

## Insuffisance rénale chronique: du dépistage à la prise en charge des complications

PD Dr P. Saudan, Néphrologie, HUG  
Dr N. Marangon, Néphrologie, HUG et MV santé  
Dre F. Maggi-Duvernay, généraliste  
Dr C. Gillibert, interniste SMPR, HUG

Colloque MPR 9 juin 2010



## Objectifs d'apprentissage

- identifier les causes et conséquences de l'IRC
- connaître l'utilité/modalités de dépistage de l'IRC
- identifier les approches (non-) médicamenteuses des complications de l'IRC
- préciser le rôle/les limites du médecin de premier recours dans le diagnostic et le suivi d'une IRC



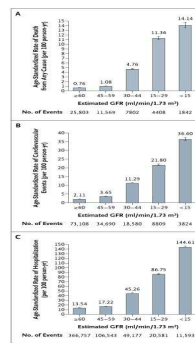
## Epidémiologie et dépistage de l'insuffisance rénale chronique

PD Dr P. Saudan, Service de Néphrologie HUG juin 10



## 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.



- 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

NEJM 2004



## Besoins en dialyse croissants

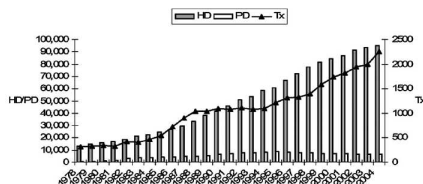


Figure 2. Incident patient counts by treatment modality. HD, hemodialysis; PD, peritoneal dialysis; Tx, transplant.

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

Foley et al. JASN 2009



## Un coût humain

Maladies cardio-vasculaires et IRC:  
Suivi longitudinal d'une population avec CKD dans Kaiser Permanente

- Besoin de dialyse sur 5 ans:
 

– 1.1% CKD 2: 60-89 ml/min	Mortalité: 19.5%
– 1.3% CKD 3: 30-59 ml/min	24.3%
– 19.9% CKD 4: 15-29 ml/min	45.7%

**Patients avec une IRT mis en dialyse = patients particuliers « survivants »**

Keith et al Arch Int Med 2004



## Facteurs prédictifs de progression de l'insuffisance rénale chronique

- TA élevée
- Protéinurie
- Race noire
- Transferrine sérique basse
- HDL bas
- Maladie polykystique

Hunsicker et al, *Kidney Int* 1997 51:1908-19



## Diagnostic insuffisance rénale chronique

Description	GFR (mL per min per 1.73 m <sup>2</sup> )
- 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 m<sup>2</sup>; and 3B, GFR 30–44 mL per min per 1.73 m<sup>2</sup>) 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



## Dépister 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	70
Cost-effectiveness Ratio, \$ per QALY Saved				
No hypertension or diabetes	631 474	437 201	282 818	53 372
Hypertension	26 300	18 589	18 621	18 561

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



## En 2009

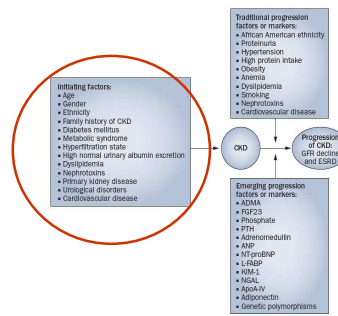


Figure 1 | Risk factors and markers for the initiation and progression of chronic kidney disease. Traditional factors involved in the initiation and progression of CKD are discussed elsewhere.<sup>1,27</sup> The present Review discusses emerging risk factors and markers—such as ADMA, FGF23, ANP and NT-proBNP—that are shown in the bottom panel and require further study. Abbreviations: ADMA, asymmetric dimethylarginine; ANP, ANP-type natriuretic peptide; apoA-II, apolipoprotein A-II; CKD, chronic kidney disease; ESRD, end-stage renal disease; FGF23, fibroblast growth factor 23; GFR, glomerular filtration rate; PTH, parathyroid hormone; NLRP1, kidney injury molecule 1; LRP6, low-density lipoprotein receptor-related protein 6; NLRP3, neutrophil gelatinase-associated lipocalin; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide.

