

IRC en 2017 médecine de premier recours

Epidémiologie de l'IRC, classification, facteurs de risque et qui dépister en 2017

Néphroprotection en 2017

- HTA: blocage du système RAA mais quel seuil viser ?
- acidose métabolique : prise en charge
- hyperphosphatémie: prise en charge
- hyperuricémie quand traiter ?
- néphropathie diabétique: rôle des inhibiteurs du SGLT2

Autres mesures indispensables

Protection cardio-vasculaire

Conclusions

Patrick Saudan

Service de Néphrologie, Département des Spécialités Médicales, HUG



Epidémiologie de l'IRC en 2017 à Genève ?

Study	Country
Age range	Switzerland
N study population	Blus Santé
Sample collection years	4748
Mean age, years (SD)	2005–2008
Females (%)	58.4 (11.0)
DM (%)	48.9
HT (%)	4.2
Smokers (%)	23.0
Mean SBP, mmHg (SD)	13.6
Mean DBP, mmHg (SD)	127 (23)
Mean BMI (kg/m ²) (SD)	7.6 (11)
ARB use (%)	25.6(4.17)
ACEi use (%)	n/a
ACEi/ARB use (%)	n/a
Creatinine method	n/a
IDMS traceable creatinine?	Jaffe
Albuminuria method	yes
Mean eGFR by CKD-EPI (SD)	n/a
Mean eGFR by MDRD (SD)	89.5(13.4)
Median ACR mg/g (25–75 p)	90.6(15.8)
	n/a

Brück et al JASN 2016 , Guessous PLOS one 2012



Epidémiologie de l'IRC en 2017 à Genève ?

- Cohorte Kaiser Permanente**
- En CH (Extrapolation) Colaous 6097 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
- 210 000 patients
- 4200 patients
- 4.6 % < 60ml/min

A Genève, entre 5 et 15000 patients avec GFR < 45 ml/min

Go et al. NEJM 2004, Pruijlm AJN 2012



Epidémiologie de l'IRC en 2017

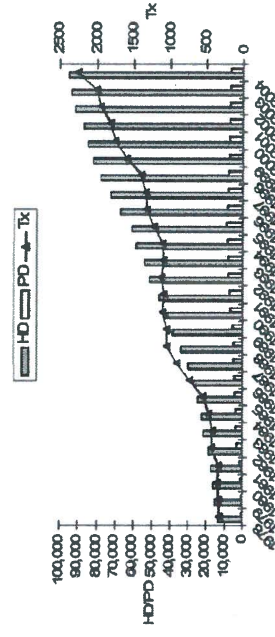


Figure 2. Incident patient counts by treatment modality. HD, hemodialysis; PD, peritoneal dialysis; Tx, transplant.

En 2004: 6.7 % des dépenses de Medicare (57% augmentation depuis 1999)

Foley et al. JASN 2009



Classification, facteurs de risque et dépistage de l'IRC en 2017

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
- 3 stades:
 - A1: ACR < 3 mg/mmol
 - A2: ACR 3-30 mg/mmol
 - A3: ACR >30 mg/mmol

Classification, facteurs de risque et dépistage de l'IRC en 2017

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

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

Scr = créatinine sérique en μmol/l

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

Classification, facteurs de risque et dépistage de l'IRC en 2017

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 Ratio for Annual Dipstick Testing Starting at Different Ages*

Clinical History	Age Screening Begins, y				
	30	40	50	60	70
No hypertension or diabetes	631.474	437.201	282.918	53.372	26.929
Hypertension	26.520	16.589	18.621	19.561	15.484

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

Classification, facteurs de risque et dépistage de l'IRC en 2017

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 africains et afro-américains

Manifestations cliniques symptômes et signes de l'IRC

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

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

Classification, facteurs de risque et dépistage de l'IRC en 2017

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

Manifestations cliniques symptômes et signes de l'IRC

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

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

Classification, facteurs de risque et dépistage de l'IRC en 2017

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

Néphroprotection en 2017

- Blocage système RAA: **oui quel seuil viser ?**
- Traitement acidose métabolique: **très probablement oui**
- Traitement hyperphosphatémie (?)
- Traitement hyperuricémie (?)
- Traitement anémie: **ne pas viser normalisation complète**
- Néphropathie diabétique : **Inhibiteurs du SGLT 2**
- Eviter néphrotoxiques !

Néphroprotection en 2017: blocage du système RAA

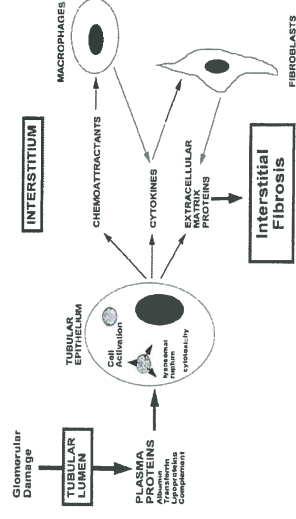


Fig. 2. The mechanisms by which proteins filtered as a result of glomerular injury may cause interstitial inflammation and scarring. (Reprinted with permission.)

