



INAMI

Réunion de Consensus INAMI - 27 novembre 2014

L'usage rationnel des médicaments en cas d'insuffisance rénale



RÉSUMÉ DE L'ANALYSE
DE LA LITTÉRATURE

**INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE
MALADIE-INVALIDITÉ
SERVICE DES SOINS DE SANTÉ**
Comité d'évaluation des pratiques
médicales en matière de médicaments

L'USAGE RATIONNEL DES MÉDICAMENTS EN CAS D'INSUFFISANCE RÉNALE

Revue systématique de la
littérature scientifique:

document de synthèse

Réunion de consensus
27 novembre 2014
Auditoire Lippens (Bibliothèque Royale)
Bruxelles

Cette analyse de la littérature a été effectuée par vzw Farmaka asbl et a été suivie par un comité de lecture.

Chercheurs

Dominique Boudry MD, *vzw Farmaka asbl*
Liesbeth Christiaens MD, *vzw Farmaka asbl*
Catherine De Monie Lic, *vzw Farmaka asbl*
Thérèse Leroy Lic, *vzw Farmaka asbl*
Karijn Van den Maagdenberg PhD, *vzw Farmaka asbl*
Sofie Wouters Lic, *vzw Farmaka asbl*

Comité de lecture

Dr. André Crismer, *Liège*
Prof. Jean-Michel Dogné, *Université de Namur*
Dr. Christian Thielemans, *Vrije Universiteit Brussel*
Prof. Karl Martin Wissing, *Vrije Universiteit Brussel*

Secrétariat et informatique

Stijn Dumon, *vzw Farmaka asbl*

Traduction

Translations De Coene - Thysebaert
Miles Medical Translations

Table des matières

TABLE DES MATIÈRES	3
ABRÉVIATIONS	7
1 MÉTHODOLOGIE	9
1.1 INTRODUCTION ET FORMULATION DE LA QUESTION.....	9
1.1.1 <i>Questions du jury</i>	9
1.1.2 <i>Mission du groupe de recherche bibliographique</i>	10
1.2 STRATÉGIE DE RECHERCHE	15
1.2.1 <i>Principes de recherche systématique</i>	15
1.2.2 <i>Détails concernant la stratégie de recherche</i>	16
1.3 PROCÉDURE DE SÉLECTION.....	17
1.4 ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DES PREUVES DISPONIBLES	17
1.5 RÉSUMÉ DES RÉSULTATS D'ÉTUDE	20
2 RÉFLEXIONS CRITIQUES DU COMITÉ DE LECTURE ET DU GROUPE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE ...	21
2.1 POPULATION	21
2.2 INTERVENTIONS.....	21
2.3 CRITÈRES D'ÉVALUATION	21
2.3.1 <i>Critères de jugement composites</i>	21
2.3.2 <i>Effets indésirables</i>	21
2.4 MÉTHODOLOGIE ET QUALITÉ DES ÉTUDES ^{15,16}	22
2.5 GUIDES DE PRATIQUE	22
2.6 MANUELS	22
2.7 MANQUE D'ÉTUDES	22
3 INFORMATIONS GÉNÉRALES CONCERNANT LES GUIDES DE PRATIQUE.....	23
3.1 GUIDES DE PRATIQUE SÉLECTIONNÉS.....	23
3.2 LEVELS OF EVIDENCE – GRADES OF RECOMMENDATION	24
3.3 POPULATION – INTERVENTION – CRITÈRES DE JUGEMENT – GROUPE DE DÉVELOPPEMENT – GROUPE CIBLE	26
3.4 GRILLE AGREE II	27
3.5 REMARQUES S'APPLIQUANT À LA LECTURE DU RÉSUMÉ DES GUIDES DE PRATIQUE	27
4 INFORMATIONS GÉNÉRALES CONCERNANT LES MANUELS SELECTIONNÉS	28
4.1 INFORMATIONS GÉNÉRALES CONCERNANT LES SOURCES DES MANUELS	28
4.1.1 <i>Commentaren Medicatiebewaking 2014/2015</i> ²	28
4.1.2 <i>The Renal Drug Handbook 3th ed. 2009</i> ³	28
4.2 INFORMATIONS CONCERNANT L'INTERPRÉTATION DES CONTRE-INDICATIONS DANS LE MANUEL <i>COMMENTAREN GENEESMIDDELENBEWAKING</i> ²	28
5 RÉSULTATS: ÉVALUATION DE LA FONCTION RÉNALE (UNIQUEMENT GUIDES DE PRATIQUE)	29
6 RÉSULTATS: CONTRÔLE GLYCÉMIQUE (SAUF INSULINE) EN CAS D'IRC	31
6.1 GUIDES DE PRATIQUE: CONTRÔLE GLYCÉMIQUE	31
6.2 MANUELS ^{2,3} : CONTRÔLE GLYCÉMIQUE.....	32
6.2.1 <i>Metformine</i>	32
6.2.2 <i>Incrétinomimétiques</i>	32
6.2.3 <i>Inhibiteurs de la DPP4 (gliptines)</i>	32
6.2.4 <i>Glinides</i>	33

6.2.5	Glitazones.....	33
6.2.6	Sulfamidés hypoglycémiants.....	33
6.3	CONCLUSIONS DES TABLEAUX DES PREUVES: CONTRÔLE GLYCÉMIQUE.....	34
6.3.1	Contrôle glycémique intensif versus contrôle glycémique standard chez des patients en IRC.....	34
6.3.2	Metformine, glinides, glitazones, incretinomimétiques chez des patients en ICR.....	35
6.3.3	Inhibiteurs de la DPP-4 versus placebo chez des patients en IRC.....	36
6.3.4	Inhibiteurs de la DPP-4 versus sulfamidés hypoglycémiants chez des patients en IRC.....	37
7	RÉSULTATS: ANTICOAGULANTS EN CAS D'IRC.....	38
7.1	GUIDES DE PRATIQUE: HBPM, ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K ET NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX (NACO)...	38
7.2	MANUELS ^{2,3} : HBPM, ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K ET NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX (NACO).....	39
7.2.1	HBPM.....	39
7.2.2	Antagonistes de la vitamine K.....	39
7.2.3	Nouveaux anticoagulants oraux.....	39
7.3	CONCLUSIONS DES TABLEAUX DES PREUVES: NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX (NACO).....	40
8	RÉSULTATS: ANTIHYPERTENSEURS EN CAS D'IRC.....	42
8.1	GUIDES DE PRATIQUE: ANTIHYPERTENSEURS.....	42
8.2	MANUELS ^{2,3} : ANTIHYPERTENSEURS.....	44
8.2.1	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA).....	44
8.2.2	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans).....	44
8.2.3	Inhibiteurs de la rénine.....	44
8.2.4	Diurétiques.....	45
8.2.5	β -bloquants.....	45
8.2.6	Antagonistes du calcium.....	45
8.3	CONCLUSIONS DES TABLEAUX DES PREUVES: ANTIHYPERTENSEURS.....	46
8.3.1	Tension artérielle cible: contrôle strict versus contrôle standard chez des patients en IRC.....	46
8.3.2	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) versus placebo chez des patients en IRC	48
8.3.3	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) versus placebo chez des patients en IRC	51
8.3.4	β -bloquants versus placebo chez des patients en IRC.....	53
8.3.5	Antagonistes du calcium versus placebo chez des patients en IRC.....	54
8.3.6	Diurétiques versus placebo chez des patients en IRC.....	55
8.3.7	IECA versus sartans chez des patients en IRC.....	56
8.3.8	IECA versus β -bloquants chez des patients en IRC.....	58
8.3.9	IECA versus antagonistes du calcium chez des patients en IRC.....	60
8.3.10	IECA versus diurétiques chez des patients en IRC.....	62
8.3.11	Sartans versus antagonistes du calcium chez des patients en IRC.....	64
8.3.12	Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA).....	66
9	RÉSULTATS: HYPOLIPIDÉMIANTS.....	68
9.1	GUIDES DE PRATIQUE: STATINES ET FIBRATES.....	68
9.2	MANUELS ^{2,3} : STATINES ET FIBRATES.....	68
9.2.1	Statines.....	68
9.2.2	Fibrates.....	68
9.3	CONCLUSIONS DES TABLEAUX DES PREUVES: STATINES ET FIBRATES.....	69
9.3.1	Statines versus placebo chez des patients en IRC.....	69
9.3.2	Statine + ézétimibe versus placebo chez des patients en IRC.....	71
9.3.3	Fibrates versus placebo chez des patients en IRC.....	73

10	RÉSULTATS: ANALGÉSQUES CHEZ DES PATIENTS EN IRC	74
10.1	GUIDES DE PRATIQUE: AINS, PARACÉTAMOL ET ANALGÉSQUES MORPHINIQUES	74
10.2	MANUELS ^{2,3} : AINS, PARACÉTAMOL ET ANALGÉSQUES MORPHINIQUES	74
10.2.1	<i>AINS</i>	74
10.2.2	<i>Paracétamol</i>	75
10.2.3	<i>Analgsiques morphiniques</i>	75
10.3	CONCLUSIONS DES TABLEAUX DES PREUVES: AINS ET PARACÉTAMOL.....	76
10.3.1	<i>AINS versus placebo chez des patients en IRC</i>	76
10.3.2	<i>Paracétamol</i>	76
10.3.3	<i>Analgsiques morphiniques</i>	76
11	RÉSULTATS: MÉDICAMENTS CONTRE LA GOUTTE CHEZ DES PATIENTS EN IRC	77
11.1	GUIDES DE PRATIQUE: MÉDICAMENTS CONTRE LA GOUTTE	77
11.2	MANUELS ^{2,3} : MÉDICAMENTS CONTRE LA GOUTTE	77
11.2.1	<i>Colchicine</i>	77
11.2.2	<i>Allopurinol</i>	77
11.2.3	<i>Fébuxostat</i>	77
11.3	CONCLUSIONS DES TABLEAUX DES PREUVES: MÉDICAMENTS CONTRE LA GOUTTE	78
11.3.1	<i>Allopurinol versus controle chez des patients en IRC</i>	78
11.3.2	<i>Fébuxostat versus placebo chez des patients en IRC</i>	79
11.3.3	<i>Fébuxostat versus allopurinol chez des patients en IRC</i>	79
11.3.4	<i>Colchicine chez des patients en IRC</i>	79
12	RÉSULTATS: MÉDICAMENTS SPÉCIFIQUES CHEZ DES PATIENTS EN IRC.....	80
12.1	SOTALOL CHEZ DES PATIENTS EN IRC	80
12.1.1	<i>Guides de pratique: sotalol</i>	80
12.1.2	<i>Manuels^{2,3}: sotalol</i>	80
12.2	DIGOXINE CHEZ DES PATIENTS EN IRC	80
12.2.1	<i>Guides de pratique: digoxine</i>	80
12.2.2	<i>Manuels^{2,3}: digoxine</i>	80
12.3	MÉTHOTREXATE CHEZ DES PATIENTS EN IRC	81
12.3.1	<i>Guides de pratique: méthotrexate</i>	81
12.3.2	<i>Manuels^{2,3}: méthotrexate</i>	81
12.3.3	<i>Conclusions des tableaux des preuves: méthotrexate</i>	81
12.4	LITHIUM CHEZ DES PATIENTS EN IRC.....	82
12.4.1	<i>Guides de pratique: lithium</i>	82
12.4.2	<i>Manuels^{2,3}: lithium</i>	82
12.4.3	<i>Conclusions des tableaux des preuves: lithium</i>	82
12.5	LAXATIFS ORAUX À BASE DE PHOSPHATES CHEZ DES PATIENTS EN IRC	83
12.5.1	<i>Guides de pratique: laxatifs à base de phosphates</i>	83
12.5.2	<i>Manuels^{2,3}: laxatifs à base de phosphates</i>	83
12.5.3	<i>Conclusions des tableaux des preuves: laxatifs à base de phosphates</i>	83
13	RÉSULTATS: ASSOCIATIONS CHEZ DES PATEINTS EN IRC	84
13.1	ASSOCIATION DE FIBRATES ET DE STATINES CHEZ DES PATIENTS EN IRC	84
13.1.1	<i>Guides de pratique: association de fibrates et de statines</i>	84
13.1.2	<i>Manuels^{2,3}: association de fibrates et de statines</i>	84
13.2	ASSOCIATION DE DIURÉTIQUES, AINS ET IECA CHEZ DES PATIENTS EN IRC	84
13.2.1	<i>Guides de pratique: association de diurétiques, AINS et IECA</i>	84
13.2.2	<i>Manuels^{2,3}: association de diurétiques, AINS et IECA</i>	84

13.2.3	Conclusions des tableaux des preuves: association de diurétiques, AINS et IECA.....	85
14	SITUATIONS PIÈGES EN CAS D'IRC (UNIQUEMENT GUIDES DE PRATIQUE)	86
14.1	RISQUE D'INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË EN CAS D'IRC.....	86
14.2	NÉPHROPATHIE INDUITE PAR DES PRODUITS DE CONTRASTE.....	87
14.2.1	<i>Guides de pratique: néphropathie induite par des produits de contraste</i>	<i>87</i>
14.2.2	<i>Manuels^{2,3}: néphropathie induite par des produits de contraste.....</i>	<i>87</i>
15	RÉSULTATS: SUIVI PAR LE PHARMACIEN (UNIQUEMENT GUIDES DE PRATIQUE)	88
16	ANNEXE: STRATÉGIE DE RECHERCHE	89
	SEARCH IN THE COCHRANE LIBRARY	89
	SEARCH IN PUBMED	89
16.1	GLYCEMIC CONTROL.....	89
16.1.1	<i>RCT's.....</i>	<i>89</i>
16.1.2	<i>Observational studies.....</i>	<i>90</i>
16.2	ANTICOAGULANTS	91
16.2.1	<i>RCT's.....</i>	<i>91</i>
16.2.2	<i>Observational studies.....</i>	<i>91</i>
16.3	ANTIHYPERTENSIVE DRUGS (ONLY RCT's).....	92
16.4	ANALGETICS	93
16.4.1	<i>RCT's.....</i>	<i>93</i>
16.4.2	<i>Observational studies.....</i>	<i>93</i>
16.5	DRUGS USED IN GOUT.....	94
16.5.1	<i>RCT's.....</i>	<i>94</i>
16.5.2	<i>Observational studies.....</i>	<i>94</i>
16.6	SPECIFIC MEDICATIONS	95
16.6.1	<i>Methotrexate</i>	<i>95</i>
16.6.2	<i>Lithium</i>	<i>95</i>
16.6.3	<i>Phosphate containing bowel preparations</i>	<i>96</i>
16.6.4	<i>Association NSAIDs + ACE-I + diuretics.....</i>	<i>97</i>
17	REFERENCES.....	99

Abréviations

ACE-I = Angiotensin converting enzyme inhibitor

ACR= Albumin-to-creatinine ratio

AE = adverse events

AER = Albumin excretion rate

AIT= accident ischémique transitoire

AKI= Acute kidney injury

ARA= American Rheumatology Association

ARB= Angiotensin II receptor blocker

ARR = absolute risk reduction

AVC= accident vasculaire cérébral

BB= beta blocker

BMI = Body Mass Index

BP = Blood pressure

CHADS₂ = Congestive heart failure, hypertension, age > 75, diabetes mellitus, and prior stroke or transient ischemic attack score

CI = confidence interval

CKD = Chronic kidney disease

CO = crossover RCT

CV= cardiovascular

DB = double blind

DBP= diastolic blood pressure

DFG= débit de filtration glomérulaire

DKD= Diabetic kidney disease

DM = Diabetes mellitus

eGFR = Estimated GFR

eGFR_{CG}= eGFR according to the Cockcroft-Gault formula

ESRD = end-stage renal disease

GFR = Glomerular filtration rate

HbA1c = Glycosylated hemoglobin

HDL-C = High density lipoprotein cholesterol

HR = hazard ratio

HTN = hypertension

INR = International normalized ratio

IRC= insuffisance rénale chronique = CKD

IRPT= insuffisance rénale en phase terminale = ESRD

ITT = intention-to-treat analysis

LDL-C = Low density lipoprotein cholesterol

MA = meta-analysis

MI= myocardial infarction

n = number of patients

NA= not applicable

NR = not reported

NS = not statistically significant

NSAID = non-steroidal inflammatory drug
NT= no statistical test
NYHA= New York Heart Association
OL = open label
PCR = protein-to-creatinine ratio
PG = parallel group
PO = primary outcome
RAC= rapport albuminurie/créatininurie
RCT = Randomized clinical trial.
RR= relative risk
RRT = Renal replacement therapy
SB = single blind
SCr = serum creatinine
SO = secondary outcome
SRA= système rénine-angiotensine
sUA= serum urate concentration
TC = total cholesterol
TG = triglycerides
UACR= urinary albumin /creatinine ratio

1 Méthodologie

1.1 Introduction et formulation de la question

Cette recherche de la littérature a été exécutée en préparation à la conférence de consensus sur 'L'usage rationnel des médicaments en cas d'insuffisance rénale' qui se déroulera le 28 novembre 2014.

1.1.1 Questions du jury

Les questions du jury ont été formulées ainsi par le comité d'organisation de l'INAMI:

Question 1 : Evaluation de la fonction rénale

- 1.1. Quelles sont les méthodes les plus performantes pour l'évaluation de la fonction rénale?
- 1.2. Existe-t-il des circonstances et/ou des caractéristiques particulières pour un patient (âge par exemple) justifiant une autre méthode d'évaluation, plus fiable ?

Question 2 : Médicaments et fonction rénale

- 2.1. Quelles sont les notions pharmacologiques générales (pharmacocinétique, pharmacodynamique) indispensables en médecine de première ligne pour la bonne gestion d'une prescription médicamenteuse en cas d'insuffisance rénale connue ?
- 2.2. Quelles sont les notions pharmacologiques générales (pharmacocinétique, pharmacodynamique) indispensables en médecine de première ligne pour la bonne gestion d'une prescription médicamenteuse en cas d'insuffisance rénale survenant dans le cadre d'une situation-piège – hors médicaments identifiés comme néphrotoxiques (point 3.5.) ?

Question 3 : Domaines thérapeutiques et classes médicamenteuses particulières (avec attention pour l'efficacité aussi bien que la sécurité)

3.1. Les antidiabétiques oraux

Quels sont les choix préférentiels pour un traitement d'un diabète de type 2 en cas d'insuffisance rénale chronique (suivant le grade KDIGO¹ de celle-ci) et dans des circonstances particulières ?

3.2. Les anticoagulants

Quels sont les choix préférentiels pour un traitement anticoagulant (oral ou non) en cas d'insuffisance rénale chronique (suivant le grade KDIGO¹ de celle-ci) et dans des circonstances particulières ?

3.3. Les médicaments cardio-vasculaires (hors anticoagulants)

Quels sont les choix préférentiels pour un traitement à visée cardiovasculaire (HTA, angor/post infarctus, insuffisance cardiaque, artérite périphérique, hyperlipidémies) en cas d'insuffisance rénale chronique (suivant le grade KDIGO¹ de celle-ci) et dans des circonstances particulières ?

3.4. Les analgésiques/ anti-inflammatoires et les médicaments particuliers posant problème dans la pratique (hors points 3.1. à 3.3.)

Quels sont les analgésiques/ anti-inflammatoires et autres médicaments particuliers qui, dans la pratique courante, posent problème en relation avec la fonction rénale ?

Quels sont les choix préférentiels pour un traitement analgésique/anti-inflammatoire en cas d'insuffisance rénale chronique (suivant le grade KDIGO¹ de celle-ci) et dans des circonstances particulières?

3.5. Médicaments néphrotoxiques : suivi particulier en première ligne de soins

Quel suivi doit-il être assuré en première ligne de soins en cas de prescription d'un médicament dont la néphrotoxicité (aiguë ou chronique) est identifiée ?

Question 4 : Rôle du pharmacien dans le suivi des traitements médicamenteux en cas d'insuffisance rénale

Quel rôle le pharmacien d'officine peut-il jouer dans l'accompagnement d'un traitement médicamenteux en cas d'insuffisance rénale connue/suspectée ?

1.1.2 Mission du groupe de recherche bibliographique

Le comité d'organisation a ainsi délimité la mission pour la recherche de littérature :

- Discussion de certaines recommandations de bonne pratique en rapport avec les questions du jury numéros 1, 2.2 (pour la recherche de littérature, cette question est limitée au risque à AKI en cas de IRC et néphropathie provoquée par les produits de contraste), 3 et 4.
- Rechercher les synthèses méthodiques, les méta-analyses et les études randomisées et contrôlées (RCT) pour les classes médicamenteuses sélectionnées associées à des **bénéfices potentiels sur la fonction rénale** chez les patients souffrant d'une IRC, tels que mentionnés dans les manuels et les principales guides de pratique. Les classes qui feront l'objet d'une étude de ce type sont les suivantes : certaines classes d'antihypertenseurs, les antidiabétiques oraux et les médicaments qui abaissent le taux d'acide urique (pour des informations plus détaillées, voir 1.1.2.2 Interventions).
- Rechercher les synthèses méthodiques, les méta-analyses et les études randomisées et contrôlées (RCT) de 2009 (date de la recherche de littérature dans les manuels) pour les classes médicamenteuses sélectionnées ayant des **effets délétères potentiels sur la fonction rénale** chez les patients souffrant d'une IRC. Ces classes sont les suivantes : colchicine, nouveaux anticoagulants oraux, AINS, paracétamol, methotrexate, lithium, laxatifs à base de phosphates.
- Pour les autres classes médicamenteuses sélectionnées qui ne produisent **ni effets délétères ni effets bénéfiques** sur la progression de l'insuffisance rénale, seuls les manuels et les recommandations seront abordés, une attention particulière étant accordée à la posologie, au suivi et aux symptômes de toxicité. Les classes prises en compte dans ce cadre sont les suivantes : antagonistes de la vitamine K, HBPM, analgésiques morphiniques, sotalol et digoxine.
- Rechercher les synthèses méthodiques, les méta-analyses et les RCT pour l'association de médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine, AINS et diurétiques.
-

- Examiner les guides de pratique et manuels sélectionnés portant sur les classes de médicaments mentionnés en haut et sur l'association de statines et de fibrates.
- Rechercher des études observationnelles de grande envergure lorsqu'il n'existe pas de synthèses méthodiques, de méta-analyses et de RCT pour certains critères d'évaluation ou interventions.

1.1.2.1 Populations

Les populations suivantes doivent être évaluées:

- Adultes souffrant d'une insuffisance rénale chronique (IRC), définie comme un GFR < 60 ml/min et/ou la présence de signes d'atteinte rénale, tels que définis par le KDIGO.1
- Une attention particulière est accordée aux patients diabétiques qui prennent des antihypertenseurs et des antidiabétiques.
- La population âgée ne fait pas l'objet d'une attention particulière, car dans cette population, le traitement est essentiellement ajusté à la fonction rénale, indépendamment de l'âge.

