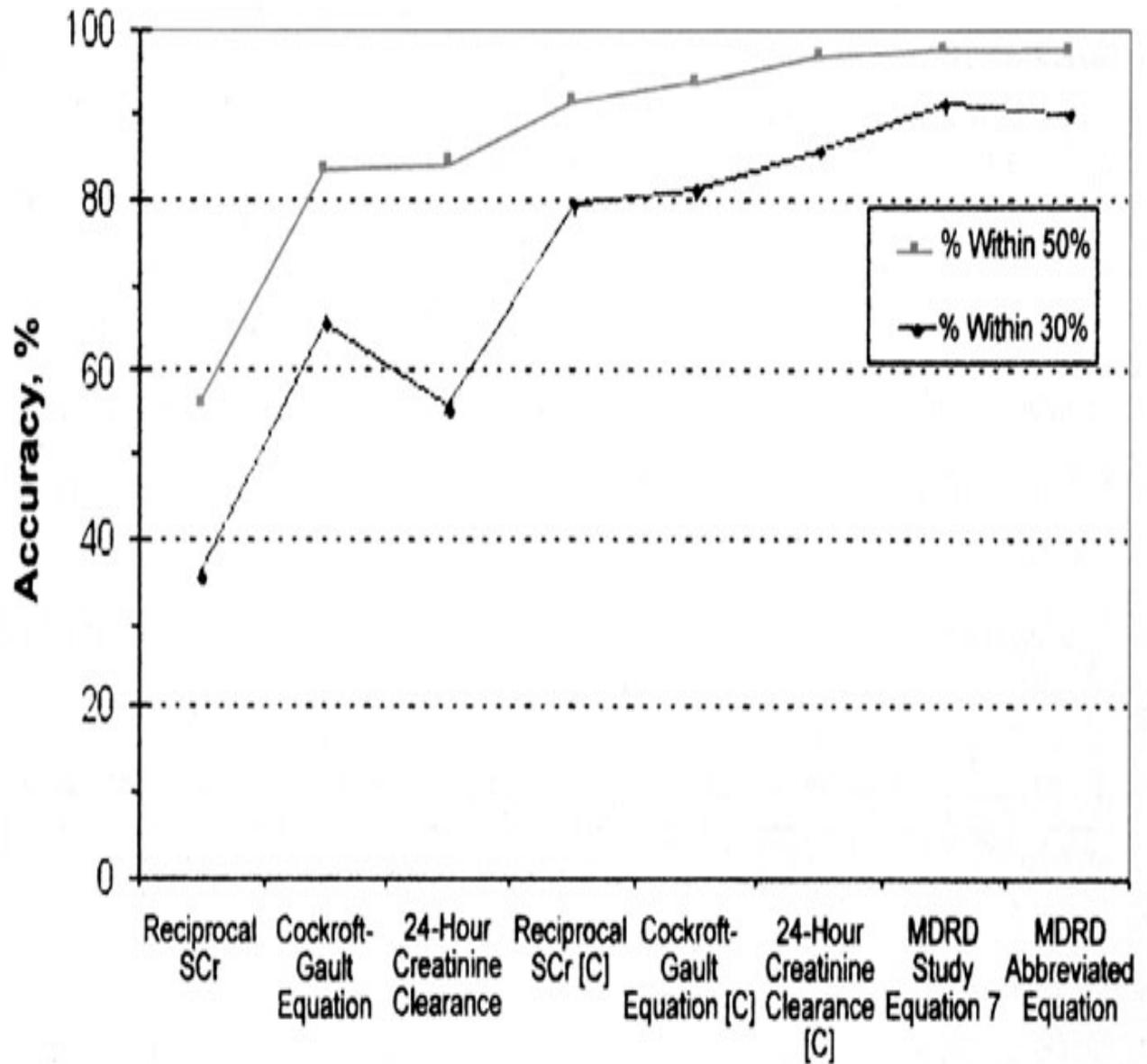
Équation MDRD - avantages

- Classification et suivi de MRC
- Formule recommandée K/DOQI 2002
- Méthodologie rigoureuse
 - DFG mesuré directement par $\text{Cl}_u^{125\text{I}}$ -iothalamate
 - Population importante (> 500 pts)
 - MRC de causes variées
 - Cr_s variées
- Équations de prédiction indépendantes du poids