Walls J. Am J Kid Dis 2001

Effet anti-protéinurique des bloqueurs du Système Rénine-Angiotensine:

- Baisse P i-glomerulaire,
- Action au niveau des podocytes,
- Effet anti-fibrotique, effet anti inflammatoire

Néphroprotection en 2017: blocage du système RAA

- 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 nécessaires. 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*)
- Sacutibril ?
- Spironolactone (si K $<$ 4.5 et eGFR $>$ 45 ml/mn)
- But : protéinurie $<$ 500 mg/24h

Néphroprotection en 2017: correction acideose métabolique

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

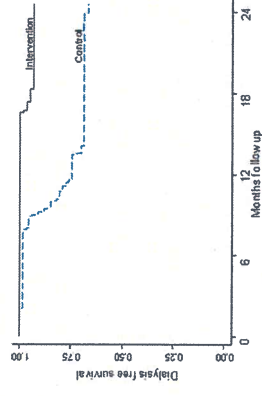


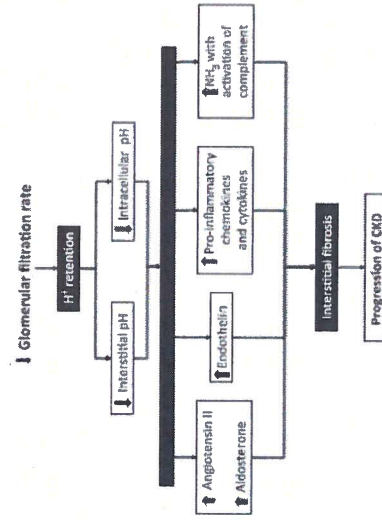
Figure 3. Kaplan-Meier analysis to assess the probability of reaching ESRD for the two groups.

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

De Brito-Ashurst et al. *JASN* 2009

Néphroprotection en 2017: correction acideose métabolique

Comment l'acideose métabolique aggrave l'insuffisance rénale chronique ?



Néphroprotection en 2017: correction acideose métabolique

Table 1. Published, Ongoing, or Planned Studies of the Effect of Base Administration on the Progression of CKD

Study	ClinicalTrials.gov Identifier	Patients	Status	Outcome	Comments
de Brito-Ashurst et al. ⁶⁸	NA	134 with GFRs 15-30	Published	Decrease in slope of decline in GFR with base	Oral sodium bicarbonate to maintain bicarbonate concentration $>$ 23 mEq/L
Phisitkul et al. ⁶⁹	NA	59 with GFRs of 20-60	Published	Less GFR decline with base	Sodium citrate given as base; urine endothelin levels measured
Mahajan et al. ⁷⁰	NA	120 with GFRs of 75 \pm 6	Published	Less GFR decline with base	Oral sodium bicarbonate
Melamed et al.	NCT01452412	150 with GFRs of 15-45	Recruiting	NA	Oral sodium bicarbonate, 0.4 mEq/kg/d
Di Iorio et al. ⁶⁵	NCT01640119	728 with stages 3-4 CKD	Ongoing	NA	Placebo controlled; oral sodium bicarbonate to maintain bicarbonate concentration $>$ 24 mEq/L
Gaggi et al. ⁷¹	NA	200 with stages 3-4 CKD	Proposed	NA	Oral sodium bicarbonate vs placebo; effects on TGF- β over 3-6 mo
Raphael & Beddhu	NCT01640119	With diabetes and stages 2-4 CKD	Ongoing	NA	Sodium bicarbonate vs placebo; effects on TGF- β over 3-6 mo
Litke et al.	NCT01894594	With adult aortic-coarctation and GFRs $<$ 90	Ongoing	NA	Effect of sodium bicarbonate on serum bicarbonate and potassium concentrations during 8 wk of treatment

Abbreviations and definitions: CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate (in mL/min/1.73 m²); NA, not available; TGF, transforming growth factor.

Néphroprotection en 2017: correction acidose métabolique

Recommandations

- Calculer le bicarbonate requirement: (desired serum bicarbonate concentration - actual serum bicarbonate concentration) × 50% body weight (in kg)
- Administrer un supplément de base pour augmenter la concentration de bicarbonate sérique à une valeur de référence de 24 mEq/L
- Administrer la dose pendant 3-4 jours tout en surveillant la concentration de bicarbonate sérique
- Lorsque la concentration de bicarbonate sérique atteint la cible (~24 mEq/L), réduire la dose de base avec pour objectif de maintenir la concentration de bicarbonate sérique à ±24 mEq/L
- Considérer une supplémentation de base plus agressive chez les patients atteints de troubles chroniques associés à une perte de base, tels que la diarrhée profuse, la génération de charges acides, ou la cétacidose.

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

BUT:

- Viser bicarbonate à 24 mmol/L

Madias et al. AJKD 2015

Néphroprotection en 2017: autres conseils diététiques

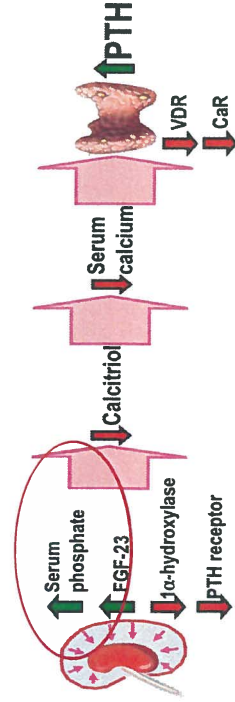
DIETETIQUE

- 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

Néphroprotection en 2017: correction anomalies du métabolisme phospho-calcique

Mécanismes de l'hyperparathyroïdisme secondaire à l'IRC



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

Néphroprotection en 2017: correction hyperphosphatémie

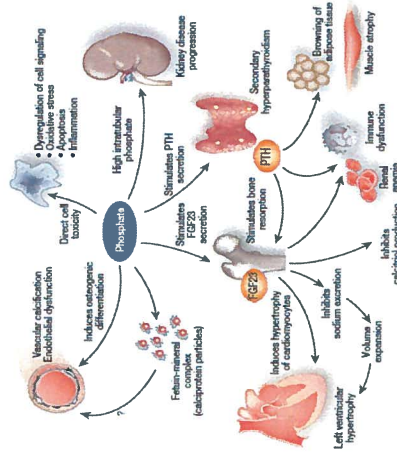


Figure 3 | Schematic representation of phosphate toxicity. Excess phosphate exerts toxic effects through a variety of pathways. High phosphate levels directly promote vascular calcification and endothelial dysfunction, promote the progression of kidney disease, and induce cell stress and apoptosis. High phosphate levels also contribute to adverse outcomes through increases in the levels of fibroblast growth factor 23 (FGF23) and parathyroid hormone (PTH), including left ventricular hypertrophy, renal anemia, immune dysfunction, adipose tissue browning, and skeletal muscle atrophy.

Komaba et al. Kidney Int 2016

Néphroprotection en 2017: correction anomalies du métabolisme phospho-calcique

Objectifs thérapeutiques : Ca <2,25 mmol/l; P <1,45 mmol/l
PTH 2-9x la norme

	Hyperphosphatémie	PTH élevée (hyperpara secondaire)
Cause	GFR <45; clairance phosphates insuffisante	Carence en 1-hydroxy vitamine D3 et hyperphosphatémie
Problème	Calculifications, mortalité	Ostéopathie rénale; favorise les calculifications
Traitement	Régime pauvre en phosphates	
Problème	Possible carence en protéines	
Traitement 2	Chélateurs du phosphate contenant du Ca (acétate de Ca)	Calcitriol (Rocaltrol®) Zemplar (Paricalcitol) en 2007
Problème	Hypercalcémie Apport de Ca -> calculifications	Hyperphosphatémie Hypercalcémie Os adynamique
Nouveaux traitements: PRIX ELEVE	Chélateur du phosphate sans Ca Sevelamer = Renvel® Carbonate de Lanthanum (Fosrenol®) Chélateurs ferriques (Velphoro®)	Calcimimétiques (Stimulation des récepteurs calciques parathyroïdiens) cinacalcet = Mimpara®

Néphroprotection en 2017: correction anomalies du métabolisme phospho-calcique (hyperphosphatémie)

Chélateurs du phosphate disponibles en Suisse

Les chélateurs du phosphate disponibles sur le marché suisse			
TABLEAU 1	Caractéristiques	Inconvénients	Dose journalière
Carbوناتe de calcium	Teneur en calcium 40% Active par l'acide gastrique Remboursé en prédialyse	Contrôle du taux de Ca ²⁺	Comprimé 0,5 g 3 à 6 g par jour (3 g contenant 1,2 g de calc'um)
Acétate de calcium	Teneur en calcium 25% Remboursé en prédialyse	Contrôle du taux de Ca ²⁺	Comprimé 0,4 ou 0,5 g 4 à 6 g par jour (4 g contenant 1 g de calc'um)
Acétate de calcium/carbonate de magnésium	Teneur en calcium 25% Teneur en magnésium 25%	Contrôle du taux de Ca ²⁺ , Mg ²⁺ et K ⁺ CI: myasthénie, bloc atrio-ventriculaire de troisième degré	Comprimé 0,435 g d'acétate de calcium et 0,235 g de carbonate de magnésium 2 à 6,7 g par jour
Sevelamer (hydrochloride ou carbonate)	Absence de calcium Carbonate, remboursé en prédialyse	ES: constipation/obstruction intestinale	Comprimé 0,8 g ou sachet 2 à 4 g par jour
Carbonate de lanthane	Absence de calcium	Accumulation osseuse (absorption systémique) ES: refusées	Comprimé 0,5, 0,75 ou 1 g 1,5 à 3 g par jour
Oxyhydroxyde de fer	Absence de calcium Nouveau chélateur	Contrôle du taux de fer ES: diarrhées	Comprimé 0,5 g 1,5 à 3 g par jour

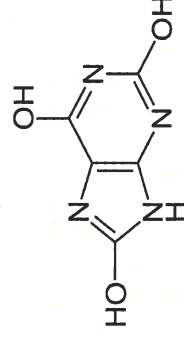
Problème principal: adhérence médicamenteuse ! 51-58 % de non-adhérence

Bouajila et al. RMS 2017

Néphroprotection en 2017: correction anomalies du métabolisme phospho-calcique (hyperphosphatémie)

- L'augmentation du phosphate (> 1.45 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 > 1.45 mmol/L, commencer un chélateur du phosphate (p.e : acétate de calcium 500 mg, 1-2 cp PO avant chaque repas ou sevelamer d'emblée si Pi > 1.78)
- 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 < 1.45 mmol/L, Ca 2.25-2.5 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

Patients avec HTA et/ou maladie rénale chronique: traiter l'hyperuricémie asymptomatique ?



