



Hôpital du Valais
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux
Zentralinstitut der Spitäler

L'antalgie du patient en insuffisance rénale aux Soins Intensifs

Symposium Séduno-Fribourgeois
11 novembre 2022

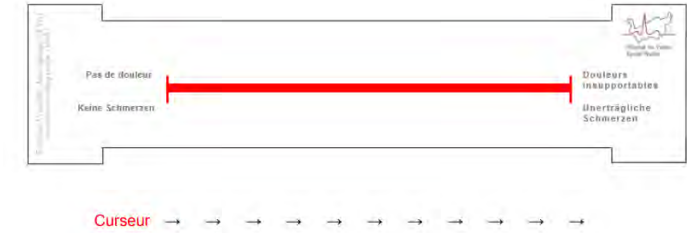
- **Objectif**

- Confort optimal au patient

- **Objectifs secondaires**

- Atténuation des réponses physiologiques indésirables à la douleur
- Prévention du développement des syndromes de douleur chronique
- Prévention delirium

Echelle visuelle analogique (EVA)



Echelle d'Evaluation Comportementale de la Douleur (CPOT®) pour les personnes non communicantes

Expression faciale		
0 point: Déendue, neutre	1 point: Tendue	2 points: Grimace

Mouvements corporels		
0 point: Déendue Absence de mouvements	1 point: Mouvements de protection	2 points: Agitation

Interaction avec le ventilateur ou vocalisation		
0 point: Tolérance à la ventilation Silencieux	1 point: Tousse, se laisse ventiler, alarm stop spontané Gémis, soupire	2 points: Intolérance à la ventilation, ventilation impossible Crie, pleure

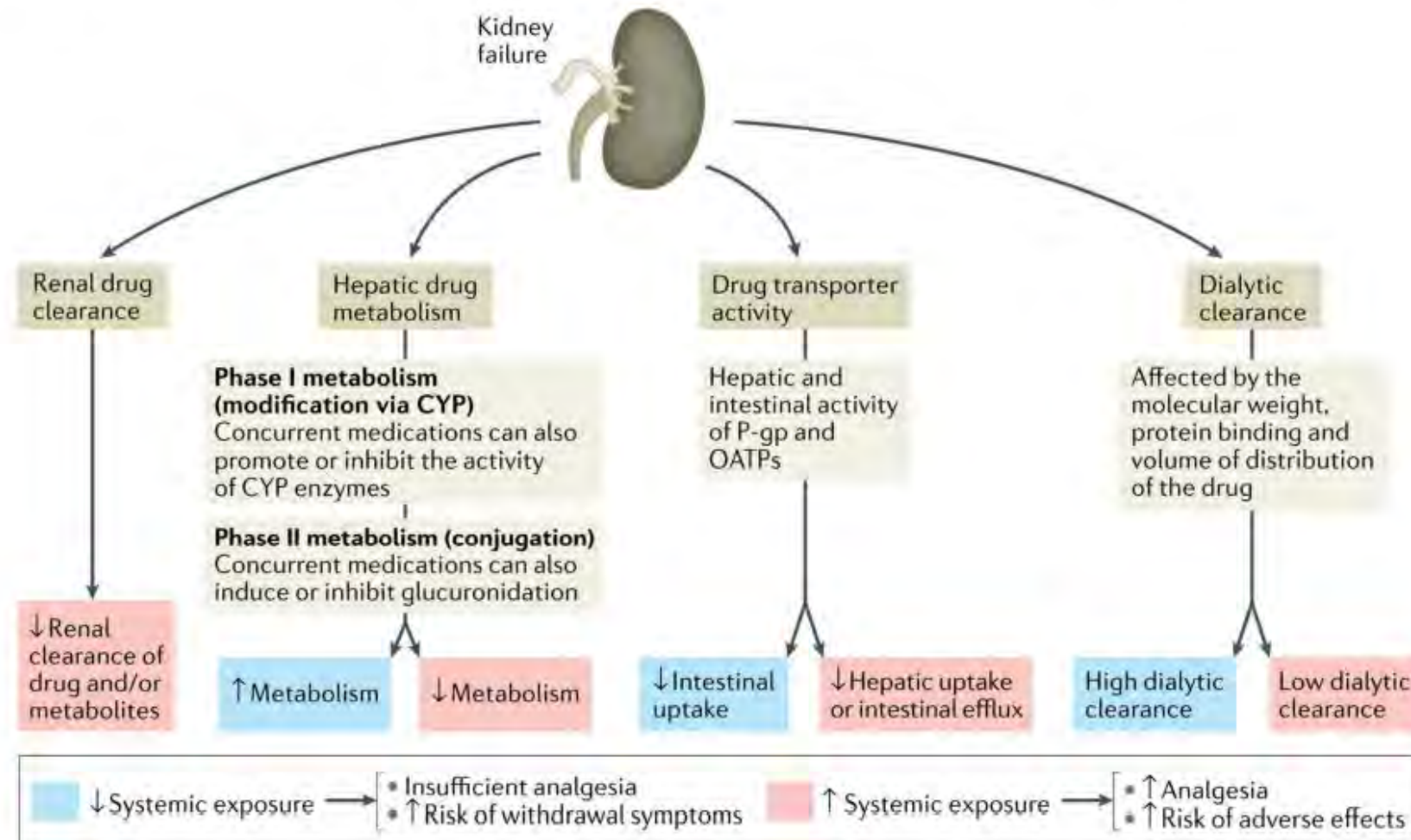
Tension musculaire		
0 point: Déendu	1 point: Tendu, rigidité, crispé	2 points: Très tendu, serre les poings