Équation MDRD - limites

- Absence de certains sous-groupes
 - Aucune MRC, DB type 1, DB type 2 insulinotx
 - Âge < 18 ans et > 70 ans
 - Grossesse
 - Co-morbidités multiples
 - Greffe rénale
- Peu de noirs (12%)
- Peu de DB type 2 non insulinotx (6%)
- Hypoalbuminémie grave
- Dépendance Cr_s
- IRA (DFG instable)
- DFG < 10-15 et > 90 mL/min/1,73 m²

Fig 14. Accuracy of different estimates of GFR in adults, expressed as the percent of estimates within 30% and 50% of the measured GFR in the MDRD Study validation sample (n = 558). Estimates denoted with [C] include a calibration correction of 0.69 for 100/serum creatinine, 0.84 for Cockcroft-Gault equation, and 0.81 for 24-hour creatinine clearance to show performance after bias is eliminated using a multiplicative correction factor. Analysis of MDRD Study¹⁷ data prepared by Tom Greene, PhD.



DFG et sujets sains

Ann Intern Med 2004; 141: 959-61.

- 320 pts MRC
- 580 pts en santé
- Comparaison équation MDRD et clairance iothalamate
- MDRD sous-estime le DFG
 - 6,2% pts MRC
 - 29% pts en santé
- Besoin d'une équation pour la population en générale

DFG et ajustement ATB

Ann Pharmacother 2006; 40(7-8):1248-53.

- Analyse d'observation
- 409 pts avec MRC
- Comparaison
 - MDRD 4 ou 6 variables
 - C-G
- Estimation DFG_{moy}
 - MDRD 40,2 ml/min +/- 12 ml/min
 - C-G 34,8 ml/min +/- 12 ml/min
- Discordance 21-37% ($p < 0,001$)
- Donc plus d'ajustement ATB avec CG
- Impact clinique inconnu ...

DFG et gériatrie

American Geriatric Society

2006 Annual Scientific Meeting*

- Dr Bogaisky du Mount Sinai Medical Center (New York, USA)
- 1026 sujets âgés (moyenne 81,4 ans) sans IR connue
- Comparaison de Cockcroft-Gault (CG) et la formule simplifiée MDRD
- Stratification en fonction de la clairance de la créatinine
 - < 15, 15-29, 30-59, 60-89, > 90
- 60 % des sujets ont été classés différemment par les deux équations !

Étude de Froissart et al, 2005

- 2095 pts européens (863 femmes, 1232 hommes)
- 1933 pts MRC and 162 pts sains
- Âge_{moy} 53.2 ans
- DFG mesuré 59.8 mL/min/1.73m² avec ⁵¹Cr-EDTA
- Comparaison avec Cockcroft-Gault et MDRD
- Les deux formules manquent de précision, particulièrement C-G
- Déviation standard
 - C-G 15.1 mL/min/1.73m²
 - MDRD 13.5 mL/min/1.73m²
- Bonne classification stade IRC
 - C-G 67.6%
 - MDRD 70.8%

Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations forestimating renal function. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 763–73.

Étude de Froissart et al sous-groupes

- Âge > 65 ans
 - MDRD > C-G
- Poids
 - IMC < 18.5 C-G > MDRD
 - IMC ≥ 18.5 MDRD > C-G
- Fonction rénale normale *ou presque*
 - MDRD ≥ C-G

Estimating glomerular filtration rate in palliative care patients: comparison of the Cockcroft-Gault and abbreviated modification of diet in renal disease (aMDRD) formulas : is it relevant to clinical practice?

C-G versus MDRD en soins palliatifs

- étude rétrospective
- n = 69 pts hospitalisés unité soins palliatifs
 - 37 pts avec IRC ($< 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$)
- 24/37 pts ont été classés différemment selon la formule utilisée
 - C-G mieux pour 4 pts, mais 3 pts 90 kg
 - C-G pire pour 20 pts
 - 17/20 écart de 1 stade
 - 3/20 écart de > 1 stade, tous $< 44 \text{ kg}$
- 10/37 pts nécessitaient ajustement Rx
 - 3/10 ajustement différent selon la formule utilisée
- Meilleure étude nécessaire avec comparaison avec DFG mesurée (ex: inuline)

Dernière équation CKD-EPI

- MDRD sous-estime DFG si > 60 ml/min/1,73m²
- Nouvelle équation qui performerait mieux, spécialement si DFG plus élevé, moins de biais, plus de précision
- Peu de MRC, peu de > 65 ans
- Encore la créatinine comme marqueur ...