Homéostasie acide urique chez l'homme

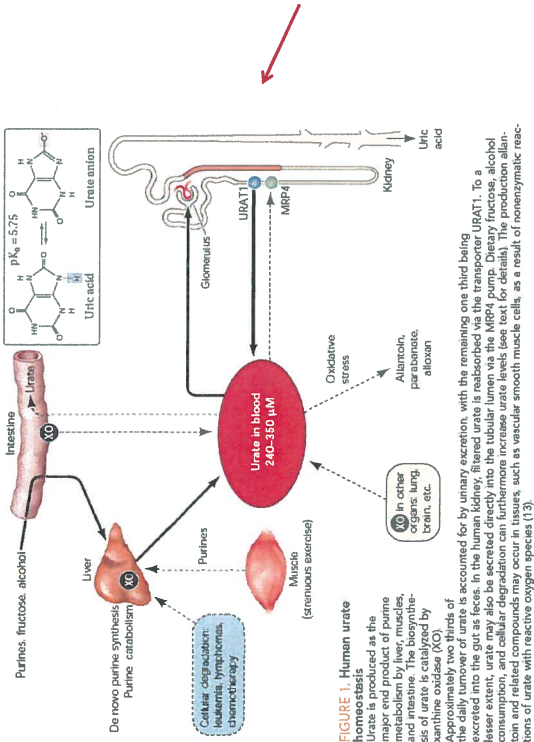


FIGURE 1. Human urate homeostasis
 Urate is produced as the major end product of muscle metabolism by liver, purines, and intestine. The biosynthesis of purines is stimulated by xanthine oxidase (XO). Approximately two thirds of the daily turnover of urate is excreted into the gut as feces. In the human kidney, filtered urate is reabsorbed via the transporter URAT1. To a lesser extent, urate is reabsorbed via the transporter MIPG1. Urinary excretion and cellular degradation can further increase urate levels. Toxic uric acid concentrations and related compounds may occur in tissues, such as vascular smooth muscle cells, as a result of nonenzymatic reactions of urate with reactive oxygen species (13).

Hediger MA et al. Physiology 2005

Acide urique et HTN, IRC: marqueur d'association ou facteur de progression ?

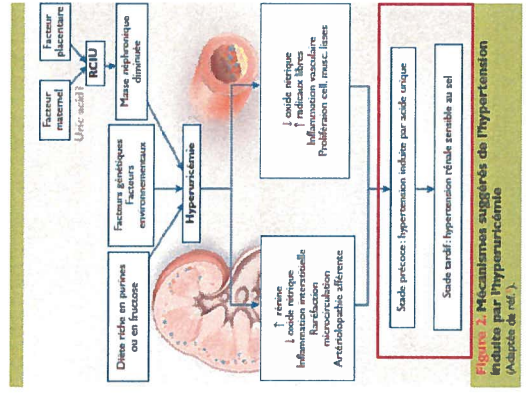


FIGURE 2. Mécanismes suggérés de l'hyperuricémie induite par l'hyperuricémie
 (Adapté de ref. 1)

Hadjeres et al. RMS 2009 Feig et al. NEJM 2008

Acide urique et HTN: études observationnelles

Table 1. Epidemiology of uric acid and hypertension

First author	Year	Patients	Study Design	Ref.
Feig	2008	2500 men and women aged 45-75 years	Prospective cohort	[14]
Green	1972	2500 men and women aged 45-75 years	Prospective cohort	[15]
Gravel	1988	5100 men and women aged 45-75 years	Prospective cohort	[16]
Rivett	1985	148 Caucasian children in Ontario	Cross-sectional	[17]
Brod	1986	4200 men and women aged 25-50 years	Cross-sectional	[18]
Teitel	1990	17,625 Hong Kong children, age 6-18	Cross-sectional	[19]
Sahy	1990	2062 adult men and women in the Framingham Heart Study	Cross-sectional	[20]
Hest	1991	1400 men and women aged 45-75 years	Prospective cohort	[21]
Goldman	1992	6100 men and women aged 45-75 years	Prospective cohort	[22]
Dyer	1999	5115 men and women aged 45-75 years	Prospective cohort	[23]
Tombak	2001	1402 Japanese American men aged 45-75 years	Cross-sectional	[24]
Feig	2002	1722 healthy children, age 6-18	Cross-sectional	[25]
Arona	2003	4200 men and women aged 45-75 years	Prospective cohort	[26]
Nishioka	2003	1700 men and women aged 45-75 years	Prospective cohort	[27]
Nguyen	2004	5700 men and women aged 45-75 years	Prospective cohort	[28]
Alper	2005	3700 men and women aged 45-75 years	Prospective cohort	[29]
Sundstrom	2005	14000 men and women aged 45-75 years	Prospective cohort	[30]
Palani	2006	9100 men and women aged 45-75 years	Prospective cohort	[31]
Anders	2006	15000 men and women aged 45-75 years	Prospective cohort	[32]
Shahar	2006	25000 men and women aged 45-75 years	Prospective cohort	[33]
France	2006	25000 men and women aged 45-75 years	Prospective cohort	[34]
Kidman	2007	3000 men and women aged 45-75 years	Prospective cohort	[35]
Fornon	2009	1400 women, mostly over 60 years of age	Prospective cohort	[36]
Zhang	2009	7200 men and women aged 45-75 years	Prospective cohort	[37]
Jans	2009	14000 men and women aged 45-75 years	Prospective cohort	[38]

Environ 40 études observationnelles sur 40 ans avec conclusion univoques: -Hyperuricémie associée avec HTN -Hyperuricémie précède l'HTN

