
RALENTIR LA PROGRESSION DE L'IRC: LES HYPOURICÉMIANTS SONT- ILS UNE OPTION ?

CATHERINE ROCHON RI EN
MÉDECINE DE FAMILLE

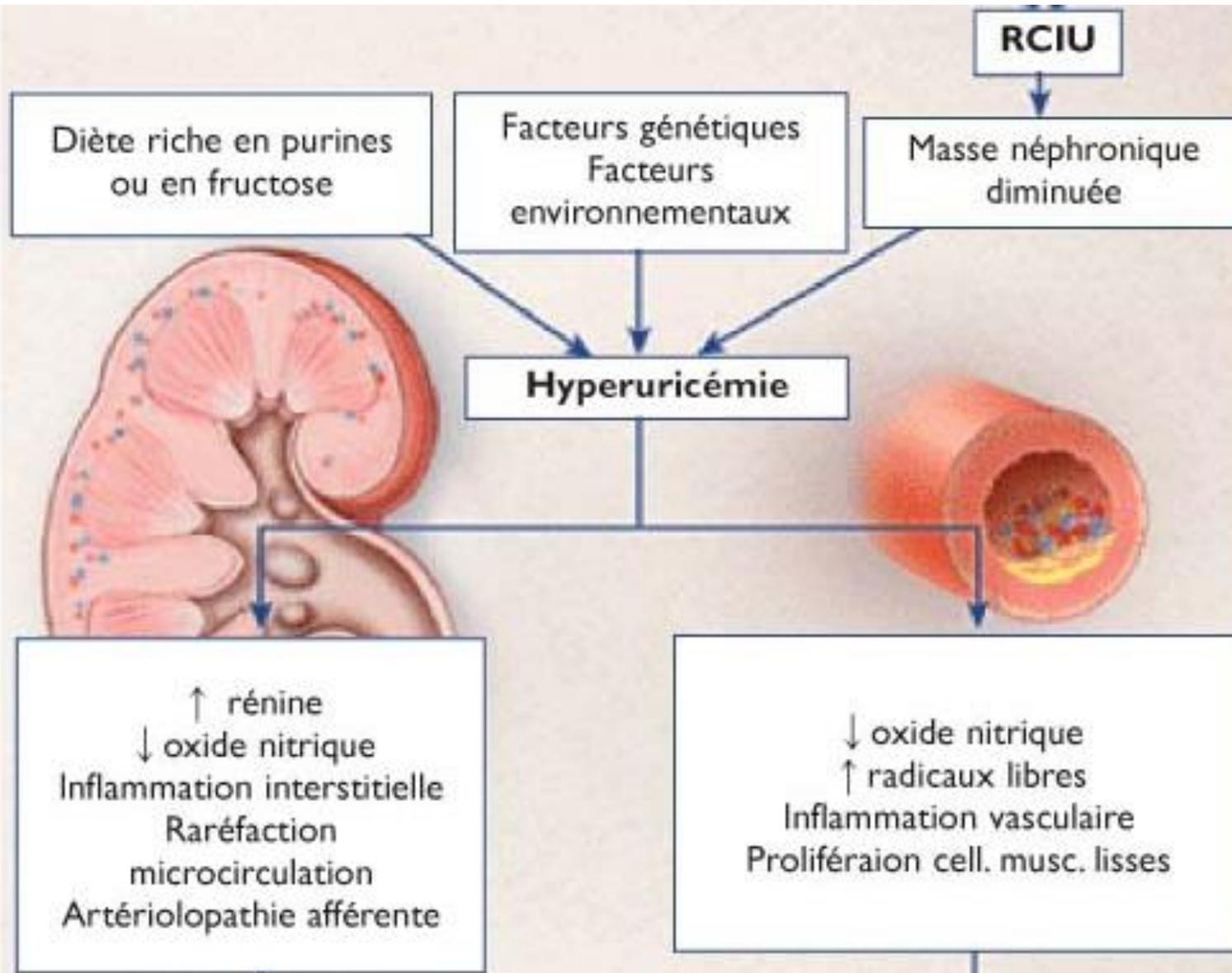
GMF-U BORDEAUX-
CARTIERVILLE

TRAVAIL SUPERVISÉ PAR DR
DOMINIQUE PILON ET DRE
RACHEL RODRIGUE

AVRIL 2021

L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

- IRC : caractérisé par un dommage rénal ou une diminution de la fonction rénale (DFGe $\times < 60$ mL/min/1,73m²) pendant minimum 3 mois
- Touchant 12,5% de la population Canadienne (2007-2009)
- Prise en charge :
 - Contrôle des FdR (Db, HTA)
 - Pour les patients avec protéinurie: IECA,ARA et Inhibiteur SGLT-2