Résultat ≥ 3 points équivalent à une EVA > 4

Insuffisance rénale – Impact pharmacocinétique

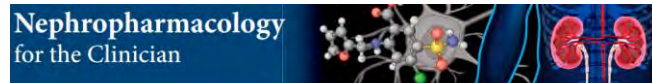
Tobin et al.

Page 32



Aspects pharmacologiques – Profil de Sécurité

- Néphrotoxicité : à supprimer
- Elimination rénale : à éviter
- Métabolisme hépatique : oui mais...
- Titration : à privilégier
- Adaptation : en fonction de la situation, du niveau insuffisance rénale



Clinical Pharmacology Considerations in Pain
Management in Patients with Advanced Kidney Failure

Sara N. Davison



- Toxicité propre des AINS
 - Diminution filtration glomérulaire
 - Rétention hydrosodée
 - Hypertension et de l'hyperkaliémie
- Métamizole
- Cas particulier : application topique possible

British Journal of Anaesthesia, 128 (3): 546–561 (2022)



- Antalgique de palier 2, utile pour douleurs modérées à forte
- Profil toxicité : pas dépression respiratoire mais dépression SNC
- Administration par voie orale ou injectable
- Métabolisme hépatique : métabolite actif O-desméthyltramadol avec puissance ↑
- Elimination molécule mère et métabolites par voie rénale
- Pharmacocinétique en cas IR : ↑ **demi-vie**

- Antalgique de choix, douleur intense chez patient normorénal
- Profil toxicité: dépression respiratoire, iléus, prurit, tolérance
- Administration per os ou injectable
- Métabolisme hépatique : morphine-3-glucuronide et morphine-6-glucuronide (M6G)
- Elimination rénale 80%
- Pharmacocinétique en cas IR : ↑ **demi-vie**
- Utilisation possible soins palliatifs

- Métabolisme : hépatique **via** CYP2D6 en son métabolite actif morphine, qui fournit l'effet analgésique
- **Métabolisme : polymorphisme génétique du CYP2D6 → variabilité interindividuelle**
- La codéine doit être évitée en cas IR avancée

- Antalgique de première intention
- Métabolisme : hépatique
- Elimination en cas IR : **pas modification**
- Pas néphrotoxicité

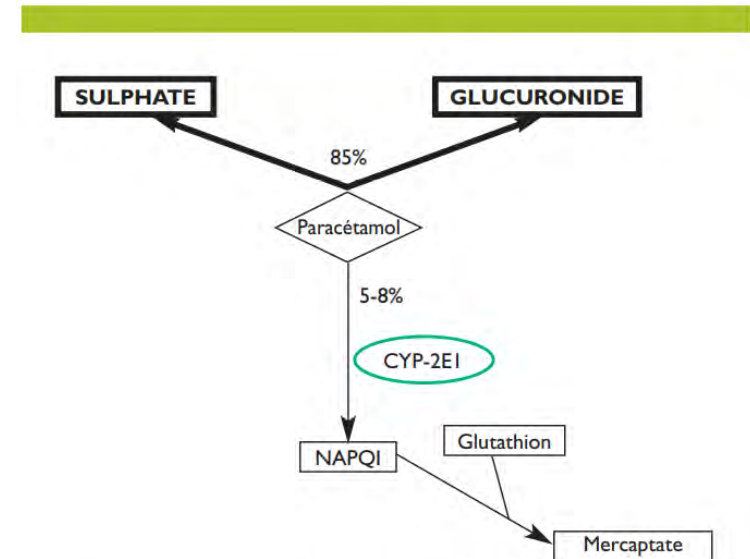


Figure 2A. Métabolisme du paracétamol à dose thérapeutique

CYP-2E1 : cytochrome P-2E1.
NAPQI : N-acétyl p-benzoquinone-imine.

