



INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

OCTOBRE 2015

Vzw Farmaka asbl – EBM mise en pratique

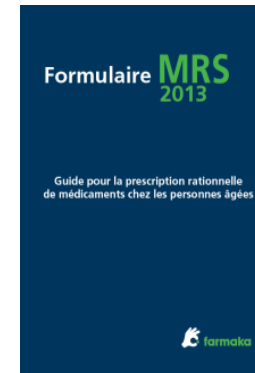
Visiteurs médicaux indépendants

Ph. De Ruyck Isabelle
Dr. Devillers Catherine
Dr. Lacroix Sophie
Biol. Leroy Thérèse
Ph. Nonneman Annick
Ph. Pinckaers Nathalie
Ph. Vanvolsem Clarisse

Lic. Baitar Abdelbari
Ph. D'Hooghe Beatrijs
Dr. Ph. Lobeau Marieke
Ph. Noyens Becky
Dr. Ir. Van den Maagdenberg
Karijn
Ph. Wouters Sofie
Ph. De Milt Hanne
Ph. Verellen Eline

Revue systématique de la littérature scientifique
Réunion de consensus INAMI

Formulaire MRS Formul R/ info

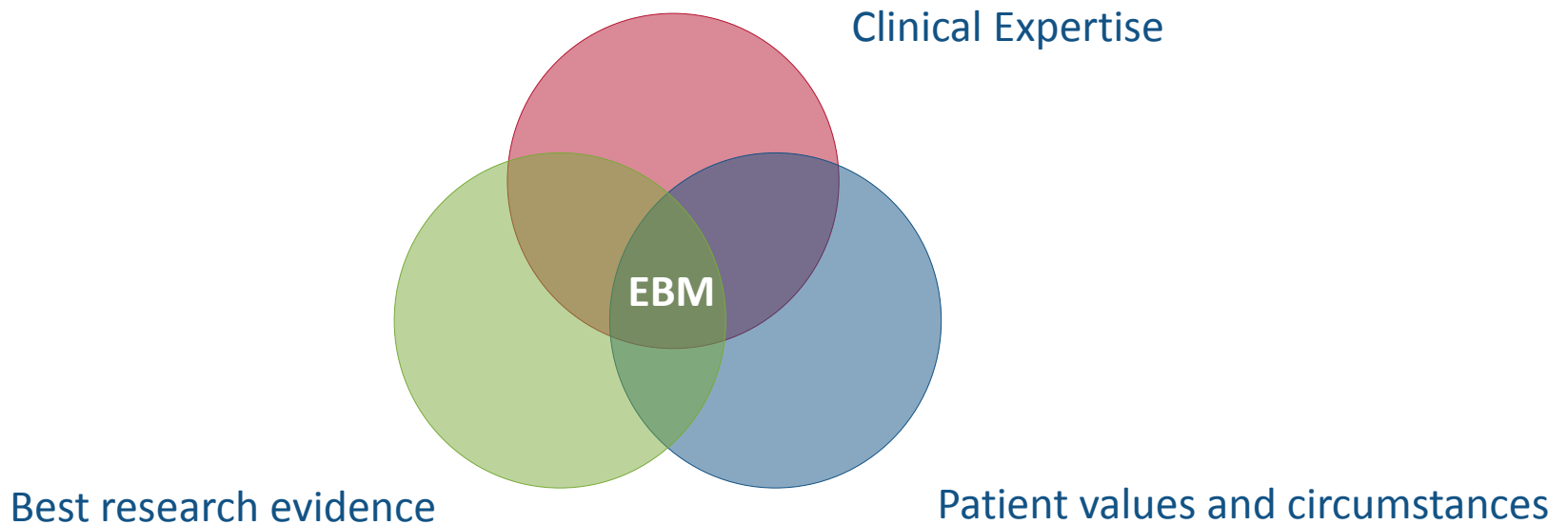


Fiche de Transparence CBIP



EBM

Evidence Based Medicine



Evidence-based medicine (EBM) requires the integration of the best research evidence with our clinical expertise and our patient's unique values and circumstances

Contenu

- Insuffisance rénale (IR) chronique (pas insuffisance rénale aiguë)
- Dépistage
- Prévention de la progression de l'IR chronique
 - Inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)
 - Contrôle tensionnel
 - Contrôle glycémique
- Prévention cardiovasculaire
- Précautions d'emploi des médicaments

Méthodologie

- Revue de littérature pour la Réunion de Consensus 'Usage rationnel des médicaments en cas d'insuffisance rénale'
 - Rapport AHRQ Chronic kidney disease stages 1-3 : screening, monitoring and treatment 01/2012
 - Guidelines NICE Chronic kidney disease 2014 et KDIGO Chronic kidney disease 2012
 - Recherche complémentaire d'études publiées après la date de recherche du rapport AHRQ et pour patients au stade 4
 - Recommandation de bonnes pratiques SSMG Insuffisance rénale chronique 2012

Table des matières

Dépistage

Prévention de la progression de l'IRC

Inhibition du SRAA

IEC/Sartans – Sécurité

Hypertension

Diabète de type 2

Prévention cardio-vasculaire

Médicaments – Précautions d'emploi

Résumé

Annexe

Dépistage

Si facteur de risque, via eDFG +/- protéinurie

- **Facteurs de risque**

Base épidémiologique	Consensus d'experts
<ul style="list-style-type: none">• Diabète• Hypertension• Maladie cardio-vasculaire• Antécédent familial d'insuffisance rénale stade 5 ou de néphropathie	<ul style="list-style-type: none">• Médication néphrotoxique• Trouble rénal structurel, lithiase rénale récurrente, hypertrophie prostatique• Détection opportuniste d'hématurie• Maladie systémique avec répercussion rénale potentielle• Antécédent d'insuffisance rénale aiguë

- **Estimation du Débit de Filtration Glomérulaire (eDFG)**

- 1x/an
- MDRD ou CKD-EPI

- **Protéinurie** (urine matin)

- Si diabète : rapport albuminurie/créatininurie (ACR) 1x/an
- Si pas de diabète : pas de consensus

(indication, test (ACR ou protéinurie/créatininurie ratio (PCR)), fréquence)

DEFINITION

FORMULES

CATEGORIES

Prévention progression IRC – Inhibition du SRAA

Si protéinurie (+/- hypertension) : IEC/sartan, certainement si diabète

Protéinurie*	HTA	Indication IEC/sartan - Guidelines	Etudes
Oui	Oui	Oui	Oui
Oui	Non	Oui si diabète	La plupart si diabète
		Pas de consensus si pas de diabète	
Non	Oui	Pas de consensus si diabète	Peu de données
		Non si pas de diabète	
Non	Non	Non	Peu de données

*Le seuil de protéinurie au-delà duquel l'indication est posée est variable selon les recommandations et populations

- **Etudes** : La plupart des patients : protéinurie + hypertension + diabète
ESRD (dialyse ou transplantation rénale) : ↘ statistiquement significative
- **IEC vs sartan** : pas de différence en termes de critères forts
- **Double inhibition non recommandée**

SEUILS
PROTEINURIE

IEC vs PLACEBO

SARTAN vs
PLACEBO

IEC SELON DEGRE
DE PROTEINURIE

SARTAN SELON
DEGRE DE
PROTEINURIE

IEC VS SARTAN

DOUBLE
INHIBITION

IEC/sartans – Sécurité

Avant initiation du traitement

- Kaliémie + eDFG
- Contre-indications
 - Hyperkaliémie
 - Sténose bilatérale des artères rénales ou sténose sur rein unique
 - Grossesse

En début de traitement

- Possibilité d'insuffisance rénale aiguë
→ débuter par de (très) faible dose si déplétion volémique, personne âgée, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, artériopathie périphérique ou athérosclérose généralisée

En cours de traitement

- Kaliémie – eDFG 2 sem après début de traitement, et après chaque ↗ posologie
- Interactions pharmacodynamiques
 - Insuffisance rénale, hyperkaliémie, hyponatrémie, hypoglycémie, hypotension artérielle,...
 - ↘ élimination rénale de la digoxine, du lithium,...