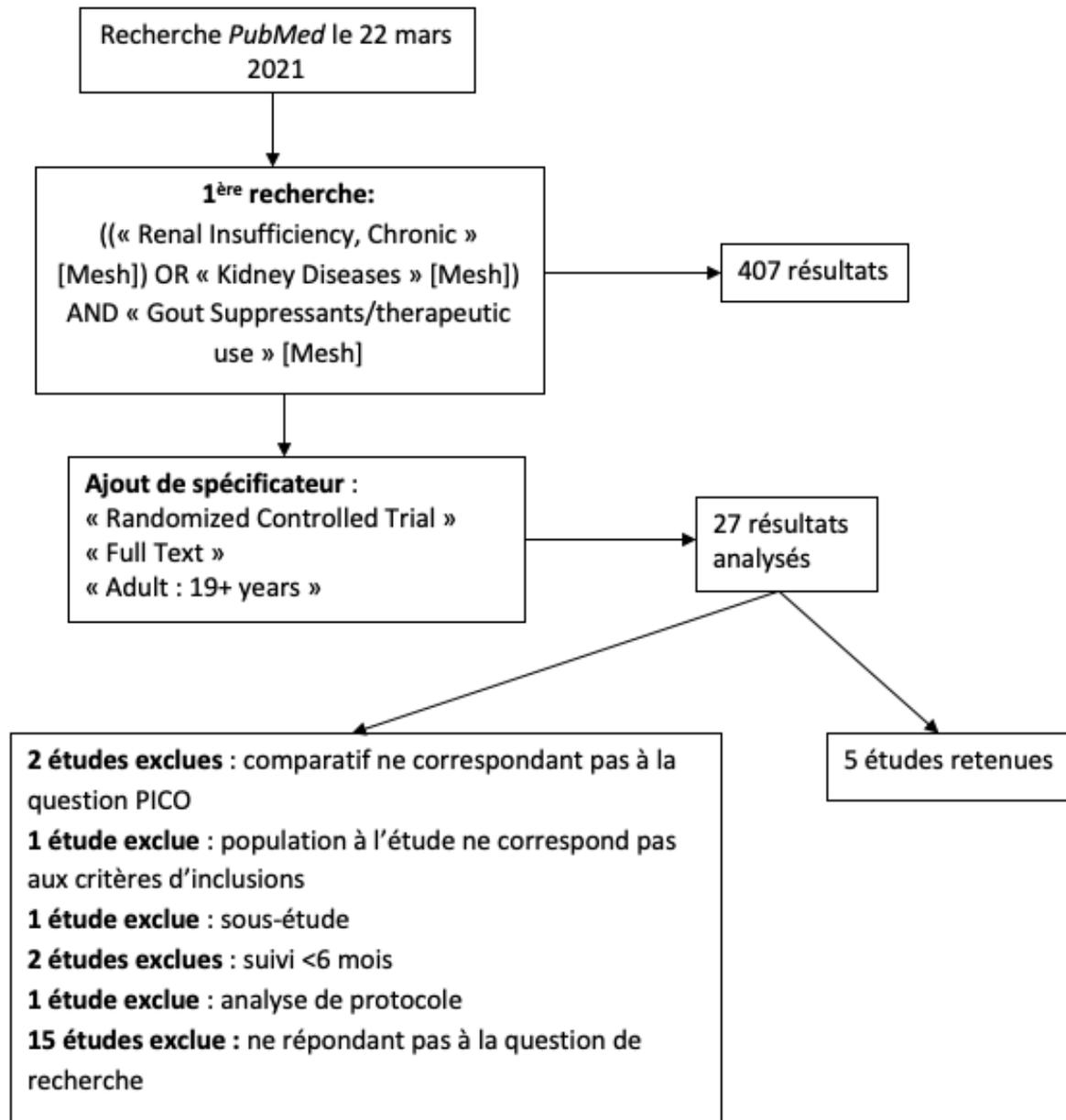


RÔLE DE L'HYPERURICÉMIE

QUESTION DE RECHERCHE

- Chez les adultes insuffisants rénaux de stades 3 et plus, les agents hypouricémiant peuvent-ils ralentir le déclin du DFGe ?
- **P**: adultes présentant une IRC de stade 3 et plus
- **I**: administration d'un agent hypouricémiant (inhibiteur de la xanthine oxydase)
- **C**: administration d'un placebo ou l'absence de thérapie additionnelle
- **O**: effet du traitement sur le DFGe

