

Insuffisance rénale chronique

Dépistage, prévention et traitement en pratique quotidienne

Dr P.Saudan, Néphrologie HUG Février 2015



Objectifs d'apprentissage

- Qui dépister ?
- Quel bilan chez un patient avec GFR abaissé ?
- Déterminer les modalités de suivi d'un patient avec IRC
- Connaître les principes de traitement d'un patient avec IRC
- Identifier les indications à adresser un patient avec IRC au spécialiste

Vignette 1

- Mme T. M. 1954, 75 kg, TA 140/88
- Gonarthrose ttt par Paracetamol
- Hyperlipidémie mixte ttt par Simvastatine
- Notion de traitement transitoire d'une HTA il y a qqs années
- À l'occasion d'un bilan après une rupture de suivi de 2 ans

Dépistage ? (dosage créatinine et protéinurie)



Diagnostic et dépistage (toute la population ?)

Screening for Proteinuria in US Adults: A Cost-effectiveness Analysis

L. Ebony Boulware; Bernard G. Jaar; Michelle E. Tarver-Carr; et al.
JAMA. 2003;290(23):3101-3114 (doi:10.1001/jama.290.23.3101)

Objective To assess the value of periodic, population-based dipstick screening for early detection of urine protein in adults with neither hypertension nor diabetes and in adults with hypertension.

Table 6. Cost-effectiveness Ratios for Annual Dipstick Testing Starting at Different Ages*

Clinical History	Age Screening Begins, y				
	30	40	50	60	70
	Cost-effectiveness Ratio, \$ per QALY Saved				
No hypertension or diabetes	631 474	437 201	282 818	53 372	26 929
Hypertension	26 320	10 589	10 021	10 501	15 484

Abbreviation: QALY, quality-adjusted life-year.
*Analysis assumes continued death and chronic kidney disease progression benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II-receptor blocker therapy according to age and clinical history.

Conclusions Early detection of urine protein to slow progression of chronic kidney disease and decrease mortality is not cost-effective unless selectively directed toward high-risk groups (older persons and persons with hypertension) or conducted at an infrequent interval of 10 years.

JAMA. 2003;290:3101-3114

www.jama.com



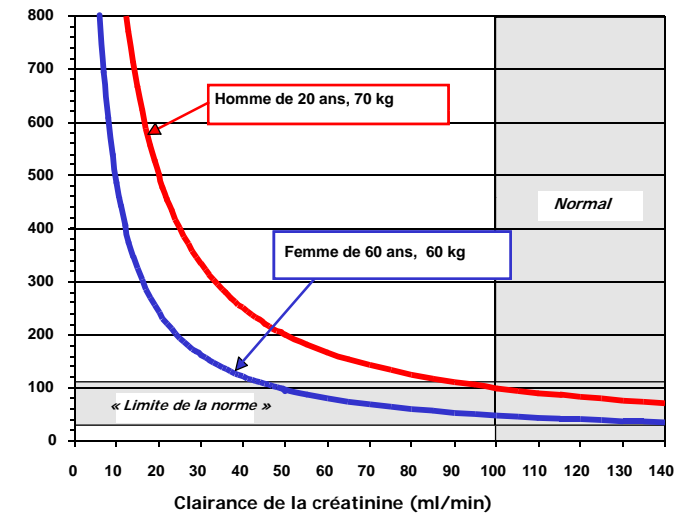
Diagnostic et dépistage: qui dépister ?

Patients avec :

- avec âge > 60 ans
- Diabète
- HTA
- Obésité
- Hyperuricémie
- Maladies cardiovasculaires
- Anamnèse familiale ou personnelle maladies rénales, infections urinaires récurrentes, prise de néphrotoxiques, infections virales (hépatites), prise d'analgésiques, chimiothérapie, myélome multiple
- Suspicion hyperfiltration glomérulaire (prématurité)
- (patients afro-américains)

Créatinine sérique – « limite de la norme »

Créatinine sérique (µmol/l)



Diagnostic et dépistage

Formule de Cockcroft

$$\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{\text{créatininémie}} \times \begin{cases} 1,23 \text{ pour les hommes} \\ 1,03 \text{ pour les femmes} \end{cases}$$

Unité: ml/min

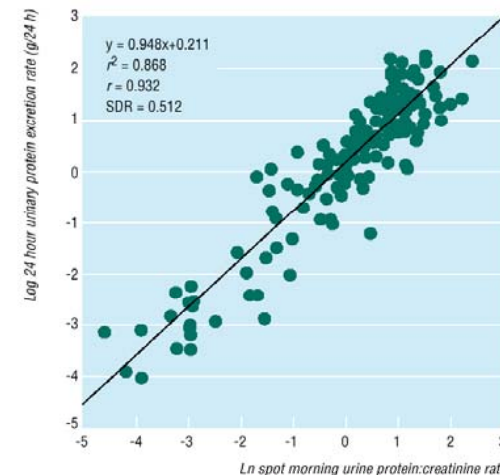
formule MDRD

$$\text{GFR (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = 186 \times \left[\frac{\text{Scr}}{88.4} \right]^{-1.154} \times \text{âge en années}^{-0.203} \times \begin{cases} 0.742 \text{ si femme} \\ 1.21 \text{ si Afro-Américain} \end{cases}$$

Scr = créatinine sérique en µmol/l

Formule CKD-EPI (creatinine, cystatine, moy cystatine+creatinine) Shlipack et al. NEJM 2013

Diagnostic et dépistage



Corrélation entre un échantillon d'urine matinale et les urines de 24 heures

Diagnostic et dépistage

-Stix urinaire

-Dosage albumine/creatinine spot urinaire

Table 2. Classification of abnormal urinary albumin excretion

	24-H Urine Albumin (mg/24 h)	Overnight Urine Albumin (μ g/min)	Albumin (mg/L)	Spot Urine		
				Gender	Albumin/Creatinine Ratio	
					mg/mmol	mg/g
Normal	<15	<10	<10	M F	<1.25 <1.75	<10 <15
High normal	15 to <30	10 to <20	10 to <20	M F	1.25 to <2.5 1.75 to <3.5	10 to <20 15 to <30
Microalbuminuria	30 to <300	20 to <200	20 to <200	M F	2.5 to <25 3.5 to <35	20 to <200 30 to <300
Macroalbuminuria	>300	>200	>200	M F	>25 >35	>200 >300

-Dosage créatinémie , cystatine C

Manifestations cliniques symptômes

- The symptoms of CKD can be vague and include dysgeusia, pruritus, anorexia, fluid retention, fatigue, and impaired cognitive function

Manifestations cliniques signes

- Pericarditis, serositis, gastrointestinal bleeding, encephalopathy, and uremic neuropathy typically do not develop until the GFR falls below 10 to 15 mL/min/1.73 m².
- first sign: nocturia

Vignette

- Mme T. M. 1954, 75 kg, TA 140/88
- Gonarthrose ttt par Paracetamol
- Hyperlipidémie mixte ttt par Simvastatine
- Notion de traitement transitoire d'une HTA il y a qqs années
- À l'occasion d'un bilan après une rupture de suivi de 2 ans

Créatinine 105 mol/l (à deux reprises à 1 mois d'intervalle) eGFR 49 ml/mn

Stix urinaire: pH 7.5, D 1.010, Prot ++, glu traces

U:rapport P/ C 0.15

Questions

- IRA vs IRC ? Si IRC, quel stade d'IRC?
- Quelles origines possibles?
- Quel bilan?

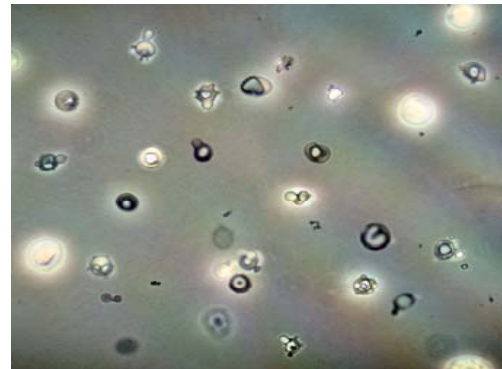
Diagnostic des maladies rénales

Il s'agit en définitive de répondre aux questions suivantes:

1. Insuffisance rénale aiguë ou chronique?
2. Prérénale/postrénale/rénale ?
3. Si l'insuffisance est d'origine **rénale**:
 - 📖 glomérulaire ?
 - 📖 tubulo-interstitielle ?
 - 📖 vasculaire ?
4. Stade de l'insuffisance rénale ?