Kronenberg et al. *Nature Nephrology* 2009



## Facteurs déclenchant une IRC

- Age, Genre, Groupe ethnique
- ATCD personnels maladies rénales ou urologiques
- ATCD familiaux maladies rénales
- Suspicion hyperfiltration glomérulaire
- Anamnèse de prises de néphrotoxiques
- Diabète
- Syndrome métabolique, hyperuricémie
- HTA
- Maladies CV



## Physiopathologie de l'IRC

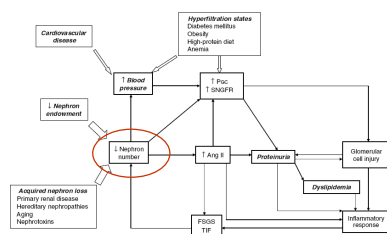


Figure 1 | Schemas showing the interaction of risk factors for CKD progression with pathophysiological mechanisms that contribute to a vicious cycle of progressive nephron loss. Ang II – angiotensin II; FSGS – focal and segmental glomerulosclerosis; P<sub>cap</sub> – glomerular capillary hydraulic pressure; SNGFR – single nephron glomerular filtration rate; TF – tubulointerstitial fibrosis.

Taal and Brenner *Kidney Int* 2006



## Age, Genre, Groupe ethnique

10 ans de suivi chez 3047 patients avec CKD stade 3  
Age avancé et sexe masculin associé avec progression plus rapide vers l'IRT  
Eriksen et al. Kidney Int 2006

Etudes sur l'influence du genre: résultats discordants

Afro-américains sur-représentés dans les centres de dialyse US  
Risque 3x plus important pour l'IRT

Mécanismes suspectés: diabète, moins de néphrons, HTA sensible au sel, facteurs socio-écon.  
Taal and Brenner. Kidney Int 2006



## ATCD familiaux ou personnels maladies rénales ou urologiques

Case-Control study (689 patients avec IRT et 361 contrôles)

1 parent au premier degré avec IRC RR 1.3 d'avoir une IRT

2 parents au premier degré avec IRC RR 10.4 d'avoir une IRT

Lei, Perneger et al. JASN 1998



## Etats d'hyperfiltration glomérulaire (liés à réduction néphronique)

- Petit poids à la naissance (âge gestationnel): nombre de néphrons réduit
- Déficit néphronique acquis (traumatique ou néphropathies primaires)

Taal and Brenner. Kidney Int 2006



## Anamnèse de prises de néphrotoxiques

- Tabac
- Alcool, drogues récréationnelles
- Analgésiques
- Plomb

Taal and Brenner. Kidney Int 2006



## Diabète

### Diabetic kidney disease: act now or pay later

Kidney International (2010) 77, 373-377. doi:10.1038/ki.2009.502

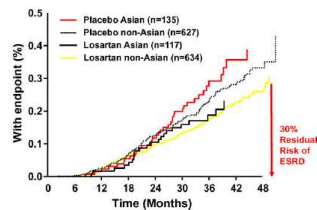


Fig. 1 - The incidence of renal endpoint (defined as doubling of serum creatinine or need of dialysis or death) in 1513 type 2 diabetic patients with moderate renal impairment and clinical proteinuria enrolled in the RENAAL Study stratified by ethnicity and treatment (Adapted from Chan JCN et al. Diabetes Care 2004 and Brenner B et al. NEJM 2001).