MÉTHODOLOGIE



CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none">- Études randomisées contrôlées- Comparaison d'un hypouricémiant avec un placebo ou une absence de traitement additionnelle- Population adulte âgée de 18 ans- Population présentant une IRC de stade 3 et plus	<ul style="list-style-type: none">- L'issue primaire ne s'intéresse pas à l'effet du traitement sur la fonction rénale (DFGe)- Les études de protocole- Les sous-études- Les suivis < 6 mois

ARTICLES SÉLECTIONNÉS

1. *Effect of Allopurinol in Chronic Kidney Disease Progression and Cardiovascular Risk*
2. *Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR decline in Patients With CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial*
3. *Allopurinol Against Progression of Chronic Kidney Disease*
4. *Febuxostat Therapy for Patients With Stage 3 CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A Randomized Trial*
5. *Effects of Allopurinol on the Progression of Chronic Kidney Disease*

Auteurs	Type d'étude	Population étudiée	Intervention	Suivi	Issu primaire	Issu secondaire	Résultats
Goicoechea, Marian et al. [Espagne, 2010]	Essai clinique randomisé, ouverte, dans un seul centre	Adulte avec une IRC (DFG < 60 mL/min/1,73m ²); stable cliniquement; fonction rénale stable N = 113	Groupe allopurinol : 100 mg po die Groupe contrôle : absence de thérapie additionnelle	24 mois	Changement du DFGe entre le début et la fin de l'étude	Survenu d'événement cardiovasculaire (ÉCV) HR = 0,29 (p=0,026)	Allopurinol: ΔDFGe +1,3 Contrôle: ΔDFGe -3,3 (p=0,018 entre les groupes)
Sircar, Dipankar et al. [Inde, 2015]	Essai clinique randomisé, à double aveugle, dans un seul centre	Adulte de 18-65 ans; hyperuricémie asymptomatique; IRC stade 3-4 N = 93	Groupe febuxostat : 40 mg po die Groupe contrôle : placebo po die	6 mois	Proportion de patient avec un déclin du DFGe >10%; Changement du DFGe entre le début en la fin de l'étude	Survenu d'événement cardiovasculaire Aucun ÉCV n'est survenu au cours de l'étude	Déclin > 10% DFGe : 38% (febuxostat) vs 54% (placebo) (p=0,004) Febuxostat : ΔDFGe +3.2 (p=0,3) Placebo: ΔDFGe -4.4 (p=0,003) (p=0,05 entre les groupes)
Golmohammadi, Sima et al. [Iran, 2017]	Essai clinique randomisé, dans un seul centre	Adulte > 18 ans; DFG entre 60 et 15 mL/min/1,73 m ² ; acide urique > 6 mg/dL; pas d'élévation de la créat > 50% dans les 3 derniers mois N = 196	Groupe allopurinol : 100 mg po die Groupe contrôle : placebo po die	12 mois	Changement du DFGe entre le début et la fin de l'étude	Aucun	Allopurinol IRC 3: ΔDFGe + 6.45 (p< 0,05) Placebo IRC 3: ΔDFGe +1.61 (p> 0,05) (p=0,08 entre les groupes) Allopurinol IRC 4: ΔDFGe + 6.48 (p>0,05) Placebo IRC 4: ΔDFGe +2,91 (p>0,05) (p=0,54 entre les groupes)
Kimura, Kenjiro et al. [Japon, 2018]	Essai clinique randomisé, multicentrique, à double aveugle	Adulte > 20 ans; IRC stade 3, hyperuricémie asymptomatique N = 441	Groupe febuxostat : 40 mg po die Groupe contrôle : placebo po die	108 semaines	Pente du DFGe / année	Survenu d'événement cardiovasculaire 7 ÉCV (placebo) vs 4 ÉCV (febuxostat)	Febuxostat : +0,23 mL/min/1,73 m ² /an Placebo: -0,47 mL/min/1,73 m ² /an (p=0,1 entre les groupes)
Badve, Sunil V. et al. [Australie et Nouvelle Zélande, 2020]	Essai clinique randomisé, multicentrique, à double aveugle	Adulte; IRC stade 3 et 4, sans ATCD de goutte; à risque de progression (RAC > 265 ou diminution du DFG de 3 mL/min/1,73 m ² dans la dernière année) N = 369	Groupe allopurinol : 100-300 mg po die Groupe contrôle : placebo po die	104 semaines	Changement du DFGe entre le début en la fin de l'étude	Survenu d'événement cardiovasculaire 14% (allopurinol) vs 18% (placebo) HR = 0,74 [0,43-1,29]	Allopurinol ΔDFGe -3,33 mL/min/1,73 m ² /an Placebo: ΔDFGe -3,23 mL/min/1,73 m ² /an (p=0,85 entre les groupes)