Acide urique et IRC: études observationnelles

Table 2. Epidemiology of uric acid and chronic kidney disease

First author	Year	Patients	Study Design	Ref.
Levy	2001	6402, Olmsted County Health	Prospective cohort	[39]
Dominguez-Begón	2005	3499 healthy individuals in US. Age 18-80	Cross-sectional	[40]
Chouk	2007	3000, Cardiovascular Health Study	Cross-sectional	[41]
Cherny	2008	21457, Veterans Health Screening Project	Cross-sectional	[42]
Seem	2008	227, NHANES Study	Cross-sectional	[43]
Werner	2008	13358, ABC	Cross-sectional	[44]
Bergan	2009	385, Hypertension women	Cross-sectional	[45]
Chen H	2009	2994, Beijing Health, China	Cross-sectional	[46]
Chen, Y	2009	5722, Taipei University Hospital	Cross-sectional	[47]
Huo	2009	172570, UKBES	Cross-sectional	[48]
Anders	2009	840, Institute National de Cardiovasc	Cross-sectional	[49]
Park	2009	124, Seoul University	Cross-sectional	[50]
See	2009	28748, Cheng Qing University	Cross-sectional	[51]
Maltoni	2010	9000, healthy blood donors, prospective study	Cross-sectional	[52]
Ben-Dor	2011	2400, healthy adults, follow-up for 25 years in the Jerusalem Study	Cross-sectional	[53]
Domon	2013	6000, patients with CKD, follow-up for 10 years	Prospective cohort	[54]
Haid	2013	6000, patients with Advanced Chronic Kidney Disease	Prospective cohort	[55]
Levy	2013	14,650, healthy adults in Olmsted County, MN, follow-up for 10 years	Prospective cohort	[56]
Kidman	2013	2100, patients with CKD, follow-up for 10 years	Prospective cohort	[57]
Oh	2013	1702, healthy Korean men and women	Cross-sectional	[58]
Chen	2013	103, hypertension patients	Cross-sectional	[59]

Environ 21 études observationnelles sur 22 ans avec conclusion univoques: -Hyperuricémie associée avec IRC -Hyperuricémie précède l'IRC

Hediger MA et al. Physiology 2005

Hadjeres et al. RMS 2009 Feig et al. NEJM 2008

Traitement hyperuricémie et HTN, 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
Yue-Pong Su, MRCP, Kay-Tai Leung, MRCP, Matthew Ke-Hang Tong, MRCP, and Tze-Hoi Kwai, 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(9):924-932 (doi: 10.1001/jama.300.9.924)

Effect of Allopurinol in Chronic Kidney Disease Progression and Cardiovascular Risk

Marian Goicoechea, Soledad Garcia de Vinuesa, Ursula Verdalles, Cardada Ruiz-Caro, Juan Ampuero, Abraham Rincón, David Arroyo, and José Lurto Serrera at Nephrología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

Clin J Am Soc Nephrol 5: 1388-1390, 2010.

Allopurinol Benefits Left Ventricular Mass and Endothelial Dysfunction in Chronic Kidney Disease

Michelle P. Kitz, Donald S. Ariz, Stephen J. Gandy, M. Adnan Nadir, J. Graeme Houston, Chm C. Lang, and Alan D. Struthers*

J Am Soc Nephrol 22: 1302-1309, 2011



Allopurinol: progression IRC ralentie RCT, 54 patients, dose 100-200 mg/j

Allopurinol: Baisse HTA chez adolescents hypertendus dose 200 mg/j

Allopurinol: Progression IRC ralentie 113 patients randomisés allopurinol 100 mg/j vs placebo

Allopurinol: diminution LVH et dysfonction endothéliale a 9 mois. 0 effet sur GFR



Acide urique et IRC: études interventionnelles

Allopurinol and Progression of CKD and Cardiovascular Events: Long-term Follow-up of a Randomized Clinical Trial

Marian Goicoechea, MD, PhD, Soledad Garcia de Vinuesa, MD, Ursula Verdalles, MD, Eduardo Verde, MD, Nicolas Macías, MD, Alba Santos, MD, Ana Pérez de Jose, MD, PhD, Santiago Cecero, MD, Tania Linares, MD, and Jose Luis, MD, PhD

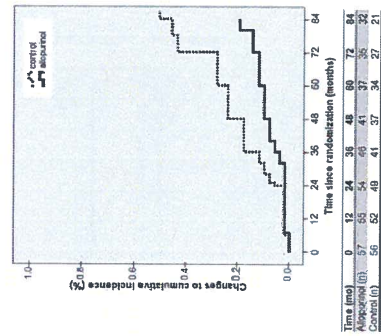
Baisse de eGFR à 84 mois:

-6.5 + 1.6 ml/min (Allop.)
--13.3 + 5ml/min (Placebo)

« Événements » rénaux:

16% groupe allopurinol
47% groupe placebo
(HR 0.32, 95% CI 0.15-0.69, p=0.004)

« Événements » CV: 16 (A) vs 23 (Pl.)
(HR 0.43; 95% CI 0.23-0.88, p=0.02)



Traitement hyperuricémie et HTN, IRC: fort peu d'études interventionnelles

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

Mahmud Nambury, Baham Haddad, Alper Asak, Yalga Stok, Gulay Kocak, Kadirhan, Samir Khatib, Azari Domany, Robert Conic, and Richard J. Johnson*

Clin J Am Soc Nephrol 6: 1867-1874, 2011.

Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial

Goicoechea et al. *Am J Kidney Dis* 2015

Vascular Function and Uric Acid-Lowering in Stage 3 CKD

Diana I. Jales, Emily Decker, Lani Perrenoud, Kristian L. Nowak, Nina Bispham, Rajan Mohan, Gerard Smith, Zhifeng You, Douglas Stahl, Michel Chouhrouf, and Richard J. Johnson*

Department of Hypertension, Department of Medicine, University of Colorado Health Medical Center, Aurora, Colorado and Department of Integrative Physiology, University of Colorado Boulder, Boulder, Colorado

JASN 2016

Effect of Uric Acid Lowering on Renin-Angiotensin-System Activation and Ambulatory BP: A Randomized Controlled Trial

Cham J. Anderson, Lee Wang, Naved Jafar, Gary Colquhoun, and Peter Conroy*

CJASN in press



En conclusion : faut-il traiter l'hyperuricémie asymptomatique ?