ORGANIGRAMME

SECURITE

INTERACTIONS

Prévention progression IRC – Hypertension

Cibler TA \leq 14/9

- **Viser des valeurs plus strictes ?**

- Pas de diabète ni de protéinurie : toutes les RBP proposent \leq 14/9
- Autres populations
 - Etudes : morbi-mortalité : résultats non-significatifs
 - Divergence entre RBP

PLUS STRICT ?

- **Choix entre classes ?**

- Si protéinurie : IEC ou sartan
- Si pas de protéinurie
 - Sans diabète : pas de préférence entre classes
 - Si diabète : pas de consensus
 - Certaines RBP : choix préférentiel IEC/sartan
 - D'autres RBP : pas de préférence entre classes

AUTRES CLASSES

Prévention progression IRC – Diabète de type 2

Cibler HbA1c ~ 7% chez les plupart des patients en IRC

- **Pas d’RCT spécifique aux insuffisants rénaux et en termes de critères forts**
- **Etudes chez des diabétiques de longue durée et à haut risque CV**
 - **Viser des valeurs plus strictes ?**
 - Néphropathie : ↘ possible
 - Mortalité : résultats statistiquement non-significatifs ou ↗
 - Risque d’hypoglycémie : ↗
- **Individualiser la cible glycémique**
- **Utilisation de la metformine si IRC**
 - Stade 3 (eDFG < 60ml/min/1,73m²)
 - Adaptation posologique
 - Stade 4 (eDFG < 30ml/min/1,73m²) ou insuffisance rénale aiguë
 - Contre-indiquée

PLUS STRICT ?

INDIVIDUALISER
CIBLE

METFORMINE

AUTRES
ANTIDIABETIQUES

Prévention cardiovasculaire

Patient en insuffisance rénale chronique :
généralement à risque cardiovasculaire accru

- **Evaluer le risque cardio-vasculaire**
 - Diabète, hypertension, troubles lipidiques, ...
 - Insuffisance rénale chronique : facteur de risque cardiovasculaire indépendant ?
- **Prise en charge**
 - Mesures hygiéno-diététiques : poids, exercices, tabagisme
 - Antihypertenseur si nécessaire
 - Hypoglycémiant si diabète
 - Acide acétylsalicylique si prévention secondaire
 - Statine ?
 - Etudes : base factuelle de faible qualité (surtout analyses post-hoc)
 - La plupart des RBP : évaluer le risque cardiovasculaire global

AAS

STATINE - ETUDES

QUELLE STATINE ?

Médicaments – Précautions d'emploi

Peu d'études – Conseils non-convergen

≥ 65 ans et ≥ 5 médicaments (pris chroniquement)

Évaluation systématique et critique de la consommation médicamenteuse, min 1x/an

Généralités si élimination rénale

↘ dose par prise et/ou ↗ intervalle entre prises et/ou alternative et/ou monitoring

Diurétiques : ↗ dose (si thiazidique ou de l'anse)

Si thiazidique : associer ou passer à diurétique de l'anse

AINS ! Idéalement, pas d'AINS (risque ↘ DFG, ↗ risque CV)

Interaction pharmacodynamique avec IEC, sartan, diurétique (risque ↘ DFG)

Marge thérapeutique-toxique étroite : digoxine, lithium, colchicine, ...

Outils : Recommandation SSMG, RCP,...

ANTIDIABETIQUES

NACO

Résumé

- **Dépister IR**
 - si facteur de risque
 - via eDFG +/- protéinurie
- **Prévention de la progression de l'insuffisance rénale chronique**
 - Si protéinurie (+/- HTA) : IEC/sartan, certainement si diabète
 - Cibler TA \leq 14/9
 - Cibler HbA1c ~ 7% dans la plupart des cas
- **Patient en insuffisance rénale chronique : généralement à risque cardiovasculaire accru**
- **Attention aux précautions d'emploi de certains médicaments**

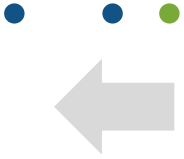


Annexe

Annexe – Table des matières

Généralités	Prévention de la progression de l'IRC		Sécurité
IRC - Définition	Inhibition du SRAA	Hypertension	IEC/sartan
Estimation du DFG	IEC vs placebo	TA cible	Instauration R/
IRC - Catégories	IEC selon protéinurie	Autres R/	Effets indésirables - CI
Hygiéno-diététique	Sartans vs placebo	Diabète	Interactions
Examens et avis	Sartans selon protéinurie	Cible HBA1c	Adaptation posologique
Trajet de soins		ACCORD	Metformine
IRA	IEC vs sartans	ADVANCE	R/ hypoglycémiants
Suivi	Double inhibition	VADT	NACO
	Seuils protéinurie (RBP)	Individualiser cible	
	Prévention CV		
	Statines - Etudes	AAS – Prévention prim.	
	Statine : choix ?	AAS – Diabète	

Insuffisance rénale chronique – Définition



- **Diminution du DFG < 60 ml/min/1,73m² (G3a-G5)**

ou

- **Signe d'atteinte rénale**
 - Protéinurie ou albuminurie (AER ≥ 30 mg/24 heures; ACR ≥ 30 mg/g [≥ 3 mg/mmoles])
 - Sédiment urinaire anormal
 - Anomalies électrolytiques ou d'autres substances éliminées (glucose, acides aminés, ...) par troubles tubulaires
 - Histologie anormale
 - Anomalies structurelles détectées à l'imagerie
 - Antécédents de transplantation rénale
- **Pendant 3 mois**
- **Avec implication pour la santé**

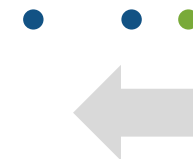
Estimation du DFG



- Une formule sur base de la créatinine reste la référence pour la pratique de médecine générale
 - ! Viande dans les 12h avant prise de sang
 - ! Poids corporel /masse musculaire extrême
 - ! Insuffisance rénale aiguë
 - ! Triméthoprime, cimétidine, fénofibrate, certains antibiotiques

MDRD (ml/min/1,73m ²)	CKD-EPI (ml/min/1,73m ²)
<p>Plus précise que CKD-EPI si</p> <ul style="list-style-type: none">• DFG < 60ml/min <p>Moins précise si</p> <ul style="list-style-type: none">• DFG proche de la normale (sous-estimation du DFG, donc, surestimation de la prévalence de l'IRC dans une population en bonne santé)	<p>Plus précise que MDRD si</p> <ul style="list-style-type: none">• DFG > 60ml/min <p>Meilleur outil prédictif que MDRD en termes de mortalité et d'évolution à un stade d'insuffisance rénale terminale</p>
Insuffisamment validées chez les personnes âgées	

- Collecte d'urines de 24h : non-conseillée (nombreuses erreurs possibles)
- Cockcroft et Gault : estimation moins bonne qu'avec nouvelles formules



GFR categories in CKD

GFR category	GFR (ml/min/1.73 m ²)	Terms
G1	≥90	Normal or high
G2	60–89	Mildly decreased*
G3a	45–59	Mildly to moderately decreased
G3b	30–44	Moderately to severely decreased
G4	15–29	Severely decreased
G5	<15	Kidney failure

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate.

*Relative to young adult level

In the absence of evidence of kidney damage, neither GFR category G1 nor G2 fulfill the criteria for CKD.

Albuminuria categories in CKD

Category	AER (mg/24 hours)	ACR (approximate equivalent)		Terms
		(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	< 30	< 3	< 30	Normal to mildly increased
A2	30-300	3-30	30-300	Moderately increased*
A3	> 300	> 30	> 300	Severely increased**

Abbreviations: AER, albumin excretion rate; ACR, albumin-to-creatinine ratio; CKD, chronic kidney disease.

*Relative to young adult level.