Équation CKD-EPI

Table 2. The CKD-EPI Equation for Estimating GFR on the Natural Scale*

Race and Sex	Serum Creatinine Level, $\mu\text{mol/L}$ (mg/dL)	Equation
Black		
Female	≤ 62 (≤ 0.7)	$\text{GFR} = 166 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{Age}}$
	> 62 (> 0.7)	$\text{GFR} = 166 \times (\text{Scr}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$
Male	≤ 80 (≤ 0.9)	$\text{GFR} = 163 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.412} \times (0.993)^{\text{Age}}$
	> 80 (> 0.9)	$\text{GFR} = 163 \times (\text{Scr}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$
White or other		
Female	≤ 62 (≤ 0.7)	$\text{GFR} = 144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{Age}}$
	> 62 (> 0.7)	$\text{GFR} = 144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$
Male	≤ 80 (≤ 0.9)	$\text{GFR} = 141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.412} \times (0.993)^{\text{Age}}$
	> 80 (> 0.9)	$\text{GFR} = 141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$

Comparaison MDRD et CKD-EPI

- 3896 pts, 16 études
- Sous-groupes: DFGe, âge, sexe, race, db, transplantation, IMC
- peu de personnes âgées et minorités
- CKD-EPI plus précise ou similaire que MDRD dans la plupart des sous-groupes (sauf IMC < 20)
- Avantage CKD-EPI: peut être employée avec DFGe > 60 ml/min/1,73m²

Mesure de la créatinine

- avant, réaction de Jaffe (méthode colorimétrique)
 - peu coûteuse et simple
 - mais manque de spécificité ad 20%
 - substances endogènes autres que la créatinine qui réagissent avec l'acide picrique
 - Surestimation de 10 à 40 $\mu\text{mol/L}$
- depuis 2009, spectrométrie de masse par dilution isotopique (IDMS)
 - Pour améliorer la précision et la reproductibilité = standardisation
 - Impact : ↓ créat et ↑ DFGe

Impact dans les formules

- Formules Cockcroft-Gault et MDRD étudiées avec réaction de Jaffe
 - MDRD a été reformulée en 2006
 - C-G surestime donc un peu le DFGe
- Formule CKD-EPI développée avec IDMS
- National Kidney Foundation - GFR calculator
 - www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm
 - cocher IDMS

Cystatine C (CysC)

- Protéine de faible masse moléculaire, non glycosylée, composée de 120 acides aminés et produite de façon constitutive par toutes les cellules nucléées
- Librement filtrée par le glomérule
- N'est pas réabsorbée ni sécrétée ni catabolisée par les cellules tubulaires rénales
- Plus indépendante de l'âge, du sexe et de la masse musculaire que la créatinine
- Valeurs de référence de la CysC sérique sont stables de 0,51 à 0,92 mg/L à partir de trois mois jusqu'à 70 ans
- Plus faible variabilité interindividuelle que la créatinine

CysC

- Marqueur endogène proposé comme alternative à la créatinine
- Recommandations K/DOQI 2002
 - Résultats contradictoires qui limitent l'utilisation clinique
- Beaucoup d'études dans les dernières années
- ...

CysC

- Développement de nouvelles équations
 - CKD-EPI cystatine c 2012
 - CKD-EPI créatinine-cystatine c 2012
- Plusieurs recommandations dans KDIGO 2012, mais non applicable au Québec pour le moment

KDIGO 2012

- Werecommendusingserumcreatinine and a GFR estimatingequation for initial assessment. (1A)
- Wesuggestusingadditional tests (such as cystatinC or a clearance measurement) for confirmatorytesting in specificcircumstanceswheneGFRbased on serumcreatinineislessaccurate. (2B)
- Werecommendthatclinicallaboratoriesshould (1B):
 - report $eGFR_{\text{creat}}$ in adultsusing the **2009 CKD-EPI creatinineequation**.