Status et (surtout) sédiment urinaire

- Bandelettes-test
 - Protéinurie ?
 - Microhématurie ?
- Sédiment
 - Erythrocytes dysmorphiques = érythrocytes « glomérulaires »
 - Cylindres granulaires/cireux



Suite vignette 1

- Stix urinaire: pH 7.5, D 1.010, Prot ++, glu traces
- Spot urinaire
 - Albuminurie 625 mg/l
 - Créatinurie 4.15 mmol/l Rapport = 0.15
- Sédiment U: sp
- **US voies rénales: petits reins harmonieux bilatéraux**

Diagnostic et dépistage

Description	GFR (mL per min per 1.73 m ²)
- At risk	≥60 (with risk factors for chronic kidney disease)
1 Kidney damage with normal or increased GFR	≥90
2 Kidney damage with mildly diminished GFR	60-89
3* Moderately reduced GFR	30-59
4 Severely decreased GFR	15-29
5 End-stage renal disease (kidney failure)	<15

Modified from reference 1, with permission of Elsevier. GFR=glomerular filtration rate. *UK National Institute for Health and Clinical Excellence guidelines split stage 3 into two subcategories (3A, GFR 45-59 mL per min per 1.73 m²; and 3B, GFR 30-44 mL per min per 1.73 m²) and use the suffix (p) to denote the presence of proteinuria.

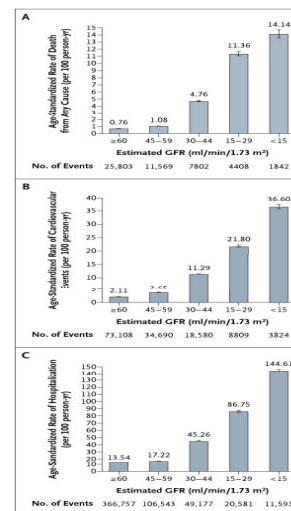
Table 1: Stages of chronic kidney disease, as defined by the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

± protéinurie



Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization

Alan S. Go, M.D., Glenn M. Chertow, M.D., M.P.H., Dongjie Fan, M.S.P.H., Charles E. McCulloch, Ph.D., and Chi-yuan Hsu, M.D.



NEJM 2004



- 1'120'000 patients
- Suivi 2.8 ans
- Âge moyen: 52 ans
- 55% femmes
- 13.6% 45-59 ml/min
- 3% 30-44 ml/min
- 0.06% 15-29 ml/min
- 0.01% < 15 ml/min

Insuffisance rénale : conséquences à 5 ans

Critère	Stade 2 TFG 60 – 89	Stade 3 TFG 30 – 59	Stade 4 TFG 15 – 29
Progression vers la substitution rénale	1,1 %	1,3 %	19,9 %
Décès	19,5 %	24,3 %	45,7 %

Diagnostic ?

Prise en charge ?



Diagnostic:

Probable néphropathie vasculaire ,
0 autres investigations

Prise en charge:

- Traitement HTA, prévention C-V
- Diminuer protéinurie
- Traitement acidose métabolique et prise en charge diététique
- Eviter sédentarité
- Eviter néphrotoxines

Vignette 2

- Patient de 66 ans
- Lombalgies chroniques
- Trouble dépressif
- HTA ttt par quadrithérapie (Enalapril 20mg/j, Beloc-Zok 100mg 1x/j, Norvasc 10mg/j, Torasemid 20mg/j)
- Créatinine 175 umol/l; GFR 24 ml/min

vignette 2

- TA 145-160/95-105 mmHg
- Hb 105 g/l
- Na 137 mmol/l; K 5 mmol/l
- P 2.2 ; Ca corr 2.02, CO2 tot: 20
- Stix urinaire: prot ++
- Spot urinaire: protéinurie 520
créatinurie 3.53 rapport P/C 0.15

Perturbations liées à l'IRC?

- Quelles sont-elles?
- Quel bilan faites-vous?
- Quelles mesures proposez-vous?

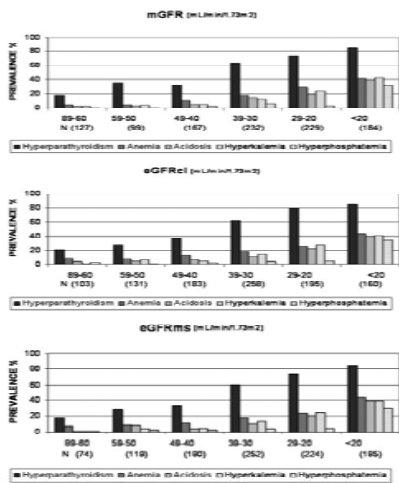


Figure 1. Prevalence of metabolic complications according to GFR. Hyperparathyroidism was defined as PTH >60 pg/ml or active vitamin D treatment; anemia was defined as Hb <110 g/L according to K/DOQI-based criteria or erythropoiesis-stimulating agent treatment; acidosis was defined as a tCO₂ <22 mmol/L or bicarbonate treatment; hyperkalemia was defined as a plasma potassium concentration >5 mmol/L or ion exchange resin treatment; hyperphosphatemia was defined as a plasma phosphate concentration >4.3 mg/dl (>1.38 mmol/L) or phosphate binder treatment. mGFR, measured glomerular filtration rate; eGFRcl, estimated glomerular filtration rate, using the MDRD Study equation with serum creatinine values calibrated by the Cleveland Clinic Laboratory; eGFRms, eGFR using the MDRD equation with serum creatinine values standardized to mass spectrometry.

Perturbations métaboliques liées à l'IRC

- Hyperparathyroïdisme sec
- Anémie
- Acidose
- Hyperkaliémie
- Hyperphosphatémie

Moranne et Al. JASN 2009



Prévention et traitement IRC

Traitement HTA, prévention C-V

Diminuer protéinurie

Traitement acidose métabolique et prise en charge diététique

Eviter sédentarité

Eviter néphrotoxines

Traitement perturbations métaboliques associées à l'IRC

Adaptation dose médicaments

Collaboration médecin de premier recours et néphrologue



Suite vignette 2 bis

- HTA: ?
- Hyperkaliémie:
 - chélateur?
- Hyperphosphatémie:
 - Régime pauvre en P: exemple...
- Acidose:
 - ?
- FRCV: statines



4. Prise en charge :prévention progression IRC facteurs de risque IRC

Non modifiables

- Néphropathie sous-jacente
- Episodes d'IRA
- Sexe mâle
- Race noire
- Age
- Histoire familiale diabète, IRC
- Petit poids à la naissance

Modifiables

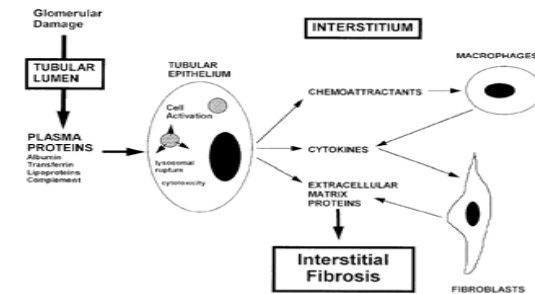
- Protéinurie
- HTN
- Obésité
- Tabagisme
- Régime hyperprotéiné
- Acidose métabolique
- Hyperphosphatémie
- Hyperuricémie



4. Prise en charge: prévention progression IRC

- Blocage système RAA: **oui**
- Traitement hyperphosphatémie (?)
- Traitement acidose métabolique: **probablement oui**
- Traitement hyperuricémie (?)
- Traitement anémie: **ne pas viser normalisation complète**
- **Eviter néphrotoxines !**