• Recommandations de bonne pratique:

Patients avec hyperuricémie asymptomatique sans IRC:

Non

Patients avec hyperuricémie asymptomatique avec IRC:

Peut-être mais:

-débuter avec petites doses , augmentation très progressive doses
ou maintien à 100 mg/jour ?

-éducation du patient

-monitoring régulier enzymes hépatiques, fonction rénale



Et n'oublions pas le régime...

Choi Hwanseok
DOI:10.1186/s12916-015-0151-x
BRIEF REPORT

DASH diet and change in serum uric acid over time

Ohm Yoon^{1,2}, Edgar B. Miller III^{1,2,3}, Alan C. Gelber^{1,2,3}, Byron K. Choi^{1,4},
Lorraine J. Appel^{1,2,3}, Stephen P. Jarzabek^{1,2,3}

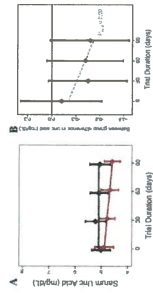


Fig. 1 Effect of DASH diet on serum uric acid. A: Mean values and 95% confidence intervals (CI) for serum uric acid (mg/dL) over time in the DASH diet (n = 100) and control (n = 100) groups. B: Individual patient trajectories (95% confidence intervals) for serum uric acid (mg/dL) over time in the DASH diet (n = 100) and control (n = 100) groups.

Baisse moyenne de 30 µmol/L de l'uricémie après un mois!
Et de 48 µmol/L à un mois et de 60 µmol/L à 3 mois chez patients avec uricémie de base > 360



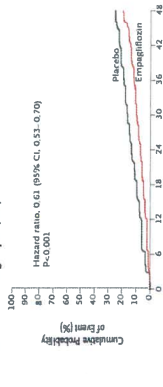
Néphroprotection en 2017: prise en charge anémie de l'IRC

- Normochrome, normocytaire, arégénérative, bilan martial et vitaminique normal
- substitution en fer (PO ou IV) si ferritine < 200 mcg/L (<300) ou TSAT < 0.2 (>0.3)
- Si hémoglobine < 100-110 g/L, prévoir substitution par EPO



Néphroprotection en 2017: néphropathie diabétique et inhibiteurs du SGLT2

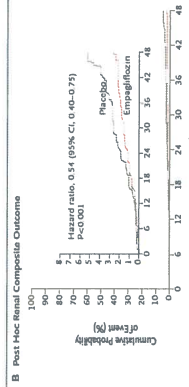
A Incident or Worsening Nephropathy



No. at Risk
Placebo
Empagliflozin

Time (Month)	Placebo	Empagliflozin
0	4645	4500
12	4277	4241
24	3729	3715
36	3280	3280
48	3160	3160

B Post Hoc Renal Composite Outcome



No. at Risk
Placebo
Empagliflozin

Time (Month)	Placebo	Empagliflozin
0	4645	4500
12	4277	4241
24	3729	3715
36	3280	3280
48	3160	3160

Figure 1. Kaplan-Meier Analysis of Two Key Renal Outcomes. Shown are estimates of the probability of a first occurrence of a prespecified renal composite outcome of incident or worsening nephropathy (Panel A) and of a post hoc renal composite outcome (a doubling of the serum creatinine or a 50% decline in estimated glomerular filtration rate without a change in disease) (Panel B) among patients who received at least one dose of either empagliflozin or placebo. The inset in Panel B shows the data on an expanded time scale. Hazard ratios are based on Cox regression analysis. Because of the declining number of patients at risk, Kaplan-Meier curves have been truncated at 48 months.

Wanner et al. NEJM 2016



Néphroprotection en 2017: néphropathie diabétique et inhibiteurs du SGLT2

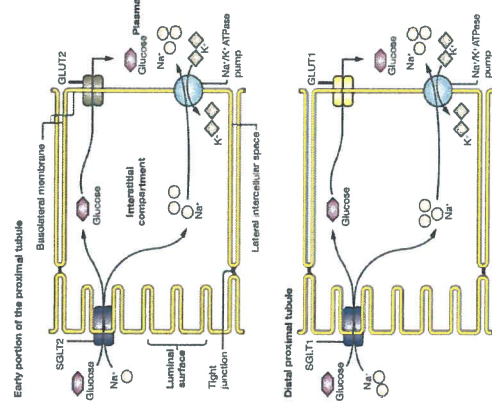


Figure 1. Glucose reabsorption in the kidney. Reprinted from Bailey CJ, Trends Cardiovasc Med 1997, copyright (2011), with permission from Elsevier [19]. Abbreviations: ATPase, Adenosine triphosphatase; GLUT, glucose transporter; SGLT, sodium-glucose co-transporter.