## Syndrôme métabolique, Obésité

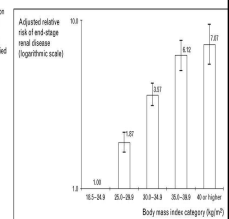
TABLE 3. Prevalence of Overweight and Obesity in Chinese Men 35 to 59 Years of Age

	Overweight, %			Obesity, %		
	1981-1984	1992-1994	1999	1981-1984	1992-1994	1998
Workers						
Beijing	31.5	46.2	51.2	1.7	3.9	6.7
Guangzhou	5.9	13.2	21.8	0.2	0.5	1.2
Farmers						
Beijing	15.9	41.0	49.9	1.4	4.4	8.1
Shanxi	1.3	3.2	10.1	0	0	0.4
Guangzhou	0.5	6.4	11.7	0	0.0	0.0
Urban residents						
Beijing	...	36.0	51.9	...	2.9	7.4
Shanghai	...	19.9	35.2	...	1.2	2.1

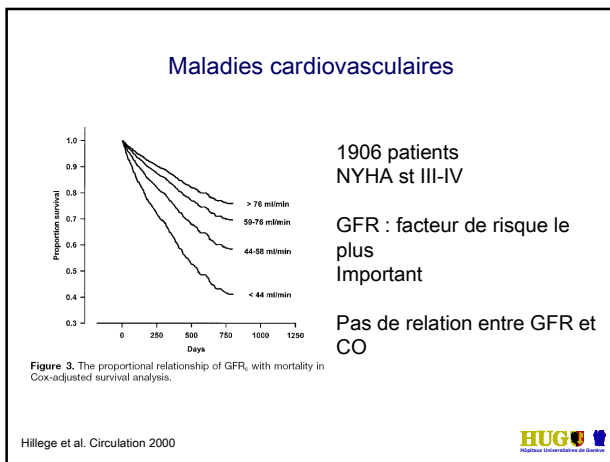
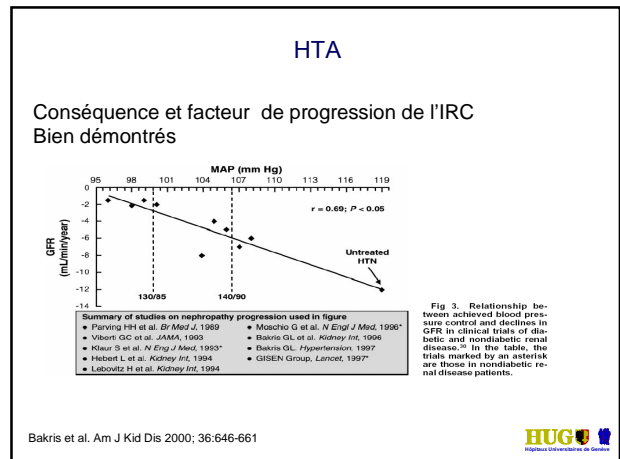
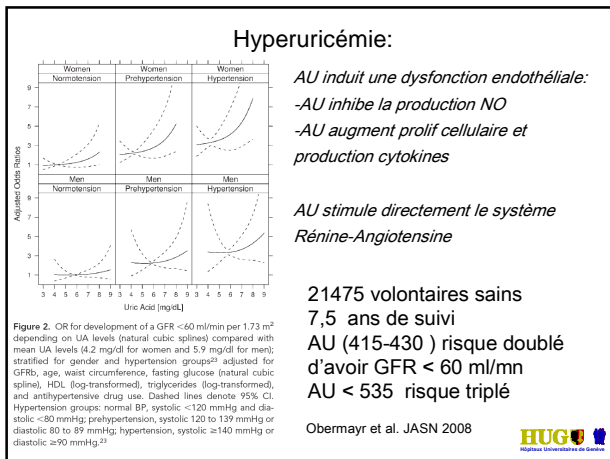
Data from Wu et al.<sup>10</sup>