**Including nephrotic syndrome (albumin excretion usually >2200 mg/24 hours [ACR >2220 mg/g; > 220 mg/mmol]).

Insuffisance rénale aiguë

- Si \searrow soudaine de la fonction rénale: envisager IRA (plutôt que détérioration de l'IRC)
- **Définition**
 - \nearrow créatinine sérique de minimum 0,3mg/dl endéans 48h
 - \nearrow créatinine sérique de plus de 1,5 fois la valeur initiale endéans 7 jours
 - Volume urinaire < 0,5ml/kg/h pendant 6 heures
- **eDFG via formules non-fiables**
- **STOP** toute médication néphrotoxique ou éliminée par le rein chez un patient avec eDFG <60ml/min/1,73m² en cas d'exposition aiguë à un facteur augmentant le risque d'IRA
- **Facteurs de risque**

Causes de l'IRA : expositions et prédispositions pour l'IRA non spécifique

Expositions	Prédispositions
Septicémie	Déshydratation ou hypovolémie
Pathologie critique	Âge avancé
Choc circulatoire	Sexe féminin
Brûlures	Population de race noire
Traumatismes	IRC (Insuffisance rénale chronique)
Chirurgie cardiaque (surtout avec CEC)	Maladies chroniques (cardiaques, pulmonaires, hépatiques)
Intervention chirurgicale majeure (non cardiaque)	Diabète sucré
Médicaments néphrotoxiques	Cancer
Agents de contraste radio	Anémie
Plantes vénéneuses et animaux venimeux	

CEC : circulation extracorporelle

Indication IEC/sartan – Seuils de protéinurie



Protéinurie	HTA	Indication IEC/sartan*	Force de recommandation
AER 30-300mg/24h	Oui	Oui	KDIGO 2D
AER >300mg/24h			KDIGO 1B
ACR ≥300mg/g			NICE
PCR >270mg/g			SSMG 2B
AER 30-300mg/24h	Non	Oui si diabète	KDIGO 2D
AER >300mg/24h			KDIGO 1B
ACR >30mg/g			KDOQI 2C
ACR ≥30mg/g			NICE
ACR >20mg/g ♂ ACR >30mg/g ♀			SSMG 2B
ACR ≥700mg/g		Oui, indépendamment d'autres FR CV	NICE
PCR >900mg/g			SSMG 1B

*KDIGO, KDOQI, NICE : IEC ou sartan
SSMG : préférence pour IEC

IEC vs placebo



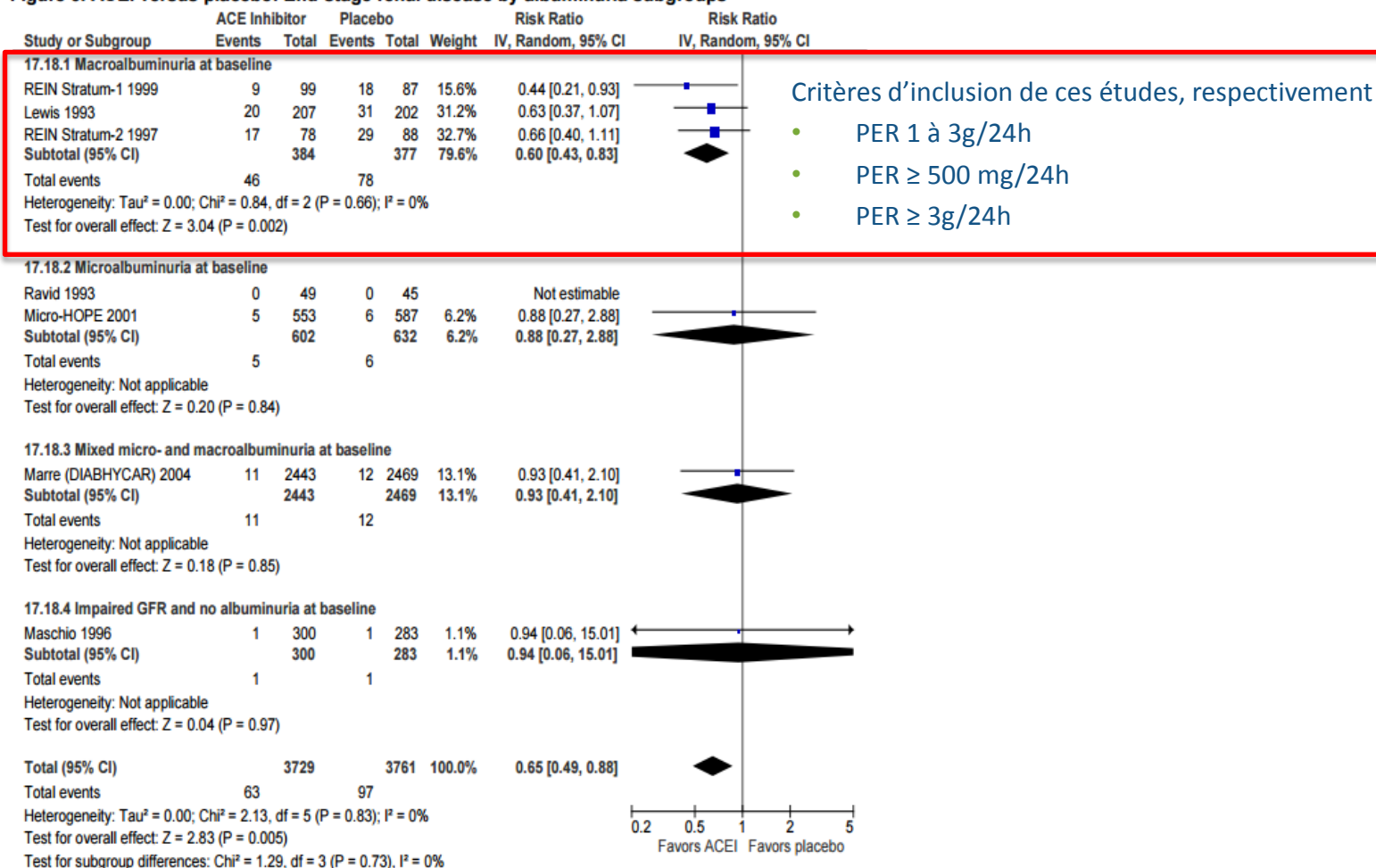
Population : principalement patients diabétiques avec albuminurie, avec ou sans HTA

Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality (GRADE)
All-cause mortality	11536 (16 studies) 6m - 5y	RR=0.94 (0.80-1.12) Diabetic (N=11) RR=0.91 (0.70-1.18) Non diabetic RR=1.01 (0.72-1.43)	HIGH
Cardiovascular mortality	7533 (3 studies)	RR=1.03 (0.86-1.23) Diabetic (N=1) RR=1.07 (0.85-1.35) Non diabetic RR=0.97 (0.74-1.29)	MODERATE
Myocardial infarction (any)	5100 (3 studies)	Diabetic (N=3) RR=0.79 (0.57-1.09) Non diabetic : not reported	HIGH
Stroke (any)	7719 (4 studies)	RR=0.80 (0.52-1.23) Diabetic (N=1) RR=1.03 (0.80-1.32) Non diabetic (N=3) RR=0.51 (0.13-2.09)	LOW
Doubling of serum creatinine	7392 (7 studies)	RR=0.60 (0.40-0.89) Diabetic RR=0.69 (0.44-1.09) Non diabetic RR=0.31 (0.07-1.35)	MODERATE
End Stage Renal Disease	7490 (7 studies)	RR=0.65 (0.49-0.88) Diabetic (N=4) RR=0.73 (0.48-1.10) Non diabetic or mixed nephropathy (N=3) RR=0.59 (0.39-0.89)	HIGH
Progression from micro- to macroalbuminuria	1682 (7 studies)	RR=0.48 (0.27-0.85)	MODERATE
Any or serious adverse events leading to study withdrawal	7336 (14 studies)	RR=1.12 (1.02-1.23)	MODERATE
Cough	7361 (10 studies)	RR=2.33 (1.49-3.63)	HIGH
Hyperkalemia	2758 (8 studies)	RR=1.08 (0.53-2.23)	HIGH