Weir et al. Postgrad Med 2016



Néphroprotection en 2017: néphropathie diabétique et inhibiteurs du SGLT2

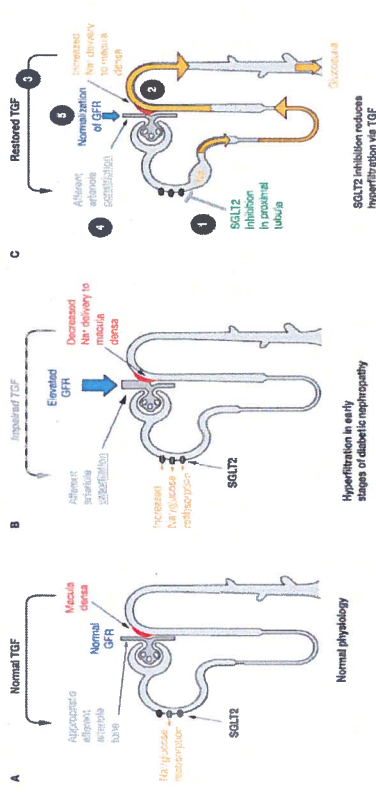


Figure 2. Postulated TGF mechanisms in (A) normal physiology, (B) hyperfiltration in the early stages of diabetic nephropathy, and (C) SGLT2 inhibition. Reprinted from Cheney DZ, et al. *Circulation* 2014;129:5587-5597, with permission from Wolters Kluwer Health, Inc [24]. Abbreviations: GFR, glomerular filtration rate; SGLT2, sodium-glucose co-transporter 2; TGF, tubuloglomerular feedback.

Weir et al. Postgrad Med 2016

Prise charge de l'IRC: éviter néphrotoxines

- **NSAIDs** :hemodynamic changes due to prostaglandin inhibition; interstitial nephritis
- **Decongestants**: increased blood pressure
- **Herbal supplements** (-Aristolochia/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

Prise charge de l'IRC: précautions indispensables

- **Eviter néphrotoxines**
- **Radiologie**: néphropathie PC avec agents iodés (?), FSN avec gadolinium
- **Vaccinations**: y penser avant stade IRC stade V
- **Cave épisodes d' IRA: sick day rules lors infections !**
- **Hospitalisations**: lors hospitalisations, préservation capital veineux !!
- **Adaptation posologie médicaments**: en fonction GFR
- **Encourager activité physique**

Prise charge de l'IRC: cave infections

Infection in advanced chronic kidney disease leads to increased risk of cardiovascular events, end-stage kidney disease and mortality

Hicham I. Cheikh Hassan¹, Milla Tang², Ognjenka Djurdjev^{2,4}, David Langford¹, Manish M. Sood³ and Adithan Levin^{1,2,4}

¹Division of Nephrology, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada; ²British Columbia Provincial Renal Agency, Vancouver, British Columbia, Canada; ³Crewe Hospital Research Institute, Crewe, Cheshire, Ontario, Canada

2370 patients avec IRC st 3b-4 (mean age :68 yrs; mean GFR 28.3 ml/mn)
5 ans de suivi

Table 3 | Hazard ratio for the association of infection with the outcomes of cardiac ischemia, congestive heart failure, end-stage kidney disease, and mortality

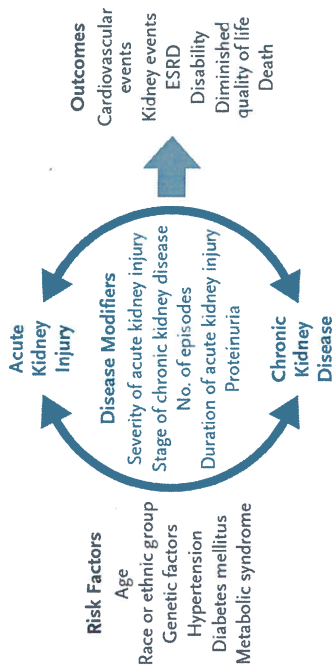
Model	Cardiovascular Ischemia		CHF		ESKD		Mortality	
	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
Unadjusted	2.29	1.63-3.22	4.33	3.16-5.95	1.69	1.34-2.12	4.01	3.17-5.06
Adjusted	1.80	1.24-2.60	3.32	2.25-4.61	1.58	1.22-2.05	3.39	2.65-4.33

CHF, congestive heart failure; CI, confidence interval; ESKD, end-stage kidney disease; HR, hazard ratio. All models adjusted for age, sex, cause of chronic kidney disease, comorbidities (diabetes, congestive heart failure, cardiac ischemia, cerebrovascular disease, peripheral artery disease), estimated glomerular filtration rate, phosphate, albumin, C-reactive protein, hemoglobin, urine albumin-to-creatinine ratio, and baseline systolic blood pressure.

Prise en charge de l'IRC: éviter épisodes d'IRA

Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease as Interconnected Syndromes

Laditmir S. Chawla, M.D., Paul W. Eggers, Ph.D., Robert A. Star, M.D., and Paul L. Kimmel, M.D.



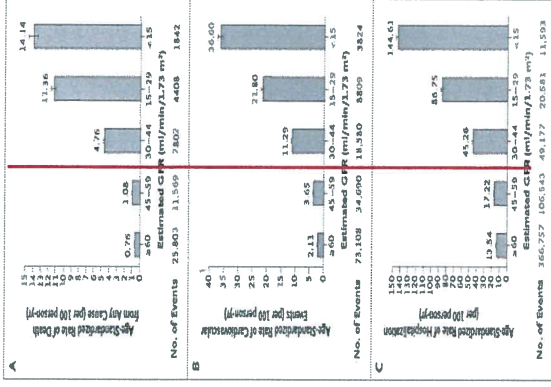
Baisse « réserve rénale » après 50 ans

Chawla et al. NEJM 2014



Prise en charge de l'IRC: prévention cardio-vasculaire

- 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



Prise en charge de l'IRC: prévention cardio-vasculaire

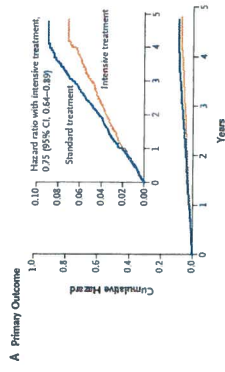
1. Traitement antihypertenseur mais quel seuil viser ? Quel apport sodé ?
2. Prise en compte facteurs environnementaux délétères (tabagisme, sédentarité, pléthore pondérale)
3. Normalisation anomalies métabolisme phosphocalcique
4. Contrôle diabète et thérapeutique hypolipémiante
5. APA (aspirine) en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



Prise en charge de l'IRC: quelles valeurs de TA faut-il viser?