Yorck et al. Circulation 2004

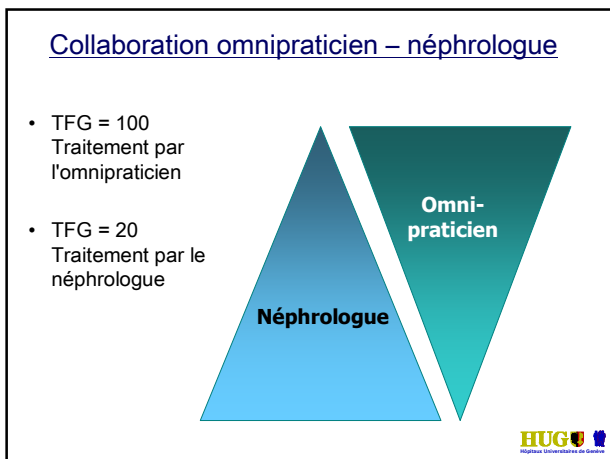
Model adjusted for age, sex, race, education level, smoking status, history of myocardial infarction, serum cholesterol, proteinuria, hematuria and serum creatinine. Error bars represent 95% confidence intervals. Modified with permission from [11].



Nguyen and Hsu. Curr. Op. Nephrol Hypert.2007



- ### 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 néphrotoxines
  - Suspicion hyperfiltration glomérulaire
- HUG  
Hôpital Universitaire de Genève



- ### Ne jamais oublier : 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 !!!!
- HUG  
Hôpital Universitaire de Genève

## Conclusions

Amélioration de la prise en charge des patients avec IRC:

- meilleure détection
- meilleure prise de conscience des patients de leur maladie rénale
- meilleure collaboration avec les médecins traitants



## IRC: évaluation de la fonction rénale et approches thérapeutiques

Dr N. Marangon  
Service de Néphrologie HUG  
Médecin répondant MV Santé Dialyse



## Glomerular Filtration Rate (GFR) Taux de Filtration Glomérulaire

- GFR = somme de filtration de chaque unité néphronique fonctionnelle
- GFR normal: >90 mL/min  
:~ 120 mL/min chez le jeune adulte et diminue avec l'âge : 0.75 mL/min/année

Lindeman RD, J AM Geriatr Soc 1985

Age (years)	Average Estimated GFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )
20-29	116
30-39	107
40-49	99
50-59	93
60-69	85
70+	75

Stevens LA and al. NKF-FAQ 2007 ; Coresh J and al. Am J Kidney Dis 2003



## Marqueurs de filtration

- **Marqueurs de filtration exogène**
  - Inuline = gold standard
  - Technetium-99m-diethylenetriamine pentaacetic acid (<sup>99m</sup>Tc-DTPA)
  - <sup>51</sup>Cr-ethylenediaminetetra-acetic acid (<sup>51</sup>Cr-EDTA)
  - Iodine-125-iothalamate
  - Iohexol  
MAIS protocoles de mesures de clearance compliqués
- **Marqueurs de filtration endogène**
  - Créatinine
  - Cystatin C



## Créatinine

- Dérivée du métabolisme de la créatine ds muscle
- Filtrée librement, non réabsorbée activement sécrétée
- Méthode d'estimation de GFR:
  - Clearance à la créatinine (urine de 24 H)
  - Concentration sérique de la créatinine
  - Equations d'estimation

→ Importantes limitations



## Clearance de la créatinine

- Collection urinaire de 24h
- CrCl [ml/min]:  $\frac{\text{créatinine urinaire } [\mu\text{mol/L}] \times \text{volume urinaire [mL]}}{\text{créatinine plasma } [\mu\text{mol/L}] \times \text{durée de collection [min]}}$
- **Limitations:**
    - exactitude fonction de récolte urinaire complète
    - surestimation GFR due à sécrétion tubulaire (pondérer par clearance urée dès GFR<30 ml/min)



## Concentration sérique de la créatinine ( $Cr_s$ ) comme estimation du GFR

- C'est facile ! Oui mais...est-ce correct?

$$Cr_s = \frac{\text{constante}}{\text{GFR}}$$

- Limitations:
  - sécrétion tubulaire de la créatinine
  - génération de la créatinine déterminée par:
    - masse musculaire
    - apport alimentaire