4. Prise en charge :prévention progression IRC Protéinurie: toxicité sur le tubule rénal



Walls J. Am J Kid Dis 2001

Effet anti-protéinurique des bloqueurs du Système Rénine-Angiotensine:
-Baisse P i-glomérulaire,
-Action au niveau des podocytes,
-Effet anti-fibrotique, effet anti inflammatoire

4. Prise en charge: protéinurie chez patient avec IRC

- But: TA \leq 140/90 mmHg ou \leq 130/80 mmHg si protéinurie $>$ 1g/24h
- Prescrire bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) diurétiques, anticalciques. Multiples associations nécessaire. **Restriction sodée !**
- Augmentation doses bloqueurs SRA à envisager. **Association IEC-Sartans NON** (Ontarget NEJM 2008, Altitude NEJM 2012, Nephron-D NEJM 2013) Statines ? (Analogues Vit D ? De Zeeuw et al. Lancet 2011)
- Spironolactone (si K $<$ 4.5 et eGFR $>$ 45 ml/mn)
- **But : protéinurie $<$ 500 mg/24h**

4. Prise en charge: acidose et diététique chez patient avec IRC

- Si bicarbonate $<$ 22 mmol/l prévoir traitement par bicarbonate de sodium (p.e : néphrotrans 500 mg, 1 cp PO 3x par jour)

DIETETIQUE

- Tous les patients doivent avoir un régime pauvre en sodium et en phosphate (?)
- Possibilité de régime pauvre en potassium (GFR $<$ 30ml/mn), en protéines...
- Prévoir consultation diététique
- Hydratation: $>$ 3 L/j idéalement mais illusoire en pratique...

Clark et al. CJASN 2011

4. Prise en charge: acidose

Ralentir la progression de l'IRC par du bicarbonate per os ?

Acidose métabolique accélère le déclin de la fonction rénale

Hypothèses: Ammoniagenèse accrue → augmentation stress oxydatif tubulaire, Augmentation sécrétion endothéline et aldostérone

156 patients avec GFR 20-50 ml/mn randomisés placebo vs bicarbonate (but: Co2 total > 24 mmol/L)

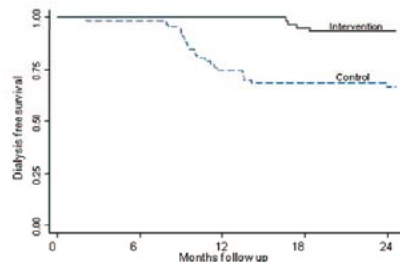


Figure 3. Kaplan-Meier analysis to assess the probability of reaching ESRD for the two groups.

De Brito-Ashurst et al. JASN 2009

Résultats confirmés depuis avec 2 autres études prospectives randomisées chez patients avec néphropathie hypertensive stade II et III-IV
Mahajan et al. Kidney Int 2010, Phisitkul et al. Kidney Int 2010



4. Prise en charge acidose chez patient avec IRC

- Si bicarbonate ≤ 22 mmol/l prévoir traitement par bicarbonate de sodium (*p.e* : *néphrotrans 500 mg, 1 cp PO 3-4x par jour*)
- Coût du traitement 2g/jour = 593.50 CHF/année (non pris en charge par les caisses, préparation magistrale 2x moins onéreuse et prise en charge....) Rossier et al. RMS 2011



4. Eviter néphrotoxines

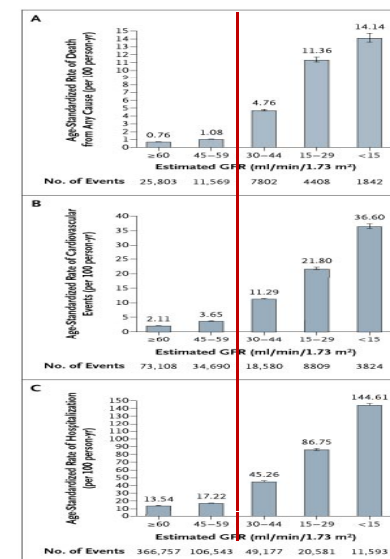
Over-the-Counter Medications to Avoid in Patients with Chronic Kidney Disease

- **NSAIDs** :hemodynamic changes due to prostaglandin inhibition; interstitial nephritis
- **Decongestants**: increased blood pressure
- **Herbal supplements** (-*Aristolochial* aristolochic acid): tubular atrophy and interstitial fibrosis
- **Chromium**: chronic interstitial nephritis
- **Creatine**: chronic interstitial nephritis; rhabdomyolysis; AKI
- **Germanium**: tubular injury and degeneration
- **Ma Huang/Ephedra**: increased blood pressure; rhabdomyolysis; AKI
- **Salt substitutes**: high in potassium ?
- **Gastrointestinal medications**:
-Laxatives/enemas(sodium phosphate): elevated serum phosphate levels
-Magnesium hydroxide: elevated serum magnesium levels



4. Prise en charge: complications C-V

- 1'120'000 patients
- Suivi 2.8 ans
- Âge moyen: 52 ans
- 55% femmes
- 13.6% 45-59 ml/min
- 3% 30-44 ml/min
- 0.06% 15-29 ml/min
- 0.01% < 15 ml/min

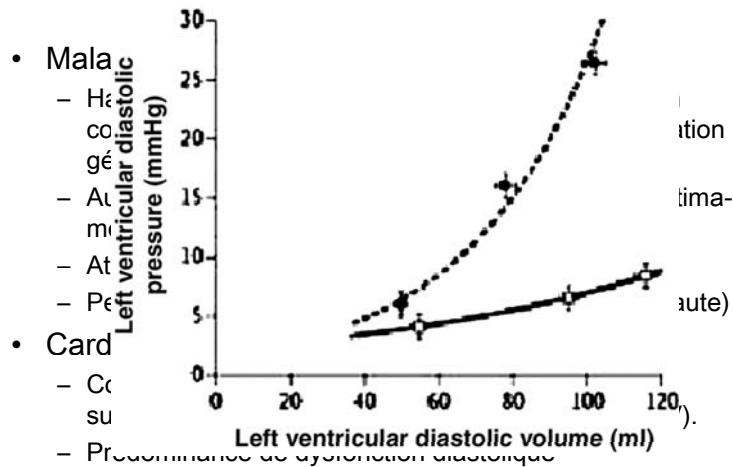


Go et al. NEJM 2004



4. Prise en charge: complications C-V

« Particularités » des maladies C-V dans l'IRC



- Mala
 - Hémodialyse
 - Coagulation
 - Géométrie
 - Anatomie
 - Atrophie
 - Péricardite
- Card
 - Coronary
 - surcharge
 - Prédominance de dysfonction diastolique

4. Prise en charge complications C-V

« Particularités » des maladies C-V dans l'IRC

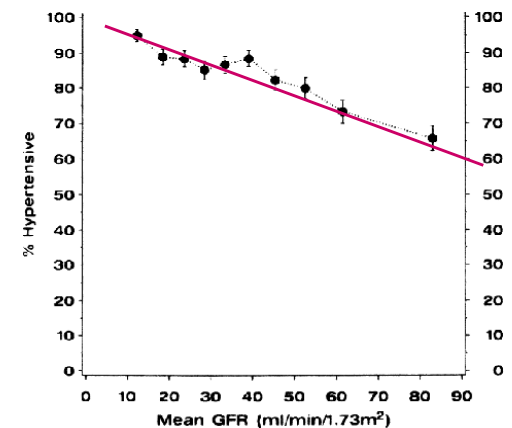
- Maladie athérosclérotique vasculaire (surtout coronarienne)
 - 44% asymptomatique
 - Maladie coronarienne (>50 % de sténose) c/o 53% de patients hémodialysés
 - Hypertrophie ventriculaire gauche
 - 80% de patients qui entrent en dialyse
- Diagnostic difficile
Risque de sous-estimation de l'atteinte cardiaque.