Ajustement des Rx

- Devrait se faire avec DFG non ajusté pour la surface corporelle, surtout si extrêmes de poids
 - C-G = non ajusté
 - MDRD et CKD-EPI = ajustés
- Rx avec index thérapeutique étroit ou toxiques
 - KDIGO : cystatine c ou mesure directe, mais pas encore applicable
 - Favoriser C-G (méthode de calcul dans certaines études)
 - Aminosides (Ann Pharmacother 2010;44(6):1030-7.)
- Autres Rx
 - MDRD ou CKD-EPI

Quelle formule utiliser : une question sans réponse ?

- **CKD-EPI : population en général**, fournit par les labos
- équation **MDRD**
 - surtout > 65 ans, pts db, **DFGe < 60 mL/min/1,73m²**
 - Indépendante du poids et de la taille
- Équation Cockcroft-Gault demeure acceptable
 - surtout poids extrêmes, Rx toxiques
- Faire une collecte de 24 heures ou mesure réelle pour les cas particuliers seulement

Quelle formule utiliser : une question sans réponse ?

- Nouvelles méthodes sont nécessaires
 - Avec moins de biais, plus de précision et une facilité d'application en clinique
 - Avec de bonnes études chez des pts avec ou sans MRC, jeunes ou âgés, petits ou gros ...

Insuffisance rénale
chronique VS aiguë

Types d'atteintes rénales*

- Insuffisance rénale chronique (**IRC**)
 - Néphrite interstitielle chronique (NIC)
 - Glomérulonéphrite chronique (GNC)

- Insuffisance rénale aiguë (**IRA**)
 - Nécrose tubulaire aiguë (NTA)
 - Néphrite interstitielle aiguë (NIA)
 - Glomérulonéphrite aiguë (GNA)

* Liste non exhaustive

Maladie rénale chronique (MRC) et insuffisance rénale chronique (IRC)

- MRC: Anomalies de la structure ou de la fonction rénale depuis > 3 mois
- IRC: DFG connu < 60 mL/min/1,73m², avec ou sans dommage rénal
- Stades selon **DFG** (KDIGO 2012)
 - Stade 1 DFG ≥ 90 mL/min
 - Stade 2 DFG 60-89 mL/min légère
 - Stade 3a DFG 45-59 mL/min légère à modérée
 - Stade 3b DFG 30-44 mL/min modérée à sévère
 - Stade 4 DFG 15-29 mL/min sévère
 - Stade 5 DFG < 15 mL/min terminale

IRC

- Regarder la tendance ...
- Pas nécessaire de recalculer DFGe à chaque résultat de créatinine si variation minimale
- si DFGe < 50 ml/min, ajustement de certains Rx à effectuer

Insuffisance rénale aiguë

IRA

- ↑ créatinine sérique > 50% en 7 jours
- ou
- ↑ créatinine sérique > 26,5 $\mu\text{mol/L}$ en 2 jours
- ou
- oligurie

- Caractère réversible

Insuffisance rénale aiguë

IRA

■ Chronologie

- Jours à semaines
 - NTA
- Mois
 - NIA, GN
- Généralement < 3-6 mois

■ Types

- Anurique (< 50 mL/j)
- Oligurique (< 400 mL/j)
- Non oligurique (\geq 400mL/j)

IRA

- La créatinine peut augmenter à chaque jour ad résolution ou reprise de la diurèse
- Considérer $DFGe \cong 10-15$ ml/min durant la période critique
- Ne pas calculer $DFGe$ à moins que la créatinine soit à l'équilibre
- Ne pas calculer $DFGes_i$ pt reçoit de la dialyse

Facteurs de risque

IRC

- Âge \geq 65 ans
- DB
- HTA
- MCAS, IC
- GN, NI
- Maladie congénitale
 - ex: maladie polykystique rénale
- Obstruction
- **Néphrotoxines (incluant Rx)**

IRA

- IRC !
- Pré-rénale
 - Bas débit cardiaque
 - IC
 - Sepsis
 - Déplétion volémique
 - Diurétiques
 - Vomissements, diarrhées
 - Hémorragie
 - **Médicaments**
 - Maladie réno-vasculaire
- Rénale
 - **Néphrotoxines (incluant Rx)**
 - Infections
 - Ischémie
- Post-rénale
 - Obstruction

Complications

IRC

- Anémie
- Déséquilibre axe-phosphocalcique
- HyperK⁺
- Acidose métabolique
- Dénutrition
- HTA
- HVG, IC
- Surcharge, OAP
- Dialyse
- Décès

IRA

- HyperK⁺
- Acidose métabolique
- Surcharge, OAP
- HTA
- Dialyse
- Décès

Les pièges

- une seule valeur de créatinine ... élevée
- comment faire la différence entre IRA et IRC ?