Sont exclus de cette recherche de la littérature :

- les patients ayant subi une transplantation rénale
- les patients présentant une insuffisance rénale terminale
- les patients dialysés
- les enfants

1.1.2.2 Interventions

Seuls les produits ayant une indication enregistrée en Belgique seront pris en considération. À la demande du comité d'organisation, les molécules suivantes sont examinées (voir également 1.1.2. pour consulter l'objectif par classe médicamenteuse) :

- Antidiabétiques (sauf insuline): metformine, incrétinomimétiques, inhibiteurs de la DPP4, glinides, glitazones, sulfamidés hypoglycémisants, acarbose.
- Antihypertenseurs: IECA , sartans, aliskiren, double inhibition de SRA, β -bloquants, antagonistes du calcium, diurétiques.
- Hypolipidémisants: statines, fibrates.
- Médicaments contre la goutte: allopurinol, fébuxostat, colchicine.
- Anticoagulants: HBPM, antagonistes de la vitamine K, nouveaux anticoagulants oraux (NOAC).
- Analgésiques: AINS, paracétamol, analgésiques morphiniques.
- Médicaments spécifiques : sotalol, digoxine, methotrexate, laxatifs à base de phosphate.
- Associations: fibrates+ statines, AINS + diurétiques + IECA

Les interventions complémentaires examinées sont les suivantes :

- Traitement intensif de la tension artérielle versus traitement standard
- Traitement intensif de la glycémie versus traitement standard

1.1.2.3 Critères de jugement

Les critères d'évaluation suivants doivent être rapportés au départ des RCT et en cas de manque de RCT, d'études de cohorte observationnelles pour mes médicaments mentionnés plus haut :

- Mortalité toutes causes
- Accidents cardio-vasculaires, accidents vasculaires cérébraux inclus
- Doublement de la créatinine
- Nombre de patients évoluant vers une insuffisance rénale terminale (ESRD)

Pour des classes médicamenteuses définies, des critères d'évaluation supplémentaires doivent être étudiés :

Antidiabétiques oraux

- Acidose lactique
- Hypoglycémie
- HbA1c
- Incrétinomimétiques: troubles gastro-intestinaux

Médicaments cardio-vasculaires

- Tension artérielle, changement moyen de la tension par rapport à la ligne de base
- Nombre de patients atteignant la valeur cible
- Micro/macro albuminurie; protéinurie
- Hyperkaliémie

Médicaments contre la goutte

Colchicine

- Troubles gastro-intestinaux

Allopurinol

- Eruptions cutanées
- Dépression médullaire

Nouveaux anticoagulants oraux

- Hémorragies majeures
- Hémorragies mineures
- AVC hémorragiques

Analgésiques

AINS

- Hémorragie gastro-intestinale
- Risque hémorragique global

Médicaments spécifiques

Laxatifs à base de phosphate

- Troubles électrolytiques (hyperphosphatémie, hypocalcémie)

Associations

IECA + AINS + diurétiques

- Hyperkaliémie
- Tension artérielle, changement moyen de la tension par rapport à la ligne de base
- Nombre de patients atteignant la valeur cible

1.1.2.4 Critères d'étude

- Tous types d'études
 - Concordance entre la question abordée dans la publication et la problématique de notre recherche dans la littérature
 - Mention de critères de jugement cliniquement pertinents
 - Diverses publications ont été exclues pour des raisons pratiques:
 - les publications non disponibles en bibliothèque en Belgique
 - les publications dans des langues autres que Néerlandais, Français, Allemand et Anglais
- RCT
 - De préférence en double aveugle
 - Étant donné que les effets à court terme doivent également être étudiés, aucune durée d'étude n'a été précisée.
 - Nombre minimum de participants : minimum 40 par bras d'étude. Dans les études à bras multiples, nous avons regardé le nombre de participants dans les comparaisons qui étaient pertinentes pour cette revue de la littérature.
 - Essais de phase III (aucun essai de phase II)
- Etudes observationnelles
 - Si manque de RCT
 - Uniquement des études de cohorte
 - Uniquement des études avec intervalle de confiance étroit
- Autres sources concernant la sécurité et le dosage
 - Commentaren Medicatiebewaking Update maart 2014 ²
 - The Renal Drug Handbook 2009 ³

1.1.2.5 Guides de Pratique Clinique (GPC)

Uniquement les GPC évoquant des niveaux de preuves / recommandation

Uniquement les GPC à partir de 2009.

Les GPC sont sélectionnés en concertation avec le comité d'organisation et sur base de leur pertinence pour la situation belge.

Sommaire des points communs et des contradictions.

Le groupe de recherche bibliographique indiquera aussi si le guide de pratique clinique a été réalisée en collaboration avec d'autres professions paramédicales (pharmaciens, infirmiers,...ou des représentants de patients), et si ces GPC s'adressent également à ces groupes.

Chaque GPC sera évalué sur base de la Grille AGREE, avec une attention particulière pour les preuves scientifiques sur lesquels reposent les niveaux de preuves et de recommandation. Pour évaluer la rigueur d'élaboration des GPC, les recommandations ont été évalués pour le domaine « Rigueur d'élaboration » de la Grille AGREE II. Des information plus détaillées peuvent être trouvées sur <http://www.agreetrust.org/>.⁴

Le tableau 1 résume les éléments qui sont évalués dans la Grille AGREE II pour ce domaine.⁴

Item	Rigour of development
7	Systematic methods were used to search for evidence
8	The criteria for selecting the evidence are clearly described
9	The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described
10	The methods for formulating the recommendations are clearly described
11	Health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.
12	There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.
13	The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication
14	A procedure for updating the guideline is provided

Table 1. Items assessed by the domain "Rigour of development" in Agreellscore.

Le score des domaines est calculé en additionnant les scores des différents éléments du domaine et en traduisant le résultat en pourcentage du score maximal pour ce domaine.

Le score du domaine "Rigueur d'élaboration" peut être employé pour évaluer les méthodes utilisées dans le développement des GPC, mais la prudence est de mise car ce score contient aussi un facteur subjectif et il est donc discutable. Dans le chapitre sur les GPC, les scores des domaines sont mentionnés pour chaque GPC.

1.2 Stratégie de recherche

1.2.1 Principes de recherche systématique

En procédant par paliers, nous avons fait une recherche systématique de la littérature pertinente.

- Dans un premier temps, nous avons consulté les sources qui utilisent les données provenant de synthèses méthodiques, de méta-analyses et d'études originales et qui en plus les commentent, comme Clinical Evidence. Nous avons consulté les guides de pratique clinique (guidelines) à la recherche de références pertinentes supplémentaires.
- Dans un deuxième temps, nous avons recherché les synthèses méthodiques de grande envergure dans des bases de données EBM fiables (NICE, AHRQ, the Cochrane Library,...) qui fournissaient des réponses à nos questions de recherche. Quant aux sujets pour lesquels nous n'avons trouvé aucune synthèse méthodique de cette manière, nous avons effectué une recherche dans Pubmed par le biais de la chaîne de recherche (voir annexe) en utilisant comme limite « systematic reviews ». Afin de retenir uniquement les synthèses méthodiques de qualité pour constituer un document de base, les synthèses méthodiques associées à un score d'Amstar inférieur à 4 ont été exclues. Une ou plusieurs synthèse(s) méthodique(s) ont été sélectionnées comme document de base. A partir de celles-ci, des références de publications pertinentes ont été recherchées manuellement.
- Dans un troisième temps, nous avons recherché de façon systématique les études randomisées et contrôlées (RCTs), les méta-analyses et synthèses méthodiques plus petites, parues après la date de recherche des synthèses méthodiques sélectionnées.
- Lorsqu'aucune synthèse méthodique, méta-analyse ou RCT n'a été identifié(e), une recherche systématique des études de cohorte a été réalisée

Les *banques de données électroniques* suivantes ont été consultées:

- Medline (PubMed)
- Cochrane Library

Des recherches manuelles ont été effectuées à partir d'autres sources: les références bibliographiques données dans les publications pertinentes sur le sujet, l'index des publications disponibles à la bibliothèque de vzw Farmaka asbl, particulièrement des revues indépendantes qui sont membres de l'ISDB (International Society of Drug Bulletins) telles que le *Geneesmiddelenbulletin* (Pays-Bas), les *Folia Pharmacotheapeutica* (Belgique), la *Revue Prescrire* (France), *Drug & Therapeutics Bulletin* (Royaume-Uni), *Therapeutics Letter* (Canada), *Formul R/info* (Belgique), *Arzneimittelbrief* (Allemagne),....

Les guides de pratique clinique ou *recommandations de bonne pratique* ont été recherchés au départ des liens vers les « evidence-based guidelines », disponibles sur le site web de vzw Farmaka asbl (www.farmaka.be) et sur le site web du CEBAM (www.cebam.be). Ces sites comportent des liens vers des recommandations nationales et internationales les plus consultées, ainsi que des liens vers des 'moteurs de recherche de recommandations', tels que la National Guideline Clearinghouse et G-I-N.

1.2.2 Détails concernant la stratégie de recherche

Les synthèses méthodiques ou méta-analyses suivantes ont été sélectionnées en tant que document source:

Contrôle glycémique

- Fink HA, Ishani A, Taylor BC, Greer NL, MacDonald, R, Rossini D, Sadiq S, Lankireddy S, Kane RL, Wilt TJ. Chronic Kidney Disease Stages 1–3: Screening, Monitoring, and Treatment. Comparative Effectiveness Review No. 37. (Prepared by the Minnesota Evidence-based Practice Center under Contract No. HHS 290-2007-10064-I.) AHRQ Publication No. 11(12)-EHC075-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. January 2012. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm. (search date January 2011)⁵
- National Kidney Foundation. *KDOQI™ Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease*. *Am J Kidney Dis* 49:S1-S180, 2007 (suppl 2)⁶ + National Kidney Foundation. *KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update*. *Am J Kidney Dis*. 2012;60(5):850-886. (search date oktober 2010)⁷

Antihypertenseurs

- Fink HA, Ishani A, Taylor BC, Greer NL, MacDonald, R, Rossini D, Sadiq S, Lankireddy S, Kane RL, Wilt TJ. Chronic Kidney Disease Stages 1–3: Screening, Monitoring, and Treatment. Comparative Effectiveness Review No. 37. (Prepared by the Minnesota Evidence-based Practice Center under Contract No. HHS 290-2007-10064-I.) AHRQ Publication No. 11(12)-EHC075-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. January 2012. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm. (search date January 2011)⁵

Comme le rapport AHRQ n'incluait que des patients souffrant d'une IRC de stade 1-3, ce document a été comparé avec:

- National Clinical Guideline Centre. Chronic kidney disease (partial update). Clinical Guideline 182, July 2014. www.nice.org.uk (search date November 2013)⁸
- KDIGO Management of Blood Pressure in Chronic kidney disease (search date February 2012)⁹

pour identifier des études conduites chez des patients souffrant d'une IRC de stade 4.

Hypolipémiants et anticoagulants

- National Clinical Guideline Centre. Chronic kidney disease (partial update). Clinical Guideline 182, July 2014. www.nice.org.uk (search date November 25, 2013)⁸

Médicaments contre la goutte

- Bose B, Badve SV, Hiremath SS, et al. Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Transplant* 2014;29:406-13. (search date December 2012)¹⁰. Gezien deze meta-analyse klinisch heterogene studies includeerde, met zowel CKD als niet-CKD subgroepen, werd de gepoolde analyse niet gebruikt maar de referentielijst werd gecontroleerd om relevante publicaties te vinden.

AINS

- Nderitu P, Doos L, Jones PW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review. *Fam Pract* 2013;30:247-55. (search date September 2011).¹¹

Afin de retrouver les RCTs parues après la date de recherche des publications ci-dessus, une recherche systématique a été exécutée dans Pubmed. La stratégie de recherche est disponible dans l'annexe.

1.3 Procédure de sélection

Deux chercheurs ont effectué la sélection des références pertinentes, indépendamment l'un de l'autre. Les différences ont été résolues en consensus après discussion. Nous avons effectué une première sélection des références sur base du titre et de l'abstract. Lorsque le titre ou l'abstract ne donnait pas une réponse suffisamment concluante sur l'inclusion, nous avons recherché et analysé la publication. Le chapitre 1.1.2 mentionne les critères d'inclusion et d'exclusion pour les différents types d'études et décrit les populations pertinentes, les interventions, les critères d'évaluation et les critères des études.

1.4 Évaluation de la qualité des preuves disponibles

Afin d'évaluer la qualité des preuves disponibles, nous avons utilisé le système GRADE. Dans d'autres systèmes qui attribuent des « niveaux de preuves », les méta-analyses sont souvent perçues comme le plus haut niveau de preuve. Par contre, GRADE n'évalue que la qualité des études originales. La sommation ou non des résultats dans la méta-analyse n'a pas d'importance pour la qualité des preuves.

Le système GRADE est centré sur les critères de jugement. Cela signifie que la qualité des preuves est évaluée pour chaque critère de jugement à travers toutes les études.

Le système GRADE ¹²⁻¹⁴ évalue les points suivants :

Study design		+ 4	RCT
		+ 2	Observational
		+ 1	Expert opinion
Study quality		- 1	Serious limitation to study quality
		- 2	Very serious limitation to study quality
Consistency		- 1	Important inconsistency
Directness		- 1	Some uncertainty about directness
		- 2	Major uncertainty about directness
Imprecision		- 1	Imprecise or sparse data
Publication bias		- 1	High probability of publication bias
For observational studies	Evidence of association	+ 1	Strong evidence of association (RR of >2 or <0.5)
		+ 2	Very strong evidence of association (RR of >5 or <0.2)
	Dose response gradient	+ 1	Evidence of a dose response gradient (+1)
	Confounders	+ 1	All plausible confounders would have reduced the effect
SUM		4	HIGH quality of evidence
		3	MODERATE quality of evidence
		2	LOW quality of evidence
		1	VERY LOW quality of evidence

Dans cette recherche de la littérature, l’item « publication bias », n’est pas coté et le système GRADE a été appliqué uniquement aux RCT. Cette version adaptée du système GRADE évalue donc les points suivants:

Study design	+ 4	RCT
Study quality	- 1	Serious limitation to study quality
	- 2	Very serious limitation to study quality
Consistency	- 1	Important inconsistency
Directness	- 1	Some uncertainty about directness
	- 2	Major uncertainty about directness
Imprecision	- 1	Imprecise or sparse data
SUM	4	HIGH quality of evidence
	3	MODERATE quality of evidence
	2	LOW quality of evidence
	1	VERY LOW quality of evidence

Lors de l’évaluation des différents items, nous avons suivi la méthode de travail suivante:

Study design

Des RCT et des études observationnelles sont repris dans cette recherche dans la littérature, mais le système GRADE a été appliqué uniquement aux RCT.

Study quality

Pour évaluer la qualité méthodologique des RCT, nous avons pris en compte les critères suivants.

- **Randomisation** : Si la méthode consistant à générer une séquence de randomisation était décrite, était-elle adéquate (table de nombres aléatoires, créé par ordinateur, partie de pile ou face, etc...) ou inadéquate (alternance, date de naissance, numéro d'hôpital etc.) ?
- **Dissimulation de l’attribution**: Si la méthode d’attribution était décrite, était-elle dissimulée de manière adéquate (répartition centrale, etc.) ou inadéquate (programme ouvert, enveloppes non scellées, etc.) ?
- **Mise en aveugle** : Qui a été mis en aveugle ? Participants/personnel/évaluateurs. Si la méthode de mise en aveugle était décrite, était-elle adéquate (placebo identique, placebo actif, etc.) ou inadéquate (comparaison entre comprimé et injection sans double placebo) ?
- **Données manquantes pour les critères de jugement** : Suivi, description des exclusions et abandons, ITT.
- **Notification sélective des critères de jugement**

Si une méta-analyse ou une synthèse méthodique est utilisée, la qualité des études incluses était évaluée. L'évaluation GRADE ne prend pas en compte la qualité de la méta-analyse ou de la synthèse méthodique, mais uniquement la qualité des RCT inclus dans la méta-analyse/synthèse méthodique.

Application dans GRADE:

Des points étaient déduits si l'un des critères ci-dessus était considéré comme induisant un risque élevé de biais pour un critère de jugement spécifique.

Par exemple :

- La non-mise en aveugle des participants ne réduira pas la validité des résultats lors de la prise en compte du critère de jugement 'mortalité', mais réduira la validité lors de la prise en compte d'un critère de jugement subjectif tel que la douleur ; dès lors, un point sera déduit pour le critère de jugement 'douleur'.
- Un suivi faible en l'absence d'analyse en ITT augmentera le risque de biais, de sorte qu'un point sera déduit dans un tel cas.

Consistency

Une bonne « consistency » signifie que plusieurs études obtiennent un résultat comparable ou convergent. S'il n'y a qu'une étude disponible, « consistency » ne peut être évalué. Ceci est mentionné dans le rapport de synthèse comme « NA » (not applicable).

« Consistency » est apprécié par le groupe bibliographique et le comité de lecture sur base de l'ensemble des études disponibles. Pour ce faire, on a pris en compte les critères suivants:

- Signification statistique
- Le sens de l'effet si la signification statistique n'est pas atteinte: si par exemple un effet statistiquement significatif est obtenu dans 3 études et est confirmé dans 2 autres études par un résultat dans le même sens mais non significatif statistiquement, alors ces résultats sont appelés « consistent ».
- Pertinence clinique: si par exemple 3 études trouvent une différence non significative et une 4^e étude trouve un résultat statistiquement significatif, mais peu pertinent cliniquement, ces résultats sont appelés « *consistent* ».
- Pour les méta-analyses : hétérogénéité statistique démontrée. Dans le rapport du NICE, la signification de l'hétérogénéité statistique a été évaluée sur la base du test du chi carré, avec $p < 0,1$, ou sur la base d'un test d'incohérence I^2 de $> 50\%$ afin de mettre en évidence une hétérogénéité significative⁸ ; le rapport AHRQ a utilisé un test statistique I^2 (50 % indique une hétérogénéité modérée et ≥ 75 indique une grande hétérogénéité).⁵

Directness

Ceci concerne le pouvoir de généraliser les données vers la population réelle (validité externe). Donc, des points peuvent être déduits si la population d'étude, l'intervention en question et le groupe contrôle ou les critères de jugement en question ne sont pas pertinents. Un point est également déduit en cas de comparaisons indirectes.

Imprecision

Si des synthèses méthodiques ou méta-analyses sont incluses, reprenant à leur tour des études comptant moins de 40 patients par bras d'étude (pour une étude de permutation : moins de 40 patients pour l'étude complète), 1 point est alors déduit pour cause « d'imprécision ».

Pour les méta-analyses et lorsqu'il n'y a qu'une seule étude : un point est déduit en cas de puissance insuffisante (dépend aussi de la taille de l'échantillon).

Appliquer le système GRADE quand il y a beaucoup d'études pour un seul critère de jugement

Des points sont déduits uniquement si les erreurs méthodologiques influencent fortement le résultat. Si, par exemple, 1 étude de mauvaise qualité confirme les avis de 2 grandes études de bonne qualité, aucun point n'est déduit.

Pour davantage d'informations, veuillez consulter le site <http://www.gradeworkinggroup.org>¹³

1.5 Résumé des résultats d'étude

Le rapport complet comprend par question de recherche :

- Résumé (exhaustif) des guides de pratique et des manuels sélectionnés
- Les tableaux des preuves (en anglais) des synthèses méthodiques et/ou des RCT sur lesquels se basent les réponses
- Un bref résumé des résultats sous forme de tableau (en anglais) et de texte (en anglais) avec une évaluation de la qualité des preuves trouvées selon une version adaptée du système GRADE.

Le rapport de synthèse comprend par question de recherche :

- Résumé (abrégé) des guides de pratique et des manuels sélectionnés
- Un bref résumé des résultats sous forme de tableau (en anglais) et de texte (français / néerlandais) avec une évaluation de la qualité des preuves trouvées selon une version adaptée du système GRADE.

Les conclusions ont été débattues et adaptées dans des discussions entre les auteurs de la recherche de la littérature et le comité de lecture du groupe bibliographique.

2 Réflexions critiques du comité de lecture et du groupe de recherche bibliographique

2.1 Population

La majorité des essais cliniques ont été réalisés auprès de patients se trouvant à des stades précoces d'IRC (1-3). Il n'existe pas de données concernant les patients au stade 4 d'une IRC.

Les études ont utilisé des critères d'inclusion hétérogènes pour la fonction et l'atteinte rénales, basés sur différentes définitions des stades de l'IRC. Les méta-analyses figurant dans ce rapport ont combiné ces diverses données. De plus, les études ont rarement rapporté des résultats stratifiés par stade d'IRC ou autres marqueurs de l'IRC. Il est dès lors difficile de déterminer si des bénéfices cliniques ont été apportés aux patients présentant des stades d'IRC spécifiques ou des catégories spécifiques de DFGe ou d'albuminurie. Seules des données limitées examinaient la question de savoir si l'efficacité relative du traitement différait entre les patients avec et sans IRC, ou entre les patients présentant différents stades d'IRC. Enfin, dans un grand nombre d'études, la description incomplète des caractéristiques des patients limite également notre capacité à évaluer l'applicabilité des résultats de l'étude à des populations de patients spécifiques atteints d'une IRC.⁵

Pour ce qui concerne la section relative aux antihypertenseurs, outre l'hétérogénéité de la fonction rénale, certaines études ont inclus des patients normotendus, d'autres des patients hypertendus et d'autres encore n'ont précisé aucun paramètre tensionnel. Il s'ensuit que, dans le rapport AHRQ, les études incluant des patients hypertendus et normotendus ont été regroupées.⁸

2.2 Interventions

À l'exception des études comparant sartans et un placebo, de nombreuses études ont comparé des médicaments à des doses considérées comme infra-thérapeutiques, qui ne sont pas censées apporter un bénéfice. Ceci limite donc les preuves obtenues pour ces comparaisons. Dans une série d'autres études, les doses finales atteintes n'ont pas été communiquées; dès lors, on ignore si les doses comparées étaient équivalentes.⁸

2.3 Critères d'évaluation

2.3.1 Critères de jugement composites

Les résultats vasculaires composites et les résultats rénaux composites rapportés dans le cadre des études se sont avérés très hétérogènes. Bien que le rapport AHRQ⁵ ait réalisé une méta-analyse de ces résultats, nous avons choisi de ne pas rapporter ces résultats car aucune conclusion clinique ne peut être formulée sur leur base.

2.3.2 Effets indésirables

Peu d'études ont rapporté les effets indésirables. Lorsqu'ils étaient rapportés, les effets indésirables n'étaient que rarement prédéfinis, n'étaient pas recueillis ou rapportés systématiquement et n'étaient souvent pas rapportés séparément par groupe de traitement. Bien que ces limitations dans la collecte des effets indésirables aient entravé la synthèse quantitative des données relatives aux retraits et aux effets indésirables des différentes études, les effets indésirables rapportés étaient généralement compatibles avec les profils de sécurité établis pour ces traitements (p. ex.

hypotension avec les antihypertenseurs ; toux avec les IECA ; œdèmes avec les antagonistes du calcium ; hyperkaliémie avec les IECA, les sartans et l'aldostérone).⁸

2.4 Méthodologie et qualité des études ^{15, 16}

Pour certaines classes de médicaments, en particulier les statines et les médicaments antithrombotiques, les études disponibles sont de très mauvaise qualité : la plupart correspondent à des analyses *post-hoc* de sous-groupes. Ces analyses *post-hoc* ne garantissent pas le maintien de la randomisation ni une taille suffisante des groupes.

Quelques analyses de sous-groupes prédéfinis ont été identifiées, mais aucune correction n'a été réalisée pour l'utilisation de comparaisons multiples. Ces analyses doivent être interprétées avec prudence, car plus le nombre d'analyses de sous-groupes est élevé, plus le risque est grand que le résultat identifié résulte du hasard.

2.5 Guides de pratique

La plupart des recommandations actuelles reprises dans les guides de pratique reposent principalement sur un faible niveau de preuves, ce qui reflète le manque d'études de qualité menées auprès de patients atteints d'une IRC. Certaines recommandations sont basées sur des études menées dans une population avec fonction rénale, soulignant qu'il n'a pas été établi si les résultats obtenus peuvent être extrapolés à une population de patients atteints d'une IRC. Les recommandations mentionnent fréquemment le manque de données disponibles chez les patients en IRC, particulièrement lorsque le DFG est < 30 ml/min. Par conséquent, une grande partie des recommandations reposent sur un consensus d'experts.

2.6 Manuels

Les manuels pris en compte dans le cadre de cette revue de la littérature ne sont pas entièrement fondés sur les preuves, mais utilisent de nouvelles sources de littérature pour actualiser leurs informations. Les ajustements posologiques et les recommandations relatives à l'utilisation de médicaments dans l'IRC précisés dans les manuels reposent essentiellement sur des modèles pharmacocinétiques et sur des avis d'experts, plutôt que sur des données probantes. Toutefois, comme indiqué plus haut, les études de qualité menées auprès de patients atteints d'insuffisance rénale sont rares. Ceci explique les divergences fréquentes relevées entre les différents compendiums de pharmacologie.

2.7 Manque d'études

Nous avons déjà souligné le manque d'études réalisées sur l'IRC au stade 4 et la mauvaise qualité des études existantes dans les autres stades. De plus, pour certaines classes médicamenteuses, on n'a pas identifié la moindre étude chez des patients atteints d'une IRC.

En conclusion, le groupe de recherche bibliographique estime qu'il existe un manque important de preuves concernant l'utilisation de médicaments chez des patients atteints d'une IRC, alors que ces patients représentent une proportion très large de la population globale et qu'un traitement médicamenteux leur est fréquemment prescrit. Il est à espérer que ce manque pourra être comblé par la réalisation d'études futures ciblant spécifiquement cette importante population de patients.

3 Informations générales concernant les guides de pratique

3.1 Guides de pratique sélectionnés

Les guides de pratique sélectionnés et les abréviations utilisées dans ce rapport, se trouvent dans le tableau 2.