- Antalgique de première intention
- Métabolisme : hépatique
- Elimination
- **Consommation chronique alcool**



Rev Med Suisse 2007 ; 3 : 2345-9

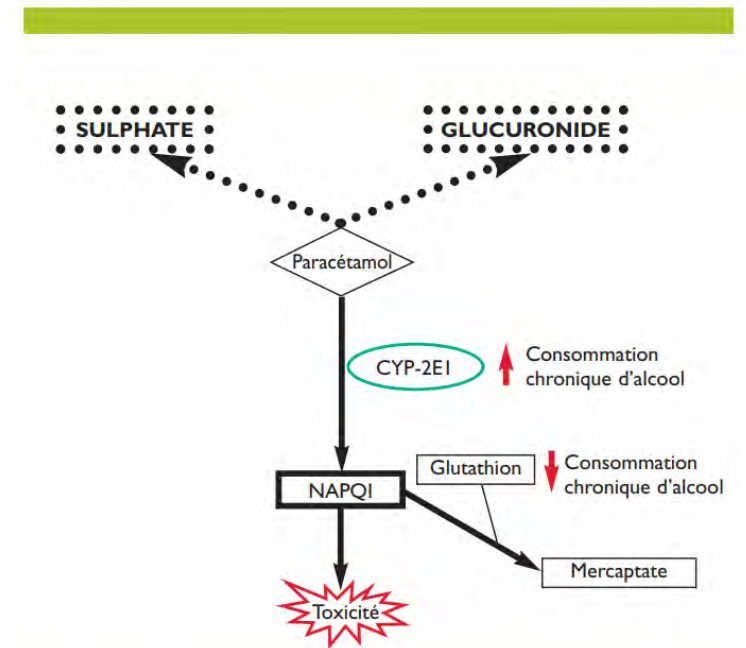
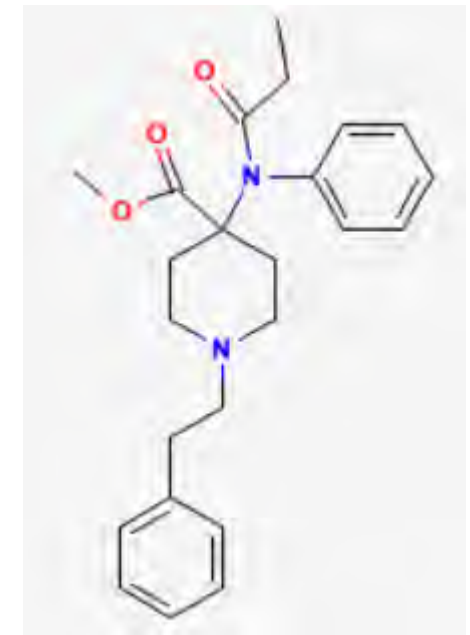


Figure 3. Métabolisme du paracétamol chez un consommateur chronique d'alcool

CYP-2E1 : cytochrome P-2E1.
NAPQI : N-acétyl p-benzoquinone-imine.

- Opioïde de puissance élevée
- Métabolisme : hépatique, 5 à 10% excrété sous forme inchangée dans l'urine
- Métabolites: considérés comme inactifs
- Administration : injectable ou transdermique
- Pharmacocinétique en cas IR : **pas modification**