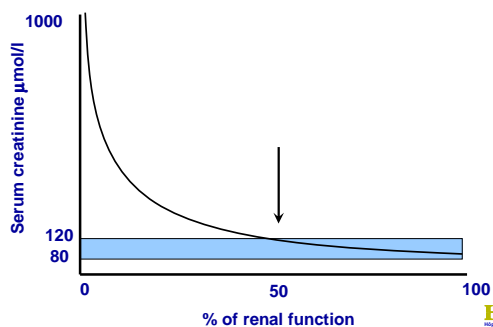


Table 2: Factors affecting serum creatinine concentration<sup>8</sup>

	Effect on serum creatinine	Mechanism/comment
Older Age	Decrease	Reduction in creatinine generation due to age-related decline in muscle mass
Female Sex	Decrease	Reduced creatinine generation due to reduced muscle mass
Race		
African American	Increase	Higher creatinine generation rate due to higher average muscle mass in African Americans compared to Caucasians; not known how muscle mass in other races compares to that of African Americans or Caucasians
Diet		
Vegetarian Diet	Decrease	Decrease in creatinine generation
Ingestion of Cooked Meat	Increase	Transient increase in creatinine generation; however, this may be blunted by transient increase in GFR
Body Habitus		
Muscular	Increase	Increased muscle generation due to increased muscle mass ± increased protein intake
Malnutrition/muscle wasting/amputation	Decrease	Reduced creatinine generation due to reduced muscle mass ± reduced protein intake
Obesity	No change	Excess mass is fat, not muscle mass and does not contribute to increased creatinine generation



## Créatinine et fonction rénale



## Equations d'estimation du GFR

- But:** intégrer la masse musculaire dans l'estimation de GFR
- Moyens:** ajustement de la créatinine sérique à
  - variables démographiques
  - variables de composition corporelle

-Cockcroft-Gault equation  
 -Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation  
 NKF-K/DOQI guidelines (National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)



## MDRD et CG: quelles différences ?

- MDRD:** estime GFR en ml/min/1.73 m<sup>2</sup> ajusté à la surface corporelle
    - comparaison directe: avec valeurs normales avec différents stades de l'IRC
  - CG:** estime la clearance de la créatinine en ml/min non ajustée à la surface corporelle
    - x 1.73/Surface Corporelle
    - Surface corporelle selon Dubois: 0.007184 x taille [cm]<sup>1.725</sup> x poids [kg]<sup>0.425</sup>
- Méthode d'estimation de fonction rénale utilisée pour l'ajustement du dosage des médicaments par entreprises pharmaceutiques



## MDRD et CG: différentes performances ?

- GFR<sub>e</sub> > 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>:**
  - MDRD = CG = Méthodes imparfaites: sous-estimation de GFR
  - Patients sans IRC
  - Jeune patient diabète I sans microalbuminurie
  - Greffés rénaux
  - Potentiel donneur de reins

[Coresh J, Stevens LA *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006]
- GFR<sub>e</sub> < 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>**
  - bonne performance: MDRD > CG

[Coresh J, Stevens LA *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006]

  - Patients sévèrement malades avec effondrement de la fonction rénale: MDRD = CG = mauvaise performance (n=107; âge moy :65 ans [39-82]; 40% en SI; GFRm : 17 ml/min)

[Poggio ED, and al *Am J Kidney Dis* 2005]



## Pourquoi utiliser MDRD ?

- Compromis entre adéquation & facilité utilisation
  - Urines non requises
  - Seulement 4 variables
    - Sérum créatinine , âge, genre, black or non-black race
- Meilleure concorance que Cockcroft lorsque GFR abaissé < 60 ml/min
- Peut-être une meilleure équation ds futur...



## Messages: évaluation fonction rénale ds IRC

- 1) Estimer GFR selon MDRD ou demander au labo de le faire
- 2) Moyenner la clearance urinaire de la créat avec celle de l'urée dès que la clearance < 30 ml/min
- 3) Prendre en compte Cockcroft pour l'adaptation posologique des médicaments
- 4) Réserver les autres techniques (cystatine C, clearance isotopique...) à des situations particulières (cachexie...)