KDIGO CKD 2012 ¹	KDIGO Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease
KDIGO AKI 2012 ¹⁷	KDIGO Clinical practice guideline for acute kidney injury
KDIGO BP in CKD 2012 ⁹	KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease
KDIGO lipid in CKD 2013 ¹⁸	KDIGO Clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease
KDOQI DM and CKD 2012 ⁷	KDOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. For certain topics, this guideline refers to the previous edition of 2007, which was consulted in that case. ⁶
NICE CKD 2014 ⁸	NICE Chronic kidney disease early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care.
NICE AKI 2013 ¹⁹	Acute kidney injury. Prevention, detection and management of acute kidney injury up to the point of renal replacement therapy. Clinical guideline NICE.
ACP CKD 2013 ²⁰	Screening, Monitoring, and Treatment of Stage 1 to 3 Chronic Kidney Disease: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians
Domus Medica CNI 2012 - SSMG ²¹	Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Chronische nierinsufficiëntie. Domus Medica Recommandation de bonnes pratiques: Insuffisance rénale chronique SSMG
ACR gout 2012 ^{22, 23}	American College of Rheumatology guidelines for management of gout
CCS Atrial fibrillation 2012 ²⁴	Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines: Recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control
SIGN antithrombotics 2013 ²⁵	SIGN Antithrombotics: indications and management. A national clinical guideline. Updated 2013.

Table 2

3.2 Levels of evidence – Grades of recommendation

Les tableaux ci-dessous mentionnent les *Levels of evidence* (niveaux de preuve) et les *Grades of recommendation* (degrés de recommandation), définis pour chaque guide de pratique.

KDIGO CKD 2012 ¹ KDIGO AKI 2012 ¹⁷ KDIGO BP in CKD 2012 ⁹ KDIGO lipid in CKD 2013 ¹⁸ KDOQI DM and CKD 2012 ⁷			
Grades of recommendation			For Clinicians
	1 ("We recommend")	Most patients should receive the recommended course of action.	
	2 ("We suggest")	Different choices will be appropriate for different patients. Each patient needs help to arrive at a management decision consistent with her or his values and preferences.	
	Not graded	Is used, typically, to provide guidance based on common sense or where the topic does not allow adequate application of evidence.	
Level of evidence	Grade	Quality	Meaning
	A	High	The authors are confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
	B	Moderate	The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
	C	Low	The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
	D	Very Low	The estimate of effect is very uncertain, and often will be far from the truth.

NICE CKD 2014 ⁸ NICE AKI 2013 ¹⁹		
Grades of recommendation	Interventions that must (or must not) be used	If there is a legal duty to apply the recommendation or occasionally if the consequences of not following the recommendation could be extremely serious or potentially life threatening.
	Interventions that should (or should not) be used (strong recommendation) "offer"; "refer"; "advise"	For the vast majority of patients, an intervention will do more good than harm, and be cost effective. Similar forms of words (for example, 'Do not offer...') are used when they are confident that an intervention will not be of benefit for most patients.
	Interventions that could be used	An intervention will do more good than harm for most patients, and be cost effective, but other options may be similarly cost effective. The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient's values and preferences.

Level of evidence	High	Future research unlikely to change confidence in estimate of effect.
	Moderate	Further research likely to have an important impact on confidence in estimate of effect and may change the estimate.
	Low	Further research very likely to have a significant impact on the estimate of effect and is likely to change the estimate.
	Very Low	The estimate of effect is very uncertain.

ACP CKD 2013 ²⁰				
Uses ACP's guideline grading system, adopted from the classification of the GRADE workgroup.				
Level of evidence		High	Moderate	Low
Grade of recommendation	Benefits clearly outweigh risks and burden or risks and burden clearly outweigh benefits.	Strong	Strong	Strong
	Benefits finely balanced with risks and burden.	Weak	Weak	Weak

Domus Medica – SSMG CNI 2012 ²¹		
Grades of recommendation	1	Strong recommendation
	2	Weak recommendation
Level of evidence	A	High
	B	Moderate
	C	Low

ACR gout 2012 ^{22, 23}		
Grades of recommendation	No grades of recommendation	
Level of evidence	A	Supported by multiple (i.e. >1) randomized clinical trials or meta-analyses.
	B	Derived from a single randomized trial or nonrandomized studies.
	C	Consensus opinion of experts, case studies, or standard of care.

CCS atrial fibrillation ²⁴		
Grades of recommendation	Strong	
	Conditional	
	Weak	
Level of evidence	High	Future research is unlikely to change confidence in estimate of effect; e.g., multiple well-designed, well-conducted clinical trials.
	Moderate	Further research is likely to have an important impact on confidence in estimate of effect and may change the estimate; e.g., limited clinical trials, inconsistency of results or study limitations.
	Low	Further research very likely to have a significant impact on the estimate of effect and is likely to change the estimate; e.g., small number of clinical studies or cohort observations.
	Very low	The estimate of effect is very uncertain; e.g., case studies, consensus opinion.

SIGN antithrombotics 2013 ²⁵		
Grades of recommendation	A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++ and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+ directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results.
	B	A body of evidence including studies rated as 2++ directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+.
	C	A body of evidence including studies rated as 2+ directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2++.
	D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+.
Level of evidence	1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias.
	1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias.
	1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias.
	2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies; or High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal.
	2+	Well-conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal.
	2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal.
	3	Non-analytic studies (e.g., case reports, case series).
4	Expert opinion.	

3.3 Population – intervention – critères de jugement – groupe de développement – groupe cible

Pour une description des populations, des interventions et des critères de jugement pris en compte par les guides de pratique, veuillez vous référer au rapport exhaustif. Vous y trouverez également des informations sur le groupe de développement et le groupe cible.

3.4 Grille Agree II

Des informations sur ce score peuvent être consultées à la rubrique « méthodologie ».

Pour un résumé des items évalués dans le domaine « Rigueur d'élaboration », se référer au tableau ci-dessous mentionnant le score de ce domaine pour chaque guide de pratique.

Rigour of development item	7	8	9	10	11	12	13	14	Total	Domain score
KDIGO CKD 2012 ¹	5	5	7	1	7	7	7	5	44	75%
KDIGO AKI 2012 ¹⁷	6	7	7	1	7	7	6	7	48	83%
KDIGO BP in CKD 2012 ⁹	6	7	7	1	7	7	6	5	46	79%
KDIGO Lipid in CKD 2013 ¹⁸	6	7	7	1	7	7	6	7	48	83%
KDOQI DM and CKD 2012 ⁷	5	7	7	2	7	7	4	1	40	66%
NICE CKD 2014 ⁸	7	7	7	5	7	7	7	5	52	92%
NICE AKI 2013 ¹⁹	7	7	7	5	7	7	7	5	52	92%
ACP CKD 2013 ²⁰	6	7	7	1	7	7	2	2	39	65%
Domus Medica CNI 2012 ²¹	3	4	5	1	5	7	7	5	37	60%
ACR Gout 2012 ^{22, 23}	3	2	1	7	6	4	1	1	25	35%
CCS Atrial Fibrillation 2012 ²⁴	2	1	2	7	7	7	1	1	28	42%
SIGN Antithrombotics 2013 ²⁵	6	1	4	5	7	7	7	1	38	63%

3.5 Remarques s'appliquant à la lecture du résumé des guides de pratique

Pour certaines classes de médicaments utilisés dans l'IRC, les guides de pratique ne comportent aucune recommandation ; toutefois, dans le texte lui-même ou les tableaux, elles contiennent des remarques qu'il nous a semblé intéressant de reproduire dans le présent résumé, en dépit de l'absence de niveaux de preuve (Levels of evidence) et de degrés de recommandation (Grades of recommendation). Ces remarques sont reprises en tant que complément d'information et ne doivent en aucun cas être considérées comme des recommandations. Pour ce type de remarques, par souci de clarté, il sera toujours mentionné qu'il s'agit non pas d'une recommandation, mais d'un simple complément d'information.

4 Informations générales concernant les manuels sélectionnés

Les manuels sélectionnés par le comité d'organisation et le groupe bibliographique sont:

- Commentaren Medicatiebewaking Mise à jour mars 2014²
- Renal Drug Handbook 3 th ed. 2009³

4.1 Informations générales concernant les sources des manuels

4.1.1 Commentaren Medicatiebewaking 2014/2015²

Ce manuel se base sur d'autres manuels, sur les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) et sur des publications figurant dans la littérature primaire. Les recommandations formulées dans le manuel sont de préférence conformes aux recommandations internationales. Ce résumé n'est pas basé sur une revue systématique de la littérature. Les informations sont revues et actualisées chaque année.

4.1.2 The Renal Drug Handbook 3th ed. 2009³

Les monographies figurant dans le *Renal Drug Handbook* sont le fruit de l'expérience clinique accumulée par les auteurs et l'association UK Renal Pharmacy Group. Ces informations reposent dans une large mesure sur la pratique, mais évoluent progressivement pour devenir une ressource de plus en plus fondée sur les preuves. Ces informations ne reposent pas sur une revue systématique de la littérature. Toutes les monographies de médicaments sont revues périodiquement, la date de la revue la plus récente étant indiquée dans chaque monographie.

4.2 Informations concernant l'interprétation des contre-indications dans le manuel *Commentaren Geneesmiddelenbewaking*²

Contre-indication relative : Conseiller aux patients de contacter un médecin en cas de symptômes

Contre-indication importante : Effet négatif sur le syndrome

Contre-indication absolue : Évitez l'utilisation de ce médicament

5 Résultats: évaluation de la fonction rénale (uniquement guides de pratique)

Le tableau 3 présente les principales recommandations en matière d'évaluation de la fonction rénale ainsi que leurs degrés de recommandation correspondants. ^{1, 6, 8, 20, 21}

Evaluation of renal function			KDIGO CKD	KDOQI DM CKD	NICE CKD	ACP CKD	Domus Medica CNI	
AGREE Domain score Rigour of development			75%	66%	92%	65%	60%	
Definition of CKD	Kidney damage or eGFR<60ml/min		NG	-	Rec	Txt	CONS	
	No diagnosis if eGFR _{creat} 45-60 and eGFR _{cys} /eGFR _{creat-cys} ≥60 and no kidney damage		2C	-	Rec	-	-	
Test of GFR	Serum creatinine only		-	-	-	-	-	
	eGFR based on serum creatinine		1A	B	Rec	-	1A	
	eGFR base on serum cystatin C or based on both serum creatinine and cystatin	If eGFR _{creat} is less accurate		2B	-	-	-	-
		if eGFR _{creat} 45-59ml/min if no kidney damage		2C	-	Rec	-	-
	GFR based on exogenous filtration marker	If eGFR _{creat} is less accurate		2B	-	Rec	-	-
Need accurate GFR		2B	-	-	-	txt		
Tests for albuminuria	AER	Need for more accurate estimate	NG	-	-	-	-	
	ACR	preferential test	diabetic	2B	B	Rec	-	CONS
			non diabetic	2B	-	Rec	-	-
	PCR	preferential test	diabetic	-	-	-	-	-
			non diabetic	-	-	-	-	1B
	As an alternative		2B	-	Rec	-	-	
	early morning urine sample		NG	B	Rec	-	txt	
Reagentstrip urinalysis	Alternative but confirmation needed by quantitative analyses		NG	-	-	-	-	
Definition albuminuria	≥ 30 mg/24h		NG	B	-	Txt	-	
	≥ 3mg/mmol		-	-	Rec	-	-	
Chronicity	3months		NG	-	-	Txt	CONS	

Table 3 Summary of recommendations on evaluation of renal function. Txt= no recommendation but in text or table, is not graded; 1, 2 on a scale of 1 to 2; A= High quality; B = Moderate quality; C= Low quality of evidence; on a scale of A to D; NG= recommendation but not graded; Rec= recommendation of NICE, no GOR found; CONS= recommendation based on consensus

Toutes les guides de pratiques recommandent d'utiliser l'eGFR comme premier test, basé sur la créatinine sérique. ^{1, 6, 8, 21}

Certaines guides de pratiques recommandent d'utiliser l'eGFR basé sur la cystatine C si l'eGFR_{creat} est de 45-59 ml/min/1,73m² et en l'absence d'autres signes d'atteinte rénale, et si le diagnostic de CKD doit être confirmé. Ce n'est que si l'eGFR_{cys} ou l'eGFR_{creat-cys} est également < 60 ml/min/1,73 m² que le diagnostic de CKD est confirmé. ^{1, 8}

Si une valeur exacte du GFR est nécessaire, certains guides de pratique préconisent une mesure basée sur un marqueur de filtration exogène.^{1,8}

La majorité des guides de pratique recommandent d'utiliser de préférence un premier test de la protéinurie basé sur le rapport albuminurie/créatininurie (RAC), en raison de sa sensibilité plus élevée.^{1,6,8} Une autre option est le rapport protéinurie/créatininurie urinaire (RPC), recommandé comme test de premier choix chez les non-diabétiques uniquement par Domus Medica/SSMG, notamment en raison de son faible coût.²¹ Les tests de protéinurie s'effectuent de préférence sur un échantillon du matin.^{1,6,8,21}

Les tests basés sur des bandelettes réactives urinaires ne constituent pas un premier choix et doivent toujours être confirmés par un RAC⁸. Le rapport de l'excrétion de l'albumine ou des protéines sur les urines de 24 heures n'est pas recommandé comme test de premier choix.

Dans les guides de pratique, l'IRC est définie^{1,8,20,21} comme suit:

- présence de signes d'une atteinte rénale
- et/ou la diminution du GFR à <60 ml/min/1,73 m²

pendant 3 mois.

Selon les recommandations du KDIGO, adoptées par la plupart des autres guides de pratique, l'IRC se subdivise dans les catégories suivantes^{1,6,8,21} comme l'illustrent les tableaux ci-dessous (extrait de KDIGO CKD¹):

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]).

6 Résultats: controle glycémique (sauf insuline) en cas d'IRC

6.1 Guides de pratique: controle glycémique

Le tableau 4 présente les principales recommandations en matière de contrôle glycémique chez les patients atteints d'une IRC, ainsi que leurs degrés de recommandation.^{1, 6, 21}

Glycemic control in CKD		KDIGO CKD	KDOQI DM and CKD	Domus Medica CNI
AGREE domainscore Rigour of development		75%	66%	60%
HbA1c target	~7.0 % (53mmol/mol) in most patients	1A	-	1A
	Not <7.0% in patients at risk of hypoglycemia	1B	-	1B
	> 7.0% if comorbidities or limited life expectancy and risk of hypoglycemia	2C	-	2C
Metformin	Stop if GFR<60 ml/min	-	-	Controversial
	Continued if GFR ≥ 45 ml/min	1C	-	Controversial
	Reviewed if GFR 30-44 ml/min	1C	-	Controversial
	Dose adjustment if GFR 30-50 ml/min	-	txt	-
	Stop if GFR <30ml/min	1C	txt	Controversial

Table 4 Summary of recommendations on glycemic control. Txt= no recommendation but in text or table, is not graded; 1, 2 on a scale of 1 to 2; A= High quality; B = Moderate quality; C= Low quality of evidence; on a scale of A to D; controversial = no recommendation because still controversial

La plupart des guides de pratique recommandent des taux cibles d'HbA1c de l'ordre de 7,0 % chez les patients présentant une IRC.^{1, 21}

Les valeurs seuils de GFR à partir desquels la metformine doit être arrêtée chez les patients ayant une IRC varient selon les guides de pratique.

Concernant les autres médicaments antidiabétiques, aucune recommandation n'est formulée dans les guides de pratique - seules des remarques sont émises. Ces remarques correspondent en grande partie aux informations issues des manuels. En outre, étant donné qu'aucun degré de recommandation ou niveau de preuve n'est mentionné, ces remarques n'ont pas été reprises dans ce rapport abrégé. Pour plus d'information, veuillez vous référer à la version exhaustive de ce rapport.

6.2 Manuels^{2,3}: contrôle glycémique

6.2.1 Metformine

Posologie: une réduction importante de la dose est recommandée, selon l'état de la fonction rénale.

Effets indésirables: l'acidose lactique est une complication métabolique rare mais grave, susceptible de survenir à la suite d'une accumulation de metformine. Les cas signalés concernaient principalement des patients diabétiques souffrant d'une insuffisance rénale significative. Le patient doit être invité à consulter son médecin en cas de maladies intercurrentes associées à un risque de déshydratation, afin de discuter d'un arrêt temporaire de la metformine.

Surveillance: la metformine étant excrétée par voie rénale, les valeurs de l'eDFG doivent être déterminées avant d'instaurer le traitement, puis à intervalles réguliers : au moins une fois par an chez les patients dont la fonction rénale est normale, et au moins 2 à 4 fois par an chez les patients dont le eDFG est à la limite inférieure de la normale, ainsi que chez les sujets âgés. Une prudence particulière est de mise chez les patients âgés dans des situations où la fonction rénale est susceptible de s'altérer, par exemple lors de l'instauration d'un traitement par antihypertenseurs, diurétiques ou AINS.

Contre-indications : la metformine est contre-indiquée en cas de DFG < 10 ml/min.

6.2.2 Incrétinomimétiques

Posologie: augmenter la dose d'exénatide avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Effets indésirables: augmentation des effets indésirables gastro-intestinaux chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et chez les patients dialysés ; peut provoquer une insuffisance rénale, y compris une protéinurie.

Contre-indications: l'exénatide est contre-indiqué en cas de DFG < 30 ml/min.

6.2.3 Inhibiteurs de la DPP4 (gliptines)

Posologie: un ajustement de la dose est nécessaire si le DFG < 50 ml/min.

Contre-indications: à la question de savoir si la vildagliptine est contre-indiquée ou non en cas d'insuffisance rénale, les manuels apportent des réponses contradictoires.

6.2.4 Glinides

Posologie: le répaglinide peut être utilisé normalement en cas de DFG > 30 ml/min. En cas de DFG < 30 ml/min, utiliser une dose initiale faible puis l'augmenter selon la réponse.

Contre-indications: les glinides ne sont pas contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale.

6.2.5 Glitazones

Posologie: aucune adaptation de la dose de pioglitazone n'est requise.

Contre-indications: pas de contre-indications.

6.2.6 Sulfamidés hypoglycémiants

Posologie: pour la plupart des sulfamides hypoglycémiants, débiter le traitement avec une faible dose (25-50% de la dose normale) et surveiller le patient. Selon le *The renal drug handbook*³, tant que le DFG est de 10 ml/min, le glimépiride peut être administré comme en cas de fonction rénale normale; selon le manuel *Commentaren medicatiebewaking*², la dose de gliclazide ne doit pas être ajustée.

Effets indésirables: l'insuffisance rénale peut conduire à une élévation des concentrations sanguines de sulfamidés hypoglycémiants, susceptible d'induire une hypoglycémie.

Surveillance: une surveillance étroite est recommandée en cas d'insuffisance rénale.

Contre-indications: les fabricants contre-indiquent la prescription dans certains degrés d'insuffisance rénale; les valeurs seuils dépendent de la molécule.

6.3 Conclusions des tableaux des preuves: contrôle glycémique.

6.3.1 Contrôle glycémique intensif versus contrôle glycémique standard chez des patients en IRC

Aucun essai clinique n'a été conçu pour comparer l'efficacité et la sécurité du contrôle glycémique intensif au contrôle standard dans une population composée uniquement de patients diabétiques de type 2 avec une insuffisance rénale chronique (IRC= CKD). Des études avec des patients diabétiques de type 2, faisant état de critères d'évaluation en fonction d'une stratification préspecifiée de la fonction rénale, sont également rares.

Le guide de pratique de KDOQI pour le diabète et l'IRC^{6,7} a inclus trois RCT de petite taille avec des patients atteints d'une IRC et de microalbuminurie. Dans ces études, le contrôle glycémique intensif versus le contrôle standard comportait un traitement intensif à l'insuline par plusieurs injections quotidiennes, comparé au traitement standard avec des injections d'insuline plus espacées. Comme le traitement par l'insuline dépasse la portée de notre synthèse de la littérature, le sujet ne sera pas discuté plus en détail.

Les seules données disponibles proviennent d'une analyse de sous-groupe préspecifiée de l'étude VADT (Duckworth 2009)²⁶ qui incluait des patients avec une réponse sous-optimale au traitement pour un diabète de type 2. Sur une population globale de 1.791 sujets, 491 patients présentaient une microalbuminurie au début de l'essai. Les participants à l'étude attribués au groupe sous contrôle intensif ont commencé avec des doses maximales de traitement oral. De l'insuline était ajoutée si nécessaire pour atteindre la cible de la HbA1c inférieure à 6%. Les participants assignés au contrôle standard ont débuté avec la moitié des doses maximales de traitement oral et de l'insuline était ajoutée si nécessaire pour obtenir une cible de la HbA1c inférieure à 9%. Après un suivi médian de 5,6 ans, 7,6% du groupe sous traitement intensif et 12,1% des patients sous traitement standard ont progressé de la micro- vers la macroalbuminurie (p = 0,10 ; NS). Aucun autre critère d'évaluation n'a été mentionné pour ce sous-groupe atteint d'IRC.

Intensive versus standard glyceemic control			
Bibliography: Duckworth 2009 (VADT) ²⁶			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Progression from micro- to macroalbuminuria	491 (1 study) 5.6 y	7.6% (intensive) vs 12.1% (standard) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 for subgroup Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data

Le contrôle glycémique intensif (HbA1c-cible < 6%) n'est pas significativement meilleur par rapport au contrôle glycémique standard (HbA1c < 9%) pour prévenir la progression de la micro- vers la macroalbuminurie chez des patients avec un diabète de type 2 et une IRC débutante.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients diabétiques en IRC, nous avons trouvé des preuves insuffisantes concernant une différence éventuelle entre un traitement intensif ou standard (pas d'insuline) pour le risque de mortalité ou d'insuffisance rénale en phase terminale (IRPT).

6.3.2 Metformine, glinides, glitazones, incretinomimétiques chez des patients en ICR

Aucune RCT sur l'efficacité et la sécurité de ces antidiabétiques chez des patients en IRC, satisfaisant à nos critères d'inclusion, n'a été identifiée.

Bien qu'il y ait plusieurs études concernant l'effet du traitement antidiabétique sur le développement de l'insuffisance rénale, des études chez des patients avec une insuffisance rénale établie font défaut. Seulement une étude de cohorte satisfaisait aux critères d'inclusion de cette recherche dans la littérature.

Une étude de cohorte réalisée en Suède avec un suivi de 4 ans a comparé l'utilisation de la metformine avec l'utilisation d'autres antidiabétiques oraux ou de l'insuline chez des patients atteints de diabète de type 2 et d'insuffisance rénale. Avec la metformine on a constaté une diminution de la mortalité totale (HR 0.87, 95% CI 0.77 à 0.99) chez les patients avec eGFR entre 45 et 60 ml/min/1.73 m² et on n'a pas constaté un risque élevé de mortalité totale, acidose/infection sévère ou événements cardio-vasculaires chez les patients avec eGFR entre 30 et 45 ml/min/1.73 m², comparé aux autres traitements antidiabétiques (Ekström 2012²⁷).

GRADE: not applied

6.3.3 Inhibiteurs de la DPP-4 versus placebo chez des patients en IRC

DPP 4-inhibitors versus placebo			
Bibliography: McGill 2013 ²⁸ , Nowicki 2011 ²⁹ , Chan 2008 ³⁰ , Lukashevich 2011 ³¹			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mean change in HbA1c	909 (4 studies) 12w-1y	Between treatment difference 0.4-0.6% according to study SS in favour of DPP4-inhibitors	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 for unclear blinding and alloc concealment Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Adverse events	909 (4 studies) 12w-1y	“similar” No major safety concerns	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 for unclear blinding and alloc concealment, -1 for no statistical test Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data

Quatre RCT ont comparé des inhibiteurs de la DPP-4 (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) avec un placebo, en plus du traitement de fond existant chez des patients diabétiques de type 2 et atteints d'IRC. L'essai le plus vaste a été effectué avec la vildagliptine.

L'ajout d'un inhibiteur de la DPP-4 au traitement antidiabétique existant entraîne une baisse supplémentaire de la HbA1c d'environ 0,5%, par rapport au placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Bien que le traitement par inhibiteur de la DPP-4 semble sûr chez des patients en IRC, l'information de sécurité reste très limitée.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

6.3.4 Inhibiteurs de la DPP-4 versus sulfamidés hypoglycémiants chez des patients en IRC

Sitagliptine versus glipizide			
Bibliography: Arjona Ferreira 2013 ³²			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mean change in HbA1c	426 (1 study) 54 w	Between treatment difference= 0.2% NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: NA Directness: -1 for >50% Asian Imprecision: -1 for sparse data
Symptomatic hypoglycemia	426 (1 study) 54 w	6.2 vs 17.0% SS less frequent with sitagliptin	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: NA Directness: -1 for >50% Asian Imprecision: -1 for sparse data

Une RCT a évalué l'efficacité et la sécurité de l'ajout de la sitagliptine ou du glipizide au traitement antidiabétique existant chez des patients avec un diabète de type 2 et une IRC modérée à sévère.