4. Prise en charge complications C-V

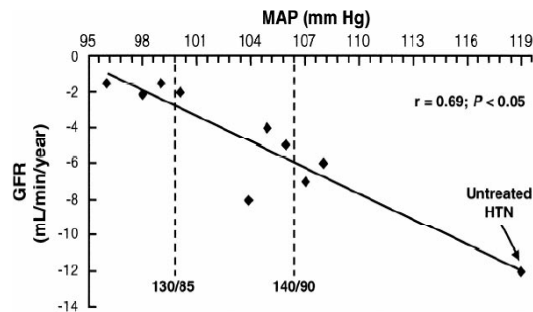
1. Traitement antihypertenseur
2. Prise en compte facteurs environnementaux délétères (tabagisme, sédentarité, pléthore pondérale)
3. Normalisation anomalies métabolisme phosphocalcique
4. Contrôle diabète et thérapeutique hypolipémiante
5. APA (aspirine) en prévention primaire, (Aspirine + ticagrelor en prévention secondaire ?)

4. Prise en charge complications C-V: HTA

Plus le TFG est bas, plus l'HTA est fréquente



4. Prise en charge complications C-V: HTA



Summary of studies on nephropathy progression used in figure

• Parving HH et al. <i>Br Med J</i> , 1989	• Moschio G et al. <i>N Engl J Med</i> , 1996*
• Viberti GC et al. <i>JAMA</i> , 1993	• Bakris GL et al. <i>Kidney Int</i> , 1996
• Klatour S et al. <i>N Eng J Med</i> , 1993*	• Bakris GL. <i>Hypertension</i> , 1997
• Hebert L et al. <i>Kidney Int</i> , 1994	• GISEN Group, <i>Lancet</i> , 1997*
• Lebovitz H et al. <i>Kidney Int</i> , 1994	

Fig 3. Relationship between achieved blood pressure control and declines in GFR in clinical trials of diabetic and nondiabetic renal disease.³⁰ In the table, the trials marked by an asterisk are those in nondiabetic renal disease patients.

Bakris et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: A consensus approach. *Am J Kid Dis* 2000; 36:646-661



4. Prise en charge: HTA chez patient avec IRC

- Prescrire **bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)**, diurétiques, anticalciques, agents sympatholytiques centraux, B-bloquants... Multiples associations nécessaire. **Restriction sodée ! (< 90 mmol/ jour) et régime riche en potassium chez patient avec GFR > 30 ml/mn**
Spironolactone (si K < 4.5 et eGFR > 45 ml/mn)

- **Administration vespérale !** *Hermida et al. JASN 2011*

- **But : TA ≤ 140/90 mmHg (≤ 130/80 si protéinurie > 1g/24h)**

Upadhay A, *Ann Int Med* 2011; Turner et al. *Kidney Int* 2012; KDIGO guidelines *Kidney Int* 2012, Smyth et al. *Kidney Int* 2014



4. Prise en charge: HTA chez patient avec IRC Apport sodé chez le patients avec IRC

500 patients non diabétiques avec IRC (Clear creat moy 43ml/mn) et traités par ramipril 5mg (études REIN 1et 2, analyse posthoc), classés en tertiles selon leur excretion sodée
Critère de jugement clinique : progression vers IRT

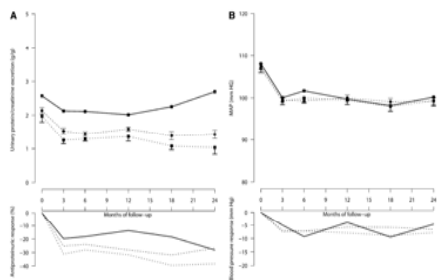


Figure 2. In 500 patients with proteinuric chronic nephropathies taking ramipril therapy, higher salt intake is associated with more proteinuria at baseline and less proteinuria reduction on follow-up, but does not appear to appreciably affect BP control. A and B, respectively, show 24-hour urinary protein excretion and mean arterial pressure during follow-up in patients categorized in LSD (dotted line), MSD (broken line), or HSD (continuous line) groups according to their urinary sodium/creatinine ratio on follow-up. The two upper panels show mean and SEM values, whereas the two lower panels show median changes from baseline.

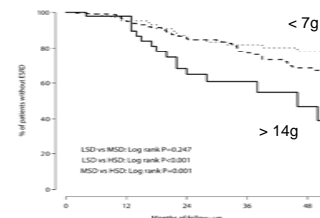


Figure 3. In 500 patients with proteinuric chronic nephropathies, higher salt intake is associated with an increased risk of progression to ESRD. Kaplan-Meier survival curves show time to progression to ESRD in patients categorized in the LSD (dotted line), MSD (broken line), or HSD (continuous line) groups according to their urinary creatinine ratio on follow-up.

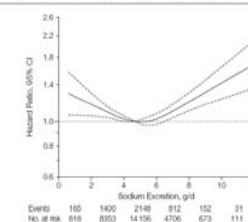


4. Prise en charge: HTA chez patient avec IRC Apport sodé et morbidimortalité

Polémique intense en 2011 sur apport sodé et morbidimortalité !
Stolarz-Skrzypek et al. JAMA 2011, Taylor et al. Cochrane database 2011, He et al. KI 2011, He et al. Lancet 2011,

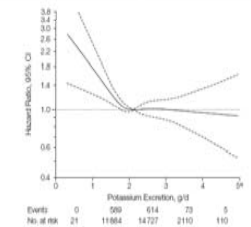
Etude observationnelle 28880 patients (cohortes ONTARGET et transcend)

Figure 1. Estimated 24-Hour Urinary Excretion of Sodium and Composite of Cardiovascular Death, Stroke, Myocardial Infarction, and Hospitalization for Congestive Heart Failure



Apport sodé et morbidimortalité CV:
Courbe en J

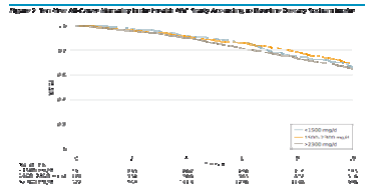
Figure 3. Estimated 24-Hour Urinary Excretion of Potassium and Stroke



Rôle de l'apport en K



La polémique continue...



JAMA Intern Med, 19/01/2015

Research
Original Investigation
Dietary Sodium Content, Mortality, and Risk for Cardiovascular Events in Older Adults
The Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study

Andrew F. Goldberg, MD, MPH, PhD, David C. Bauer, MD, Lawrence H. White, MD, Robert A. Muntz, PhD, Anne B. Newman, MD, MPH, Douglas C. Bauer, MD, Lawrence H. White, MD, Bruce M. Scragg, PhD, William B. Applegate, MD, MPH, Stephen R. Kurland, PhD

IMPORTANCE: Additional information is needed about the role of dietary sodium on health outcomes in older adults.

OBJECTIVE: To examine the association between dietary sodium intake and mortality, incident cardiovascular disease (CVD), and incident heart failure (HF) in older adults.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS: We analyzed 10-year follow-up data from 2642 older adults (age range, 71-80 years) participating in a community-based, prospective cohort study (conducted between April 1, 1993, and July 31, 1998).

EXPOSURES: Dietary sodium intake at baseline was assessed by a food frequency questionnaire. We examined sodium intake as a continuous variable and as a categorical variable at the following levels: less than 1000 mg/d (participants [14.7%]), 1000 to 2000 mg/d (77% participants [29.3%]), and greater than 2000 mg/d (1000 participants [38.0%]).

MEASUREMENTS AND MAIN RESULTS: Adjusted death, incident CVD, and incident HF during 10 follow-up years. Analysis of incident CVD was restricted to 1881 participants without prevalent CVD at baseline.