Ex: IECA + diurétique ou metformine

Médicaments utilisés pour soulager
la douleur, les nausées, la
constipation
et IRC

Objectifs de traitement

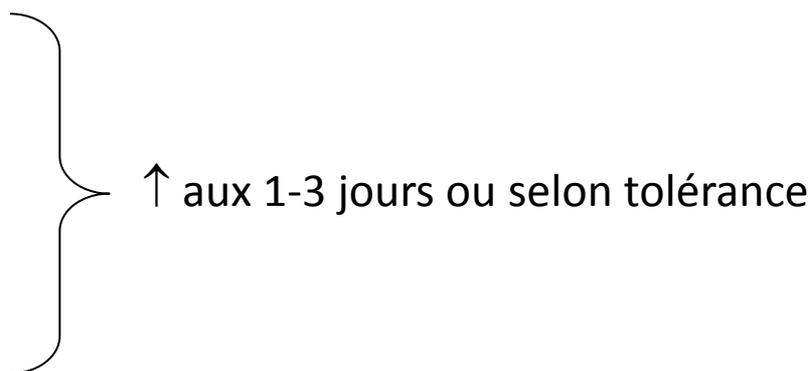
- Soulager votre patient, efficacement
- Sans effets secondaires ou effets toxiques
- Minimiser ou éviter les prises de sang
- *Soins palliatifs* :
 - phase terminale vs douleur chronique ?

Gabapentinoïdes

Gabapentine (Neurontin^{md})

- Mécanismes d'action
 - Analogue GABA
 - Inhibe canaux calciques et sodiques
 - Diminue glutamate
- Élimination dépend du DFGe
 - Excrétion 100% inchangée dans urine
- $T_{1/2}$ habituelle 5 à 7 heures
 - Anurie 132 hres

Gabapentine

- Escalade de dosage recommandée chez les **non insuffisants rénaux**:
 - 300 mg id
 - 300 mg bid
 - 300 mg tid
 - 400 mg tid

↑ aux 1-3 jours ou selon tolérance
- Dose maximale : 3 600 mg par jour

Gabapentine et IRC

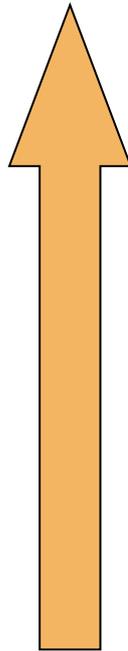
DFGe (ml/min/1,73m ²)	Dose quotidienne (mg)
≥ 60	900-3600
30-59	400-1400
15-29	200-700
<15	100-300
HD	100-300 Si dialyse > 4 hres, dose AD
DP	300 q2j

Prégabaline (Lyrica^{md})

- Indication dans le traitement de la neuropathie diabétique
- Excrétion 90% inchangée dans urine
- $T_{1/2}$ habituelle 4 à 6 heures

Prégabaline

Escalade de dosage recommandée
chez les non insuffisants rénaux



300 mg bid

200 mg bid

125 mg bid

75 mg bid

50 mg bid

Prégabaline et IR

DFGe (ml/min/1,73m ²)	Dose quotidienne (mg)
≥ 60	150-600
30-59	75-300
15-29	25-150
<15	25-75
HD	25-75 + dose après dialyse
DP	?

gabapentin et prégabaline

- Puisqu'il y a augmentation de la $T_{1/2}$ avec la détérioration de la fonction rénale :
 - réduction de la dose
 - mais surtout **faire les augmentations plus progressivement** pour atteindre équilibre avant titrer à nouveau la dose