PubChem

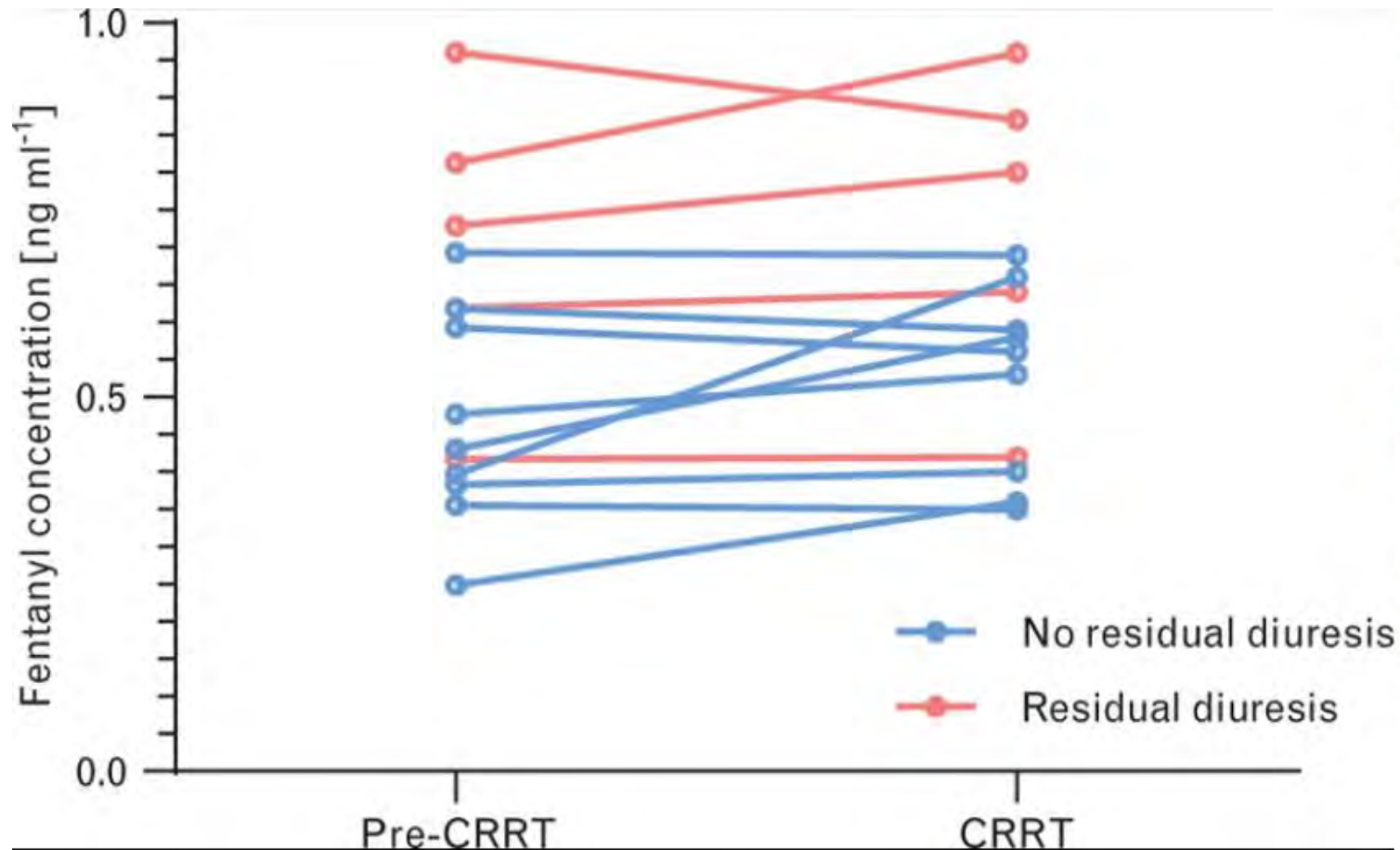


Fig. 1

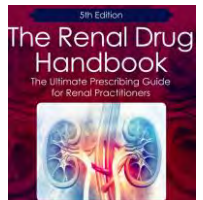
Concentrations of fentanyl before and after initiation of continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation

Source

Concentrations of fentanyl before and after initiation of continuous venovenous haemodialysis in septic patients with acute kidney injury: A prospective observational study

European Journal of Anaesthesiology | EJA38(6):669-671, June 2021.

- Opioïde agoniste-antagoniste, action prolongée et effet plafond sur la respiration
- Administration : voie sublinguale ou injectable ou patch transdermique
- Métabolisme hépatique (3A4)
- Métabolites : activité antalgique faible norbuprénorphine et inactif buprénorphine-3-glucuronide (B3G)
- Elimination : voie fécale principale, 20-30% rénale
- Pharmacocinétique en cas IR : **pas modification**
- Adaptation dose en cas IR sévère : **diminution dose initiale**
- Dialyses : pas adaptation sauf si hypoalbuminémie



- Opioïde naturel, meilleure tolérance que la morphine
- Administration : **1 mg par voie IV = 3 mg par voie orale**
- Métabolisme hépatique
- Métabolite : hydromorphone-3-glucuronide (H3G) inactif mais effet indésirable neurologique
- Elimination rénale molécule mère et métabolites
- Pharmacocinétique en cas IR : **pas modification mais accumulation H3G**
- Dialyses : élimination hydromorphone et H3G

Semin Nephrol. 2021 January ; 41(1): 24–32. doi:10.1016/j.semnephrol.2021.02.003.