RESULTS: The mean (SD) age of participants was 73.8 (2.8) years, 51.2% were female, 61.7% were of European, and 38.3% were black. After 10 years, 1881 participants had died, 572 had developed CVD, and 388 had developed HF. In adjusted Cox proportional hazards regression models, sodium intake was not associated with mortality (hazard ratio [HR] per 1-g, 1.03; 95% CI, 0.98-1.08; $P = .27$). Ten-year mortality was nonsignificantly lower in the group receiving 1000 to 2000 mg/d (30.7%) than in the group receiving less than 1000 mg/d (33.8%) and the group receiving greater than 2000 mg/d (32.2%) ($P = .05$). Sodium intake of greater than 2000 mg/d was associated with nonsignificantly higher mortality in adjusted models (HR vs 1000-2000 mg/d, 1.05; 95% CI, 0.99-1.10; $P = .07$). Including sodium intake for caloric intake and body mass index did not materially affect the results. Adjusted HRs for mortality were 1.30 (95% CI, 0.93-1.84; $P = .10$) per milligram per kilocalorie and 1.01 (95% CI, 0.96-1.06; $P = .77$) per 100-mg/d of daily sodium intake. In adjusted models assessing for the competing risk for death, sodium intake was not associated with risk for CVD (hazard ratio [HR], 1.03; 95% CI, 0.98-1.08; $P = .47$) or HF (hazard ratio [HR], 1.05; 95% CI, 0.93-1.18; $P = .50$). No consistent interaction with sex, race, or hypertension status were observed for any outcome.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE: In older adults, food frequency questionnaire-assessed sodium intake was not associated with 10-year mortality, incident CVD, or incident HF, and consuming greater than 2000 mg/d of sodium was associated with nonsignificantly higher mortality in adjusted models.

Author Affiliations: Author affiliations are listed at the end of this article.
Corresponding Author: Andrew F. Goldberg, MD, MPH, PhD, Emory Clinical Cardiovascular Research Institute, Emory University, 1365 Clifton Road, NE, Atlanta, GA 30302 (andrewgoldberg@emory.edu).

DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.4278
Published online June 10, 2015.
Copyright © 2015 American Medical Association. All rights reserved.

A Randomized Trial of Dietary Sodium Restriction in CKD

Emma J. McMahon,^{1,2*} Judith D. Bauer,¹ Carmel M. Hawley,^{2,3*} Nicole M. Isbel,^{2,4*} Michael Stowasser,^{2,5*} David W. Johnson,^{2,6*} and Katrina L. Campbell^{2,7*}

¹Princess Alexandra Hospital, Brisbane, Australia; and ²University of Queensland, Brisbane, Australia

But de l'étude : Evaluer effets de l'apport sodé sur marqueurs risque CV chez patients avec CKD

Dessein: 6 sem randomisé cross-over double blind étude proof of concept en vue étude lowsalt CKD

J Am Soc Nephrol 2013



Résultats

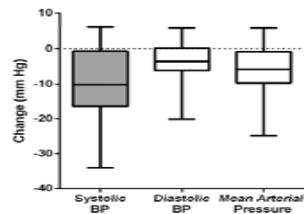


Figure 2. Effect of high sodium versus low sodium intake on BP values using 24-hour ambulatory BP monitoring. The central line denotes the median with the box indicating the interquartile range and whiskers indicating the range of change in BP measures from the high salt to the low salt period.

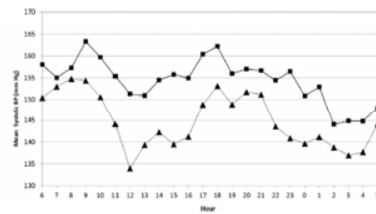


Figure 3. Comparison of mean systolic BP values over 24 hours during high (A) and low (B) salt periods. Systolic BP was reduced consistently during the day (06:00-22:00 hours) and night (22:00-06:00 hours) periods.

Premier essai double-aveugle contrôlé chez les patients avec MRC

Baisse de 10/4 mm Hg avec diminution apport sodé avec baisse volémie et protéinurie indépendante effet BP

Extrapolation (22% mal cor et 41 % AVC possible avec ce régime)

Patients IRC = HTA réfractaire salt sensitive

Effet sur protéinurie et résistance vasculaire médiée par toxicité sel sur fonction endothéliale, facteurs oxydatifs etc...
Peu d'effets secondaires du régime

J Am Soc Nephrol 2013



Traitement de l'HTA:

« nitrates alimentaires »

68 patients randomisés
250 ml jus de betterave
vs 250 ml jus de betterave sans nitrates
Pendant 4 semaines

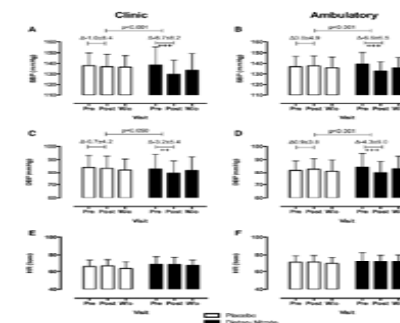
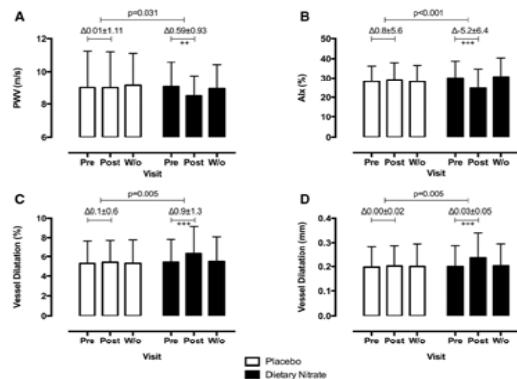


Figure 3. Dietary nitrate consumption reduces home blood pressure (BP) over entire 4-week intervention period in patients with hypertension. The effects of 4 weeks dietary nitrate consumption (beetroot juice 250 mL daily) or placebo (nitrate-depleted beetroot juice 250 mL daily) on change in weekly (A) systolic blood pressure (SBP) and (B) diastolic blood pressure (DBP) and (C) heart rate (HR) from baseline (week 1) measured at home. Data are expressed as mean±SD. Significance shown for comparisons between treatment allocations for 2-way ANOVA, followed by ##P<0.01 and ###P<0.001 for Bonferroni post hoc test. The vertical dotted lines at 2 and 7 weeks signify the end of the 2-week run-in and the beginning of the washout periods.

Kapil V et al. Hypertension 2015



Traitement de l'HTA: « nitrates alimentaires »



Endothelial function improved by $\approx 20\%$ ($P < 0.001$), and arterial stiffness was reduced by 0.59 m/s ($0.24\text{--}0.93$; $P < 0.01$) after dietary nitrate consumption with no change after placebo. The intervention was well tolerated. This is the first evidence of durable BP reduction with dietary nitrate supplementation in a relevant patient group. These findings suggest a role for dietary nitrate as an affordable, readily-available, adjunctive treatment in the management of patients with hypertension (funded by The British Heart Foundation).



Kapil V et al. Hypertension 2015

Traitement de l'HTA: Tenapanor

- Inhibiteur de l'échangeur sodium-proton (Na^+/H^+) NHE3
- 7 à 9 litres de liquide G-I réabsorbés quotidiennement, largement dus à transports nutriments sodium-dépendent et réabsorption sodique
- Restriction sodée recommandée pour patients avec IC et IRT
- Echec restriction: cause fréquente hypervolémie rehospitalisations complications C-V.
- Tenapanor non réabsorbé !