Autres anticonvulsivants

- Acide valproïque (Epival^{md}, Depakene^{md})
 - métabolisme presque entièrement hépatique
 - moins de 3% excrété inchangé dans l'urine
- Non recommandés
 - Carbamazépine, oxcarbazépine, lamotrigine, topiramate, lévétiracétam, phénytoïne

Antidépresseurs

Les tricycliques

- amitriptyline (Elavil^{md}), désipramine (Norpramin^{md}) ou nortriptyline (Aventyl^{md})
- Métabolisme hépatique

Tricycliques et IR

DFGe (ml/min/1,73m²)	Dose quotidienne
> 50	Dose standard
30-50	Dose standard
10-29	Dose standard
< 10	Dose standard
HD	Dose standard
DP	Dose standard

Tricycliques

- Effets indésirables
 - Étourdissements, hypotension orthostatique
 - Effets anticholinergiques
 - Rétention urinaire
 - Sédation
 - Bouche sèche
 - Vision brouillée
 - Constipation

IRSN

venlafaxine (Effexor^{md})

- Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et NA
- Métabolisme hépatique CYP2D6
 - Métabolite actif éliminé rénal inchangé 29%
- $T_{1/2}$
 - venlafaxine 3-7 hres
 - métabolite 9-13 hres
- Diminution élimination en IR

Venlafaxine et IR

DFGe (ml/min/1,73m ²)	Dose quotidienne
≥ 50	75 à 225 mg/j
30-50	75%
10-29	50%
<10	50%
HD	50% dose AD
DP	50%

IRSN

Duloxétine (Cymbalta^{md})

- Indication dans la douleur associée à la neuropathie diabétique
- Métabolisme hépatique suivi d'une élimination rénale 72% de métabolites inactifs

Duloxétine et IR

DFGe (ml/min/1,73m ²)	Dose quotidienne
≥ 60	60-120 mg/j
30-59	Titration plus lente
15-29	Non recommandée
<15	Non recommandée
HD	Non recommandée
DP	Non recommandée

Rx exception RAMQ

Analgésiques

Acétaminophène

- Utile pour les douleurs de faible intensité
- Métabolisme hépatique
- Pas d'accumulation en insuffisance rénale

Acétaminophène et IR

DFGe (ml/min/1,73m²)	Dose quotidienne
> 50	max 4 g/j
30-50	100%
10-29	100%
< 10	q8h
HD	q8h
DP	q8h

AINS/coxibs et IR

DFGe (ml/min/1,73m²)	Dose quotidienne
> 50	Dose standard
30-50	Prudence (surveiller TA, poids, OMI, ions/urée/créat)
10-29	Éviter *
< 10	Éviter *, sauf si en dialyse
HD	Dose standard <i>Éviter si fonction rénale résiduelle</i>
DP	Dose standard <i>Éviter si fonction rénale résiduelle</i>

* sauf si la préservation de la fonction rénale n'est plus une préoccupation (ex: phase terminale ?)

Tramadol

- Tramadol métabolisé en O-desmethyl tramadol
- métabolite actif s'accumule en insuffisance rénale
 - $T_{1/2 \text{ mét}}$ 7-9 hres prolongée en IR

Tramadol et IR

DFGe (ml/min/1,73m ²)	Dose quotidienne
≥ 60	Courte action 50-100 mg q4-6h prn Max 400 mg/j Longue action 150-400 mg die
30-59	100%
< 30	Courte action 50-100 mg q12h prn Max 200 mg/j Longue action non recommandée
HD	?
DP	?

Non couvert RAMQ

Opioïdes

DFGe (ml/min/1,73m²)	Codéine	Morphine	Hydromor- phone	Oxycodone	Méperidine	Fentanyl
> 50	100%	100%	100%	100%	100%	100%
30-50	75%	75%	100%	75%	75%	75% vs 100%
10-29	75%	75%	100%	75%	75%	75% vs 100%
< 10	50%	50%	100%	50%	50%	50% vs 100%
HD	50%	50%	100%	50%	éviter	50% vs 100%
DP	50%	50%	100%	50%	éviter	50% vs 100%