Opioids in Hemodialysis Patients

Sahir Kalim¹, Karen S. Lyons², Sagar U. Nigwekar¹

¹Division of Nephrology, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA

²William F. Connell School of Nursing, Boston College, Boston, MA

- Opioïde de synthèse, durée action prolongée, antagoniste récepteur NMDA, utilisation dans le syndrome de sevrage et l'hyperalgésie induite par opioïde
- Administration : voie orale et injectable
- Métabolisme hépatique (2B6)
- Profil toxicité : allongement intervalle QT
- Elimination : fécale principalement, 20% dans l'urine
- Pharmacocinétique en cas IR : **pas modification**
- Dialyses : pas élimination

Curr Opin Nephrol Hypertens. 2020 November ; 29(6): 671–680. doi:10.1097/MNH.0000000000000646.

Pain management in patients with chronic kidney disease and end-stage kidney disease

Payel Jhoom Roy, MD, MSc¹, Melanie Weltman, PharmD², Laura M. Dember, MD³, Jane Liebschutz, MD, MPH¹, Manisha Jhamb, MD, MPH^{4,*} HOPE Consortium

- Opioïde semi-synthétique
- Administration orale ou injectable
- Profil sécurité : dépression SNC
- Métabolisme hépatique : (3A4) noroxycodone, (2D6) oxymorphone, métabolites actifs de faible activité
- Elimination rénal molécule mère et métabolites
- Pharmacocinétique en cas IR : **accumulation molécule mère et métabolites**
- Dialyses : dialysance faible sans impact clinique
- Utilisation : **en seconde intention**



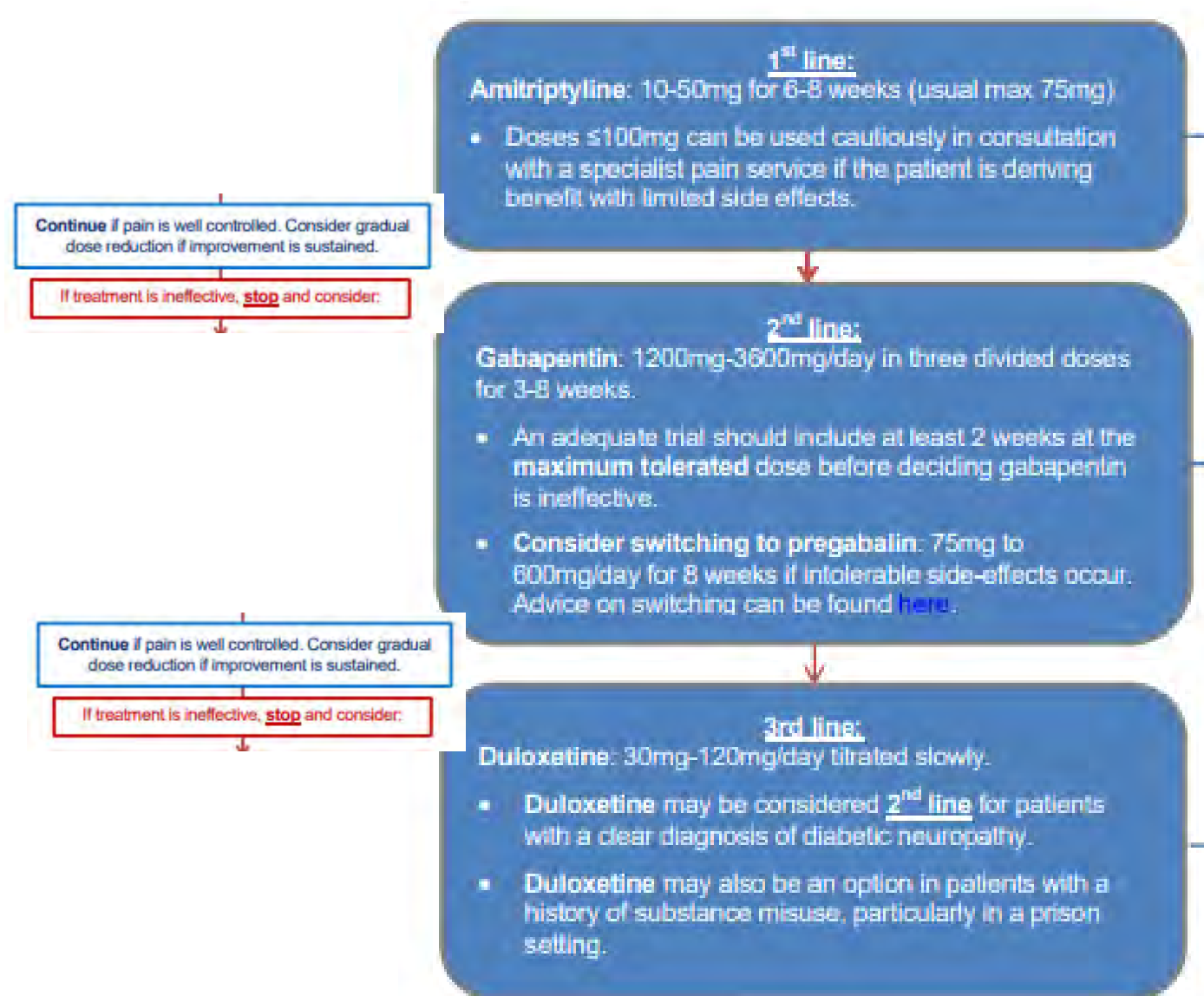
Original Article

Dialyzability of Oxycodone and Its Metabolites in Chronic Noncancer Pain Patients with End-Stage Renal Disease