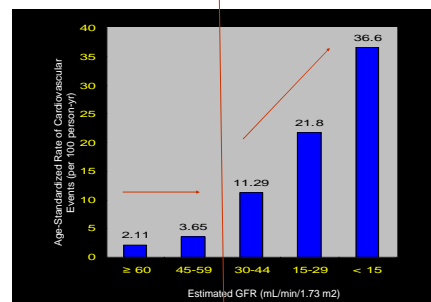
## K/DOQI CKD Staging

Nécessite  $\geq 2$  GFR à  $\geq 3$  mois de différence

GFR	90	60	30	15	
	If other markers kidney disease: proteinuria, hematuria, anatomic	Complications Possible	Complications Evident	Renal Replacement	
	1	2	3	4	5
CKD Stage					



## CKD prédit MCV



Go, et al., 2004



## Comment éviter cela ?



Freiner la progression de l'IRC !



## Treatment to Prevent Progression of CKD to Kidney Failure

- Intensive glycemic control lessens progression from microalbuminuria in type 1 diabetes
  - DCCT, 1993
- Antihypertensive therapy with ACE Inhibitors lessens proteinuria and progression
  - Giatras, et al., 1997
  - Psait, et al., 2000
  - Jafar, et al., 2001
- Low protein diets lessen progression
  - Fouque, et al., 1992
  - Pedrini, et al., 1996
  - Kasiske, et al., 1998
- Aggressive correction of metabolic acidosis



## Ralentissement de la progression de l'IRC Contrôle glycémique

- Impact: → ralentissement de la maladie rénale  
→ réduction de la microalbuminurie  
→ réduction de la protéinurie

- Validité: diabète type I

[DCCT Research Group *N. Engl. J. Med* 1993]

diabète type II

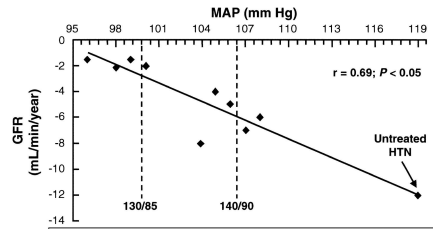
[UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group *Lancet* 1998]

- HgbA1c cible < 7.0% chez tout les diabétiques

[Selon :The American Diabetic Association ADA]



## Relation entre contrôle de la pression artérielle et déclin de la fonction rénale



Summary of studies on nephropathy progression used in figure

- Parving HH et al. *Br Med J*, 1989
- Viberti GC et al. *JAMA*, 1993
- Klawr S et al. *N Eng J Med*, 1993\*
- Hebert L et al. *Kidney Int*, 1994
- Lebovitz H et al. *Kidney Int*, 1994
- Moschio G et al. *N Eng J Med*, 1996\*
- Bakris GL et al. *Kidney Int*, 1996
- Bakris GL. *Hypertension*, 1997
- GISEN Group. *Lancet*, 1997\*

Bakris et al *Am J Kidney Dis* 2000;36:646



## Ralentissement de la progression de l'IRC HTA et TTT

- TTT souvent complexe
- Start slow, go slow  
IEC / ARA ↗ créat < 30% accepté  
Diurétiques  
→ Thiazidiques si  $Cl_{Cr} > 40$  ml/min  
→ Diurétiques de l'anse  
→ +/- Thiazides ou Spironolactone  
Anticalciques dihydropyridine (amlodipine; nifedipine)  
Bêtabloquants