Il n'y a pas de différence significative entre la sitagliptine et le glipizide concernant le degré de contrôle glycémique.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

La sitagliptine est associée à un risque réduit d'hypoglycémie symptomatique par rapport au glipizide.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

7 Résultats: Anticoagulants en cas d'IRC

7.1 Guides de pratique: HBPM, antagonistes de la vitamine K et nouveaux anticoagulants oraux (NACO)

NICE recommande d'envisager un traitement par apixaban plutôt que par warfarine chez les patients ayant un eGFR confirmé de 30-50 ml/min/1,73 m² et une fibrillation auriculaire non valvulaire avec 1 facteur de risque ou plus, à savoir⁸:

- antécédents d'AVC ou d'AIT
- 75 ans ou plus
- hypertension
- diabète sucré
- insuffisance cardiaque symptomatique

Chez les patients sous anticoagulants oraux qui présentent une fibrillation auriculaire, le CCS recommande²⁴:

- de contrôler la fonction rénale au moins une fois par an (*Strong, Moderate-Quality*).
- d'envisager à intervalles réguliers la nécessité d'adapter la médication ou la dose sur la base de l'eGFR (*Strong, Moderate-Quality*).

Quant au traitement antithrombotique des patients atteints d'une IRC

- présentant un eGFR > 30 ml/min, le CCS recommande d'administrer à ces patients un traitement antithrombotique selon leur score CHADS₂, tout comme chez les patients dont la fonction rénale est normale. (*Strong, High-Quality*). À noter que chez les patients ayant une fonction rénale normale, le CCS privilégie le dabigatran, l'apixaban et le rivaroxaban, plutôt que la warfarine.
- présentant un eGFR de 15-30 ml/min et non dialysés, le CCS suggère d'administrer à ces patients un traitement antithrombotique selon leur score CHADS₂, tout comme chez les patients dont la fonction rénale est normale. Chez ces patients, le médicament de choix est la warfarine. (*Conditional, Low-Quality*).²⁴

SIGN précise que les HBPM doivent s'utiliser avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale aiguë ou chronique de stade 4-5. Selon SIGN, dans la population normale, les nouveaux anticoagulants oraux peuvent remplacer la warfarine dans le traitement des patients présentant une fibrillation auriculaire et des facteurs de risque d'AVC (*Grade A*); à cet égard, l'insuffisance rénale n'est pas mentionnée comme un problème particulier éventuel pour l'apixaban. En revanche, une attention spéciale est requise avec le rivaroxaban et le dabigatran, compte tenu du manque de données disponibles chez les patients présentant une IRC.²⁵

Toutes les guides de pratique soulignent que les données disponibles sur les nouveaux anticoagulants sont insuffisantes pour les patients dont l'eGFR est <30 ml/min.^{8, 24, 25}

7.2 Manuels^{2,3}: HBPM, antagonistes de la vitamine K et nouveaux anticoagulants oraux (NACO)

7.2.1 HBPM

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont excrétées par voie rénale et s'accumulent donc en cas d'insuffisance rénale sévère. L'utilisation d'une héparine non fractionnée serait préférable dans les traitements à visée thérapeutique.

Posologie: en prophylaxie, soit aucun ajustement posologique ne s'impose, soit une dose de 20 mg d'énoxaparine sera utilisée. Les doses thérapeutiques doivent être ajustées. Il est possible d'utiliser un schéma d'administration biquotidien plutôt qu'uniquotidien pour éviter des taux élevés d'anti-Xa.

Effets indésirables: l'héparine peut inhiber la sécrétion surrénale d'aldostérone, ce qui conduit à une hypercalcémie, en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique et un diabète sucré. Alors que les doses prophylactiques sont bien tolérées chez les patients souffrant d'insuffisance rénale terminale, les doses thérapeutiques ont été associées à des épisodes hémorragiques sévères, parfois fatals.

Surveillance: en cas d'utilisation de doses thérapeutiques, certains conseillent de surveiller l'activité de l'anti-facteur Xa, indépendamment du degré de sévérité de l'insuffisance rénale.

7.2.2 Antagonistes de la vitamine K

Réduction de la liaison aux protéines en cas d'insuffisance rénale et d'urémie. Les métabolites inactifs de la warfarine sont excrétés par voie rénale et peuvent s'accumuler en cas d'insuffisance rénale.

Posologie: informations contradictoires dans les deux manuels : Même posologie qu'en cas de fonction rénale normale, ou dose initiale plus faible.

Effets indésirables: le risque d'obtenir un INR situé en dehors des valeurs cibles est plus élevé en cas d'insuffisance rénale.

7.2.3 Nouveaux anticoagulants oraux

Posologie: selon l'indication, la molécule utilisée et le stade de l'insuffisance rénale, un ajustement de la dose peut s'avérer nécessaire.

Effets indésirables: des complications hémorragiques ont été décrites avec le dabigatran. On dispose d'une expérience limitée avec le rivaroxaban chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Surveillance: Durant le traitement par dabigatran, il est conseillé de contrôler annuellement la fonction rénale.

Contre-indications: Le dabigatran est contre-indiqué si le DFG est < 30 ml/min, le rivaroxaban est contre-indiqué si le DFG est <15 ml/min. Pour l'apixaban, aucune information n'est disponible pour un DFG < 10 ml/min.

Remarque: Aucune information disponible dans le *Renal Drug Handbook*³.

7.3 Conclusions des tableaux des preuves: nouveaux anticoagulants oraux (NACO)

Aucun essai n'a été conçu pour évaluer l'efficacité et la sécurité des NACO dans une population comportant exclusivement des patients en IRC. Les données disponibles reposent sur des analyses de sous-groupes, effectuées sur des sous-ensembles de patients avec une IRC dans des populations d'études plus vastes qui n'étaient pas limitées aux patients avec une IRC au départ.

Ce groupe d'étude de littérature est entièrement d'accord avec les conclusions telles qu'elles sont formulées par le groupe de travail NICE⁸ et les niveaux de qualité de preuves (*levels of quality of evidence*) attribués par eux. Nous avons donc décidé de copier leurs conclusions.

Apixaban versus placebo (Agnelli 2013³³ AMPLIFY-EXT, Alexander 2011³⁴)

- *Moderate quality evidence* montre que l'apixaban à des doses de 2,5 ou 5 mg était plus efficace qu'un placebo pour réduire le risque de mortalité toutes causes confondues et de thromboembolie veineuse ou de décès dû à une thromboembolie veineuse dans une population avec une IRC légère, modérée ou sévère, et qui présentaient également une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire symptomatique. Par contre, chez des sujets avec un syndrome coronarien aigu récent et au moins deux facteurs de risque d'événements ischémiques récurrents, *low and very low quality evidence* a suggéré qu'il n'y avait pas de différence entre le placebo et l'apixaban chez des sujets avec une insuffisance rénale.
- *Low quality evidence* suggère qu'il y a un risque accru d'hémorragie majeure ou d'hémorragie non majeure mais cliniquement pertinente aux deux doses d'apixaban par rapport au placebo chez des sujets avec une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire symptomatique. Le risque d'hémorragie majeure est également plus élevé chez des sujets avec un syndrome coronarien aigu récent et une insuffisance rénale modérée ou sévère.

Apixaban versus acide acétylsalicylique (Eikelboom 2012³⁵ AVERROES)

Very low quality evidence suggère qu'il n'y a pas de différence entre 5 mg d'apixaban deux fois par jour et l'aspirine (à doses variables) chez des sujets avec une IRC de stade 3 et une fibrillation auriculaire paroxystique ou permanente, et au moins un facteur de risque supplémentaire d'AVC, dans la réduction du risque de mortalité toutes causes confondues ou d'hémorragie majeure. Cependant *low quality evidence* montre que l'apixaban est plus efficace que l'aspirine pour réduire le risque d'AVC ou d'embolie systémique dans cette population.

Apixaban versus warfarine (Hohnloser 2012³⁶ ARISTOTLE)

L'apixaban à la dose de 2,5 ou 5 mg deux fois par jour semble plus efficace que la warfarine pour réduire le risque de la mortalité toutes causes confondues, d'AVC et d'embolie systémique et d'hémorragie majeure ou d'hémorragie non majeure mais cliniquement pertinente chez des sujets ayant un taux de filtration glomérulaire estimé (eGFR) de 15 à 50 ml/min/1,73 m² et une fibrillation ou un flutter auriculaire (*low and very low quality evidence*).

Dabigatran versus warfarine (Hijazi 2014³⁷ RE-LY)

- Chez des sujets avec une fibrillation auriculaire et au moins un facteur de risque supplémentaire d'AVC, *low and very low quality evidence* ne montre pas différence entre le dabigatran à 100 ou 150 mg deux fois par jour et la warfarine en termes de réduction de mortalité et une eGFR de 30 à 80 ml/min/1,73 m² ou l'apparition d'hémorragies majeures à des doses de 110 mg et une eGFR de 30 à 50 ml/min/1,73 m² ou de 150 mg avec une eGFR de 50 à 80 ml/min/1,73 m².
- Les preuves suggèrent que le dabigatran à 150 mg deux fois par jour est plus efficace que la warfarine pour la réduction de la mortalité chez des sujets sans insuffisance rénale (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²). Par contre, avec la dose de 110 mg deux fois par jour, il y a plus d'incertitude au sujet de l'effet. *Low and very low quality evidence* montre que le dabigatran 110 mg et 150 mg deux fois par jour est plus efficace que la warfarine pour réduire l'apparition d'hémorragies majeures. Elles suggèrent aussi que 150 mg de dabigatran deux fois par jour est plus efficace que la warfarine pour réduire l'apparition d'AVC et d'embolie systémique à tous les niveaux d'insuffisance rénale. Une incertitude persiste cependant quant à l'ampleur de ces effets. *Very low quality evidence* suggère que le dabigatran 150 mg deux fois par jour est moins efficace que la warfarine chez des sujets avec une eGFR de 30 à 50 ml/min/1,73 m².

Rivaroxaban versus placebo (MEGA 2012³⁸ ATLAS ACS 2–TIMI 51)

Very low quality evidence ne montre aucune différence en efficacité entre le rivaroxaban (2,5 mg) et un placebo dans la réduction de la mortalité cardiovasculaire, de l'infarctus du myocarde ou d'AVC chez des sujets atteints d'un syndrome coronarien aigu et avec une eGFR inférieure à 50 ml/min/1,73 m².

Rivaroxaban versus warfarine (Fox 2011³⁹ ROCKET-AF)

Chez des sujets avec une fibrillation auriculaire non valvulaire documentée par ECG, et qui avaient un risque modéré à élevé d'AVC et une eGFR de 30 - 49 ml/min/1,73 m², *very low and low quality evidence* montre qu'il n'y a pas de différence en efficacité clinique entre 15 mg de rivaroxaban et la warfarine en termes de réduction du risque d'AVC ischémique ou de chute de l'hémoglobine, de transfusion, d'hémorragie fatale ou organique cliniquement pertinente. Les preuves suggèrent que le rivaroxaban pourrait être plus efficace dans la réduction d'AVC hémorragiques, d'AVC d'origine indéterminée et d'hémorragie intracrânienne, mais il reste une incertitude quant à l'ampleur et la direction de cet effet.

8 Résultats: antihypertenseurs en cas d'IRC

8.1 Guides de pratique: antihypertenseurs

Les guides de pratique recommandent une tension artérielle cible de $\leq 140/90$ mmHg ou $\leq 130/80$ mmHg, selon la présence ou non de diabète et d'un degré spécifique de protéinurie. Le tableau 5 compare les différents guides de pratique, avec leurs degrés de recommandation respectifs.^{7-9, 21}

Blood pressure target in CKD patients			KDIGO BP in CKD	KDOQI DM and CKD	NICE CKD	Domus medica CNI
AGREE domainscore Rigour of development			79%	66%	92%	60%
	Proteinuria	Target BP (mmHg)				
Non diabetic	UAE <30 mg/24h	$\leq 140/90$	1B	-	Rec	1B
		$\leq 130/80$	-	-	-	-
	UAE 30-300 mg/24h	$\leq 140/90$	-	-	Rec	1B
		$\leq 130/80$	2D	-	-	-
	UAE >300 mg/24h	$\leq 140/90$	-	-	-	1B
		$\leq 130/80$	2C	-	-	-
ACR >70mg/mmol	$\leq 140/90$	-	-	-	1B	
	$\leq 130/80$	-	-	Rec	-	
Diabetic	UAE <30 mg/24h	$\leq 140/90$	1B	-	-	1B
		$\leq 130/80$	-	B	Rec	-
	UAE 30-300 mg/24h	$\leq 140/90$	-	-	-	1B
		$\leq 130/80$	2D	B	Rec	-
	UAE >300 mg/24h	$\leq 140/90$	-	-	-	1B
		$\leq 130/80$	2D	B	-	-
	ACR >70mg/mmol	$\leq 140/90$	-	-	-	1B
		$\leq 130/80$	-	B	Rec	-

Table 5 Recommendations on blood pressure targets in CKD patients. 1, 2 on a scale of 1 to 2; A= High quality; B = Moderate quality; C= Low quality of evidence; on a scale of A to D; Rec= recommendation of NICE, no GOR found

For convenience, $\leq 140/90$ and $\leq 130/80$ is used for the targets. Beware that NICE sets targets < 140/90 or <130/80

Toutes les guides de pratique stipulent que, chez les patients hypertendus présentant une IRC et un degré spécifique de protéinurie, le traitement hypotenseur de premier choix consistera en un IECA ou un sartan. La plupart des guides de pratique recommandent en outre d'instaurer un IECA ou un sartan chez les patients diabétiques présentant un certain degré de protéinurie, indépendamment de la tension artérielle.

Quant à savoir à partir de quel seuil de protéinurie cette recommandation s'applique, cela varie selon les guides de pratique, notamment parce que différents tests de protéinurie sont utilisés par les directives (p. ex., AER, RAC, RPC, etc.). Quelques valeurs seuils identifiées : >30 mg/g - 3,5 mg/mmol ; >20 mg/g - 2,5 mg/mmol ; >3 mg/mmol ; 30 mg/mmol ; 70 mg/mmol ; >30 mg/24h ...^{7-9, 20, 21} Veuillez

vous référer au rapport exhaustif pour une analyse des différentes valeurs seuils par guide de pratique.

Il n'existe aucun consensus entre les guides de pratique sur la nécessité d'instaurer ou non un IECA ou un sartan chez les patients hypertendus ne présentant pas de protéinurie.

Il est recommandé de surveiller le potassium et le GFR avant le début d'un traitement par IECA ou sartan, ainsi que 1 à 2 semaines après le début du traitement.^{8, 21}

Le tableau 6 présente les guides de pratique ainsi que leurs degrés de recommandation.^{7-9, 20, 21}

Indications for ACE-I or ARB			KDIGO BP in CKD	KDOQI DM and CKD	NICE CKD	ACP CKD	Domus Medica CNI
AGREE domainscore			79%	66%	92%	65%	60%
Non diabetic	If antihypertensive is needed	without albuminuria*	-	-	-	Strong	-
		With albuminuria* above a threshold**	1B/2D	Rec	2B	Strong	-
	Regardless of the blood pressure	without albuminuria*	-	-	-	-	-
		With albuminuria* above a threshold**	-	Rec	1B	-	-
Diabetic	If antihypertensive is needed	without albuminuria*	-	-	2B	Strong	A
		With albuminuria* above a threshold**	2D/1B	Rec	2B	Strong	A
	Regardless of the blood pressure	without albuminuria*	-	-	-	-	-
		With albuminuria* above a threshold**	2D/1B	Rec	1B/2B	-	2C

Table 6 Indications for ACE-inhibitors and ARBs in patients with CKD. *or proteinuria for guideline of Domus Medica **exact threshold value varies depending on guideline; 1, 2 on a scale of 1 to 2; A= High quality; B = Moderate quality; C= Low quality of evidence; D= very low quality of evidence; on a scale of A to D; Rec= recommendation of NICE, no GOR found, Strong = strong recommendation on a scale of Strong or Weak

Hormis le choix d'un IECA ou d'un sartan tel que mentionné plus haut, il n'existe aucune recommandation concernant le choix à opérer entre d'autres antihypertenseurs chez les patients atteints d'une IRC. Il convient donc d'évaluer au cas par cas les effets indésirables, la comorbidité, etc.

8.2 Manuels^{2,3}: antihypertenseurs

8.2.1 Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)

Néphroprotection: les propriétés néphroprotectrices des IECA tiennent à leur effet antihypertenseur et à l'abaissement de la pression intraglomérulaire rénale sous l'effet de la vasodilatation postglomérulaire, qui entraîne une diminution de la protéinurie. Les IECA exercent des effets néphroprotecteurs antiprolifératifs et antifibrotiques.

Posologie: débiter le traitement à faible dose et ajuster la dose en fonction de la réponse. Le périndopril et le ramipril sont utilisés aux doses normales au stade 5 de l'IRC.

Effets indésirables: l'hyperkaliémie due aux IECA est plus fréquente chez les patients insuffisants rénaux.

Surveillance: une surveillance étroite de la fonction rénale s'impose en raison du déclin de la fonction glomérulaire et de l'augmentation de la créatinine sérique. Contrôler la fonction rénale avant le début de traitement et après deux semaines.

Contre-indications: une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose de l'artère rénale d'un rein fonctionnel unique constituent des contre-indications absolues.

8.2.2 Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans)

Néphroprotection: dans la néphropathie diabétique, un effet néphroprotecteur a été mis en évidence pour l'irbésartan et le losartan.

Posologie: en fonction de la molécule et du manuel, l'utilisation d'une dose normale ou d'une dose initiale faible est recommandée, dose qui sera ensuite augmentée en fonction de la réponse.

Effets indésirables: l'hyperkaliémie due aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est plus fréquente chez les patients insuffisants rénaux.

Surveillance: une surveillance étroite de la fonction rénale est requise.

Contre-indications: sténose de l'artère rénale.

8.2.3 Inhibiteurs de la rénine

Posologie: les inhibiteurs de la rénine peuvent être administrés à la même posologie que celle utilisée en cas de fonction rénale normale.

Surveillance: la kaliémie doit être surveillée chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

8.2.4 Diurétiques

Posologie: une augmentation posologique des diurétiques de l'anse peut s'avérer nécessaire. Pour les diurétiques d'épargne potassique, selon le manuel, la molécule et le stade de l'insuffisance rénale, un ajustement des doses peut ou non s'avérer nécessaire.

Effets indésirables: les diurétiques d'épargne potassique peuvent induire une hyperkaliémie.

Surveillance: surveiller régulièrement la kaliémie.

Contra-indications: selon le manuel *Commentaren medicatiebewaking*², les diurétiques thiazidiques sont contre-indiqués car ils ne sont efficaces qu'à des doses très élevées. Les diurétiques d'épargne potassique ne seront utilisés qu'avec prudence.

8.2.5 β -bloquants

Les agents lipophiles (bétaxolol, bisoprolol, carvedilol, labétolol, métoprolol, nébivolol, pindolol, propranolol) sont à privilégier par rapport aux agents hydrophiles (acébutolol, aténolol, céliprolol, esmolol).

Posologie: pour le bétaxolol, le carvedilol, le labétolol et le pindolol, aucun des deux manuels ne stipule une nécessité d'ajuster la dose. Un ajustement posologique peut se révéler nécessaire pour d'autres molécules.

Effets indésirables: en utilisation chronique, seuls les bêta-bloquants non sélectifs ralentissent le débit sanguin rénal et réduisent le débit de filtration glomérulaire ; les agents cardiosélectifs n'exercent pas un tel effet.

Surveillance: dans l'IRC, l'utilisation des bêta-bloquants doit être prudente.

8.2.6 Antagonistes du calcium

Néphroprotection: la préférence est accordée aux antagonistes du calcium de type non dihydropyridines (diltiazem et vérapamil, qui ont un effet positif sur la protéinurie). Les dihydropyridines n'ont aucun effet sur la protéinurie.

Posologie: aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour le diltiazem et le vérapamil. Pour les dihydropyridines, en fonction de la molécule, soit aucun ajustement de dose ne s'impose, soit de faibles doses seront utilisées, avec une titration basée sur la réponse.

Effets indésirables: une dysfonction rénale aiguë a été rapportée avec la nifédipine.

Surveillance: pour le vérapamil, surveiller étroitement ; surveiller la tension artérielle et l'ECG ; des métabolites actifs peuvent s'accumuler en cas d'insuffisance rénale.

Contre-indications: la barnidipine est contre-indiquée.

8.3 Conclusions des tableaux des preuves: antihypertenseurs

8.3.1 Tension artérielle cible: contrôle strict versus contrôle standard chez des patients en IRC

Strict blood pressure target versus standard blood pressure target			
Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 ⁵			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	1806 (4 studies) 2-5 y	RR=0.86 (0.68-1.09) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 (>50% of participants are African Americans) Imprecision: OK
Cardiovascular mortality	332 (2 studies)	RR=0.83 (0.54-1.26) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Myocardial infarction (fatal)	335 (1 study)	RR=1.01 (0.06-15.95) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Stroke (fatal)	632 (2 studies)	RR=1.09 (0.34-3.47) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: OK Consistency: -1 Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
ESRD	1506 (3 studies)	RR=1.03 (0.77-1.38) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: OK Consistency: -1 Directness: -1 (>70% of participants are African Americans) Imprecision: OK

Dans cette méta-analyse, une valeur cible stricte de la pression artérielle a été comparée à la valeur cible standard. En règle générale, les études fixent les valeurs cibles tensionnelles pour leurs groupes sous contrôle strict à des valeurs inférieures de 10 à 15 mmHg par rapport à des groupes sous contrôle standard. Il existait cependant une certaine variabilité entre les études quant à la sélection des valeurs cibles absolues de la pression artérielle. Les antihypertenseurs spécifiques utilisés pour atteindre ces valeurs cibles tensionnelles varient d'une étude à l'autre. Peu de participants à ces études étaient atteints de diabète.

Le contrôle tensionnel strict ne réduit pas significativement le risque de mortalité toutes causes confondues ou d'origine cardiovasculaire par rapport au contrôle standard de la pression artérielle.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Le contrôle tensionnel strict ne réduit pas significativement le risque d'infarctus du myocarde fatal par rapport au contrôle tensionnel standard.

GRADE : MODERATE quality of evidence.

Le contrôle tensionnel strict ne réduit pas significativement le risque d'AVC fatal par rapport au contrôle tensionnel standard.

GRADE : LOW quality of evidence.

Le contrôle tensionnel strict ne réduit pas significativement le risque d'IRPT par rapport au contrôle tensionnel standard.

GRADE: LOW quality of evidence

En raison d'un manque de données, il n'est pas clair si l'intensité du contrôle tensionnel exerce un effet sur la progression de la micro- vers la macroalbuminurie.

8.3.2 Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) versus placebo chez des patients en IRC

ACE (ACEI) inhibitors versus placebo			
Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 ⁵			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
All-cause mortality	11536 (16 studies) 6m - 5y	RR= 0.94 (0.80-1.12) NS Diabetic (N=11) RR= 0.91 (0.70-1.18) NS Non diabetic RR= 1.01 (0.72-1.43)	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Cardiovascular mortality	7533 (3 studies)	RR=1.03 (0.86-1.23) NS Diabetic (N=1) RR= 1.07 (0.85-1.35) NS Non diabetic RR= 0.97 (0.74-1.29) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 for posthoc analysis Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Myocardial infarction (any)	5100 (3 studies)	Diabetic (N=3) RR=0.79 (0.57-1.09) NS Non diabetic NR	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Stroke (any)	7719 (4 studies)	RR= 0.80 (0.52-1.23) NS Diabetic (N=1) RR= 1.03 (0.80-1.32) NS Non diabetic (N=3) RR= 0.51 (0.13-2.09) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 for posthoc analysis Consistency: -1 Directness: OK Imprecision: OK
Doubling of serum creatinine	7392 (7 studies)	RR= 0.60 (0.40-0.89) SS in favour of ACEI Diabetic RR= 0.69 (0.44-1.09) Non diabetic RR= 0.31 (0.07-1.35)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 for posthoc analysis Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
ESRD	7490 (7 studies)	RR=0.65 (0.49-0.88) SS in favour of ACEI	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK

		Diabetic (N=4) RR= 0.73 (0.48-1.10)	Imprecision: OK
		Non diabetic (N=3) RR= 0.59 (0.39-0.89)	
Progression from micro- to macroalbuminuria	1682 (7 studies)	RR=0.48 (0.27-0.85) SS in favour of ACEI	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 for posthoc analysis Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Any or serious adverse events leading to study withdrawal	7336 (14 studies)	RR=1.12 (1.02-1.23) SS more frequent with ACEI	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: -1 Directness: OK Imprecision: OK
Cough	7361 (10 studies)	RR=2.33 (1.49-3.63) SS more frequent with ACEI	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Hyperkalemia	2758 (8 studies)	RR=1.08 (0.53-2.23)	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK

Dans cette méta-analyse, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ont été comparés au placebo chez des patients en IRC (généralement à un stade précoce). La majorité des études a été effectuée chez des patients diabétiques avec une albuminurie. Les patients inclus pouvaient être normo- ou hypertendus.