Traitement de l'HTA: Tenapanor

Chez l'homme

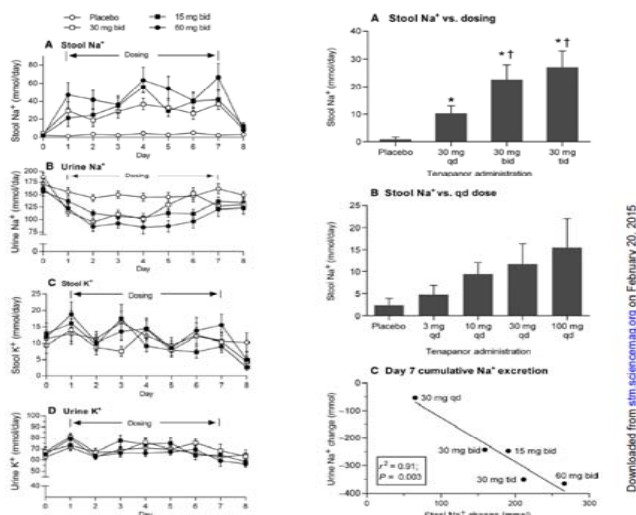


Fig. 3. Effect of 7-day administration and withdrawal of tenapanor on fecal and urinary electrolytes in healthy human volunteers. Tenapanor was administered twice daily to healthy subjects ($n = 12$ per group, $n = 15$ for placebo) at strengths of 15, 30, or 60 mg. (A to D) Sodium and potassium were determined in feces (A and C) and urine (B and D). Baseline values (day 0) are expressed as the average of the 4 days of collections (day -4 to day -1) before initiation of treatment with tenapanor or placebo. Data are means \pm SEM.

Fig. 4. Effect of a single dose of tenapanor on fecal and urinary electrolytes in healthy human volunteers. (A) Tenapanor (30 mg) was given to healthy subjects once (qd) ($n = 6$), twice (bid) ($n = 10$), or three times (tid) ($n = 10$) daily for 7 days, and average daily fecal sodium was determined ($n = 10$ for placebo). (B) Once-daily doses of tenapanor of increasing strength (3 to 100 mg) were given to healthy volunteers ($n = 6$ per group, $n = 10$ for placebo), and average daily fecal sodium was determined. (C) Correlation between stool and urine sodium content in response to tenapanor in healthy subjects. * $P < 0.05$ versus placebo, † $P < 0.05$ versus 30 mg once daily. Data are means \pm SEM.

Downloaded from eim.sciencemag.org on February 20, 2015



Spencer et al. ScienceTranslational Medicine 2014

Hypertension artérielle 2015

- Nouveautés dans les guidelines

Variables	JNC 7 ¹²	JNC 8 ¹³	CHSP ¹⁴	ESH/ESC ¹⁵	ASHWH ¹⁶
Treatment targets					
General	<140/90 mm Hg	<140/90 mm Hg	<140/90 mm Hg	<140/90 mm Hg	<140/90 mm Hg
Elderly	Same as general	Age >60 y: <150/90 mm Hg	Age >80 y: <150/90 mm Hg	Age >80 y: SBP target 140-150 mm Hg	Age >80 y: <150/90 mm Hg
Diabetes (all ages)	<130/80 mm Hg	<140/90 mm Hg	<130/80 mm Hg	<140/85 mm Hg	<140/90 mm Hg
CVD (all ages)	<130/80 mm Hg	<140/90 mm Hg	<140/90 mm Hg	<140 mm Hg SBP if proteinuria present	<130/80 mm Hg if proteinuria present
First-line pharmacological therapy					
General population	Based on comorbid conditions (systemic atherosclerotic HTN)	Thiazide, CCB, ACEI/ARB, ALZ/APAs (ie, BB in CAD)	Thiazide, CCB, ACEI/ARB, BB (not for age >80 y)	Thiazide, CCB, ACEI/ARB, BB	Based on comorbid conditions and age (ie, BB in CAD)
Black population	Thiazide, CCB, ARB, BB	Thiazide, CCB	No recommendation	No recommendation	Thiazide, CCB
Nondiabetic CKD	With proteinuria: ACEI/ARB	ACEI/ARB	ACEI/ARB	ACEI/ARB	ACEI/ARB
Diabetic	ACEI/ARB	Thiazide, CCB, ACEI/ARB	With CKD: ACEI/ARB Without CKD: thiazide, CCB, ACEI/ARB	With proteinuria: ACEI/ARB Without proteinuria: all classes	ACEI/ARB

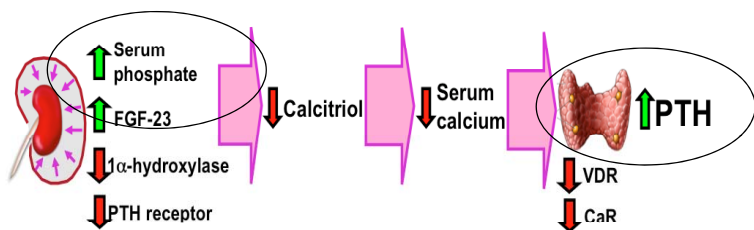
ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; ASHWH = American Society of Hypertension; International Society of Hypertension; BB = β -blocker; CAD = coronary artery disease; CCB = calcium channel blocker; CHSP = Canadian Hypertension Education Program; CKD = chronic kidney disease; ESH/ESC = European Society of Hypertension/European Society of Cardiology; HTN = hypertension; JNC-7 = Seventh Joint National Committee; JNC-8 = Eighth Joint National Committee; SBP = systolic blood pressure.



Griffin et al. Mayo Clin Proc 2015

4. Prise en charge :prévention complications du métabolisme phospho-calcique) chez les patients avec IRC

Mécanismes de l'hyperparathyroïdie secondaire à l'IRC



Abréviations : EGF-23 : fibroblast growth factor 23 ; PTH : hormone parathyroïdienne ; VDR : récepteur de la vitamine D; CaR : récepteur parathyroïdien sensible au calcium

4. Prise en charge: complications du métabolisme phospho-calcique et évidences cliniques

Phosphate (+)

- L'augmentation du phosphate (> 1.8 mmol/l) est associée avec risque cardiovasculaire augmenté chez un patient avec/sans IRC (Foley et al. CJANN 2009, Tonelli et al. Circulation 2009, Palmer JAMA 2011)

Vitamine D (?)

- Paricalcitol (Zemplar) baisse la protéinurie mais pas d'effets sur HVG (De Zeeuw et al. Lancet 2010, Thadhani et al. JAMA 2012)

Si déficience en 25(OH) D supplémenter

Hyper PTH (?)

- Peu d'évidence sur un lien avec hyperPTH et risque CV augmenté (Palmer et al. JAMA 2011)

4. Prise en charge: dyslipidémie chez les patients avec IRC

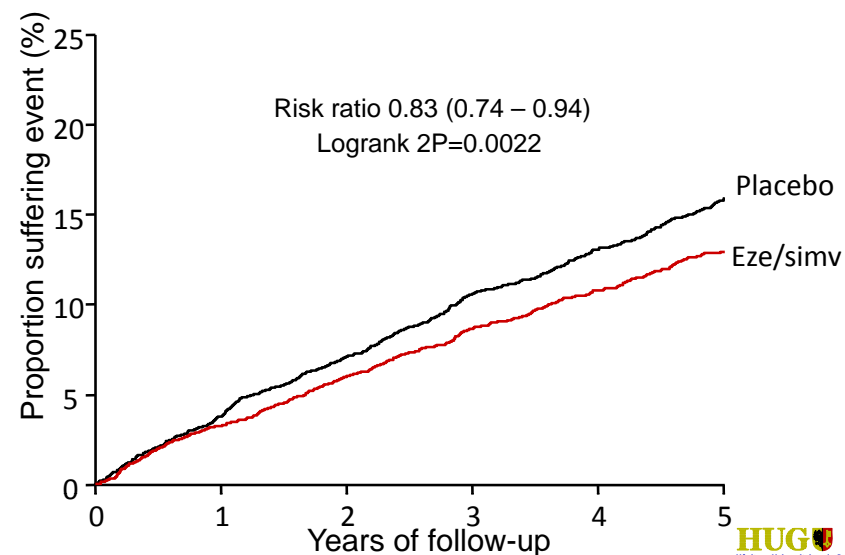
Statines et fonction rénale

Incidence élévation enzymes hépatiques et CK pas plus élevée que dans la population générale

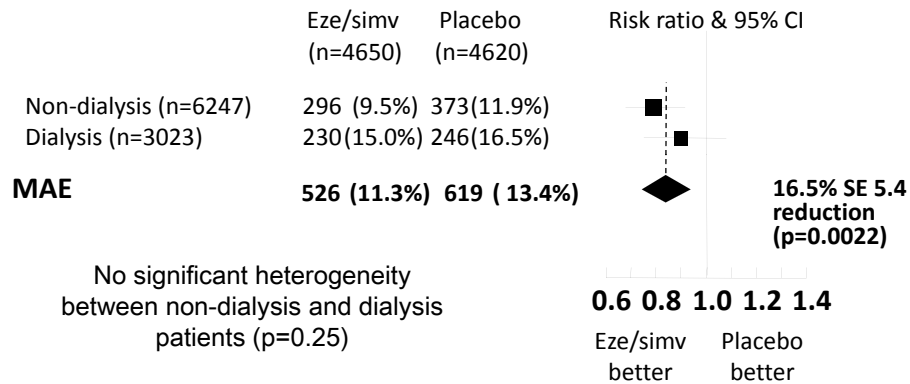
Cave administration cyclosporine (activation cyt P450)

Adaptation peu nécessaire en cas d'IRC (excrétion rénale faible).