IEC vs placebo selon degré de protéinurie

Résultats statistiquement significatifs en cas de macroalbuminurie

Figure 6. ACEI versus placebo: End-stage renal disease by albuminuria subgroups



Sartans vs placebo



Population : en majorité diabétiques avec albuminurie et HTA

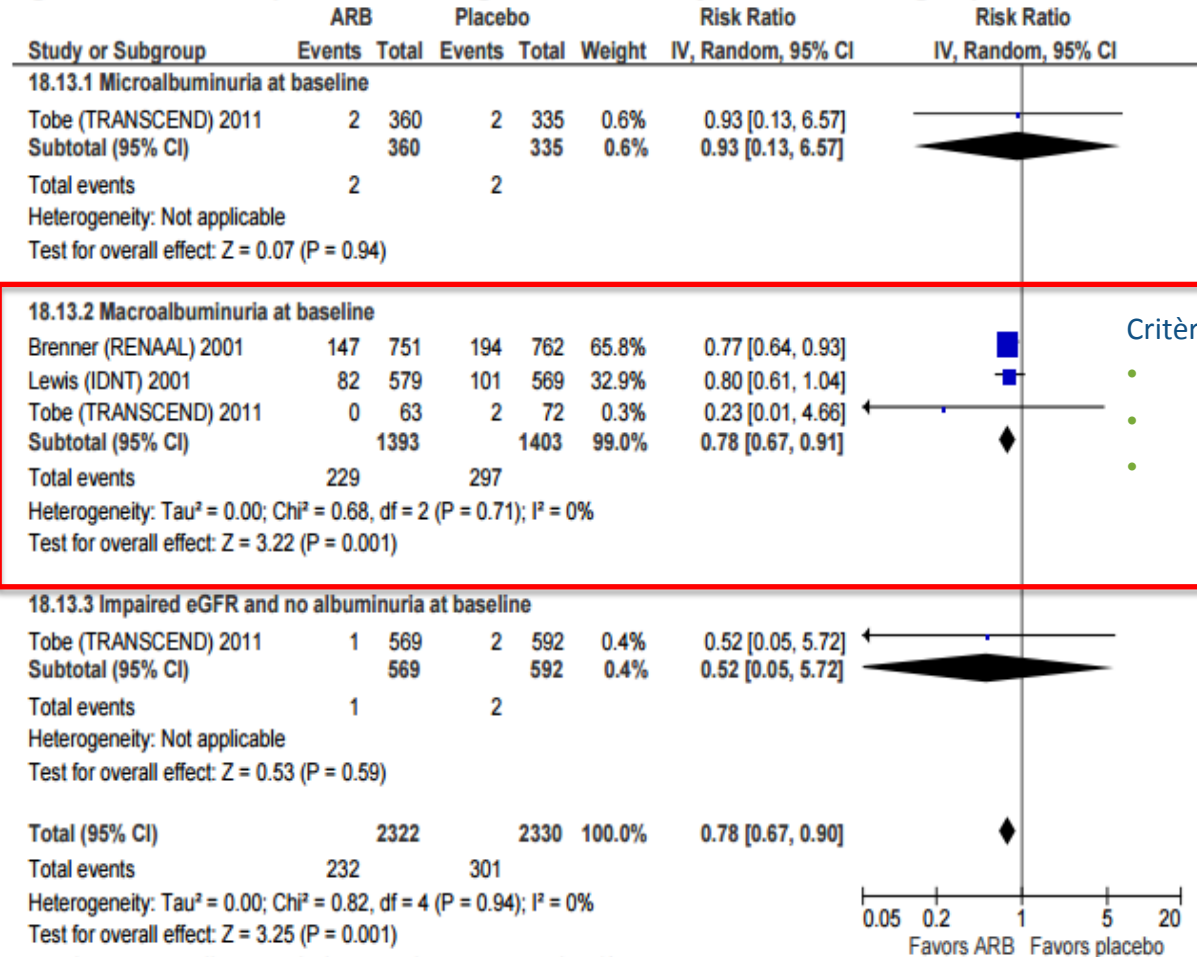
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality (GRADE)
Mortality	5242+577 (4+1 studies) 1-4.5 y	RR=1.04 (0.92-1.18)	HIGH
Cardiovascular mortality	1991 (1 study)	RR=1.03 (0.80-1.31)	LOW
Myocardial infarction (any)	1513 (1 study)	RR=0.75 (0.53-1.06)	MODERATE
Doubling of serum creatinine	4652+577 (3+1 studies)	RR=0.78 (0.68-0.90)	HIGH
End Stage Renal Disease	4652 (3 studies)	RR=0.77 (0.66-0.90)	HIGH
Progression from micro-to macroalbuminuria	1104 (2 studies)	RR=0.42 (0.33-0.52)	HIGH
Hyperkalemia necessitating discontinuation of study medication	4652 (3 studies)	RR=2.38 (1.57-3.61)	HIGH

Sartans vs placebo selon le degré de protéinurie



Résultats statistiquement significatifs en cas de macroalbuminurie

Figure 7. ARB versus placebo: End-stage renal disease by albuminuria subgroups



- Critères d'inclusion de ces études, respectivement
- ACR ≥ 300mg/g ou PER ≥ 500mg/j
 - PER ≥ 900mg/24h
 - ACR > 178mg/g ♂
 - ACR > 248mg/g ♀

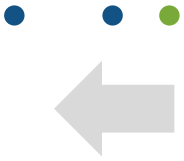
IEC vs sartans



Population : principalement patients diabétiques avec albuminurie, généralement avec HTA

Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality (GRADE)
Mortality	534 (4 studies) 1-5 years (mean 2.5 y)	RR=1.04 (0.37-2.95)	LOW
Cardiovascular mortality	534 (4 studies)	RR=0.88 (0.19-4.13)	LOW
Stroke (any)	103 (1 study)	0 in both groups	LOW
Myocardial infarction (non fatal)	353 (2 studies)	RR=0.62 (0.23-1.68)	LOW
Progression from micro-to macroalbuminuria	219 (1 study)	0 in both groups	LOW
Any study withdrawal	753 (5 studies)	RR=1.07 (0.80-1.42)	LOW
Study withdrawal due to AE	534 (4 studies)	RR=1.35 (0.86-2.13)	LOW
Cough	284 (3 studies)	RR=4.10 (1.47-11.48) SS more frequent with ACE-I	LOW

Double inhibition du SRAA



Données factuelles

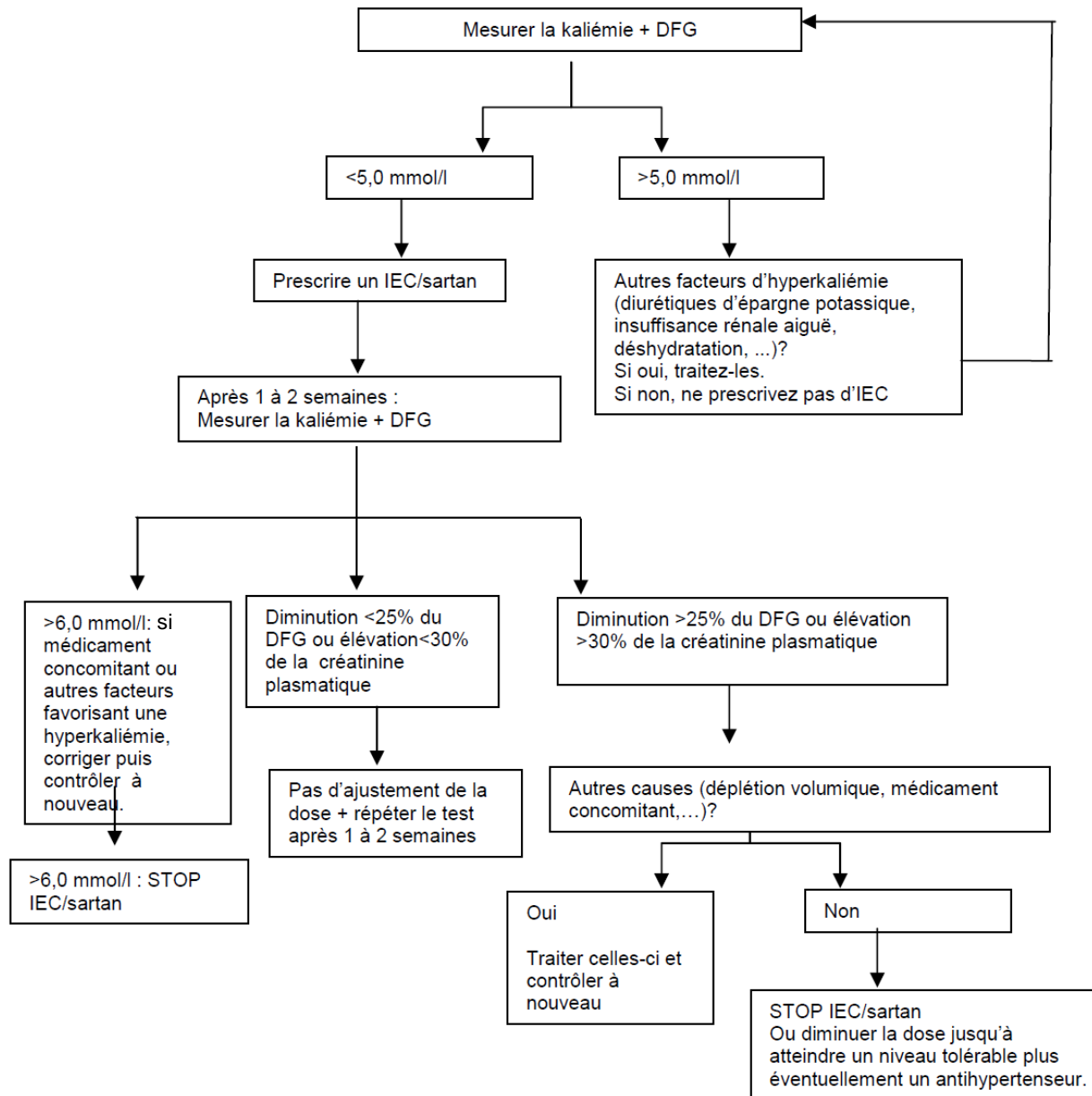
- La plupart des études : peu de patients, de courte durée
- Deux principales RCT
 - 1 RCT : IEC ou sartan + aliskirène vs IEC ou sartan
 - 1 RCT : losartan + lisinopril vs losartan
 - Interruption prématurée des deux essais en raison de souci de sécurité

Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality (GRADE)
Mortality	10.009 (2 studies) 2-3 y	NS	HIGH
ESRD	10.009 (2 studies) 2-3 y	NS	HIGH
Hyperkalemia	10.009 (2 studies) 2-3 y	SS more frequent with dual therapy	HIGH
Acute kidney injury	1448 (1 study)	HR= 1.7 (1.3-2.2) SS more frequent with dual therapy	MODERATE

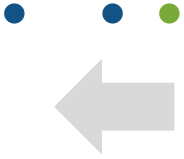
Restriction d'usage (EMA 2014)

- Association non-recommandée
- Association IEC + sartan contre-indiquée si néphropathie diabétique
- Association aliskirène + IEC ou sartan contre-indiquée si eDFG < 60 ml/min/1,73m² ou diabète

Instauration IEC/sartan

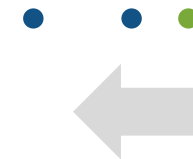


IEC/Sartans – Sécurité



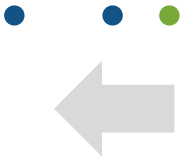
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none">• Hypotension artérielle• Sensation vertigineuse, fatigue, céphalées, paresthésies• Troubles digestifs; Entéropathie chronique avec diarrhée sous olmésartan• Hyperkaliémie, hyponatrémie• Insuffisance rénale• Atteintes cutanées, photosensibilité• Angioœdème• Toux (surtout IEC)• Hypoglycémie• Troubles du goût• Crampes• Rares neutropénie, agranulocytose, thrombopénie, anémie• Rares stomatite, pancréatites, atteintes hépatiques• Mortalité cardiovasculaire chez diabétique de type 2 sous olmésartan• Foœtaux
Précautions d'utilisation	<ul style="list-style-type: none">• Hypotension lors de la 1^{ère} prise si déplétion volémique → débiter par très faible dose (p. ex. 1/4) et augmenter progressivement• Débiter avec faible dose et augmenter progressivement, surtout si personne âgée ou IC ou IR• Contrôler fonction rénale lors de l'instauration du traitement et environ deux semaines plus tard• Débiter prudemment en cas d'artériopathie périphérique ou d'athérosclérose généralisée en raison du risque élevé de sténose des artères rénales chez ces patients
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none">• Grossesse• Sténose bilatérale des artères rénales ou sténose sur rein unique• Hyperkaliémie

IEC/Sartans – Sécurité



Interactions	Addition de risque d' IR fonctionnelle	<ul style="list-style-type: none"> • AINS si hypovolémie, déshydratation, IC, sténose de l'artère rénale • Diurétiques (via hypovolémie) • IEC, sartans, aliskirène 		
	Addition d'effet hyponatrémiant	<ul style="list-style-type: none"> • Diurétiques thiazidiques et apparentés, acétazolamide • Desmopressine • SSRI, SNRI, agomélatine • Des antiépileptiques: carbamazépine, oxcarbazépine, lamotrigine, lévétiracétam • Sulfamidés hypoglycémiant 		
	Addition d'effet hyperkaliémiant	<ul style="list-style-type: none"> • Sels de potassium • Diurétiques d'épargne potassique • IEC, sartans, aliskirène • Digoxine, surtout en cas de surdose 	<ul style="list-style-type: none"> • Héparines • Epoétines • AINS 	<ul style="list-style-type: none"> • Drospirénone • Triméthoprim • Pentamidine
	Addition d'effet hypoglycémiant	<ul style="list-style-type: none"> • Médicaments du diabète • Des antiarythmiques: cibenzoline, disopyramide, quinidine 		
	Aggravation d' angioedème liés à certains médicaments, désensibilisation par venin d'hyménoptère			
	Addition de risque de crampes	<ul style="list-style-type: none"> • Via troubles électrolytiques : diurétiques, laxatifs, corticoïdes • Médicaments exposant aux crampes 		
	Addition de risque d' anémie et d'agranulocytose : azathioprine			
	Addition (antihypertenseur) ou antagonisme (pseudoéphedrine,...) d'effet sur la pression artérielle			
	Antagonismes d'effet : époïétines			
	↘ élimination rénale de...	<ul style="list-style-type: none"> • Lithium, digoxine, metformine, des antiarythmiques (cibenzoline, disopyramide, flécaïnide, sotalol, quinidine, propafénone, méxilétine), fibrates 		
Autres	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteurs du 2C9 : accumulation de l'irbésartan, ↘ possible de l'effet du losartan • Sels d'or 			

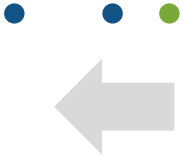
Cible tensionnelle



- Variabilité entre les études quant à la sélection des valeurs cibles absolues
- Généralement, valeur cible 'contrôle strict' = 10-15mmHg inférieure au groupe 'contrôle standard'

Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality (GRADE)
Mortality	1806 (4 studies) 2-5 y	RR=0.86 (0.68-1.09)	MODERATE
Cardiovascular mortality	332 (2 studies)	RR=0.83 (0.54-1.26)	MODERATE
Myocardial infarction (fatal)	335 (1 study)	RR=1.01 (0.06-15.95)	MODERATE
Stroke (fatal)	632 (2 studies)	RR=1.09 (0.34-3.47)	LOW
ESRD	1506 (3 studies)	RR=1.03 (0.77-1.38)	LOW

Autres antihypertenseurs (que IEC/sartans)



Chez patients en IRC : (très) faible base factuelle et de (très) faible qualité

Monothérapie vs placebo

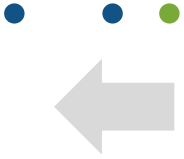
- B-bloquants
 - Données uniquement chez insuffisants cardiaques : \searrow mortalité, \searrow hospitalisations
- Antagonistes du calcium
 - Données uniquement chez diabétiques : \searrow infarctus
- Tous les autres résultats de morbi-mortalité cardio-vasculaire et rénale sont non-significatifs
- Diurétiques
 - Pas de données

Monothérapies entre elles, bithérapie vs monothérapie ou placebo

- Très faible base factuelle; Résultats majoritairement non-significatifs

→ Aucune conclusion clinique quant à un choix ne peut être tirée.