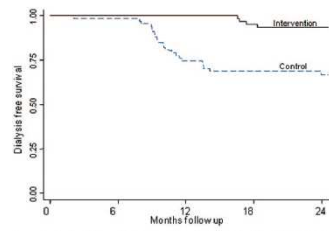


Start slow go slow and  
Better together than alone

- TTT combiné petite dose > TTT seul haute dose



## Un traitement de bicarbonate de sodium ralentit la progression de l'IRC



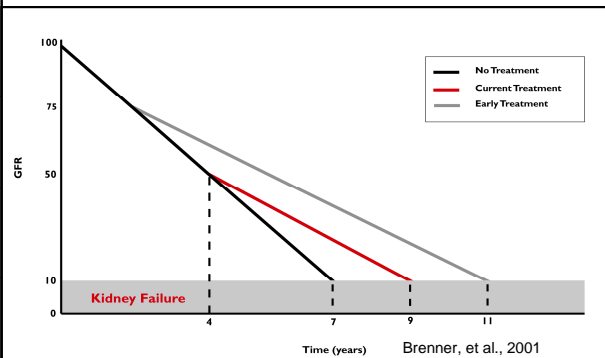
156 patients avec GFR 20-50 ml/mn  
randomisés placebo vs bicarbonate  
(but:  $Co_2$  tot > 24 mmol/L)

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

De Brito-Ashurst et al *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2075-2084



## Early Treatment Makes a Difference



Brenner, et al., 2001

Table 3. Suggestions for the Management of Cardiovascular Risk Factors in Patients with Advanced Chronic Kidney Disease.<sup>2</sup>

Risk Factor	Suggested Management	Abboud H. <i>NEJM</i> 2010 ; 362:1: 56-65
Smoking	Recommend smoking cessation.	
Diet	Recommend sodium intake of <2.4 g per day.	
Weight	Recommend maintaining body-mass index at <25 and waist circumference at <102 cm for men and <88 cm for women. <sup>†</sup>	
Exercise	For patients for whom it is feasible, recommend 30–60 min of moderate-intensity dynamic exercise (e.g., walking, jogging, cycling, or swimming) 4–7 days per week.	
Hypertension	Target blood pressure should be <130/80 mm Hg; patients with chronic kidney disease but without proteinuria (ratio of albumin [measured in milligrams per deciliter] to creatinine [measured in milligrams] of <0.3) should be treated with an ACE inhibitor, an ARB, a loop diuretic, a beta-blocker (in patients younger than 60 years), a calcium-channel blocker, or some combination of these drugs.	
Proteinuria	Patients with chronic kidney disease and proteinuria (ratio of albumin [measured in milligrams per deciliter] to creatinine [measured in milligrams] of >0.3) should be treated with an ACE inhibitor or an ARB.	
Diabetes mellitus	Target glycated hemoglobin level should be <7.0% and target fasting plasma glucose level, 90–160 mg/dl (5.0–8.9 mmol/liter); treatment with metformin is acceptable in patients with stable stage I, II, or III chronic kidney disease; short-acting sulfonylureas (e.g., glimepiride) are preferable to long-acting agents; sulfonylureas and insulin require dose adjustment; repaglinide can be used in patients with stage IV chronic kidney disease and needs no dose adjustment.	
Dyslipidemia	Targets for LDL cholesterol levels should follow guidelines for the general population; statin therapy is recommended; no dose adjustment is required for bile acid sequestrants, statins, niacin, or ezetimibe, but fibrates require dose adjustment according to their effect on kidney function.	
Anemia	Iron supplementation is recommended; erythropoiesis-stimulating agents have been used but caution is recommended because of cardiovascular risks associated with the use of these agents; target hemoglobin level should be no higher than 10 to 12 mg/dl if erythropoiesis-stimulating agents are being used.	
Other	Aspirin, at a dose of 81 mg daily, is recommended if cardiovascular risk is high or cardiovascular disease is present and if there is no contraindication to aspirin.	



**Message: pourquoi estimer le GFR ?**

- **Permet identification des patients en IRC**
  - Meilleure reconnaissance d'une IRC par soignant
  - Meilleure prise conscience/compréhension par patient
- **Permet "staging" et stratification du risque**
  - d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale
  - de complications cardio-vasculaires
- **Permet de guider interventions thérapeutiques**
  - "stage specific interventions"