4. Prise en charge dyslipidémie: chez les patients avec IRC st III-V



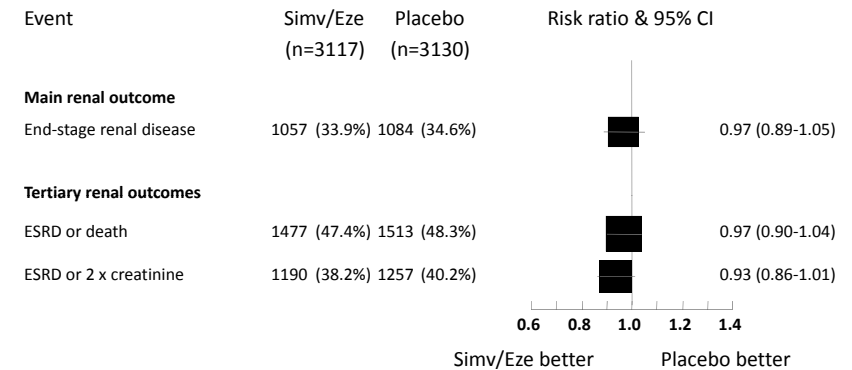
4. Prise en charge dyslipidémie: chez les patients avec IRC st III-V (étude SHARP; évên. majeurs)



Baigent C, et al. *Lancet*



4. Prise en charge dyslipidémie: chez les patients avec IRC st III-V (étude SHARP; évên. rénaux)



Baigent C, et al. *The Lancet* 2011



Prise en charge anémie

Erythropoietine: pourquoi et qui traiter chez les insuffisants rénaux chroniques ?

Amélioration:

- Capacité physique
- Fatigue
- Performances intellectuelles
- Sommeil
- Puissance sexuelle (H)

Qualité de vie globale

Populations:

- Insuffisants rénaux chroniques
- en dialyse
- **en pré-dialyse**
- transplantés (phase aiguë et lors néphropathie chronique de transplantation)



Erythropoietine: oui mais....

- NORMAAL trial: Augmentation mortalité chez patients en HD avec Hct 42 % vs ceux avec Hct 30%

Besarab et al, NEJM 1998

- En pré-dialyse: augmentation mortalité chez patients avec valeur cible Hb 13.5 g/dl vs 11.3 sans amélioration qualité de vie
CHOIR trial *NEJM 2006*
Pas d'amélioration morbimortalité avec correction complète anémie, aggravation perte fonction rénale ?,
CREATE trial *NEJM 2006*

L'utilisation de darbopoiétine chez les patients avec IRC et diabète type ne réduit pas la survenue d'événements CV ou rénaux et est associée avec une augmentation des AVC. Risques supérieurs aux bénéfiques
TREAT trial *NEJM 2009*



4. Prise en charge: anémie chez patient IRC

- Normochrome, normocytaire, arégénérative, bilan martial et vitaminique normal
- substitution en fer (PO ou IV) si ferritine < 200 mcg/L ou TSAT < 0.2
- Si hémoglobine < 100-110 g/L, prévoir substitution par EPO



4. Prise en charge: complications du métabolisme phospho-calcique

Objectifs thérapeutiques : Ca <2,25 mmol/l; P <1,6 mmol/l
PTH 2-9x la norme

	Hyperphosphatémie	PTH élevée (hyperpara secondaire)
Cause	GFR <30: clairance phosphates insuffisante	Carence en 1-hydroxy vitamine D3 et hyperphosphatémie
<i>Problème</i>	<i>Calcifications, mortalité</i>	<i>Ostéopathie rénale; favorise les calcifications</i>
Traitement	Régime pauvre en phosphates	
<i>Problème</i>	Possible carence en protéines	
Traitement 2	Chélateurs du phosphate contenant du Ca (acétate de Ca)	Calcitriol (Rocaltrol®) Zemplar (Paricalcitol) en 2007
<i>Problème</i>	<i>Hypercalcémie</i> <i>Apport de Ca -> calcifications</i>	<i>Hyperphosphatémie</i> <i>Hypercalcémie</i> <i>Os adynamique</i>
Nouveaux traitements: PRIX ELEVE	Chélateur du phosphate sans Ca sevelamer = Renagel®, Renvela® Velphoro (chélateur ferrique)	Calcimimétiques (Stimulation des récepteurs calciques parathyroïdiens) cinacalcet = Mimpara®



4. Prise en charge: métabolisme PxC chez patient avec IRC

- **L'augmentation du phosphate (> 1.8 mmol/l) est un facteur de risque cardiovasculaire chez un patient avec IRC**
- Diminuer la prise de phosphate inorganique (Pi) à 800-1200 mg/24h (avis consultation diététique)
- Quand le Pi est > 1.65 mmol/L, commencer un chélateur du phosphate (p.e : acétate de calcium 500 mg, 1-2 cp PO avant chaque repas), titrer pour Pi (valeurs proches norme)
- **Si déficience en 25(OH) D supplémenter**
- Quand la PTH est > 9x la norme, débuter une substitution par analogues de la vitamine D (p.e : calcitriol 0.25 µg ou, paricalcitol 2 µg 1 cp PO 3 fois par semaine)
- **Si Phosph alc élevée et PTH < 9x norme, discuter substitution**
- Dosage du Pi, calcium (Ca) et PTH tous les mois après changement du dosage
- **But : Pi < 1.65 mmol/L, Ca 2.2-2.6 mmol/L et PTH 2-9x norme**
- Si produit Pi*Ca > 4.4 mmol²/L², suspendre l'analogue de la vitamine D
- Pas de biphosphonates si TFG < 30 ml/mn



Hyperuricémie, fonction rénale et fructose...

AU induit une dysfonction endothéliale:
 AU inhibe la production NO
 AU augment prolif cellulaire et production cytokines
 AU stimule directement le système Rénine-Angiotensine

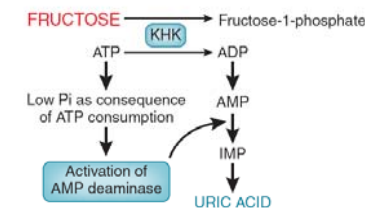


Figure 1. A pathway by which fructose is metabolized into uric acid. KHK, keto-hexokinase.



Hyperuricémie: marqueur ou facteur prédictif IRC ?