Cible HbA1c



- Aucune étude spécifiquement dédiée aux patients en insuffisance rénale chronique
- ADVANCE – ACCORD – VADT
 - Diabète de longue durée et haut risque cardiovasculaire
 - Cible < 6-6,5%
 - Résultats en fin d'études: 6,5 vs 7,3% (ADVANCE)
 - 6,4 vs 7,5% (ACCORD)
 - 6,9 vs 8,4% (VADT)
 - ↘ possible de la néphropathie
 - Complications macrovasculaires : résultats non-significatifs
 - Mortalité : résultats non-significatifs ou ↗ (ACCORD)
 - ↗ hypoglycémies sévères (x2), ↗ effets indésirables sévères

Cible HbA1c – ACCORD

Gerstein 2008 (ACCORD study group)

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	-Mean Age 62.2y -Type 2 diabetes -High CV risk (35% Previous CV event) -Median HbA1c 8.1% -♀38%♂ 62% -USA-Canada	10251	Mean 3,4y (before discontinuation of the intensive regimen)	Intensive therapy (targeting HbA1c<6%) vs standard therapy (targeting HbA1c from 7,0 to 7,9%)	Median level of HbA1C at 1y and throughout the FU period	6.4% vs 7.5% stable
					Composite non fatal MI, non fatal stroke or death from CV cause (I)	HR=0.90 (95%CI 0.78 to 1.04) p=0.16
					Death from any cause (II)	HR=1.22 (95%CI 1.01 to 1.46)* p=0.04
					Hypoglycemia (requiring any assistance)	16.2% vs 5.1% (p<0.001)
					Weight gain>10kg	27.8 % vs 14.1 % (p<0.001)
					Fluid retention	70.1 % vs 66.8 % (p<0.001)

* On January 2008, an independent data and safety monitoring committee concluded that the harm associated with the increased rate of death from any cause in the intensive therapy group, as compared with the rate in the standard therapy group outweighed any potential benefits and recommended that the intensive regime be discontinued for safety reasons.

Cible HbA1c – ADVANCE

Patel 2008 (ADVANCE collaborative group)

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	<ul style="list-style-type: none"> - Mean Age 66y - Type 2 diabetes with a history of a major macrovascular or microvascular event or at least one other risk factor for vascular disease - Mean duration of diabetes 8y - Mean baseline HbA1c 7.5% - ♀42%♂ 58% - From 20 countries in several continent including asia, europe, australia and north america 	11140	Medium 5y of follow-up	Intensive glucose control (targeting HbA1c ≤6.5% by mean of use of gliclazide (modified release) plus other drugs as required) vs standard glucose control (according local guidelines)	HbA1C (end follow-up) Major macro and microvascular events *+*** (I) Major macrovascular events* (I) Major microvascular event** (I) Death from any causes (II) Death from CV cause (II) Hospitalisation for any cause (II) New onset of microalbuminuria (II) New or worsening nephropathy (II) Severe hypoglycemia	6.5% vs 7.3% HR=0.90 (95%CI 0.82 to 0.98) p=0.01 HR=0.94 (95%CI 0.84 to 1.06) p=0.32 HR=0.86 (95%CI 0.77 to 0.97) p=0.01*** HR=0.93 (95%CI 0.83 to 1.06) p=0.28 HR=0.88 (95%CI 0.74 to 1.04) p=0,12 HR=1.07 (95%CI 1.01 to 1.13) p=0.03 HR=0.91 (95%CI 0.85 to 0.98) p=0.02 HR=0.79 (95%CI 0.66 to 0.93) p=0.006 HR=1.86 (95%CI 1.42 to 2.40) p<0.001

- * Composite of non fatal MI, non fatal Stroke or death from CV cause.
- ** composite of new or worsening of nephropathy (i.e., development of macroalbuminuria, doubling of the creatinin level, need for renal-replacement therapy or death due to ranal disease) or retinopathy (i.e., development of proliferative retinopathy, macular edema or diabetes related blindness or the use of retinal photocoagulation therapy).
- ***primarily because of a reduction in the incidence of nephropathy (HR 0.79 (95%CI 0.66 to 0.93); p=0.006) with no significant effect on retinopathy (p=0.50)

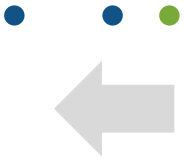
Cible HbA1c – VADT

Duckworth 2009 (VADT)

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	-Mean Age 60.4y -Type 2 diabetes with suboptimal control (mean HbA1c 9.4%) and cardiovascular event for 40% -Mean duration of diabetes 11.5y -military veterans (♂) -USA	1791	Medium 5.6y of follow-up	Intensive glucose control vs Standard glucose control (goal of an absolute reduction of 1,5% of HbA1c in the intensive group as compared with standard therapy)	Mean HbA1C level at the end of the FU Composite of CV events* (I) Death from renal cause (II) Microvascular complications** (II) All cause mortality (II) Hypoglycemia	6.9% vs 8.4% HR=0.88 (95%CI 0.74 to 1.05) p=0.14 NS NS NS 24.1% vs 17,6% ; p<0.001

- * Composite of non fatal MI, non fatal Stroke, death from CV cause, new or worsening congestive heart failure, surgical intervention for cardiac, cerebrovascular or peripheral vascular disease, inoperable coronary artery disease and amputation for ischemic gangrene.
- **retinopathy, nephropathy and neuropathy

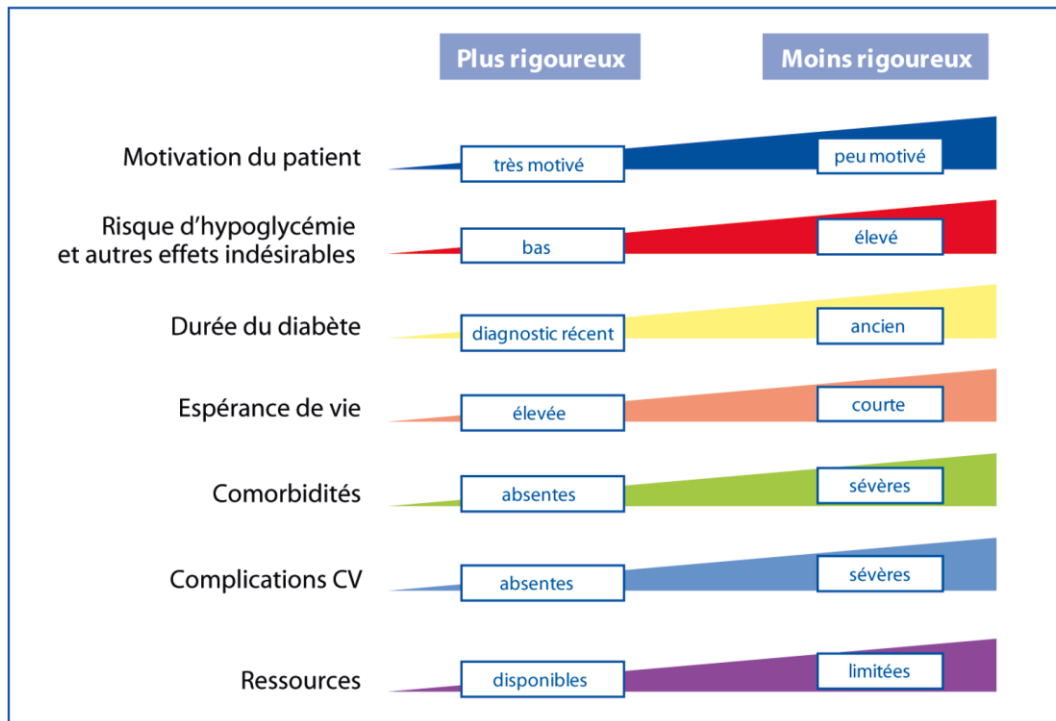
Cible HbA1c – Individualisation de la cible



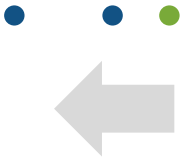
Chez les patients en IRC

HbA1c~ 7%	Cible moins strict (> 7% HbA1c)
La plupart des patients	<ul style="list-style-type: none">• Espérance de vie limitée• Comorbidité• Risque d'hypoglycémie