Si accumulation, surdosage des opioïdes

* Si courte action

- * Diminuer dose
et/ou

- * Allonger l'intervalle ex: q6-8hres

* Si longue action

- * Suspendre temporairement puis ajuster la dose à la baisse

- * « rotation » de molécule avec réduction dose équivalente de 30 à 50%

- * Envisager fentanyl en timbre

Résumé analgésie

- On peut avoir recours à tous ces médicaments en IRC,
sauf la duloxétine en stades 4 et 5
- Titration plus lente
- Dose visée moindre
- Surveillance des effets indésirables

Antiémétiques

- dimenhydrinate
- prochlorpérazine
- halopéridol
- benzodiazépines
- antagonistes sérotoninergiques 5-HT3
- dompéridone

- métoclopramide
 - 50% de la dose



Pas
d'ajustement

Laxatifs

- tous sécuritaires sauf
- lavement phospho soda et lait de magnésie
 - risque désordres électrolytiques
 - *versus soins de confort ?*

Élimination rénale, oui mais ...

* Autres paramètres de cinétique affectés par l'IRC (et la fin de vie) :

* dénutrition, ↓ albumine, ↓ liaison protéines, ↑ fraction libre

* métabolisme hépatique peut être modifié

* Polypharmacie

* ↑ interactions

* ↓ fidélité au tx

* Plus d'études nécessaires et travail interdisciplinaire 😊

Merci! Questions ?

« Cerveaux périphériques » suggérés

- Aronoff GR, **Bennett** WM, Berns JS, et al. Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults **and Children**. Fifth edition. American College of Physicians, 2007.
- The Renal Drug Handbook, Second Edition. UK Renal Pharmacy Group. 2004.
- Drug Information Handbook.
- Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, et al. The **Sanford Guide** to Antimicrobial Therapy 2013. 43th edition.
- Logiciels pour iPod, iPhone, ...
 - MedCalc
 - DB:eDrugsRenal
 - ABX Guide
 - Sanford

Références

- KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of ChronicKidneyDisease. <http://www.kidney-international.org>
- National KidneyFoundation. **K/DOQI**Clinical Practice Guidelines for ChronicKidneyDisease: Evaluation, Classification and Stratification. Am J Kidney Dis 2002;39: Suppl 2: S1-S246.
- **Cockcroft** DW, **Gault** MH. Prediction of creatinine clearance fromserumcreatinine. Nephron 1976;16:31-41.
- **Levey** AS, et al. Ann Intern Med 1999;130: 461-70.
- Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, et al. Usingserumcreatinine to estimateglomerular filtration rate: accuracy in goddhealth and in chronicdisease. Ann Intern Med 2004;141:929-37.
- Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. **Harrison's**Principles of InternalMedicine. 14thedition.

Références

- Estimation du débit de filtration glomérulaire au Québec. Association des médecins biochimistes du Québec et Société québécoise de néphrologie. Année 2010.
- Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F; ChronicKidneyDiseaseEpidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006 Aug 15;145(4):247-54.
- [Stevens LA, Manzi J, Levey AS, Chen J, Deysher AE, Greene T, Poggio ED, Schmid CH, Steffes MW, Zhang YL, Van Lente F, Coresh J.](#) Impact of creatinine calibration on performance of GFR estimating equations in a pooled individual patient database. [Am J Kidney Dis. 2007 Jul;50\(1\):21-35](#)
[Am J Kidney Dis 2007 Jul;50\(1\):21-35.](#)

Références

- KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury.
<http://www.kidney-international.org>
- TD Nolin, J Naud, FA Leblond and V Pichette. **Emerging Evidence of the Impact of Kidney Disease on Drug Metabolism and Transport.** Clin Pharmacol Ther 2008;83: 898-903.
- Y Zhang, L Zhang, S Abraham, et al. **Assessment of the Impact of Renal Impairment on Systemic Exposure of New Molecular Entities: Evaluation of Recent New Drug Applications.** Clin Pharmacol Ther 2009;85: 305-311.

Références

- American Academy of Neurology. Evidence-based guideline. Treatment of painful diabetic neuropathy. April 2011.
- Le Médecin du Québec. Douleur neuropathique. Novembre 2006.
- Lignes directrices du Collège des médecins du Québec. Douleur chronique et opioïdes: L'essentiel. Mai 2009.
- Guide pratique de soins palliatifs: gestion de la douleur et autres symptômes, 4^e édition. APES 2008.