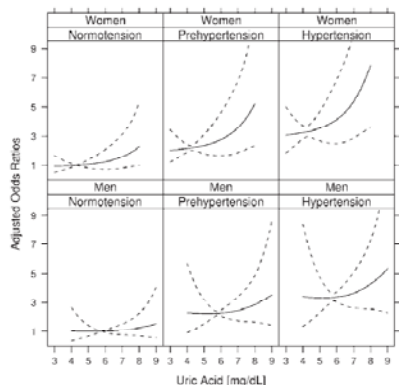


Figure 2. OR for development of a GFR <60 ml/min per 1.73 m² depending on UA levels (natural cubic splines) compared with mean UA levels (4.2 mg/dl for women and 5.9 mg/dl for men); stratified for gender and hypertension groups²³ adjusted for GFRb, age, waist circumference, fasting glucose (natural cubic spline), HDL (log-transformed), triglycerides (log-transformed), and antihypertensive drug use. Dashed lines denote 95% CI. Hypertension groups: normal BP, systolic <120 mmHg and diastolic <80 mmHg; prehypertension, systolic 120 to 139 mmHg or diastolic 80 to 89 mmHg; hypertension, systolic ≥140 mmHg or diastolic ≥90 mmHg.²³

AU induit une dysfonction endothéliale:
 -AU inhibe la production NO
 -AU augment prolif cellulaire et production cytokines

AU stimule directement le système Rénine-Angiotensine

21475 volontaires sains
 7,5 ans de suivi
 AU (415-430) risque doublé
 d'avoir GFR < 60 ml/mn
 AU < 535 risque triplé

Obermayr et al. JASN 2008



Traitement hyperuricémie et IRC: fort peu d'études interventionnelles...

Use of Allopurinol in Slowing the Progression of Renal Disease Through Its Ability to Lower Serum Uric Acid Level

Yui-Pong Siu, MRCP, Kay-Tai Leung, MRCP, Matthew Ka-Hang Tong, MRCP, and Tze-Hoi Kwan, FRCP
 American Journal of Kidney Diseases, Vol 47, No 1 (January), 2006; pp 51-59

Effect of Allopurinol on Blood Pressure of Adolescents With Newly Diagnosed Essential Hypertension: A Randomized Trial

Daniel I. Feig, Beth Soletsky, Richard J. Johnson
 JAMA. 2008;300(8):924-932 (doi:10.1001/jama.300.8.924)

Effect of Allopurinol in Chronic Kidney Disease Progression and Cardiovascular Risk

Marian Goicoechea, Soledad García de Vinuesa, Ursula Verdalles, Caridad Ruiz-Caro, Jara Ampuero, Abraham Rincón, David Arroyo, and José Luis Soriano de Natividad, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain
 Clin J Am Soc Nephrol 5: 1388-1393, 2010.

A Randomized Study of Allopurinol on Endothelial Function and Estimated Glomerular Filtration Rate in Asymptomatic Hyperuricemic Subjects with Normal Renal Function

Andreas Kottke, Bulent Halkilim, Alper Aziz, Yalgin Sökak, Gulay Kocak, Kadirhan, Kemal Korkmaz, Husein Ozdemir, Adnan Covic, and Richard J. Johnson
 Clin J Am Soc Nephrol 6: 1887-1894, 2011.



Risque d'hyperkaliémie chez les patients avec fonction rénale diminuée

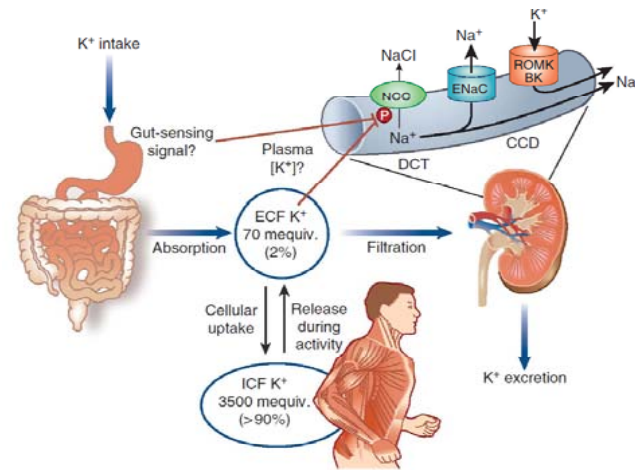
Vérifier la fonction rénale (75% des hyperkaliémies sont liées à une dysfonction rénale Acker et al. Arch Int Med 1998)

Rechercher les facteurs médicamenteux (63 % des patients ont des médicaments favorisant l'hyperkaliémie Acker et al. Arch Int Med 1998)

Risk Factors for Hyperkalemia with the Use of Drugs That Interfere with the Renin-Angiotensin-Aldosterone System.
Chronic kidney disease*
Diabetes mellitus
Decompensated congestive heart failure
Volume depletion
Advanced age
Drugs used concomitantly that interfere in renal potassium excretion
Nonsteroidal antiinflammatory drugs
Beta-blockers
Calcineurin inhibitors: cyclosporine, tacrolimus
Heparin
Ketoconazole
Potassium-sparing diuretics: spironolactone, eplerenone, amiloride, triamterene
Trimethoprim
Pentamidine
Potassium supplements, including salt substitutes and certain herbs

* The risk is inversely related to the glomerular filtration rate and increases substantially when the rate is less than 30 ml per minute.

Charge en potassium et excrétion rénale



Supplémentation en potassium: natriurèse augmentée effet bénéfique sur PA (effet thiazide-like)

Mc Donough and Youn. KI 2013



Recommandations pour patients avec maladie rénale chronique (GFR < 60 ml/mn) pour le potassium

GFR > 30 ml/mn

- régime riche en Potassium recommandé (≥ 5 portions fruits et légumes/jour pour tous (90 mmol K/j, 3,5 g K/j, environ 300 g fruits et légumes)
- Particulièrement chez les patients avec hypertension
- Recommandations relativement similaires ASH (2009), ESH-ESC (2007), OMS (2012), sociétés de néphrologie ?

GFR < 30 ml/mn

- Cave risque hyperkaliémie
- Contrôle fréquent kaliémie
- Stop méd. hyperkaliémants non nécessaires mais ne pas les arrêter de routine si néphroprotecteurs
- Adjonction diurétiques !



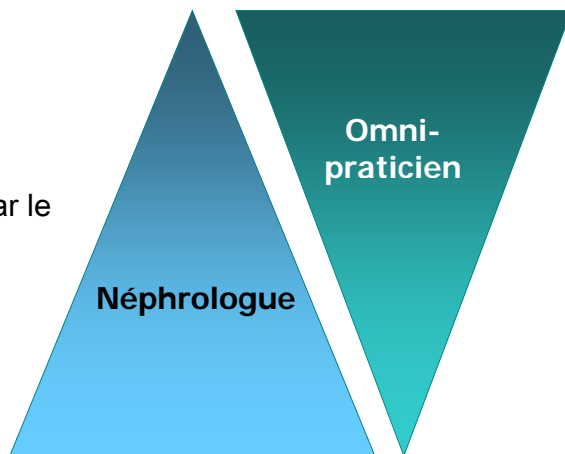
4. Prise en charge complications IRC: précautions spéciales

- Radiologie:
 - Néphropathie PC avec agents iodés
 - FSN avec gadolinium
- Vaccinations:
 - y penser avant stade IRC stade V
- Hospitalisations:
 - lors hospitalisations, préservation capital veineux !!
- Adaptation posologie médicaments
 - en fonction eGFR



5. Au stade insuffisance rénale terminale

- TFG = 100
Traitement par l'omnipraticien
- TFG = 20
Traitement par le néphrologue



5. Au stade insuffisance rénale terminale

Ne jamais oublier : préparation aux traitements de substitution de la fonction rénale !

Objectif : Priorité à la transplantation!

- Candidats à la transplantation : pas de transfusions sanguines, ou seulement à titre exceptionnel :
 - Sensibilisation !!
- Ménager les veines de l'avant-bras :
 - Pour éventuellement faire une FAV
- Prendre contact à temps avec le néphrologue :
 - Au plus tard au stade IV = GFR <30 !!!!



Conclusions

Amélioration de la prise en charge des patients avec IRC:

-meilleure **détection**

-**diagnostic** nécessaire, basé évtl. sur la biopsie rénale

-**meilleure prise en charge** HTA et protéinurie, contrôle diabète, traitement hyperlipidémie, acidose, hyperphosphatémie (?), hyperuricémie (?) = ralentir progression IRC , prévention C-V et complications secondaires IRC

-meilleure **prise de conscience** des patients de leur maladie rénale

-meilleure **collaboration** avec les médecins traitants (traitement de substitution rénale – collaboration avec le néphrologue nécessaire)