Le traitement par IECA ne réduit pas significativement le risque de mortalité toutes causes confondues chez des patients avec ou sans diabète par rapport au placebo.

GRADE: HIGH quality of evidence

Le traitement par IECA ne réduit pas significativement le risque de mortalité cardiovasculaire chez des patients avec ou sans diabète par rapport au placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Les patients avec une IRC d'origine diabétique, randomisés pour recevoir des IECA, ne présentaient pas de risque significativement réduit d'infarctus du myocarde par rapport à ceux attribués au placebo. On ne dispose pas de données sur les patients atteints d'une IRC non-diabétique

GRADE: HIGH quality of evidence

Les patients, diabétiques ou non, avec une insuffisance rénale chronique, et randomisés pour recevoir des IECA, ne présentaient pas de risque significativement réduit d'AVC par rapport à ceux attribués au placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Les patients en IRC et qui avaient globalement été attribués au traitement par IECA, avaient un risque significativement réduit de doubler les taux initiaux de créatinine sérique par rapport au placebo. Dans des analyses de sous-groupes selon le statut diabétique, cet effet n'était pas statistiquement significatif.

GRADE: MODERATE quality of evidence

De façon globale chez des patients atteints d'IRC, les IECA réduisent significativement le risque d'IRPT par rapport au placebo. Cet effet était significatif chez des patients sans diabète, mais pas dans le sous-groupe atteint d'IRC d'origine diabétique.

GRADE: HIGH quality of evidence

Les patients en IRC et qui avaient globalement été attribués au traitement par IECA, avaient un risque significativement réduit de progression de la micro- vers la macroalbuminurie par rapport au placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Les patients attribués à un IECA avaient une probabilité significativement supérieure d'arrêter le traitement suite à un effet indésirable quelconque ou sévère par rapport aux patients attribués au placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

La toux était significativement plus probable chez des patients traités par IECA par rapport au placebo.

GRADE: HIGH quality of evidence

L'hyperkaliémie n'était pas significativement augmentée lors de l'usage d'un IECA par rapport au placebo.

GRADE: HIGH quality of evidence

8.3.3 Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) versus placebo chez des patients en IRC

Angiotensin II receptor antagonists (ARB) versus placebo			
Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 ⁵ , Imai 2011 ⁴⁰			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	5242+577 (4+1 studies) 1-4.5 y	RR= 1.04 (0.92-1.18) NS	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Cardiovascular mortality	1991 (1 study)	RR=1.03 (0.80-1.31) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 for post hoc analysis only available study Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
Myocardial infarction (any)	1513 (1 study)	RR= 0.75 (0.53-1.06) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1
Doubling of sCr	4652+577 (3+1 studies)	RR=0.78 (0.68-0.90) SS in favour of ARB	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
ESRD	4652 (3 studies)	RR=0.77 (0.66-0.90) SS in favour of ARB	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Progression from micro-to macroalbuminuria	1104 (2 studies)	RR=0.42 (0.33-0.52) SS in favour of ARB	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Hyperkalemia necessitating discontinuation of study medication	4652 (3 studies)	RR=2.38 (1.57-3.61) SS more frequent with ARB	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK

Dans cette méta-analyse et une RCT supplémentaire, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) ont été comparés à un placebo chez des patients avec une IRC d'origine diabétique et présentant une albuminurie. La majorité des patients étaient hypertendus au début de l'étude.

Le traitement par sartans ne réduit pas significativement le risque de mortalité toutes causes confondues par rapport au placebo.

GRADE: HIGH quality of evidence

Le traitement par sartans ne réduit pas significativement le risque de mortalité cardiovasculaire par rapport au placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Le traitement par sartans ne réduit pas significativement le risque d'infarctus du myocarde par rapport au placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Le traitement par sartans réduit significativement le risque de doubler la créatinine sérique et le risque de progression de la micro- vers la macroalbuminurie.

GRADE: HIGH quality of evidence

Le traitement par sartans réduit significativement le risque d'IRPT par rapport au placebo.

GRADE: HIGH quality of evidence

L'hyperkaliémie nécessitant l'interruption du médicament étudié était plus fréquente chez des patients traités par sartans par rapport au placebo.

GRADE: HIGH quality of evidence

On ne dispose pas de données au sujet des critères d'évaluation suivants : AVC et autres effets indésirables que l'hyperkaliémie.

8.3.4 β -bloquants versus placebo chez des patients en IRC

Beta blockers versus placebo			
Bibliography: AHRQ Fink CER 37 ⁵			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	2173 (2 studies) 1-2 years	RR=0.69 (0.53-0.91) SS in favour of BB	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW Study quality: -2 for only post hoc analyses Consistency: OK Directness: -1 for only heart failure patients included Imprecision: OK
Cardiovascular mortality	704 (1 study)	RR=0.75 (0.53-1.05) NS	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW Study quality: -2 for only post hoc analyses Consistency: NA Directness: -1 for only heart failure patients included Imprecision: OK
Heart failure hospitalization	1469 (1 study)	RR= 0.61 (0.48-0.78) SS in favour of BB	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW Study quality: -2 for only post hoc analyses Consistency: NA Directness: -1 for only heart failure patients included Imprecision: OK

Cette méta-analyse a inclus deux analyses post hoc de patients atteints d'IRC, sélectionnés à partir d'études plus vastes comprenant des patients insuffisants cardiaques. Les patients sous traitement médical optimal pour leur insuffisance cardiaque ont été randomisés pour recevoir un β -bloquant ou un placebo.

Le risque de mortalité toutes causes confondues était significativement réduit chez les patients traités par β -bloquants par rapport au placebo.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Le risque de mortalité cardiovasculaire était significativement réduit chez les patients traités par β -bloquants par rapport au placebo.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque était significativement réduit chez les patients traités par β -bloquants par rapport au placebo.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Il n'y a pas de données pour les critères d'évaluation suivants : infarctus aigu du myocarde, AVC, critères rénaux, pression artérielle, effets indésirables.

8.3.5 Antagonistes du calcium versus placebo chez des patients en IRC

Calcium channel blockers (CCB) versus placebo			
Bibliography: AHRQ Fink CER 37 ⁵			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
All-cause mortality	1226 (2 studies) 2.5-3 years	RR=0.90 (0.69-1.19) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Cardiovascular mortality	1226 (2 studies)	RR=0.83 (0.55-1.25) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Myocardial infarction (any)	1226 (2 studies)	RR=0.58 (0.37-0.92) SS in favour of CCB	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Stroke (any)	1136 (1 study)	RR=0.58 (0.31-1.08) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Doubling of sCr	1136 (1 study)	RR=1.07 (0.87-1.31) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
End-stage renal disease	1136 (1 study)	RR=1.03 (0.81-1.32) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Progression from micro-to macroalbuminuria	60 (1 study)	RR=0.37 (0.08-1.65) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data

Cette méta-analyse a inclus 2 études de patients diabétiques et atteints d'une IRC. Les patients de la plus vaste étude (n = 1136) étaient diabétiques de type 2 et hypertendus ; les patients de l'étude plus petite (n = 60) avaient un diabète de type 1 en une pression artérielle normale.

Le traitement par antagonistes du calcium ne réduit pas significativement le risque de mortalité toutes causes confondues et cardiovasculaire par rapport au placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Les patients traités par antagonistes du calcium avaient un risque significativement réduit d'infarctus du myocarde par rapport au placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Le traitement par antagonistes du calcium ne réduit pas significativement le risque d'AVC par rapport au placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Le traitement par antagonistes du calcium ne réduit pas significativement le risque de doubler la créatinine sérique et d'IRPT par rapport au placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Le traitement par antagonistes du calcium ne réduit pas significativement le risque de doubler la créatinine sérique et d'IRPT par rapport au placebo.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Aucune donnée n'est disponible pour les critères d'évaluation suivants : pression artérielle, effets indésirables globaux, sévères ou rénaux.

8.3.6 Diurétiques versus placebo chez des patients en IRC

Aucune RCT de qualité suffisante sur l'usage des diurétiques comparé au placebo chez des patients en IRC, satisfaisant à nos critères d'inclusion, n'a été identifiée.

8.3.7 IECA versus sartans chez des patients en IRC

ACE inhibitors (ACEI) versus angiotensin receptor II antagonists (ARB)			
Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 ⁵			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	534 (4 studies) 1-5 years (mean 2.5 y)	RR=1.04 (0.37-2.95)	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Cardiovascular mortality	534 (4 studies)	RR= 0.88 (0.19-4.13)	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Stroke (any)	103 (1 study)	0 in both groups	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Myocardial infarction (non fatal)	353 (2 studies)	RR= 0.62 (0.23-1.68)	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Progression from micro-to macroalbuminuria	219 (1 study)	0 in both groups	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Any study withdrawal	753 (5 studies)	RR=1.07 (0.80-1.42)	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Study withdrawal due to AE	534 (4 studies)	RR= 1.35 (0.86-2.13)	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Cough	284 (3 studies)	RR= 4.10 (1.47-11.48) SS more frequent with ACE-I	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data

Dans cette méta-analyse, les IECA ont été comparés aux sartans chez des patients avec une IRC débutante. La majorité des patients inclus avaient un diabète et une albuminurie. Presque tous les patients étaient hypertendus au début de l'étude. De façon globale, les études étaient de petite envergure et de faible qualité méthodologique.

Il n'y avait pas de différence significative quant au risque de mortalité globale, cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde ou d'AVC entre les patients attribués aux IECA et aux sartans.

GRADE: LOW quality of evidence

Il n'y avait pas de différence significative quant au risque de progression de la micro- vers la macroalbuminurie entre les patients attribués aux IECA et aux sartans.

GRADE: LOW quality of evidence

Il n'y avait pas de différence significative en retrait total de l'étude ou retrait pour effets indésirables entre les patients attribués aux IECA et aux sartans.

GRADE: LOW quality of evidence

La toux était plus fréquente chez des patients traités par IECA par rapport aux sartans.

GRADE: LOW quality of evidence

Aucune donnée n'est disponible pour les critères d'évaluation suivants : doublement de la créatinine sérique et insuffisance rénale en phase terminale (IRPT).

8.3.8 IECA versus β -bloquants chez des patients en IRC

ACE inhibitors versus beta blockers			
Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 ⁵			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	1080 (3 studies) 3-4 y	RR= 0.71 (0.48-1.07) NS	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 (mainly data on African Americans) Imprecision: -1 for sparse data
Cardiovascular mortality	980 (2 studies)	RR= 1.08 (0.51-2.28) NS	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 (mainly data on African Americans) Imprecision: -1 for sparse data
Stroke	877 (1 study)	RR= 1.01 (0.58-1.78) NS	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 (mainly data on African Americans) Imprecision: -1 for sparse data
ESRD	1080 (3 studies)	RR= 0.81 (0.50-1.33) NS	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 (mainly data on African Americans) Imprecision: -1 for sparse data
Any or serious adverse events leading to study withdrawal	1080 (3 studies)	2.2 vs 1.5% P= 0.39 (NS)	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 (mainly data on African Americans) Imprecision: -1 for sparse data

Dans cette méta-analyse, les IECA ont été comparés aux β -bloquants chez des patients atteints d'une IRC, sans diabète. L'étude la plus vaste a été effectuée avec des Américains de souche africaine, avec une IRC modérée (stade 3). La plupart des patients inclus étaient hypertendus au début de l'étude.

Lors de la comparaison des IECA et des β -bloquants, aucune différence significative n'a été décelée pour l'incidence de la mortalité toutes causes confondues et cardiovasculaire.

GRADE: LOW quality of evidence

Lors de la comparaison des IECA et des β -bloquants, aucune différence significative n'a été décelée pour le risque d'AVC.

GRADE: LOW quality of evidence

Lors de la comparaison des IECA et des β -bloquants, aucune différence significative n'a été décelée pour le risque d'IRPT.

GRADE: LOW quality of evidence

Lors de la comparaison des IECA et des β -bloquants, aucune différence significative n'a été décelée pour l'incidence globale des effets indésirables ni pour l'apparition d'effets indésirables sévères.

GRADE: LOW quality of evidence

Aucune donnée n'est disponible pour les critères d'évaluation suivants : infarctus du myocarde, doublement de la créatinine sérique, progression de la micro- vers la macroalbuminurie, pression artérielle, toux et hyperkaliémie.

8.3.9 IECA versus antagonistes du calcium chez des patients en IRC

ACE inhibitors versus calcium channel blockers			
Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 ⁵			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	1307 (5 studies) 3-5 y	RR= 0.75 (0.48-1.16)	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: OK Directness: -1 for mostly African Americans Imprecision: OK
Cardiovascular mortality	1011 (3 studies)	RR= 0.75 (0.36-1.57)	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: OK Directness: -1 for mostly African Americans Imprecision: OK
Myocardial infarction (any)	58 (1 study)	0 in both groups	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Stroke (any)	3943 (3 studies)	RR= 1.00 (0.78-1.28)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE Study quality: -1 for post hoc analysis Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
ESRD	3823 (3 studies)	RR= 0.82 (0.57-1.19)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE Study quality: -1 for post hoc analysis Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Any or serious adverse events leading to study withdrawal	1307 (5 studies)	3.2 vs 4.7% (NS)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK

Dans cette méta-analyse, les IECA ont été comparés aux antagonistes du calcium chez des patients atteints d'une IRC, généralement non-diabétiques. La plus vaste étude incluse est une analyse post hoc effectuée sur un sous-groupe de 3.049 sujets avec une GFR < 60 ml/min/1.73 m², issus de l'étude plus vaste ALLHAT. Une autre étude de grande envergure dans cette analyse n'incluait que des Américains de souche africaine. Tous les patients étaient hypertendus au début de l'étude.

La comparaison des IECA et des antagonistes du calcium n'a pas révélé de différences significatives pour l'incidence de la mortalité globale et cardiovasculaire, ni pour le risque d'infarctus du myocarde.
GRADE: LOW quality of evidence

La comparaison des IECA et des antagonistes du calcium n'a pas révélé de différences significatives pour le risque d'AVC.
GRADE: MODERATE quality of evidence

La comparaison des IECA et des antagonistes du calcium n'a pas révélé de différences significatives pour le risque d'IRPT.
GRADE: MODERATE quality of evidence

Aucune différence n'a été trouvée entre les IECA et les antagonistes du calcium pour l'incidence globale des effets indésirables et l'apparition d'effets indésirables sévères.
GRADE: MODERATE quality of evidence

Aucune donnée n'est disponible pour les critères d'évaluation suivants : doublement de la créatinine sérique, progression de la micro- vers la macroalbuminurie, pression artérielle, toux, hyperkaliémie.

8.3.10 IECA versus diurétiques chez des patients en IRC

ACE inhibitors versus diuretics			
Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 ⁵			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Cardiovascular mortality= all-cause mortality	570 (1 study) 1 y	RR= 0.50 (0.05-5.44)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data, -1 for wide CI
Myocardial infarction (fatal)	570 (1 study)	NT (0 vs 0.3%)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data, -1 for wide CI
Stroke (any)	4146 (1 study) 5 y	RR= 1.07 (0.84-1.37)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 for posthoc analysis of only available trial Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
ESRD	4146 (1 study)	RR= 0.96 (0.72-1.28)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 for posthoc analysis of only available trial Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
Progression from micro- to macroalbuminuria	570 (1 study)	RR= 0.69 (0.38-1.22)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 allocation concealment unclear, -1 for wide CI Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for limited data
Any or serious adverse events leading to study withdrawal	570 (1 study)	NT (5.2% vs 4.9%)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 allocation concealment unclear, -1 for wide CI Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for limited data

Dans cette méta-analyse, les IECA ont été comparés aux diurétiques chez des patients en IRC. L'étude la plus vaste est une analyse post hoc de l'étude ALLHAT. Les patients diabétiques et non-diabétiques ont été inclus dans cette analyse. L'autre étude comprenait des patients avec une IRC d'origine diabétique. Tous les patients étaient hypertendus au début de l'étude.

La comparaison des IECA et des diurétiques n'a trouvé aucune différence significative pour l'incidence de la mortalité toutes causes confondues et cardiovasculaire.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

La comparaison des IECA et des diurétiques n'a trouvé aucune différence significative pour le risque d'infarctus du myocarde.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

La comparaison des IECA et des diurétiques n'a trouvé aucune différence significative pour le risque d'AVC.

GRADE: LOW quality of evidence

La comparaison des IECA et des diurétiques n'a trouvé aucune différence significative pour le risque d'IRPT.

GRADE: LOW quality of evidence

La comparaison des IECA et des diurétiques n'a trouvé aucune différence significative pour le risque de progression de la micro- vers la macroalbuminurie.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

La comparaison des IECA et des diurétiques n'a trouvé aucune différence significative pour l'incidence globale d'effets indésirables et l'apparition d'effets indésirables sévères.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Aucune donnée n'est disponible pour les critères d'évaluation suivants : infarctus du myocarde, doublement de la créatinine sérique, pression artérielle, toux et hyperkaliémie.

8.3.11 Sartans versus antagonistes du calcium chez des patients en IRC

Angiotensin II receptor antagonists (ARB) versus calcium channel blockers (CCB)			
Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 ⁵			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	1204 (2 studies) 1.8 to 3.2 y	RR= 1.03 (0.79-1.35) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Stroke	2720 (1 study)	RR= 1.07 (0.70-1.64) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 only subgroup Consistency: NA Directness: -1 only Japanese Imprecision:
Doubling of sCr	1146 (1 study)	RR= 0.67 (0.53-0.84) SS in favour of ARB	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
ESRD	1146 (1 study)	RR= 0.77 (0.59-1.01) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Progression from micro-to macroalbuminuria	58 (1 study)	RR= 0.36 (0.11-1.18) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: NA Directness: -1 only Japanese Imprecision: -1 for sparse date
Hyperkalemia	1146 (1 study)	1.9 vs 0.5% SS more frequent with ARB (p<0.05)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data

Dans cette méta-analyse, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans ou ARB) ont été comparés aux antagonistes du calcium chez des patients atteints d'une IRC d'origine diabétique, d'albuminurie et d'hypertension.

La comparaison des sartans et des antagonistes du calcium n'a montré aucune différence significative pour l'incidence de la mortalité globale.

GRADE: MODERATE quality of evidence

La comparaison des sartans et des antagonistes du calcium, n'a montré aucune différence significative pour le risque d'AVC.

GRADE: LOW quality of evidence

Les patients traités par sartans avaient une probabilité significativement inférieure de doubler leur créatinine sérique initiale par rapport aux patients traités par antagonistes du calcium.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Le risque de développer une hyperkaliémie est plus élevé avec les sartans par rapport aux antagonistes du calcium.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Aucune donnée n'est disponible pour les critères d'évaluation suivants : mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde, pression artérielle, incidence globale d'effets indésirables.

8.3.12 Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA)

La bithérapie IECA-sartan est issue vers 2000 de l'idée que la monothérapie n'entraînait qu'un blocage partiel du système rénine-angiotensine. Plusieurs études ont démontré que le taux le plus faible de progression vers l'IRPT était obtenu chez les patients présentant la plus importante diminution de la protéinurie. Ce qui confortait l'opinion que la réduction de la protéinurie devrait être un objectif thérapeutique. Malgré les améliorations de la protéinurie, entretemps des preuves écrasantes montrent des dommages significatifs avec la bithérapie, sans aucun avantage en termes de mortalité ni de fonction rénale⁴¹.

La plupart des études qui évaluent l'efficacité et la sécurité de la double inhibition du SRA sont de très petite envergure et de courte durée. Nous ne traiterons ici que les deux principales RCT.

Dual versus single inhibition of the RAS			
Bibliography: Parving 2012 ⁴² , Fried 2013 ⁴³			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	10.009 (2 studies) 2-3 y	NS	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
ESRD	10.009 (2 studies) 2-3 y	NS	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Hyperkalemia	10.009 (2 studies) 2-3 y	SS more frequent with dual therapy	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Acute kidney injury	1448 (1 study)	HR= 1.7 (1.3-2.2) SS more frequent with dual therapy	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1

Deux études de grande envergure ont étudié l'efficacité et la sécurité de la double inhibition du système rénine-angiotensine, par rapport à l'emploi d'une seule substance inhibitrice du SRA. L'étude la plus vaste a comparé l'aliskirène versus placebo, chez des patients déjà traités à l'aide d'un IECA ou d'un sartan. La seconde étude a comparé l'association de losartan et de lisinopril au losartan seul. Les deux essais furent interrompus prématurément par souci de sécurité.

La double inhibition du SRA n'est pas significativement supérieure à l'emploi d'une seule substance pour la prévention de la mortalité ou la progression vers l'IRPT.

GRADE: HIGH quality of evidence

La double inhibition du SRA est associée à un risque accru d'hyperkaliémie par rapport à l'emploi d'une seule substance.

GRADE: HIGH quality of evidence

La double inhibition du SRA est associée à un risque accru d'atteintes rénales aiguës par rapport à l'emploi d'une seule substance.

GRADE: MODERATE quality of evidence

En mai 2014, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a émis un avis contre l'application de la double inhibition du système rénine-angiotensine chez les patients atteints d'une IRC.

- Lorsque l'association de ces médicaments (double blocage) est considérée comme absolument indispensable, elle doit être effectuée sous la surveillance d'un spécialiste, avec un suivi étroit de la fonction rénale, de l'équilibre hydro-ionique et de la pression artérielle. Ce qui inclurait l'utilisation autorisée des sartans candésartan ou valsartan comme traitement additionnel des IECA chez des patients insuffisants cardiaques exigeant une telle association.
- L'association d'aliskirène avec un sartan ou un IECA est strictement contre-indiquée chez les patients insuffisants rénaux ou diabétiques.

9 Résultats: Hypolipidémiants

9.1 Guides de pratique: Statines et fibrates

Les guides de pratique donnent plusieurs indications pour le traitement par statines chez les patients atteints d'une IRC. Selon les recommandations du KDIGO, un tel traitement peut être envisagé chez les patients qui présentent une IRC et répondent aux critères suivants :

- âgé supérieur à 50 ans,
- en prévention secondaire,
- diabétiques et,
- exposés à un risque cardiovasculaire élevé¹⁸.

L'ACP recommande le traitement par statines chez les patients atteints d'une IRC qui présentent des taux élevés de LDL-C.²⁰

Domus Medica/SSMG recommandent de suivre l'algorithme cardiovasculaire normal.²¹

9.2 Manuels^{2,3}: Statines et fibrates

9.2.1 Statines

Posologie: pour la plupart des statines, la posologie peut être la même que celle administrée en cas de fonction rénale normale. La rosuvastatine (ainsi que la simvastatine, selon le *Renal Drug Handbook*³) doit être utilisée(s) uniquement à faibles doses.

Effets indésirables : la survenue d'une rhabdomyolyse au cours d'un traitement hypolipémiant, par exemple par fibrates ou statines, semble être une complication rare (environ 1 cas sur 100 000 traitements-années), mais sa fréquence pourrait être plus élevée chez les patients insuffisants rénaux.

Contre-indications: la littérature des fabricants indique que la fluvastatine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

9.2.2 Fibrates

Posologie: en fonction de la molécule et du stade de l'insuffisance rénale, des ajustements de la dose s'imposent.

Effets indésirables: risque accru de rhabdomyolyse en cas de doses élevées ou d'insuffisance rénale sévère.