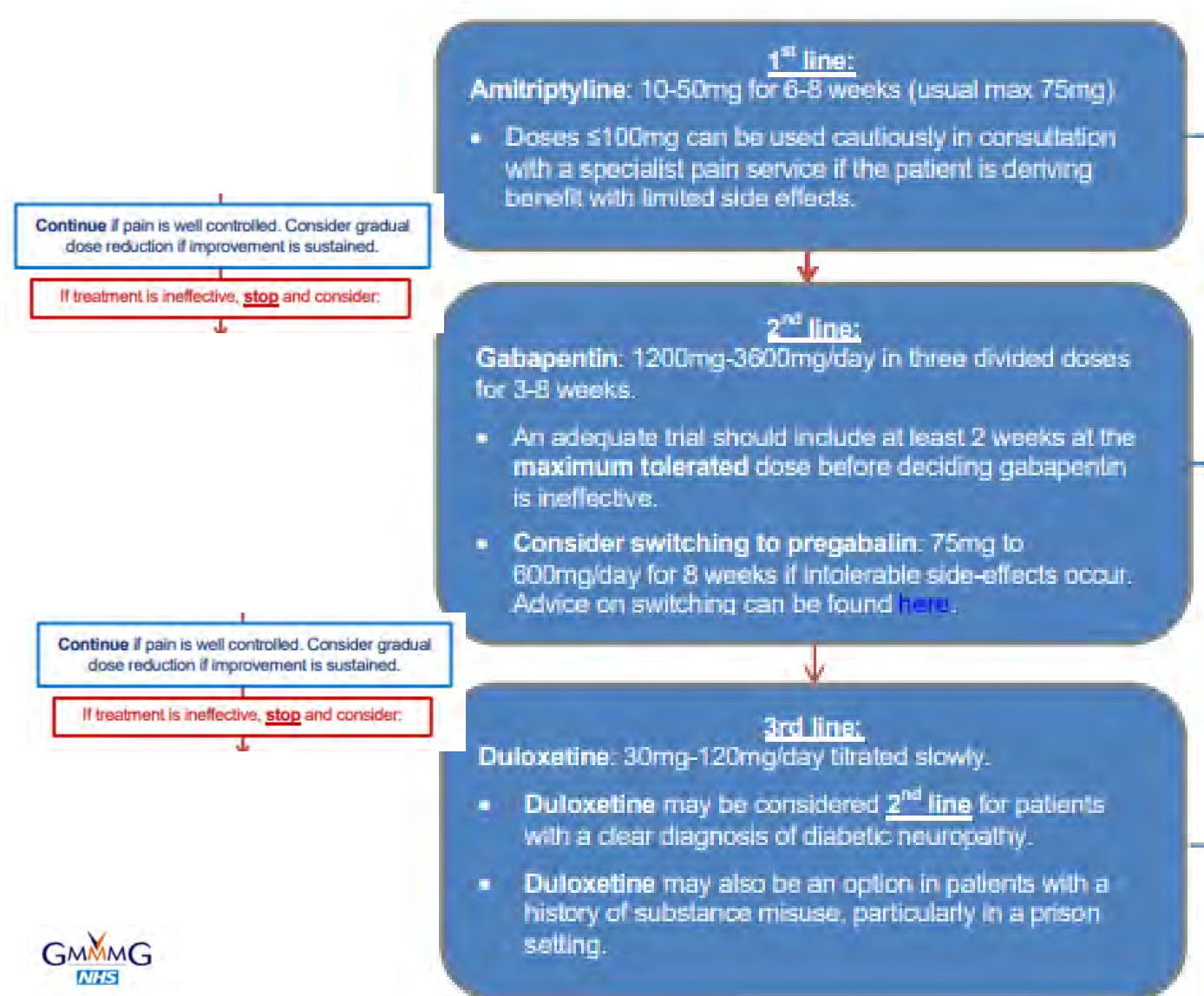
Boaz Gedaliahu Samolsky Dekel MD, PhD  Gabriele Donati MD, Alessio Vasarri MD, Anna Laura Croci Chiocchini MD, Alberto Gori MD, Giuseppe Cavallari MD ... [See all authors](#)