Dans la population générale



Metformine – Adaptations posologiques



Domus Medica / SSMG	Réunion de consensus INAMI – Rapport du jury
eDFG 50-30 : 500mg 2x/j	IRC G3a (eDFG 60-45) : 850mg 2x/j IRC G3b (eDFG 45-30): 850mg 1x/j
eDFG < 30 : contre-indication	IRC 4 (eDFG < 30) : à éviter

Si affection aiguë, produit de contraste IV ou intervention chirurgicale:
STOP 24h avant et 48 h après

Antidiabétiques – Adaptations posologiques

DIABETE

SECURITE

	IRC 1	IRC 2	IRC 3a	IRC 3b	IRC 4	IRC 5
Metformine	Pas d'ajustement nécessaire		2 x 850 mg	1 x 850 mg	À éviter	
Glipizide	Pas d'ajustement nécessaire					
Gliclazide	Pas d'ajustement nécessaire					
Glibenclamide	À éviter					
Glimépiride	Réduire le dosage à 1 mg/jour					À éviter
Gliquidone	Pas d'ajustement nécessaire					
Répaglinide	Pas d'ajustement nécessaire					
Acarbose	Pas d'ajustement nécessaire		À éviter			
Pioglitazone	Pas d'ajustement nécessaire					
Sitagliptine	Pas d'ajustement nécessaire		Réduire à 50 mg/jour		Réduire à 25 mg/jour	
Vildagliptine	Pas d'ajustement nécessaire		Réduire à 50 mg une fois par jour			
Saxagliptine	Pas d'ajustement nécessaire		Réduire à 2,5 mg/jour			
Linagliptine	Pas d'ajustement nécessaire					
Alogliptine	Pas d'ajustement nécessaire		Réduire à 12,5 mg/jour		Réduire à 6,25 mg/jour	
Exénatide	Pas d'ajustement nécessaire		Réduire à 5 µg une ou deux fois par jour		À éviter	
Liraglutide	Expérience limitée					
Lixisénatide	Pas d'ajustement nécessaire		Expérience limitée			

Statines – Etudes

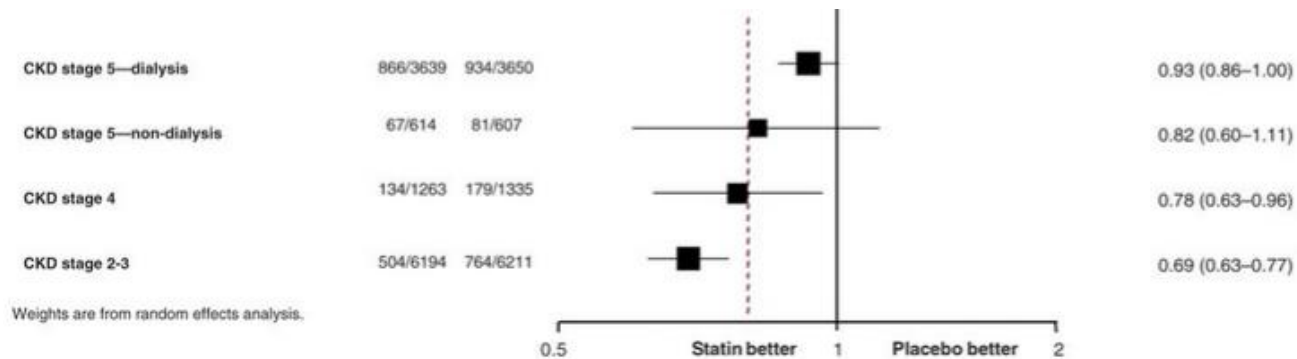


Statine vs placebo

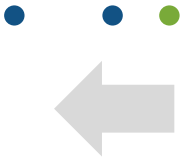
- Risque cardiovasculaire initial hétérogène (~ 50% hypertension, ~50% coronaropathie)
- Stades 1-3

Outcomes	N° of participants (n° studies) Follow up	Results	Quality (GRADE)
Mortality	13.694 (8 studies) 2-5y	RR=0.80 (0.68-0.95)	MODERATE
Cardiovascular mortality	2057 (4 studies)	RR=0.71 (0.43-1.17)	LOW
Myocardial infarction	2015 (2 studies)	RR=0.72 (0.54-0.98)	LOW
Stroke	10.639 (6 studies)	RR=0.62 (0.41-0.95)	LOW
ESRD	1557 (1 study)	RR=1.03 (0.64-1.67)	LOW

- En fonction du stade d'insuffisance rénale – Evènements CV majeurs
IR \nearrow \rightarrow \searrow ampleur d'effet



Une statine de préférence ?



- **Efficacité**

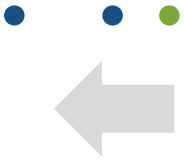
Population générale:

- Pas d'argument en termes de critères forts
- Critères intermédiaires (LDL) : différences non-pertinentes

- **Sécurité**

- Etudes (population générale): pas d'argument en termes de critères forts
- ↗ diabète de type 2 : Effet de classe ? Effet uniquement lié aux statines plus puissantes ?
- Plus de recul avec simvastatine
- Moins de risque d'interaction avec prava- et rosuvastatine
- Adaptations posologiques ?
 - Atorvastatine : pas d'adaptation de posologie
 - Fluvastatine : prudence avec dose > 40 mg/j si ClCr < 30 ml/min
 - Pravastatine: exposition systémique x2 si IR modérée – sévère, commencer avec 10mg
 - Rosuvastatine : ClCr < 60 ml/min: dose initiale = 5mg, 40mg CI
ClCr < 30ml/min : CI
 - Simvastatine: prudence avec dose > 10 mg/ jour si ClCr < 30 ml/min

AAS – Population générale – Prévention primaire



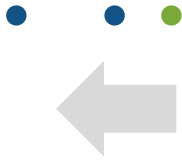
Balance bénéfico-risque défavorable

Chevalier 2012 (Sheshasai 2012)

Design	Population	Intervention	N/n	Durée	Critère d'évaluation	Résultats
MA of RCTs	<i>Mean age 57 Without previous coronary ischemia or stroke</i>	AAS	9/102621	Mean 6 y	Coronary events (prim)	NS
					Serious bleeding (prim)	OR=1.31 (95%CI 1.14-1.50) NNH=73/6y
					Non-fatal MI (sec)	OR=0.80 (95%CI 0.67-0.96) NNT=162/6y NS in studies after 2000*
					Global mortality (sec)	OR=0.94 (95%IC 0,88-1,00) NS
					Fatal MI (sec)	NS
					Stroke (sec)	NS
					CV events (sec)	NS
					All bleedings (sec)	OR=1.7 (95%CI 1.17-2.46)

*Meilleure prise en charge des FR CV (hypolipidémiants, antihypertenseurs, arrêt du tabagisme en plus des mesures hygiéno-diététiques), OR=0,98 (IC à 95% de 0,84 à 1,14).

AAS – Population générale – Diabète



Trialists collaboration 2002

Design	Population	Intervention	n	Duration	Endpoints	Results
MA of RCTs	<i>High risk, including diabetes</i>	ASA vs control	4961		Vascular events	NS

De Berardis 2009

Design	Population	Intervention	n	Duration	Endpoints	Results
MA of RCTs	<i>Diabetes, No pre-existing cardiovascular disease</i>	ASA vs placebo or no treatment	9584		Major cv events	RR=0.90 (95%CI 0.81-1.00) NS
					Cardiovascular mortality	RR=0.94 (95%CI 0.72-1.23) NS
					All cause mortality	RR=0.93 (95%CI 0.82-1.05) NS