Contre-indications: Les manuels divergent quant à une contre-indication éventuelle des fibrates en cas d'insuffisance rénale associée à un DFG > 10 ml/min. Si le DFG est < 10 ml/min, l'utilisation des fibrates est à éviter.

9.3 Conclusions des tableaux des preuves: statines et fibrates

9.3.1 Statines versus placebo chez des patients en IRC

Statins versus placebo			
Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 ⁵			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	13.694 (8 studies) 2-5y	RR= 0.80 (0.68-0.95) SS in favour of statin	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -2 for mostly post hoc Consistency: OK Directness: OK Imprecision: +1 for large dataset
Cardiovascular mortality	2057 (4 studies)	RR= 0.71 (0.43-1.17) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 for mostly post hoc Consistency: O Directness: OK Imprecision: OK
Myocardial infarction	2015 (2 studies)	RR= 0.72 (0.54-0.98) SS in favour of statin	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 for mostly post hoc Consistency: O Directness: OK Imprecision: OK
Stroke	10.639 (6 studies)	RR= 0.62 (0.41-0.95) SS in favour of statin	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 for mostly post hoc Consistency: O Directness: OK Imprecision: OK
ESRD	1557 (1 study)	RR= 1.03 (0.64-1.67) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 for only post hoc Consistency: O Directness: OK Imprecision: -1

Cette méta-analyse compare les statines au placebo chez des patients atteints d'IRC. Seule une RCT était conçue pour étudier prospectivement l'efficacité et la sécurité des statines chez des patients avec une microalbuminurie (Asselbergs 2004⁴⁴). Les autres données reposent sur des analyses post hoc effectuées sur des sous-groupes de patients en IRC provenant de populations d'études plus vastes qui n'étaient pas limitées aux patients en IRC au départ. Les populations étudiées étaient hétérogènes pour le risque cardiovasculaire initial : près de la moitié des patients étaient hypertendus et près de 50% avaient une coronaropathie.

Les statines abaissent significativement l'incidence de la mortalité toutes causes confondues par rapport au placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Les statines n'ont pas d'effet sur l'incidence de la mortalité cardiovasculaire par rapport au placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Les statines réduisent significativement le risque d'infarctus du myocarde et d'AVC par rapport au placebo.

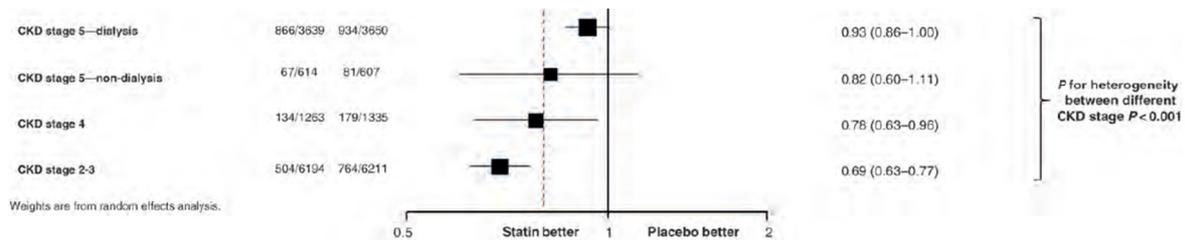
GRADE: LOW quality of evidence

Les statines n'ont pas d'effet sur le risque d'IRPT par rapport au placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Aucune donnée n'est disponible sur les critères d'évaluation suivants: doublement de la créatinine sérique, progression de la micro- vers la macroalbuminurie et effets indésirables.

Une méta-analyse récente (Hou 2013⁴⁵) a sommé en général les mêmes études disponibles. L'analyse de sous-groupes a montré que les effets relatifs des statines dans l'IRC étaient significativement de moindre ampleur en cas d'insuffisance rénale plus sévère ($p < 0.001$).



9.3.2 Statine + ézetimibe versus placebo chez des patients en IRC

Simvastatine + ezetimibe versus placebo			
Bibliography: Baigent (SHARP) 2011 ⁴⁶			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Major atherosclerotic event*	9270 (1 study) 4.9 y	RR= 0.83 (0.74-0.94) SS in favor of active treatment	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 for incomplete reporting Consistency: NA Directness: 1/3 on dialysis Imprecision: OK
All-cause mortality	9270 (1 study) 4.9 y	RR= 1.02 (0.94-1.11) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 for incomplete reporting Consistency: NA Directness: 1/3 on dialysis Imprecision: OK
Cardiac death	9270 (1 study) 4.9 y	RR= 1.01 (0.75-1.35) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 for incomplete reporting Consistency: NA Directness: 1/3 on dialysis Imprecision: OK
Non-haemorrhagic stroke	9270 (1 study) 4.9 y	RR= 0.75 (0.60-0.94) SS in favor of active treatment	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 for incomplete reporting Consistency: NA Directness: 1/3 on dialysis Imprecision: OK
Revascularization procedures	9270 (1 study) 4.9 y	RR= 0.79 (0.68-0.93) SS in favor of active treatment	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 for incomplete reporting Consistency: NA Directness: 1/3 on dialysis Imprecision: OK
Any hepatitis	9270 (1 study) 4.9 y	0.5 vs. 0.4% NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 for incomplete reporting Consistency: NA Directness: 1/3 on dialysis Imprecision: OK
Discontinuation due to muscle pain	9270 (1 study) 4.9 y	1.1 vs 0.6% P= 0.02, SS more frequent with active treatment	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 for incomplete reporting Consistency: NA Directness: 1/3 on dialysis Imprecision: OK

*major atherovascular event= primary outcome= non-fatal AMI, cardiac death, stroke, arterial revascularisation excluding dialysis access procedures

Dans cet essai de grande envergure, des patients sans antécédents d'infarctus aigu du myocarde ni de revascularisation et avec une IRC (généralement aux stades 3 et 4), ont été randomisés entre simvastatine 20 mg/j + ézetimibe 10 mg/j ou un placebo. Le suivi a duré près de 5 ans. Environ un tiers des patients étaient sous dialyse. Comme cet essai n'avait pas de bras traité par la simvastatine seule, une plus-value possible de l'association par rapport à la statine seule ne peut être établie.

Le traitement par la simvastatine + ézetimibe était associé à un risque réduit d'événements athérosclérotiques majeurs, d'AVC non-hémorragiques et de nécessité d'interventions de revascularisation par rapport au placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

L'association de simvastatine + ézetimibe n'était pas supérieure au placebo pour le risque de mortalité toutes causes confondues et cardiaque.

GRADE: LOW quality of evidence

L'association de simvastatine + ézetimibe semble sûre quant au risque général d'hépatite, mais l'arrêt en raison de douleurs musculaires était plus fréquent par rapport au placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Le critère de jugement "ESRD" est mentionné dans le protocole de l'étude, mais n'est pas rapporté dans la publication définitive.

9.3.3 Fibrates versus placebo chez des patients en IRC

Une méta-analyse publiée en 2012 (Jun 2012)⁴⁷ a sommé les preuves disponibles sur l'efficacité et la sécurité des fibrates chez des patients atteints d'une IRC. Les études incluses étaient de courte durée, de qualité limitée ou concernaient des fibrates qui ne sont pas disponibles en Belgique. En raison de la faible qualité des preuves, les résultats de ces études avec le fénofibrate ne seront discutés que très brièvement ici. Les seules preuves disponibles se basent sur l'analyse post hoc d'études plus vastes.

Le fénofibrate est supérieur au placebo pour réduire le taux d'événements et de décès cardiovasculaires, mais pas de la mortalité globale.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Le fénofibrate est supérieur au placebo pour obtenir une régression de la microalbuminurie chez des patients atteints d'une IRC.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Le fénofibrate n'est pas supérieur au placebo pour arrêter la progression vers l'IRPT.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

10 Résultats: analgésiques chez des patients en IRC

10.1 Guides de pratique: AINS, paracétamol et analgésiques morphiniques

Le KDIGO recommande une interruption temporaire de la médication néphrotoxique, telle que les AINS, chez les patients présentant un GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ et qui souffrent de maladies augmentant le risque d'insuffisance rénale aiguë (1C).¹

Le NICE recommande de contrôler le GFR au moins une fois par an chez les patients prenant des médicaments néphrotoxiques tels que les AINS. Chez les patients atteints d'une IRC, l'utilisation chronique d'AINS peut être associée à une progression, et une utilisation aiguë peut entraîner une baisse réversible du GFR. Chez les patients atteints d'une IRC, l'utilisation prolongée d'AINS doit s'effectuer avec prudence. L'effet sur le GFR doit être surveillé.⁸ En cas de maladie aiguë lors de l'utilisation d'une médication néphrotoxique telle que des AINS au cours de la semaine précédente, il convient de tester la présence éventuelle d'une insuffisance rénale aiguë.¹⁹

KDIGO et Domus Medica/SSMG recommandent d'éviter les AINS en cas de GFR $< 30 \text{ ml/min}$. (*pas de recommandation*)^{1,21}

Aucune recommandation n'est formulée concernant les analgésiques morphiniques ou le paracétamol; toutefois, il est précisé qu'il peut s'avérer nécessaire d'utiliser une faible dose d'analgésiques morphiniques en cas d'IRC. (*aucune recommandation*)^{1,21}

10.2 Manuels^{2,3}: AINS, paracétamol et analgésiques morphiniques

10.2.1 AINS

Posologie: selon le *The Renal drug book*³, la plupart des AINS (à l'exception du kétorolac et de la nabumétone) peuvent être utilisés avec prudence aux doses normales.

Effets indésirables: Les AINS, en particulier lorsqu'ils sont utilisés à des doses élevées et en association, peuvent provoquer une nécrose papillaire, suivie d'une néphrite interstitielle. Ils sont néphrotoxiques et peuvent induire une atteinte rénale aiguë et chronique. Le kétoprofène est associé à un syndrome néphrotique, à une néphrite interstitielle, à une hyperkaliémie et à une rétention sodée.

Surveillance: Contrôler la créatinine sérique 48-72 heures après l'instauration du traitement par AINS - si les taux sont augmentés, arrêter le traitement par AINS.

Contra-indications: selon le manuel *Commentaren medicatiebewaking*² les AINS sont contre-indiqués lorsque le DFG est $< 50 \text{ ml/min}$. Les inhibiteurs sélectifs de la COX2 ont le même effet sur le flux sanguin rénal; par conséquent, l'insuffisance rénale constitue également une contre-indication importante pour ces molécules. Le *Renal drug handbook*³ recommande d'éviter tous les AINS, dans la mesure du possible, lorsque le DFG est $< 20 \text{ ml/min}$.

10.2.2 Paracétamol

Posologie: L'intervalle entre deux doses doit être prolongé dans le seul cas où le DFG est < 10 ml/min.

Effets indésirables: Le paracétamol est néphrotoxique, surtout à doses élevées et en association avec des AINS.

10.2.3 Analgésiques morphiniques

Posologie: Selon le médicament, soit la posologie peut être la même que celle administrée en cas de fonction rénale normale, soit le traitement sera instauré à une dose plus faible, mais la dose sera ajustée en fonction de la réponse. Une réduction de la dose peut s'avérer nécessaire.

Effets indésirables: Une altération de la fonction rénale peut renforcer l'effet des analgésiques narcotiques, à la fois du fait de l'accumulation de la molécule mère et sous l'effet des métabolites toxiques. Il existe un risque accru de forte sédation, de dépression respiratoire et d'hypotension. La péthidine est associée à un risque de dépression du système nerveux central et de dépression respiratoire ainsi qu'à un risque de convulsions.

Surveillance: Surveiller les symptômes de toxicité.

Contre-indications: Dans la mesure du possible, la péthidine doit être évitée lorsque le DFG est < 10 ml/min.

10.3 Conclusions des tableaux des preuves: AINS et paracétamol

10.3.1 AINS versus placebo chez des patients en IRC

Il n'existe pas de RCT de bonne qualité évaluant l'efficacité et la sécurité des AINS chez des patients atteints d'IRC. Une très petite étude (Murray 1995⁴⁸) est la seule RCT réalisée chez des patients en INR.

Les seules preuves disponibles proviennent d'études observationnelles.

- La meta-analyse de Nderitu¹¹ a sommé trois cohortes avec un total de > 50.000 patients atteints d'IRC de stade 3-5. L'utilisation d'AINS à dose normale n'a pas significativement modifié le risque de progression accélérée de l'IRC. Par contre, une dose élevée d'AINS a significativement augmenté le risque de progression accélérée de l'IRC. La publication ne comporte pas de définition standard d'une 'dose élevée'.

GRADE: not applied

- Une autre cohorte (Moller 2013⁴⁹) a suivi pendant plus de 10 ans plus de 4.000 patients avec une polyarthrite rhumatoïde. Elle a comparé les utilisateurs d'AINS aux patients naïfs d'AINS. L'utilisation d'AINS n'a pas modifié significativement le risque de détérioration du taux d'eGFR estimé chez des patients avec une IRC de stade 1-3. Elle a par contre significativement accéléré la détérioration de l'eGFR chez les patients atteints d'une IRC de stade 4-5.

GRADE: not applied

10.3.2 Paracétamol

Aucune RCT ou étude observationnelle de qualité suffisante sur l'usage du paracétamol chez des patients en IRC, satisfaisant à nos critères d'inclusion, n'a été identifiée (depuis 2009).

10.3.3 Analgésiques morphiniques

Aucune RCT ou étude observationnelle de qualité suffisante sur l'usage des analgésiques morphiniques chez des patients en IRC, satisfaisant à nos critères d'inclusion, n'a été identifiée (depuis 2009).

11 Résultats: médicaments contre la goutte chez des patients en IRC

11.1 Guides de pratique: médicaments contre la goutte

En raison du manque de preuves, les directives étudiées ne formulent aucune recommandation concernant le traitement de l'hyperuricémie asymptomatique chez les patients atteints d'une IRC. ^{1,8}

Chez les patients en IRC atteints de la goutte, l'ACR préconise d'instaurer un traitement inhibant la xanthine oxydase en association avec l'allopurinol ou le fébuxostat. Si l'allopurinol est utilisé, il est recommandé de commencer par une faible dose et d'augmenter celle-ci progressivement. ²²

11.2 Manuels^{2,3}: médicaments contre la goutte

11.2.1 Colchicine

Posologie: La posologie sera la même que celle utilisée en cas de fonction rénale normale si le DFG est > 10 ml/min. Si le DFG est < 10 ml/min, un ajustement de la dose s'impose. Au stade 5 de la MRC, la colchicine peut être administrée en concomitance avec l'allopurinol, mais un spécialiste doit être consulté. Fréquence : informations divergentes : max. 1x/semaine ou max. 1 administration sur 3 jours si le DFG est < 10 ml/min.

Effets indésirables: néphrotoxicité ; arrêter le traitement en cas de nausées, de vomissements ou de diarrhée.

11.2.2 Allopurinol

Posologie: Des ajustements posologiques sont requis en fonction du DFG ; principal métabolite actif : l'oxipurinol est excrété par voie rénale. À tous les stades de l'insuffisance rénale, débiter le traitement à une dose de 100 mg/jour et augmenter la dose en cas de réponse insuffisante des urates sériques et/ou urinaires. L'administration de doses inférieures à 100 mg/jour peut s'avérer nécessaire chez certains patients.

Effets indésirables: Une incidence accrue d'éruptions cutanées a été observée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

11.2.3 Fébuxostat

Aucune information disponible dans les manuels.

11.3 Conclusions des tableaux des preuves: médicaments contre la goutte

Les données sur l'efficacité et la sécurité des médicaments hypo-uricémiants sont limitées. La plupart des RCT ont un échantillon de petite taille, une durée limitée et une faible qualité méthodologique. Seules 2 RCT correspondaient aux critères de cette recherche de littérature. Aucune étude observationnelle ne satisfaisait aux critères de sélection de cette synthèse de littérature.

11.3.1 Allopurinol versus controle chez des patients en IRC

Une récente Evaluation des Technologies de la Santé (*Health Technology Assessment*, Fleeman 2014⁵⁰) a étudié l'efficacité possible de l'allopurinol dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique. Les auteurs concluent: "Il existe des preuves limitées que l'allopurinol réduit la progression de l'IRC ou les événements cardiovasculaires. Il apparaît que les effets indésirables et en particulier les effets indésirables sévères attribuables à l'allopurinol sont rares. Cependant, l'incidence exacte des effets indésirables chez les patients atteints d'IRC est inconnue." Cette conclusion se base essentiellement sur les résultats de Goicoechea 2010⁵¹.

Allopurinol vs control			
Bibliography: Goicoechea 2010 ⁵¹			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Hospitalization	113 (1 study) 24 m	P= 0.032 SS in favour of allopurinol	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 for lack of blinding, -1 for alloc concealm Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
CV events	113 (1 study) 24 m	P= 0.039 SS in favour of allopurinol	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 for lack of blinding, -1 for alloc concealm Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data
Change in eGFR	113 (1 study) 24 m	P= 0.018 SS in favour of allopurinol	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 for lack of blinding, -1 for alloc concealm Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 for sparse data

Dans cette petite étude, le traitement à l'aide d'allopurinol 100 mg/j était comparé au traitement habituel de patients atteints d'une IRC (eGFR de 40 ml/min).

L'ajout de l'allopurinol au traitement habituel peut réduire le risque d'hospitalisation et le risque d'événements cardiovasculaires.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

L'ajout d'allopurinol au traitement habituel peut réduire la détérioration de l'eGFR.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

On ne dispose pas de données fiables sur: la mortalité, l'IRPT, les effets indésirables.

11.3.2 Fébuxostat versus placebo chez des patients en IRC

Aucune RCT ou étude observationnelle de qualité suffisante sur l'usage du fébuxostat comparé au placebo chez des patients en IRC, satisfaisant à nos critères d'inclusion, n'a été identifiée.

11.3.3 Fébuxostat versus allopurinol chez des patients en IRC

Febuxostat 80 mg/d versus allopurinol			
Bibliography: Becker 2010 ⁵²			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Serum urate < 6.0 mg/dL at 6 m	2269 (1 study) 6m	49.7 vs 42.3% SS in favour of febuxostat	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
Adverse events	2269 (1 study) 6m	- NS between febuxostat and allopurinol in total treatment group - adverse events in patients with CKD 'similar' to rates in total population (NT)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 for NT Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK

Cette étude a inclus 2.269 patients atteints de la goutte, 66% d'entre eux présentaient une IRC légère à modérée. Nous ne faisons état ici que des résultats du sous-groupe prédéfini atteint d'IRC.

Le fébuxostat inhibe la formation d'acide urique plus efficacement que l'allopurinol.

GRADE: HIGH quality of evidence

Le fébuxostat semble aussi sûr que l'allopurinol chez des patients atteints de la goutte et d'IRC.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Remarque : aucune information sur des critères d'évaluation cliniques comme les poussées de goutte.

Il n'y a pas de données fiables sur la mortalité et les critères d'évaluation rénaux.

11.3.4 Colchicine chez des patients en IRC

Aucune RCT ou étude observationnelle de qualité suffisante sur l'usage du colchicine chez des patients en IRC, satisfaisant à nos critères d'inclusion, n'a été identifiée (depuis 2009).

12 Résultats: médicaments spécifiques chez des patients en IRC

12.1 Sotalol chez des patients en IRC

12.1.1 Guides de pratique: sotalol

Seuls Domus Medica/SSMG mentionnent le sotalol; ils soulignent le risque accru d'effets indésirables en cas d'eGFR < 50 ml/min et dès lors la nécessité d'adapter la dose et l'intervalle entre les doses (*aucune recommandation*).²¹

12.1.2 Manuels^{2,3}: sotalol

Posologie: Réduction de la dose en fonction du DFG, utiliser avec prudence si le DFG est < 10 ml/min.

Effets indésirables: Le sotalol allonge l'intervalle QT, ce qui favorise le développement des torsades de pointes.

12.2 Digoxine chez des patients en IRC

12.2.1 Guides de pratique: digoxine

Le KDIGO recommande d'interrompre temporairement le traitement par digoxine chez les patients présentant un GFR <60 ml/min en cas de maladie grave augmentant le risque d'insuffisance rénale aiguë (1C).¹

Domus Medica/SSMG recommandent d'éviter la digoxine en cas d'IRC, en raison du risque accru d'intoxication. Si le traitement par digoxine s'avère indispensable, on utilisera de faibles doses (2C).²¹

Les deux guides de pratique mentionnent la nécessité d'adapter la dose en fonction des concentrations plasmatiques (*aucune recommandation*).^{1,21}

12.2.2 Manuels^{2,3}: digoxine

Posologie: Réduction de la dose en fonction du DFG. Les autres ajustements se feront sur la base des taux sériques, selon le manuel *Commentaren medicatiebewaking*².

Effets indésirables: L'hypokaliémie, l'hypomagnésémie, l'hypercalcémie marquée et l'hypothyroïdie augmentent la toxicité.

Surveillance: Il est recommandé de contrôler les taux plasmatiques à l'équilibre. Le volume de distribution et la clairance corporelle totale sont réduits dans l'IRC. Surveiller les taux de digoxine si le DFG est < 20 ml/min (*Renal drug Handbook*³) ou dès qu'il descend à < 50 ml/min (*Commentaren medicatiebewaking*²).

Contre-indications: Formellement contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale, selon le manuel *volgens Commentaren medicatiebewaking*².

12.3 Méthotrexate chez des patients en IRC

12.3.1 Guides de pratique: méthotrexate

Seul le groupe de travail KDIGO mentionne le méthotrexate ; une réduction de la dose est suggérée à partir d'un GFR < 60 ml/min/1,73 m² et l'utilisation du méthotrexate est déconseillée à partir d'un GFR < 15 ml/min/1,73 m² (*aucune recommandation*).¹

12.3.2 Manuels^{2,3}: méthotrexate

Le méthotrexate est principalement excrété par les reins (> 90%).

Posologie: Réduction de la dose en fonction du DFG ; corrections approximatives en fonction de la clairance de la créatinine.

Effets indésirables: le méthotrexate est néphrotoxique: à dose élevée, le méthotrexate peut induire une précipitation du méthotrexate ou de ses métabolites dans les tubules rénaux. Une diurèse importante et une alcalinisation de l'urine, si nécessaire en utilisant du bicarbonate de sodium, sont recommandées.

Surveillance: La fonction rénale doit être surveillée étroitement pendant toute la durée du traitement; la dose peut également être ajustée en fonction des résultats des tests sanguins et de la fonction hépatique.

Contre-indications: Le méthotrexate est contre-indiqué lorsque le DFG est < 10 ml/min.

12.3.3 Conclusions des tableaux des preuves: méthotrexate

Aucune RCT ou étude observationnelle de qualité suffisante sur l'usage du méthotrexate chez des patients en IRC, satisfaisant à nos critères d'inclusion, n'a été identifiée (depuis 2009).

12.4 Lithium chez des patients en IRC

12.4.1 Guides de pratique: lithium

Le lithium est néphrotoxique. En cas d'utilisation de lithium, le GFR doit être régulièrement mesuré (au moins tous les ans) (1A).^{1,8}

Une interruption temporaire du traitement est recommandée chez les patients présentant un GFR <60 ml/min/1,73 m² et qui souffrent de maladies graves augmentant le risque d'insuffisance rénale aiguë (1C).¹

Domus Medica/SSMG mentionne également le risque accru d'effets indésirables toxiques en raison du spectre thérapeutique étroit. (*aucune recommandation*)²¹

12.4.2 Manuels^{2,3}: lithium

Posologie: Réduire la dose et ajuster la posologie en fonction des taux sériques de lithium, ou réduire la dose. Utiliser toujours la plus faible dose cliniquement efficace de lithium.

Effets indésirables : Le traitement à long terme peut entraîner des modifications permanentes de l'histologie rénale et une altération de la fonction rénale. Des concentrations sériques élevées de lithium, y compris des épisodes de toxicité aiguë du lithium, peuvent aggraver ces modifications.

Surveillance : Surveiller étroitement les concentrations plasmatiques. Ajuster les doses en vue d'obtenir des concentrations plasmatiques de lithium entre 0,4 et 1,0 mmol/l.

Contre-indications: Dans la mesure du possible, on évitera l'utilisation du lithium en cas d'insuffisance rénale. De manière générale, le lithium ne doit pas être utilisé chez les patients souffrant d'une maladie rénale sévère en raison d'un risque accru de toxicité (contre-indication importante).

12.4.3 Conclusions des tableaux des preuves: lithium

Aucune RCT ou étude observationnelle de qualité suffisante sur l'usage du lithium chez des patients en IRC, satisfaisant à nos critères d'inclusion, n'a été identifiée (depuis 2009).