First published: 02 September 2016 | <https://doi.org/10.1111/papr.12483> | Citations: 10

Douleurs neuropathiques



Douleurs neuropathiques – Insuffisance rénale



Non recommandé

Utilisation première ligne

Non recommandé

Douleurs neuropathiques

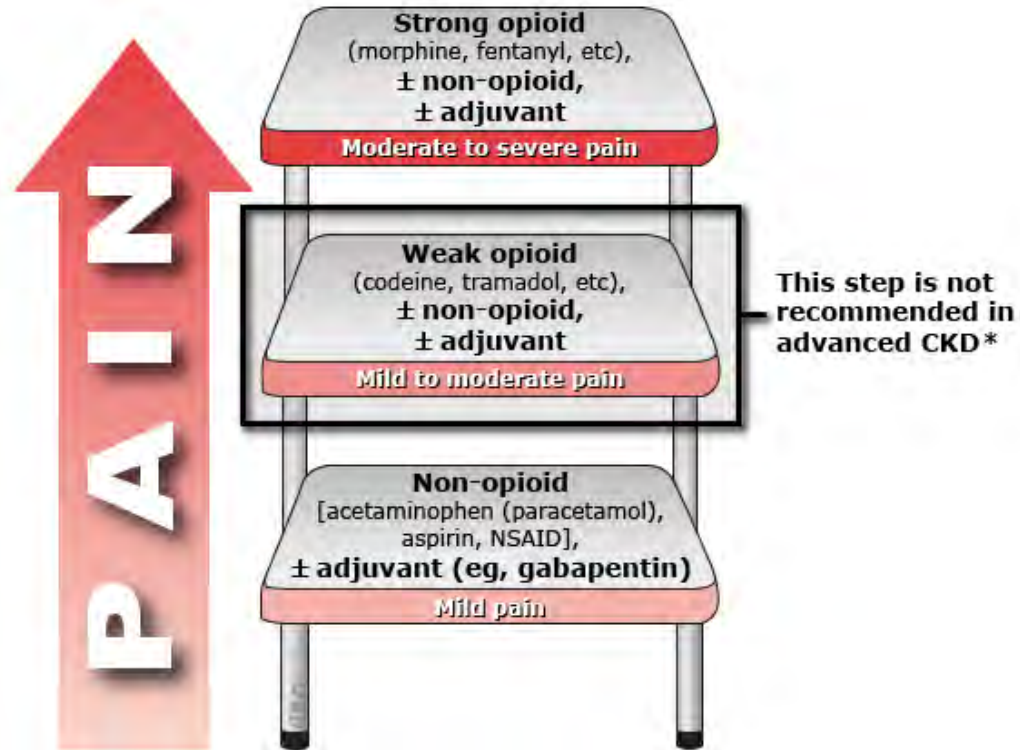
PREGABALINE

GABAPENTINE

Dose standard	150mg/j 2 à 3 prises	Max 600mg/j	1200 à 3600mg/j en 2 à 3 prises	Max 3600mg/j
ClCreat<30ml/min	25 à 50mg/j en 1 à 2 prises	Max 150mg/j	200 à 700mg/24h en 1 à 2 prises	Max 600mg/j
ClCreat<15ml/min	25mg/j en 1 prise	Max 75mg/j	100 à 300mg/24 à 48h	Max 300mg/j
Hémodialyse	25mg après la dialyse ou tous les 2j		100 à 300mg après la dialyse	
CVVHDF	25 à 50mg/j		100mg/j puis augmentation selon la tolérance	

Optimisation thérapeutique en pratique

World Health Organization (WHO) analgesic ladder adapted for patients with advanced chronic kidney disease



Profil sécurité opioïdes

- Dépression respiratoire
- Troubles de la conscience, délire
- Iléus, nausées et vomissements
- Rétention urinaire
- Prurit
- Immunosuppression
- Développement de la tolérance

CKD: chronic kidney disease; eGFR: estimated glomerular filtration rate; NSAID: nonsteroidal antiinflammatory drug.

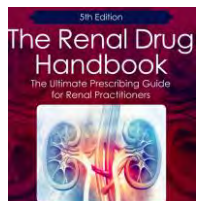
* Advanced CKD: CKD with eGFR <30 mL/min/1.73 m².