NACO – Adaptations posologiques



	Dabigatran Dabigatran étéxilate = prodrogue, substrat de la P-gp Dabigatran : élimination principalement rénale, sous forme inchangée	Rivaroxaban Métabolisation via CYP3A4, CYP2J2 et des mécanismes indépendants des CYP - Substrat de la P-gp	Apixaban Métabolisation surtout via le CYP3A4/5 Substrat de la P-gp
Adaptation de dose	110mg 2x/j si <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 80 ans • vérapamil (à prendre simultanément) Evaluation au cas par cas (110 ou 150mg 2x/j) si <ul style="list-style-type: none"> • 75-80 ans, IR modérée, gastrite, œsophagite ou RGO, autre risque accru de saignement 	15mg 1x/j si ClCr < 49	2,5mg 2x/j si <ul style="list-style-type: none"> • min 2 des caractéristiques suivantes : ≥ 80 ans, ≤ 60 kg, ou créat. sér. ≥ 1,5 mg/dl • ClCr 15-29
Fonction rénale	ClCr < 30 : CI	ClCr 15-29 : prudence ClCr < 15 : non-recommandé	ClCr < 15 : non-recommandé
Interactions pharmacocinétiques	Amiodarone, vérapamil, clarithromycine : surveillance clinique Rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, millepertuis, inh. prot. VIH : à éviter Itra-, kétoconazole, ciclosporine : CI	Phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, millepertuis : prudence Itra-, kéto-, posa-, voriconazole, inh. prot. VIH : non-recommandé	Phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, millepertuis : prudence Itra-, kéto-, posa-, voriconazole, inh. prot. VIH : non-recommandé

Mesures hygiéno-diététiques

- Base factuelle très faible
- Mortalité généralement liée aux maladies cardio-vasculaires → prises en charge des facteurs de risque
 - sevrage tabagique
 - exercice physique régulier
 - poids sain
 - alimentation pauvre en acides gras saturés si hypercholestérolémie
- Avis diététique spécialisé
 - potassium, phosphate
 - protéines
 - calories
 - sel

www.trajetsdesoins.be

2, 3 ou 4 consultations de min 30 minutes par an, selon le stade

Remboursement si DFG \leq 45

Examens et avis complémentaires

- Echographie des reins et voies urinaires conseillée si
 - Insuffisance rénale progressive (\searrow DFG $> 5 \text{ ml/min/1,73m}^2/\text{an}$ ou $> 10/5$ ans)
 - Hématurie macroscopique
 - Symptômes d'obstruction du tractus
 - Antécédents familiaux de reins polykystiques (si le patient est âgé de plus de 20 ans)
 - Stade 4 ou 5 (DFG $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$)
- Renvoi au néphrologue indiqué en cas de
 - GFR $< 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$
 - Albuminurie significative
 - Progression de la néphropathie

Pas de cohérence entre les recommandations concernant d'autres indications de renvoi
- Avis diététique spécialisé

DIETETIQUE

Suivi

- Fréquence de suivi : 1-4x/an, en fonction du stade d'IR
- Basé sur consensus et opinion d'experts
- Divers schémas en fonction de l'eDFG ou en fonction de l'eDFG ET de l'albuminurie
- Selon SSMG

Stade	eGFR	Fréquence d'estimation du DFG
1 et 2	> 60	1x/an
3A	45-59	1x/6mois
3B	30-44	1x/6mois
4	15-29	1x/3mois

Trajet de soins

- **Critères d'inclusion**

- eDFG < 45ml/min/1,73m² selon MDRD
- confirmée une 2^{ème} fois après au moins 3 mois

et/ou

- protéinurie > 1g/jour
- confirmée une 2^{ème} fois après au moins 3 mois

+

- être âgé de plus de 18 ans
- ne pas être en dialyse ni transplanté
- être capable d'un follow-up ambulat

- **Remboursement intégral (tarif INAMI)** des consultations chez le généraliste et le néphrologue

- **Matériel de soutien** → mentionner 'TSI' sur la prescription

- Intervention forfaitaire pour tensiomètre validé
- Remboursement des consultations chez diététicien agréé
- Prescription de médicaments spécifiques



Références

- (ACCORD 2008) The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2545-2559. DOI: 10.1056/NEJMoa0802743
- (ACP 2013) Qaseem A, Hopkins RH, Jr., Sweet DE, Starkey M, Shekelle P. Screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Annals of internal medicine* 2013;159:835-47.
- (ADVANCE 2008) : ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
- (AHRQ 2012) Fink HA, Ishani A, Taylor BC, Greer NL, MacDonald R, Rossini D, et al. Chronic Kidney Disease Stages 1-3: Screening, Monitoring, and Treatment AHRQ Comparative Effectiveness Review No 37 [Internet]. 2012 [cited j; AHRQ Publication No. 11 (12)-EHC075EF. Available from: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- (Antithrombotic Trialists 2002) Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke, in high risk patients. [BMJ2002;324:71-86](http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.324.71-86)
- (CBIP 2010) Fonction rénale et médicaments. *Folia Pharmacotherapeutica* [Internet]. 37(aout 2010):[64 p.].
<http://www.cbip.be/Folia/index.cfm?FoliaWelk=F37F12C&keyword=fonction%20r%C3%A9nale%20et%20m%C3%A9dicaments>
- (CBIP RCM 2015) Répertoire commenté des médicaments consulté en ligne www.cbip.be en 08.2015

- (CBO 2011) Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Multidisciplinaire richtlijn cardiovasculair risicomanagement. Herziening 2011.
- (Chevalier 2012) Chevalier P. Aucun intérêt de l'aspirine en prévention primaire ? *Minerva* 2012; 11(3): 28-29. <http://minerva-ebm.be/fr/article.asp?id=2166>
- (Cohen-Solal 2009) Cohen-Solal A, Kotecha D, van Veldhuisen DJ, Babalis D, Bohm M, Coats AJ, et al. Efficacy and safety of nebivolol in elderly heart failure patients with impaired renal function: insights from the SENIORS trial. *European journal of heart failure* 2009;11:872-80.
- (De Berardis 2009) De Berardis G1, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009 Nov 6;339:b4531. doi: 10.1136/bmj.b4531.
- (EMA 2014) http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Referrals_document/Renin-angiotensin_system_%28RAS%29-acting_agents/European_Commission_final_decision/WC500175069.pdf
- (ESC 2012) ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) *European Heart Journal* (2011) 32, 1769–1818
- (Fried 2013) Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *The New England journal of medicine* 2013;369:1892-903.
- (Ghali 2009) Ghali JK, Wikstrand J, Van Veldhuisen DJ, Fagerberg B, Goldstein S, Hjalmarson A, et al. The influence of renal function on clinical outcome and response to beta-blockade in systolic heart failure: insights from Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Chronic HF (MERIT-HF). *Journal of cardiac failure* 2009;15:310-8.

- (HOU 2013) Hou W, Lv J, Perkovic V, Yang L, Zhao N, Jardine MJ, et al. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. European heart journal 2013;34:1807-17
- (INAMI 2012) : INAMI Réunion de consensus - 29 novembre 2012. Prise en charge médicamenteuse efficiente du diabète de type 2 en première ligne de soins.
(http://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20121129.pdf)
- (INAMI 2014) Rapport du jury. L'usage rationnel des médicaments en cas d'insuffisance rénale. Réunion de consensus 27 novembre 2014.
- (KDIGO AKI 2012 : Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute kidney injury work group. KDIGO Clinical practice guideline for acute kidney injury. kidney Int Suppl 2012;2:1-138.
- (KDIGO BP in CKD 2012) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl 2012;2:337-414.
- (KDIGO CKD 2012) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2013;3:1-150
- (KDIGO Lipid 2013) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2013;3:259-305.
- (KDOQI 2012) National kidney foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. Am J Kidney Dis 2012;60:850-86.

- (KDIGO Lipid 2013) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:259-305.
- (Minerva 2012) Quelle est la formule qui fournit l'estimation la plus précise du débit de filtration glomérulaire ? *Minerva* 2012;11(9):108-9(11)
- (Naci 2013) Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246955 participants from 135 randomized controlled trials.
- (NHG 2012) Multidisciplinaire richtlijn Polyfarmacie bij ouderen
- (NICE 2014) National clinical guideline center. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care (update). Clinical guideline 182. 2014;July 2014.
- (Parving 2012) Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2012;367:2204-13.
- (Prescrire 2015) Le Guide. Eviter les effets indésirables par interaction médicamenteuse.
- (Sattar 2010) Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42.
- (SSMG 2012) Insuffisance rénale chronique. Recommandation de bonnes pratiques. Van Pottelbergh G, Avonts M, Cloetens H, Goossens, M, Maes S, Van Heden I, Van Royen P
- (VADT 2009) Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.



- (Weng 2009) Weng TC, Kao Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:139-51.