12.5 Laxatifs oraux à base de phosphates chez des patients en IRC

12.5.1 Guides de pratique: laxatifs à base de phosphates

Le KDIGO déconseille l'utilisation de laxatifs oraux à base de phosphates chez les patients ayant un GFR < 60 ml/min/1,73 m² et chez ceux exposés à un risque de néphropathie due aux phosphates. (1A)¹

12.5.2 Manuels^{2,3}: laxatifs à base de phosphates

Effets indésirables: L'administration orale de laxatifs à base de phosphate de sodium peut induire une atteinte rénale aiguë due à des dépôts intrarénaux/tubulaires de phosphate de calcium, provoqués par des concentrations sériques élevées de phosphate. Les facteurs de risque sont l'âge avancé, la déshydratation et les intervalles rapprochés entre les prises.

Remarque: Aucune information n'est disponible dans le *Renal Drug handbook*.³

12.5.3 Conclusions des tableaux des preuves: laxatifs à base de phosphates

Aucune RCT de qualité suffisante sur l'usage de laxatifs à base de phosphates chez des patients en IRC, satisfaisant à nos critères d'inclusion, n'a été identifiée (depuis 2009).

Une étude observationnelle avec 1105 patients coréens a évalué une éventuelle relation entre l'usage de laxatifs à base de phosphates et une insuffisance rénale aiguë. 13.3% de la population étudiée était en INR (stade non spécifié). Les auteurs ont constaté un risque élevé d'insuffisance rénale aiguë 0-12 semaines après l'administration de laxatifs oraux à base de phosphates chez des patients avec, et des patients sans insuffisance rénale chronique. Une comparaison entre les patients en IRC et des patients avec fonction rénale préservée n'a pas été rapportée (Choi 2014)⁵³.

GRADE: not applied

13 Résultats: associations chez des patients en IRC

13.1 Association de fibrates et de statines chez des patients en IRC

13.1.1 Guides de pratique: association de fibrates et de statines

Le KDIGO déconseille l'utilisation de fibrates en association avec des statines chez les patients souffrant d'une IRC (*aucune recommandation*).¹

13.1.2 Manuels^{2,3}: association de fibrates et de statines

Posologie: Ne pas dépasser une dose de 10 mg de simvastatine, sauf en cas d'association avec le fénofibrate.

Effets indésirables: Risque accru de myopathie ; peut provoquer une rhabdomyolyse sévère.

13.2 Association de diurétiques, AINS et IECA chez des patients en IRC

13.2.1 Guides de pratique: association de diurétiques, AINS et IECA

Les AINS sont déconseillés chez les patients en IRC qui prennent un IECA (*aucune recommandation*)²¹

13.2.2 Manuels^{2,3}: association de diurétiques, AINS et IECA

Association d'IECA et d'analgésiques

Effets indésirables : Inhibition de l'effet hypotenseur et risque accru d'insuffisance rénale avec les AINS ; hyperkaliémie avec la kétorolac et d'autres AINS.

Association d'IECA et de diurétiques

Effets indésirables : Renforcement de l'effet hypotenseur ; hyperkaliémie avec les diurétiques d'épargne potassique.

13.2.3 Conclusions des tableaux des preuves: association de diurétiques, AINS et IECA

Il n'y a pas de RCT sur l'usage simultané de diurétiques, de substances inhibitrices du SRA et des AINS.

Les seules preuves disponibles proviennent d'un vaste essai de cohorte avec environ un demi-million d'utilisateurs d'antihypertenseurs (Lapi 2013⁵⁴). Cette étude n'est pas réalisée chez des patients en IRC et ne satisfaisait donc pas à nos critères d'inclusion. Pour des raisons d'exhaustivité, l'étude est mentionnée brièvement.

Les données ont été colligées dans les cabinets de médecine générale du Royaume-Uni et les patients ont été suivis pendant 6 ans.

*Une bithérapie avec

- soit une association d'un diurétique + AINS, par rapport au diurétique seul
 - soit une association d'un IECA/sartan + AINS par rapport à un IECA/sartan seul
- n'augmentait pas significativement le risque d'atteintes rénales aiguës.

*La trithérapie diurétique + ACEI/sartan + AINS augmentait significativement le risque d'atteintes rénales aiguës.

GRADE: not applied

14 Situations pièges en cas d'IRC (uniquement guides de pratique)

14.1 Risque d'insuffisance rénale aiguë en cas d'IRC

Selon les guides de pratique, les patients souffrant d'une IRC sont exposés à un risque accru d'insuffisance rénale aiguë.^{1, 17, 19}

Le KDIGO recommande d'arrêter les médicaments potentiellement néphrotoxiques ou éliminés par voie rénale chez les patients ayant un GFR < 60 ml/min/1,73 m² en cas de maladie grave augmentant le risque d'insuffisance rénale aiguë (1C).¹

En cas de baisse soudaine de la fonction rénale, les guides de pratique indiquent qu'il faut envisager une insuffisance rénale aiguë plutôt qu'une détérioration de la maladie chronique.^{19, 21}

Il convient aussi d'évaluer les patients (p. ex. également avant une intervention chirurgicale) en termes de risque d'insuffisance rénale aiguë (AKI), en cas de maladie aiguë, et de rechercher une éventuelle insuffisance rénale aiguë^{1, 19}, en présence de facteurs de risque tels que ceux mentionnés dans le tableau ci-dessous (extrait de KDIGO AKI¹⁷).

Table 6 | Causes of AKI: exposures and susceptibilities for non-specific AKI

Exposures	Susceptibilities
Sepsis	Dehydration or volume depletion
Critical illness	Advanced age
Circulatory shock	Female gender
Burns	Black race
Trauma	CKD
Cardiac surgery (especially with CPB)	Chronic diseases (heart, lung, liver)
Major noncardiac surgery	Diabetes mellitus
Nephrotoxic drugs	Cancer
Radiocontrast agents	Anemia
Poisonous plants and animals	

CKD, chronic kidney disease; CPB, cardiopulmonary bypass.

Les patients qui ont présenté une insuffisance rénale aiguë doivent être suivis pendant 2 à 3 ans, car ils sont exposés à un risque accru de développer une IRC.⁸

14.2 Néphropathie induite par des produits de contraste

14.2.1 Guides de pratique: néphropathie induite par des produits de contraste

Les guides de pratique recommandent de tenir compte du risque de néphropathie induite par les produits de contraste lors de l'analyse risques/bénéfices de l'imagerie avec produits de contraste.^{1, 19}

Si aucune mesure récente de l'eGFR n'est disponible, celui-ci sera déterminé avant l'examen avec produit de contraste, et communiqué au radiologue.^{17, 19, 21}

Le NICE décrit en outre les facteurs de risque de la néphropathie induite par les produits de contraste qu'il convient d'évaluer¹⁹:

- IRC (surtout si l'eGFR < 40 ml/min/1,73 m²)
- Diabète, mais uniquement si associé à une IRC (surtout si l'eGFR < 40 ml/min/1,73 m²)
- Insuffisance cardiaque
- Transplantation rénale
- > 75 ans
- Hypovolémie
- Volume important de produit de contraste
- Administration intra-artérielle du produit de contraste

Chez les patients ayant un eGFR < 60 ml/min/1,73 m² et devant subir un examen programmé avec administration intravasculaire d'un produit de contraste contenant de l'iode, les mesures suivantes sont recommandées:

- Éviter les produits hautement osmolaires (1B).^{1, 17}
- Utiliser la dose la plus faible possible du produit de contraste (*not graded*).^{1, 17}
- Interrompre temporairement la médication potentiellement néphrotoxique ainsi que les IECA ou les sartans (1C).^{1, 19}
- Assurer une hydratation suffisante au moyen d'une solution physiologique I.V. (1A).^{1, 17, 19}
- Mesurer le GFR avec stadification de l'insuffisance rénale aiguë après la procédure (1C/*not graded*).^{1, 17}

Selon KDIGO, il est recommandé d'éviter l'utilisation de produits de contraste contenant du gadolinium en cas d'eGFR < 15 ml/min/1,73 m² (1B); si l'eGFR est < 30 ml/min/1,73 m², les préparations de chélates macrocycliques sont à privilégier (2B).¹

14.2.2 Manuels^{2, 3}: néphropathie induite par des produits de contraste

Effets indésirables: Les produits de contraste contenant de l'iode peuvent provoquer une néphropathie. Ce risque est élevé en présence d'une insuffisance rénale.

Des précautions doivent être prises si l'administration intravasculaire et intrathécale de produits de contraste contenant de l'iode s'avère nécessaire.

Remarque: aucune information dans le *Renal Drug Handbook*³

15 Résultats: suivi par le pharmacien (uniquement guides de pratique)

Les guides de pratique n'incluent que peu d'informations sur le suivi des patients atteints d'une IRC par le pharmacien. Concernant l'utilisation de médicaments en vente libre ou de compléments alimentaires, le KDIGO recommande que les patients présentant une IRC se fassent conseiller par leur médecin ou pharmacien. La phytothérapie est déconseillée (1B).¹

Le NICE demande de recueillir l'avis d'un pharmacien pour définir la médication et la dose de médication à utiliser chez les patients à risque d'insuffisance rénale aiguë.¹⁹

16 Annexe: stratégie de recherche

Search in the Cochrane library

Kidney disease, renal impairment, renal insufficiency

Search in Pubmed

16.1 Glycemic control

16.1.1 RCT's

(kidney insufficienc*[tiab] OR kidney disease*[tiab] OR renal disease*[tiab] OR Renal insufficienc*[tiab] OR Renal impairment*[tiab] OR "Renal insufficiency" [Mesh] OR nephropath*[tiab] OR "Diabetic Nephropathies"[Mesh] OR kidney failure [tiab] OR renal failure [tiab]) AND (Metformin*[tiab] OR biguanid*[tiab] OR Glibenclamid*[tiab] OR glyburid*[tiab] OR Gliclazid*[tiab] OR Glimepirid*[tiab] OR Glipizid*[tiab] OR Gliquidon*[tiab] OR sulfonylure*[tiab] OR sulphonylure*[tiab] OR repaglinid*[tiab] OR glinid*[tiab] OR meglitinid*[tiab] OR Pioglitazon*[tiab] OR Thiazolidinedion*[tiab] OR glitazon*[tiab] OR Sitagliptin*[tiab] OR Saxagliptin*[tiab] OR Vildagliptin*[tiab] OR linagliptin*[tiab] OR dpp-4*[tiab] OR dpp4*[tiab] OR dpp-iv*[tiab] OR dppiv*[tiab] OR Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibit* [tiab] OR Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibit* [tiab] OR dipeptidylpeptidase 4 inhibit*[tiab] OR dipeptidylpeptidase iv inhibit* [tiab] OR gliptin*[tiab] OR "Acarbose"[Mesh] OR acarbose [tiab] OR ((hypoglycemic agent*[tiab] OR hypoglycemic drug*[tiab] OR antihyperglycemic* [tiab] OR antidiabetic*[tiab]) NOT "Insulin"[Mesh]) OR oral glucose-lowering drug*[tiab] OR oral glucose lowering agent*[tiab] OR glucagon-like peptide 1 [tiab] OR Exenatid* [tiab] OR Liraglutid*[tiab] OR GLP-1[tiab] OR glp1[tiab] OR incretin mimetic*[tiab] OR "Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors"[Mesh] OR "Thiazolidinediones"[Mesh] OR "Glipizide"[Mesh] OR "Gliclazide"[Mesh] OR "Metformin"[Mesh] OR "Glyburide"[Mesh] OR "Sulfonylurea Compounds"[Mesh] OR ("Hypoglycemic Agents"[Mesh] NOT "Insulin"[Mesh]) OR ("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] AND (glycemic control [tiab] OR glycaemic control [tiab] OR glucose control [tiab] OR target* [tiab]) AND ("2011/10/25"[PDAT] : "2014/04/30"[PDAT]))) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR placebo[tiab] OR systematic[*sb*] OR medline[TIAB])

16.1.2 Observational studies

(kidney insufficienc*[tiab] OR kidney disease*[tiab] OR renal disease*[tiab] OR Renal insufficienc*[tiab] OR Renal impairment*[tiab] OR "Renal insufficiency" [Mesh] OR nephropath*[tiab] OR "Diabetic Nephropathies"[Mesh] OR kidney failure [tiab] OR renal failure [tiab]) AND (Metformin*[tiab] OR biguanid*[tiab] OR Glibenclamid*[tiab] OR glyburid*[tiab] OR Gliclazid*[tiab] OR Glimepirid*[tiab] OR Glipizid*[tiab] OR Gliquidon*[tiab] OR sulfonylure*[tiab] OR sulphonylure*[tiab] OR repaglinid*[tiab] OR glinid*[tiab] OR meglitinid*[tiab] OR Pioglitazon*[tiab] OR Thiazolidinedion*[tiab] OR glitazon*[tiab] OR Sitagliptin*[tiab] OR Saxagliptin*[tiab] OR Vildagliptin*[tiab] OR linagliptin*[tiab] OR dpp-4*[tiab] OR dpp4*[tiab] OR dpp-iv*[tiab] OR dppiv*[tiab] OR Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibit* [tiab] OR Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibit* [tiab] OR dipeptidylpeptidase 4 inhibit*[tiab] OR dipeptidylpeptidase iv inhibit* [tiab] OR gliptin*[tiab] OR "Acarbose"[Mesh] OR acarbose [tiab] OR ((hypoglycemic agent*[tiab] OR hypoglycemic drug*[tiab] OR antihyperglycemic* [tiab] OR antidiabetic*[tiab]) NOT "Insulin"[Mesh]) OR oral glucose-lowering drug*[tiab] OR oral glucose lowering agent*[tiab] OR glucagon-like peptide 1 [tiab] OR Exenatid* [tiab] OR Liraglutid*[tiab] OR GLP-1[tiab] OR glp1[tiab] OR incretin mimetic*[tiab] OR "Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors"[Mesh] OR "Thiazolidinediones"[Mesh] OR "Glipizide"[Mesh] OR "Gliclazide"[Mesh] OR "Metformin"[Mesh] OR "Glyburide"[Mesh] OR "Sulfonylurea Compounds"[Mesh] OR ("Hypoglycemic Agents"[Mesh] NOT "Insulin"[Mesh])) AND (Cohort*[tiab] OR Longitudinal[TIAB] OR Prospective[TIAB] OR Retrospective[TIAB] OR "Observational Study" [Publication Type])

16.2 Anticoagulants

16.2.1 RCT's

(kidney insufficienc*[tiab] OR kidney disease*[tiab] OR renal disease*[tiab] OR Renal insufficienc*[tiab] OR Renal impairment*[tiab] OR "Renal insufficiency" [Mesh] OR nephropath*[tiab] OR Kidney Failure*[tiab] OR Renal Failure*[tiab] OR "Diabetic Nephropathies"[Mesh]) AND ("Antithrombins"[Mesh] OR oral anticoagul*[tiab] OR factor Xa inhibit*[tiab] OR thrombin inhibit*[tiab] OR anti thrombin*[tiab] OR antithrombin*[tiab] OR dabigatran*[tiab] OR apixaban*[tiab] OR rivaroxaban*[tiab] OR NOAC*[tiab]) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR placebo[tiab] OR systematic[SB] OR medline[TIAB]) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/04/30"[PDAT])

16.2.2 Observational studies

(kidney insufficienc*[tiab] OR kidney disease*[tiab] OR renal disease*[tiab] OR Renal insufficienc*[tiab] OR Renal impairment*[tiab] OR "Renal insufficiency" [Mesh] OR nephropath*[tiab] OR Kidney Failure*[tiab] OR Renal Failure*[tiab] OR "Diabetic Nephropathies"[Mesh]) AND ("Antithrombins"[Mesh] OR oral anticoagul*[tiab] OR factor Xa inhibit*[tiab] OR thrombin inhibit*[tiab] OR anti thrombin*[tiab] OR antithrombin*[tiab] OR dabigatran*[tiab] OR apixaban*[tiab] OR rivaroxaban*[tiab] OR NOAC*[tiab]) AND (Cohort*[tiab] OR Longitudinal[TIAB] OR Prospective[TIAB] OR Retrospective[TIAB] OR "Observational Study" [Publication Type]) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/04/30"[PDAT])

16.3 Antihypertensive drugs (only RCT's)

(kidney insufficienc*[tiab] OR kidney disease*[tiab] OR renal disease*[tiab] OR Renal insufficienc*[tiab] OR Renal impairment*[tiab] OR "Renal insufficiency" [Mesh] OR nephropath*[tiab] OR "Diabetic Nephropathies"[Mesh]) AND ("Diuretics"[Mesh] OR "Sodium Chloride Symporter Inhibitors"[Mesh] OR "Thiazides"[Mesh] OR "Sodium Potassium Chloride Symporter Inhibitors"[Mesh] OR "Diuretics, Potassium Sparing"[Mesh] OR "Carbonic Anhydrase Inhibitors"[Mesh] OR "Chlorthalidone"[Mesh] OR "Indapamide"[Mesh] OR "Bumetanide"[Mesh] OR "Furosemide"[Mesh] OR "Canrenoic Acid"[Mesh] OR "Spironolactone"[Mesh] OR "Triamterene"[Mesh] OR "Acetazolamide"[Mesh] OR "Amiloride"[Mesh] OR Mineralocorticoid Receptor Antagon*[tiab] OR Mineralocorticoid Receptor inhib*[tiab] OR Diuretic*[tiab] OR Sodium Chloride Symporter Inhibit*[tiab] OR Thiazid*[tiab] OR Sodium Potassium Chloride Symporter Inhibit*[tiab] OR Carbonic Anhydrase Inhibit* [tiab] OR Chlorthalidon* [tiab] OR Indapamid* [tiab] OR Bumetanid*[tiab] OR Furosemid*[tiab] OR torsemid*[tiab] OR torasemid*[tiab] OR Canrenoic Acid*[tiab] OR canreonate* [tiab] OR eplerenon* [tiab] OR spironolacton*[tiab] OR Triamteren*[tiab] OR Acetazolamid*[tiab] OR althiazid*[tiab] OR Amilorid*[tiab] OR "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors"[Mesh] OR "Angiotensin Receptor Antagonists"[Mesh] OR "Captopril"[Mesh] OR "Cilazapril"[Mesh] OR "Enalapril"[Mesh] OR "Fosinopril"[Mesh] OR "Lisinopril"[Mesh] OR "Perindopril"[Mesh] OR "Ramipril"[Mesh] OR "Losartan"[Mesh] OR Angiotensin-Converting Enzyme Inhibit*[tiab] OR Angiotensin converting Enzyme antagonist*[tiab] OR ACE inhibit* [tiab] OR sartan*[tiab] OR (Angiotensin[tiab] AND receptor [tiab] AND (block*[tiab] OR antagonist*[tiab] OR inhibit*[tiab])) OR benazepril [tiab] OR Captopril[tiab] OR Cilazapril[tiab] OR Enalapril[tiab] OR Fosinopril[tiab] OR Lisinopril[tiab] OR Perindopril[tiab] OR quinapril[tiab] OR Ramipril[tiab] OR zofenopril[tiab] OR candesartan*[tiab] OR eprosartan[tiab] OR irbesartan[tiab] OR Losartan[tiab] OR olmesartan [tiab] OR telmisartan[tiab] OR valsartan[tiab] OR aliskiren [tiab] OR renin inhibit* [tiab] OR "Adrenergic beta-Antagonists"[Mesh] OR "Acebutolol"[Mesh] OR "Atenolol"[Mesh] OR "Betaxolol"[Mesh] OR "Bisoprolol"[Mesh] OR "Labetalol"[Mesh] OR "Metoprolol"[Mesh] OR "Pindolol"[Mesh] OR "Propranolol"[Mesh] OR beta antagonist* [tiab] OR beta block* [tiab] OR betablock*[tiab] OR b-block* [tiab] OR b-antagonist* [tiab] OR Acebutolol [tiab] OR Atenolol[tiab] OR Betaxolol[tiab] OR Bisoprolol[tiab] OR carvedilol[tiab] OR Celiprolol[tiab] OR celiprolol[tiab] OR esmolol[tiab] OR Labetalol[tiab] OR Metoprolol[tiab] OR nebivolol[tiab] OR Pindolol[tiab] OR Propranolol[tiab] OR "Calcium Channel Blockers"[Mesh] OR Calcium channel block* [tiab] OR "Dihydropyridines"[Mesh] OR "Amlodipine"[Mesh] OR "Felodipine"[Mesh] OR "Isradipine"[Mesh] OR "Nicardipine"[Mesh] OR "Nifedipine"[Mesh] OR "Nimodipine"[Mesh] OR "Nisoldipine"[Mesh] OR "Nitrendipine"[Mesh] OR "Verapamil"[Mesh] OR "Diltiazem"[Mesh] OR Dihydropyridin*[tiab] OR Amlodipin*[tiab] OR mepirodipin*[tiab] OR barnidipin*[tiab] OR Felodipin*[tiab] OR Isradipin*[tiab] OR lacidipin*[tiab] OR lercanidipin*[tiab] OR Nicardipin*[tiab] OR Nifedipin*[tiab] OR Nimodipin*[tiab] OR Nisoldipin*[tiab] OR Nitrendipin*[tiab] OR Verapamil*[tiab] OR Diltiazem*[tiab]) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR placebo[tiab] OR systematic[SB] OR medline[TIAB]) AND ("2010/12/01"[PDAT] : "2014/04/30"[PDAT])

16.4 Analgetics

16.4.1 RCT's

(kidney insufficienc*[tiab] OR kidney disease*[tiab] OR renal disease*[tiab] OR Renal insufficienc*[tiab] OR Renal impairment*[tiab] OR "Renal insufficiency" [Mesh] OR nephropath*[tiab] OR Kidney Failure*[tiab] OR Renal Failure*[tiab] OR "Diabetic Nephropathies"[Mesh]) AND (((("Acetaminophen"[Mesh] OR Acetaminophen*[tiab] OR paracetamol [tiab]) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/04/30"[PDAT]))) OR (("Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[Mesh] OR "Diclofenac"[Mesh] OR "Ketorolac"[Mesh] OR "Ibuprofen"[Mesh] OR "Ketoprofen"[Mesh] OR "Naproxen"[Mesh] OR "Indomethacin"[Mesh] OR "Piroxicam"[Mesh] OR "Cyclooxygenase 2 Inhibitors"[Mesh] OR "Niflumic Acid"[Mesh] OR ((nonsteroidal [tiab] OR non steroidal [tiab]) AND (antiinflammatory[tiab] OR anti inflammatory[tiab]) AND (agent*[tiab] OR drug*[tiab]))) OR nsai* [tiab] OR aryl acetic acid* [tiab] OR arylacetic acid*[tiab] OR aceclofenac [tiab] OR Diclofenac[tiab] OR Ketorolac[tiab] OR aryl propionic acid* [tiab] OR arylpropionic acid*[tiab] OR dexketoprofen [tiab] OR Ibuprofen[tiab] OR Ketoprofen[tiab] OR Naproxen[tiab] OR oxaprozin* [tiab] OR Indomethacin*[tiab] OR indometacin*[tiab] OR proglumetacin* [tiab] OR oxicam*[tiab] OR meloxicam [tiab] OR Piroxicam[tiab] OR tenoxicam [tiab] OR Cyclo-oxygenase 2 Inhibit*[tiab] OR cyclooxygenase 2 inhibit* [tiab]OR coxib* [tiab] OR celecoxib [tiab] OR etoricoxib [tiab] OR parecoxib [tiab] OR nabumeton*[tiab] OR biphenylacetic acid [tiab] OR etofenamate [tiab] OR Niflumic Acid[tiab]) AND ("2011/08/30"[PDAT] : "2014/04/30"[PDAT]))) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR placebo[tiab] OR systematic[*sb*] OR medline[TIAB])