A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control

The SPRINT Research Group



	intensif (N=1330)	standard (N=1316)
Participants with CKD at baseline	14 (1.1)	15 (1.1)
Composite renal outcome†	10 (0.8)	11 (0.8)
≥50% reduction in estimated GFR‡	6 (0.5)	10 (0.8)
Long-term dialysis	0	0
Kidney transplantation	0	0
Incident albuminuria¶	49/526 (9.3)	59/500 (11.8)
	3.02	3.90
	193 (4.1)	117 (2.5)
	1.66	<0.001
	0.75 (0.64-0.89)	0.89 (0.42-1.87)
	0.26	0.87 (0.36-2.07)
	0.24	0.57 (0.19-1.54)
	0.72 (0.48-1.07)	0.11

NEJM 2015



Polémique intense en 2011 sur apport sodé et morbidité !

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 (cohorte 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

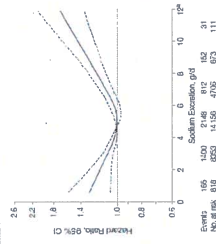
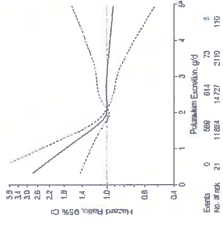


Figure 3. Estimated 24-Hour Urinary Excretion of Potassium and Stroke

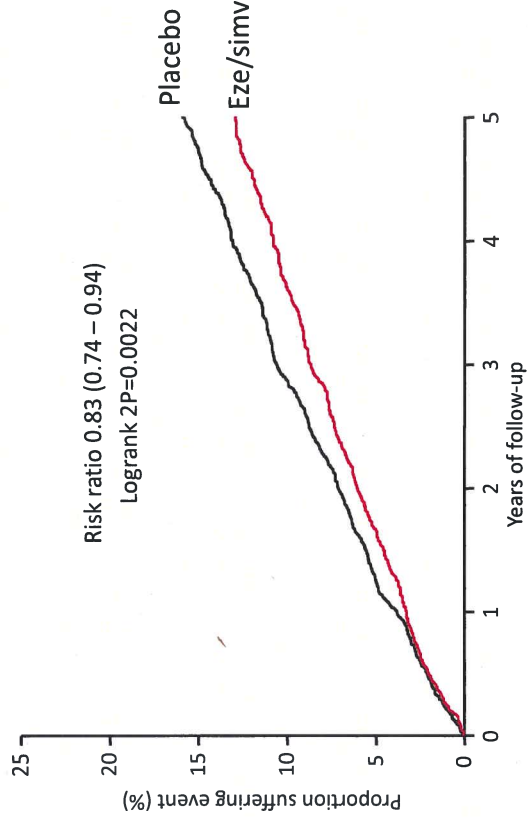


Apport sodé et morbidité CV: Courbe en J

Rôle de l'apport en K

O'Donnell et al. JAMA 2011

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



Baigent C, et al. The Lancet 2011;377(9784):2181 - 2192

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

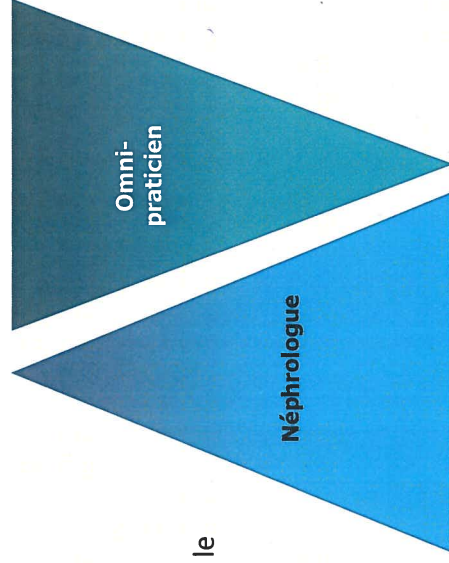
Spironolactone (si K < 4.5 et eGFR > 45 ml/mn)

- **Administration vespérale !** Hermida et al. JASN 2011
- **Sacutibril ?**
- **But : TA ≤ 140/90 mmHg (≤ 130/80 si protéinurie > 1g/24h)**

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

5. Au stade insuffisance rénale terminale

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



Prise charge de l'IRC: e-medicine ?

Integrating a Smartphone-Based Self-Management System into Usual Care of Advanced CKD



Desai et al. CJASN 2016

HUG
Hopital
Universitaire
Geneve

Prise charge de l'IRC: conclusions

Amélioration de la prise en charge des patients avec IRC:

- meilleure détection
- meilleure prise en charge HTA ,protéinurie, diabète et introduction inhibiteurs SGLT2, traitement hyperlipidémie et acidoose métab. hyperphosphatémie (probablement), hyperuricémie (?)
- éviter épisodes d'IRA (sick days rules)
- meilleure prise de conscience des patients de leur maladie rénale
- meilleure collaboration avec les médecins traitants !

HUG
Hopital
Universitaire
Geneve