Optimisation thérapeutique en pratique

- **Titration opioïdes → évaluation de la douleur, adaptation doses**
- **Rotation opioïdes → changement molécule**
- **Doses équi-analgésie → dose ratio différents opioïdes ou voie d'administration**
- **Approche multimodale**
 - Approches non pharmacologiques
 - Approches pharmacologiques : paracétamol, traitement des douleurs neuropathiques, anesthésie loco-régionale, dexmédétomidine, kétamine, lidocaïne, clonidine

Approche multimodale

	Dexmédétomidine	Clonidine	Lidocaine	Kétamine
M	Hépatique glucuronidation et P450	Hépatique 50%	Hépatique 1A2, métabolites actifs	Hépatique 2B6, 3A4, métabolite actif
E	Rénal	Rénal	Rénal	Rénal
IR	½ vie doublée chez IR	Pas adaptation dose	Pas adaptation dose	Pas adaptation dose
D	Pas de donnée	Non dialysable Pas adaptation dose	Non dialysable Pas adaptation dose	Non dialysable Pas adaptation dose



- **Molécules à éviter**

AINS	Néphrotoxicité ↑ risques cardiovasculaires, saignements gastro-intestinaux
TRAMADOL	Elimination rénale molécule et métabolites ↑ syndrome sérotoninergique
MORPHINE	Accumulation molécule et métabolites Dépression respiratoire
CODEINE	Variabilité tolérance Accumulation molécule et métabolites
OXYCODONE	Variabilité réponse et apparition toxicité

Semin Nephrol. 2021 January ; 41(1): 24–32. doi:10.1016/j.semnephrol.2021.02.003.

Opioids in Hemodialysis Patients

Sahir Kalim¹, Karen S. Lyons², Sagar U. Nigwekar¹

¹Division of Nephrology, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA

²William F. Connell School of Nursing, Boston College, Boston, MA

Opioid analgesics that are preferred among hemodialysis patients when they are medically indicated

Analgesic	Pharmacological characteristics	Comments
Hydromorphone	Molecular weight: 285 g/mol (low) Protein binding: ~15% (low) Volume of distribution: 1 L/kg (low) Water solubility: high	Initiate with 25% of the usual starting dose. More potent analgesic than morphine and less pruritus, sedation, and nausea than morphine. Hydromorphone- 3-glucuronide is the principal metabolite which can accumulate between dialysis sessions and may lead to hyperalgesia, cognitive impairment, myoclonus, ataxia, and convulsions. Significantly removed during dialysis-- 40% reductions in post-dialysis concentrations of hydromorphone compared to predialysis levels. Whether supplemental doses are indicated post-dialysis has not been well-studied.
Fentanyl	Molecular weight: 337 g/mol (high) Protein binding: ~79% (high) Volume of distribution: 2–5 L/kg (high) Water solubility: low	Initiate with 50% of the usual starting dose. Not recommended for opioid naïve patient. Administered as a transdermal patch which has an advantage of not increasing pill burden. More potent analgesic than morphine and less toxicity than morphine. Norfentanyl is the principal metabolite but it is pharmacologically inert. No significant dialytic removal. However, may get absorbed directly onto dialysis filters.
Methadone	Molecular weight: 310 g/mol (high) Protein binding: ~70% (high) Volume of distribution: 4–6 L/kg (high) Water solubility: low	Recommended to start with a low dose and slowly titrate upwards. Analgesic half-life is shorter than elimination half-life. Thus, there is a concern for toxicity even after analgesic effect has worn off. QTc prolongation is one of the serious concerns. No significant dialytic removal.
Buprenorphine	Molecular weight: 467 g/mol (high) Protein binding: ~95% (high) Volume of distribution: higher than physiological volume with parenteral administration Water solubility: high	Partial opioid agonist and antagonist Administered either via a buccal preparation or a transdermal patch. Oral bioavailability is poor. Limited renal excretion as major metabolites are eliminated via fecal route No significant dialytic removal.

Semin Nephrol. 2021 January ; 41(1): 24–32. doi:10.1016/j.semnephrol.2021.02.003.

Opioids in Hemodialysis Patients

Sahir Kalim¹, Karen S. Lyons², Sagar U. Nigwekar¹

¹Division of Nephrology, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA

²William F. Connell School of Nursing, Boston College, Boston, MA

Take Home Message – Choix de l'antalgie

- **Connaitre le patient** : douleur chronique, prise antalgiques, voie d'administration possible, situation clinique
- **Limiter autant que possible les gestes douloureux** : anticiper et connaitre la cinétique d'action des médicaments
- **Titrer les médicaments** : évaluer l'efficacité, surveiller les effets d'indésirables, détecter la tolérance (même dose et efficacité diminuée)
- **Approche multimodale** : pour diminuer les doses nécessaires
- **La disponibilité des médicaments devient un critère de choix**