16.4.2 Observational studies

(kidney insufficienc*[tiab] OR kidney disease*[tiab] OR renal disease*[tiab] OR Renal insufficienc*[tiab] OR Renal impairment*[tiab] OR "Renal insufficiency" [Mesh] OR nephropath*[tiab] OR Kidney Failure*[tiab] OR Renal Failure*[tiab] OR "Diabetic Nephropathies"[Mesh]) AND (((("Acetaminophen"[Mesh] OR Acetaminophen*[tiab] OR paracetamol [tiab]) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/04/30"[PDAT]))) OR (("Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[Mesh] OR "Diclofenac"[Mesh] OR "Ketorolac"[Mesh] OR "Ibuprofen"[Mesh] OR "Ketoprofen"[Mesh] OR "Naproxen"[Mesh] OR "Indomethacin"[Mesh] OR "Piroxicam"[Mesh] OR "Cyclooxygenase 2 Inhibitors"[Mesh] OR "Niflumic Acid"[Mesh] OR ((nonsteroidal [tiab] OR non steroidal [tiab]) AND (antiinflammatory[tiab] OR anti inflammatory[tiab]) AND (agent*[tiab] OR drug*[tiab]))) OR nsai* [tiab] OR aryl acetic acid* [tiab] OR arylacetic acid*[tiab] OR aceclofenac [tiab] OR Diclofenac[tiab] OR Ketorolac[tiab] OR aryl propionic acid* [tiab] OR arylpropionic acid*[tiab] OR dexketoprofen [tiab] OR Ibuprofen[tiab] OR Ketoprofen[tiab] OR Naproxen[tiab] OR oxaprozin* [tiab] OR Indomethacin*[tiab] OR indometacin*[tiab] OR proglumetacin* [tiab] OR oxicam*[tiab] OR meloxicam [tiab] OR Piroxicam[tiab] OR tenoxicam [tiab] OR Cyclo-oxygenase 2 Inhibit*[tiab] OR cyclooxygenase 2 inhibit* [tiab]OR coxib* [tiab] OR celecoxib [tiab] OR etoricoxib [tiab] OR parecoxib [tiab] OR nabumeton*[tiab] OR biphenylacetic acid [tiab] OR etofenamate [tiab] OR Niflumic Acid[tiab]) AND ("2011/08/30"[PDAT] : "2014/04/30"[PDAT]))) AND (Cohort*[tiab] OR Longitudinal[TIAB] OR Prospective[TIAB] OR Retrospective[TIAB] OR "Observational Study" [Publication Type])

16.5 Drugs used in gout

16.5.1 RCT's

(kidney insufficienc*[tiab] OR kidney disease*[tiab] OR renal disease*[tiab] OR Renal insufficienc*[tiab] OR Renal impairment*[tiab] OR "Renal insufficiency" [Mesh] OR nephropath*[tiab] OR Kidney Failure*[tiab] OR Renal Failure*[tiab] OR "Diabetic Nephropathies"[Mesh]) AND (((("Gout Suppressants"[Mesh] OR Gout Suppress*[tiab] OR anti gout agent* [tiab] OR antigout agent* [tiab] OR anti gout drug* [tiab] OR antigout drug* [tiab] OR "Colchicine"[Mesh] OR Colchicin*[tiab]) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/04/30"[PDAT])) OR (("Allopurinol"[Mesh] OR xanthine oxidase inhib* [tiab] OR Allopurinol[tiab] OR febuxostat [tiab]) AND ("2012/11/01"[PDAT] : "2014/04/30"[PDAT]))) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR placebo[tiab] OR systematic[SB] OR medline[TIAB])

16.5.2 Observational studies

(kidney insufficienc*[tiab] OR kidney disease*[tiab] OR renal disease*[tiab] OR Renal insufficienc*[tiab] OR Renal impairment*[tiab] OR "Renal insufficiency" [Mesh] OR nephropath*[tiab] OR Kidney Failure*[tiab] OR Renal Failure*[tiab] OR "Diabetic Nephropathies"[Mesh]) AND (((("Gout Suppressants"[Mesh] OR Gout Suppress*[tiab] OR anti gout agent* [tiab] OR antigout agent* [tiab] OR anti gout drug* [tiab] OR antigout drug* [tiab] OR "Colchicine"[Mesh] OR Colchicin*[tiab]) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/04/30"[PDAT])) OR (("Allopurinol"[Mesh] OR xanthine oxidase inhib* [tiab] OR Allopurinol[tiab] OR febuxostat [tiab]) AND ("2012/11/01"[PDAT] : "2014/04/30"[PDAT]))) AND (Cohort*[tiab] OR Longitudinal[TIAB] OR Prospective[TIAB] OR Retrospective[TIAB] OR "Observational Study" [Publication Type])

16.6 Specific medications

16.6.1 Methotrexate

16.6.1.1 RCT's

(kidney insufficienc*[tiab] OR kidney disease*[tiab] OR renal disease*[tiab] OR Renal insufficienc*[tiab] OR Renal impairment*[tiab] OR "Renal insufficiency" [Mesh] OR nephropath*[tiab] OR Kidney Failure*[tiab] OR Renal Failure*[tiab] OR "Diabetic Nephropathies"[Mesh]) AND ("Methotrexate"[Mesh] OR Methotrexate [tiab]) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR placebo[tiab] OR systematic[sb] OR medline[TIAB]) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR placebo[tiab] OR systematic[sb] OR medline[TIAB]) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/04/30"[PDAT])

16.6.1.2 Observational studies

(kidney insufficienc*[tiab] OR kidney disease*[tiab] OR renal disease*[tiab] OR Renal insufficienc*[tiab] OR Renal impairment*[tiab] OR "Renal insufficiency" [Mesh] OR nephropath*[tiab] OR Kidney Failure*[tiab] OR Renal Failure*[tiab] OR "Diabetic Nephropathies"[Mesh]) AND ("Methotrexate"[Mesh] OR Methotrexate [tiab]) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR placebo[tiab] OR systematic[sb] OR medline[TIAB]) AND (Cohort*[tiab] OR Longitudinal[TIAB] OR Prospective[TIAB] OR Retrospective[TIAB] OR "Observational Study" [Publication Type]) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/04/30"[PDAT])

16.6.2 Lithium

16.6.2.1 RCT's

(kidney insufficienc*[tiab] OR kidney disease*[tiab] OR renal disease*[tiab] OR Renal insufficienc*[tiab] OR Renal impairment*[tiab] OR "Renal insufficiency" [Mesh] OR nephropath*[tiab] OR Kidney Failure*[tiab] OR Renal Failure*[tiab] OR "Diabetic Nephropathies"[Mesh]) AND ("Lithium"[Mesh] OR Lithium [tiab]) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR placebo[tiab] OR systematic[sb] OR medline[TIAB]) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/04/30"[PDAT])

16.6.2.2 Observational studies

(kidney insufficienc*[tiab] OR kidney disease*[tiab] OR renal disease*[tiab] OR Renal insufficienc*[tiab] OR Renal impairment*[tiab] OR "Renal insufficiency" [Mesh] OR nephropath*[tiab] OR Kidney Failure*[tiab] OR Renal Failure*[tiab] OR "Diabetic Nephropathies"[Mesh]) AND ("Lithium"[Mesh] OR Lithium [tiab]) AND (Cohort*[tiab] OR Longitudinal[TIAB] OR Prospective[TIAB] OR Retrospective[TIAB] OR "Observational Study" [Publication Type]) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/04/30"[PDAT])

16.6.3 Phosphate containing bowel preparations

16.6.3.1 RCT's

(kidney insufficienc*[tiab] OR kidney disease*[tiab] OR renal disease*[tiab] OR Renal insufficienc*[tiab] OR Renal impairment*[tiab] OR "Renal insufficiency" [Mesh] OR nephropath*[tiab] OR Kidney Failure*[tiab] OR Renal Failure*[tiab] OR "Diabetic Nephropathies"[Mesh]) AND ((Phosphate [tiab] AND laxativ* [tiab]) OR (phosphate [tiab] AND "Laxatives"[Mesh]) OR (phosphate [tiab] AND bowel preparation [tiab])) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR placebo[tiab] OR systematic[SB] OR medline[TIAB]) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/04/30"[PDAT])

16.6.3.2 Observational studies

(kidney insufficienc*[tiab] OR kidney disease*[tiab] OR renal disease*[tiab] OR Renal insufficienc*[tiab] OR Renal impairment*[tiab] OR "Renal insufficiency" [Mesh] OR nephropath*[tiab] OR Kidney injur*[tiab] OR Kidney Failure*[tiab] OR Renal Failure*[tiab] OR ESRD[tiab] OR "Diabetic Nephropathies"[Mesh]) AND ((Phosphate [tiab] AND laxative* [tiab]) OR (phosphate [tiab] AND "Laxatives"[Mesh]) OR (phosphate [tiab] AND bowel preparation [tiab])) AND (Cohort*[tiab] OR Longitudinal[TIAB] OR Prospective[TIAB] OR Retrospective[TIAB] OR "Observational Study" [Publication Type]) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/04/30"[PDAT])

16.6.4 Association NSAIDs + ACE-I + diuretics

16.6.4.1 RCT's

(kidney insufficienc*[tiab] OR kidney disease*[tiab] OR renal disease*[tiab] OR Renal insufficienc*[tiab] OR Renal impairment*[tiab] OR "Renal insufficiency" [Mesh] OR nephropath*[tiab] OR Kidney injur*[tiab] OR Kidney Failure*[tiab] OR Renal Failure*[tiab] OR ESRD[tiab] OR "Diabetic Nephropathies"[Mesh]) AND (("Diuretics"[Mesh] OR "Sodium Chloride Symporter Inhibitors"[Mesh] OR "Thiazides"[Mesh] OR "Sodium Potassium Chloride Symporter Inhibitors"[Mesh] OR "Diuretics, Potassium Sparing"[Mesh] OR "Carbonic Anhydrase Inhibitors"[Mesh]OR "Chlorthalidone"[Mesh] OR "Indapamide"[Mesh] OR "Bumetanide"[Mesh] OR "Furosemide"[Mesh] OR "Canrenoic Acid"[Mesh] OR "Spironolactone"[Mesh] OR "Triamterene"[Mesh] OR "Acetazolamide"[Mesh] OR "Amiloride"[Mesh]OR Mineralocorticoid Receptor Antagon*[tiab] OR Mineralocorticoid Receptor inhib*[tiab] OR Diuretic*[tiab] OR Sodium Chloride Symporter Inhibit*[tiab] OR Thiazid*[tiab] OR Sodium Potassium Chloride Symporter Inhibit*[tiab] OR Carbonic Anhydrase Inhibit* [tiab] OR Chlorthalidon* [tiab] OR Indapamid* [tiab] OR Bumetanid*[tiab] OR Furosemid*[tiab] OR torsemid*[tiab] OR torasemid*[tiab] OR Canrenoic Acid*[tiab] OR canreonate* [tiab] OR eplerenon* [tiab] OR spironolacton*[tiab] OR Triamteren*[tiab] OR Acetazolamid*[tiab] OR althiazid*[tiab] OR Amilorid*[tiab]) AND ("Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors"[Mesh] OR "Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers"[Mesh] OR "Angiotensin Receptor Antagonists"[Mesh] OR "Captopril"[Mesh] OR "Cilazapril"[Mesh] OR "Enalapril"[Mesh] OR "Fosinopril"[Mesh] OR "Lisinopril"[Mesh] OR "Perindopril"[Mesh] OR "Ramipril"[Mesh] OR "Losartan"[Mesh] OR Angiotensin-Converting Enzyme Inhibit*[tiab] OR Angiotensin-Converting Enzyme antagonist*[tiab] OR ACE inhibit* [tiab] OR sartan*[tiab] OR (Angiotensin[tiab] AND receptor [tiab] AND (block*[tiab] OR antagonist*[tiab] OR inhibit*[tiab])) OR benazepril [tiab] OR Captopril[tiab] OR Cilazapril[tiab] OR Enalapril[tiab] OR Fosinopril[tiab] OR Lisinopril[tiab] OR Perindopril[tiab] OR quinapril[tiab] OR Ramipril[tiab] OR zofenopril[tiab] OR candesartan*[tiab] OR eprosartan[tiab] OR irbesartan[tiab] OR Losartan[tiab] OR olmesartan [tiab] OR telmisartan[tiab] OR valsartan[tiab]) AND ("Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[Mesh] OR "Diclofenac"[Mesh] OR "Ketorolac"[Mesh] OR "Ibuprofen"[Mesh] OR "Ketoprofen"[Mesh] OR "Naproxen"[Mesh] OR "Indomethacin"[Mesh] OR "Piroxicam"[Mesh] OR "Cyclooxygenase 2 Inhibitors"[Mesh] OR "Niflumic Acid"[Mesh] OR ((nonsteroidal [tiab] OR non steroidal [tiab]) AND (antiinflammatory[tiab] OR anti inflammatory[tiab]) AND (agent*[tiab] OR drug*[tiab])) OR nsai* [tiab] OR aryl acetic acid* [tiab] OR arylacetic acid*[tiab] OR aceclofenac [tiab] OR Diclofenac[tiab] OR Ketorolac[tiab] OR aryl propionic acid* [tiab] OR arylpropionic acid*[tiab] OR dexketoprofen [tiab] OR Ibuprofen[tiab] OR Ketoprofen[tiab] OR Naproxen[tiab] OR oxaprozin* [tiab] OR Indomethacin*[tiab] OR indometacin*[tiab] OR proglumetacin* [tiab] OR oxicam*[tiab] OR meloxicam [tiab] OR Piroxicam[tiab] OR tenoxicam [tiab] OR Cyclo-oxygenase 2 Inhibit*[tiab] OR cyclooxygenase 2 inhibit* [tiab]OR coxib* [tiab] OR celecoxib [tiab] OR etoricoxib [tiab] OR parecoxib [tiab] OR nabumeton*[tiab] OR biphenylacetic acid [tiab] OR etofenamate [tiab] OR Niflumic Acid[tiab])) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR placebo[tiab] OR systematic[SB] OR medline[TIAB])

16.6.4.2 Observational studies

(kidney insufficienc*[tiab] OR kidney disease*[tiab] OR renal disease*[tiab] OR Renal insufficienc*[tiab] OR Renal impairment*[tiab] OR "Renal insufficiency" [Mesh] OR nephropath*[tiab] OR Kidney injur*[tiab] OR Kidney Failure*[tiab] OR Renal Failure*[tiab] OR ESRD[tiab] OR "Diabetic Nephropathies"[Mesh]) AND (("Diuretics"[Mesh] OR "Sodium Chloride Symporter Inhibitors"[Mesh] OR "Thiazides"[Mesh] OR "Sodium Potassium Chloride Symporter Inhibitors"[Mesh] OR "Diuretics, Potassium Sparing"[Mesh] OR "Carbonic Anhydrase Inhibitors"[Mesh]OR "Chlorthalidone"[Mesh] OR "Indapamide"[Mesh] OR "Bumetanide"[Mesh] OR "Furosemide"[Mesh] OR "Canrenoic Acid"[Mesh] OR "Spironolactone"[Mesh] OR "Triamterene"[Mesh] OR "Acetazolamide"[Mesh] OR "Amiloride"[Mesh]OR Mineralocorticoid Receptor Antagon*[tiab] OR Mineralocorticoid Receptor inhib*[tiab] OR Diuretic*[tiab] OR Sodium Chloride Symporter Inhibit*[tiab] OR Thiazid*[tiab] OR Sodium Potassium Chloride Symporter Inhibit*[tiab] OR Carbonic Anhydrase Inhibit* [tiab] OR Chlorthalidon* [tiab] OR Indapamid* [tiab] OR Bumetanid*[tiab] OR Furosemid*[tiab] OR torsemid*[tiab] OR torasemid*[tiab] OR Canrenoic Acid*[tiab] OR canreonate* [tiab] OR eplerenon* [tiab] OR spironolacton*[tiab] OR Triamteren*[tiab] OR Acetazolamid*[tiab] OR althiazid*[tiab] OR Amilorid*[tiab]) AND ("Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors"[Mesh] OR "Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers"[Mesh] OR "Angiotensin Receptor Antagonists"[Mesh] OR "Captopril"[Mesh] OR "Cilazapril"[Mesh] OR "Enalapril"[Mesh] OR "Fosinopril"[Mesh] OR "Lisinopril"[Mesh] OR "Perindopril"[Mesh] OR "Ramipril"[Mesh] OR "Losartan"[Mesh] OR Angiotensin-Converting Enzyme Inhibit*[tiab] OR Angiotensin-Converting Enzyme antagonist*[tiab] OR ACE inhibit* [tiab] OR sartan*[tiab] OR (Angiotensin[tiab] AND receptor [tiab] AND (block*[tiab] OR antagonist*[tiab] OR inhibit*[tiab])) OR benazepril [tiab] OR Captopril[tiab] OR Cilazapril[tiab] OR Enalapril[tiab] OR Fosinopril[tiab] OR Lisinopril[tiab] OR Perindopril[tiab] OR quinapril[tiab] OR Ramipril[tiab] OR zofenopril[tiab] OR candesartan*[tiab] OR eprosartan[tiab] OR irbesartan[tiab] OR Losartan[tiab] OR olmesartan [tiab] OR telmisartan[tiab] OR valsartan[tiab]) AND ("Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[Mesh] OR "Diclofenac"[Mesh] OR "Ketorolac"[Mesh] OR "Ibuprofen"[Mesh] OR "Ketoprofen"[Mesh] OR "Naproxen"[Mesh] OR "Indomethacin"[Mesh] OR "Piroxicam"[Mesh] OR "Cyclooxygenase 2 Inhibitors"[Mesh] OR "Niflumic Acid"[Mesh] OR ((nonsteroidal [tiab] OR non steroidal [tiab]) AND (antiinflammatory[tiab] OR anti inflammatory[tiab]) AND (agent*[tiab] OR drug*[tiab])) OR nsai* [tiab] OR aryl acetic acid* [tiab] OR arylacetic acid*[tiab] OR aceclofenac [tiab] OR Diclofenac[tiab] OR Ketorolac[tiab] OR aryl propionic acid* [tiab] OR arylpropionic acid*[tiab] OR dexketoprofen [tiab] OR Ibuprofen[tiab] OR Ketoprofen[tiab] OR Naproxen[tiab] OR oxaprozin* [tiab] OR Indomethacin*[tiab] OR indometacin*[tiab] OR proglumetacin* [tiab] OR oxicam*[tiab] OR meloxicam [tiab] OR Piroxicam[tiab] OR tenoxicam [tiab] OR Cyclo-oxygenase 2 Inhibit*[tiab] OR cyclooxygenase 2 inhibit* [tiab]OR coxib* [tiab] OR celecoxib [tiab] OR etoricoxib [tiab] OR parecoxib [tiab] OR nabumeton*[tiab] OR biphenylacetic acid [tiab] OR etofenamate [tiab] OR Niflumic Acid[tiab])) AND (Cohort*[tiab] OR Longitudinal[TIAB] OR Prospective[TIAB] OR Retrospective[TIAB] OR "Observational Study" [Publication Type])

17 References

1. 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.
2. Health Base. Commentaren Medicatiebewaking 2014/2015. 29e editie ed. Houten: Health Base; 2014.
3. Ashley C, Currie A. *The Renal Drug Handbook*. Third edition ed. Oxford: Radcliffe Publishing Ltd; 2009.
4. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Cmaj* 2010;182:E839-42, Dec 14. DOI: 10.1503/cmaj.090449.
5. Fink HA, Ishani A, Taylor BC, 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.
6. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49:S1-S180.
7. National kidney foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis* 2012;60:850-86, Nov. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.07.005.
8. 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.
9. 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.
10. Bose B, Badve SV, Hiremath SS, et al. Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:406-13, Feb. DOI: 10.1093/ndt/gft378.
11. Nderitu P, Doos L, Jones PW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review. *Fam Pract* 2013;30:247-55, Jun. DOI: 10.1093/fampra/cms086.
12. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj* 2004;328:1490, Jun 19. DOI: 10.1136/bmj.328.7454.1490.
13. GRADE working group. Available from: www.gradeworkinggroup.org.
14. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj* 2008;336:924-6, Apr 26. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
15. Chevalier P. subgroupanalyses (update). *Minerva* 2010;9:108.
16. Chevalier P, Van Driel M. De valkuilen van subgroepanalyses. *Minerva* 2006;5:154.
17. 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.
18. 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.
19. National clinical guideline center. National Institute for Health and Clinical Excellence. Acute kidney injury: Prevention, detection and management up to the point of renal replacement therapy. Clinical guideline CG 169. 2013;August 2013.
20. Qaseem A, Hopkins RH, Jr., Sweet DE, et al. Screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease: A clinical practice guideline from the American College of

- Physicians. *Ann Intern Med* 2013;159:835-47, Dec 17. DOI: 10.7326/0003-4819-159-12-201312170-00726.
21. Van Pottelbergh G, Avonts M, Cloetens H, et al. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Chronische nierinsufficiëntie - Insuffisance rénale chronique: recommandation de bonnes pratiques. *Domus Medica vzw - SSMG* 2012;oktober 2012.
 22. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1431-46, Oct. DOI: 10.1002/acr.21772.
 23. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1447-61, Oct. DOI: 10.1002/acr.21773.
 24. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, et al. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol* 2012;28:125-36, Mar-Apr. DOI: 10.1016/j.cjca.2012.01.021.
 25. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Antithrombotics: indications and management. SIGN publication no 129 2012;august 2012.
 26. 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, Jan 8. DOI: 10.1056/NEJMoa0808431.
 27. Ekstrom N, Schioler L, Svensson AM, et al. Effectiveness and safety of metformin in 51 675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open* 2012;2. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001076.
 28. Laffel LM, McGill JB, Gans DJ. The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. *North American Microalbuminuria Study Group. Am J Med* 1995;99:497-504, Nov.
 29. Nowicki M, Rychlik I, Haller H, et al. Saxagliptin improves glycaemic control and is well tolerated in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:523-32, Jun. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01382.x.
 30. Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira JC, et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:545-55, Jul. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2008.00914.x.
 31. Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, et al. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:947-54, Oct. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01467.x.
 32. Arjona Ferreira JC, Corry D, Mogensen CE, et al. Efficacy and safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and ESRD receiving dialysis: a 54-week randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2013;61:579-87, Apr. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.11.043.
 33. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine* 2013;368:699-708. DOI: doi:10.1056/NEJMoa1207541.
 34. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with Antiplatelet Therapy after Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine* 2011;365:699-708. DOI: doi:10.1056/NEJMoa1105819.
 35. Eikelboom JW, Connolly SJ, Gao P, et al. Stroke risk and efficacy of apixaban in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21:429-35, Aug. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.05.007.
 36. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33:2821-30, Nov. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs274.

37. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014;129:961-70, Mar 4. DOI: 10.1161/circulationaha.113.003628.
38. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine* 2012;366:9-19. DOI: doi:10.1056/NEJMoa1112277.
39. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;32:2387-94, Oct. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr342.
40. Imai E, Chan JC, Ito S, et al. Effects of olmesartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy: a multicentre, randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia* 2011;54:2978-86, Dec. DOI: 10.1007/s00125-011-2325-z.
41. Hung KW, Blaine J, Faubel S. Dual therapy difficulties in Angiotensin blockade for proteinuria: a teachable moment. *JAMA Intern Med* 2014;174:1429-30, Sep 1. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.3460.
42. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204-13, Dec 6. DOI: 10.1056/NEJMoa1208799.
43. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892-903, Nov 14. DOI: 10.1056/NEJMoa1303154.
44. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004;110:2809-16, Nov 2. DOI: 10.1161/01.CIR.0000146378.65439.7A.
45. Hou W, Lv J, Perkovic V, et al. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2013;34:1807-17, Jun. DOI: 10.1093/eurheartj/eht065.
46. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-92, Jun 25. DOI: 10.1016/s0140-6736(11)60739-3.
47. Jun M, Zhu B, Tonelli M, et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2061-71, Nov 13. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.049.
48. Murray MD, Black PK, Kuzmik DD, et al. Acute and chronic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on glomerular filtration rate in elderly patients. *Am J Med Sci* 1995;310:188-97, Nov.
49. Moller B, Pruijm M, Adler S, et al. Chronic NSAID use and long-term decline of renal function in a prospective rheumatoid arthritis cohort study. *Ann Rheum Dis* 2013, Dec 19. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204078.
50. Fleeman N, Pilkington G, Dundar Y, et al. Allopurinol for the treatment of chronic kidney disease: a systematic review. *Health Technol Assess* 2014;18:1-77, v-vi, Jun. DOI: 10.3310/hta18400.
51. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1388-93, Aug. DOI: 10.2215/cjn.01580210.
52. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R63. DOI: 10.1186/ar2978.
53. Choi NK, Lee J, Chang Y, et al. Acute renal failure following oral sodium phosphate bowel preparation: a nationwide case-crossover study. *Endoscopy* 2014;46:465-70, Jun. DOI: 10.1055/s-0034-1365419.

54. Lapi F, Azoulay L, Yin H, et al. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ* 2013;346, 2013-01-08 23:22:27. DOI: 10.1136/bmj.e8525.

Réunion de Consensus organisée par l'INAMI,
Service des soins de santé, Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

Impression : INAMI