Auteurs [année]	Type	Lieu	Population	N
Goicoechea [2010]	Essai clinique randomisé	Unicentrique (Espagne)	Adulte avec une IRC (DFG < 60); stable cliniquement; fonction rénale stable	113
Sircar [2015]	Essai clinique randomisé	Unicentrique (Inde)	Adulte de 18-65 ans; hyperuricémie asymptomatique; IRC stade 3-4	93
Golmohammadi [2017]	Essai clinique randomisé	Unicentrique (Iran)	Adulte > 18 ans; DFG entre 15-60; acide urique > 6 mg/dL; fonction rénale stable	196
Kimura [2018]	Essai clinique randomisé	Multicentrique (Japon)	Adulte > 20 ans; IRC stade 3, hyperuricémie asymptomatique	441
Badve [2020]	Essai clinique randomisé	Multicentrique (Australie et Nouvelle-Zélande)	Adulte; IRC stade 3 et 4, sans ATCD de goutte; à risque de progression (RAC > 265 mg/g ou diminution du DFG de 3 mL/min/1,73 m ² dans la dernière année)	369

Auteurs [année]	Intervention / contrôle	Suivi	Issus primaires	Issus secondaires
Goicoechea [2010]	I: allopurinol 100 mg po die C: pas de thérapie additionnelle	24 mois	Changement du DFGe entre le début et la fin de l'étude	Survenu d'événement cardiovasculaire
Sircar [2015]	I: febuxostat 40 mg po die C: placebo po die	6 mois	Proportion de patient avec un déclin du DFGe >10%; Changement du DFGe entre le début et la fin de l'étude	Survenu d'événement cardiovasculaire
Golmohammadi [2017]	I: allopurinol 100 mg po die C: placebo po die	12 mois	Changement du DFGe entre le début et la fin de l'étude	Aucun
Kimura [2018]	I: febuxostat 40 mg po die C: placebo po die	108 semaines	Pente du DFGe / année	Survenu d'événement cardiovasculaire
Badve [2020]	I: allopurinol 100-300 mg po die C: placebo po die	104 semaines	Changement du DFGe entre le début et la fin de l'étude	Survenu d'événement cardiovasculaire

Auteurs [année]	Résultats issus primaires		Résultats issus secondaires
Goicoechea [2010]	Allopurinol: Δ DFGe +1,3 mL/min/1,73m ² Contrôle: Δ DFGe -3,3 mL/min/1,73m ² (p=0,018 entre les groupes)		Modèle de régression Cox HR = 0,29 (p=0,026)
Sircar [2015]	Déclin > 10% DFGe : 38% (febuxostat) vs 54% (placebo) (p=0,004) Febuxostat : Δ DFGe +3.2 mL/min/1,73m ² (p=0,3) Placebo: Δ DFGe -4.4 mL/min/1,73m ² (p=0,003) (p=0,05 entre les groupes)		Aucun ÉCV n'est survenu au cours de l'étude
Golmohammadi [2017]	Allopurinol IRC 3: Δ DFGe + 6.45 (p< 0,05) Placebo IRC 3: Δ DFGe +1.61 (p> 0,05) (p=0,08 entre les groupes)	Allopurinol IRC 4: Δ DFGe + 6.48 (p>0,05) Placebo IRC 4: Δ DFGe +2,91 (p>0,05) (p=0,54 entre les groupes)	Non évalué
Kimura [2018]	Febuxostat : +0,23 mL/min/1,73 m ² /an Placebo: -0,47 mL/min/1,73 m ² /an (p=0,1 entre les groupes)		7 ÉCV (placebo) vs 4 ÉCV (febuxostat)
Badve [2020]	Allopurinol Δ DFGe -3,33 mL/min/1,73 m ² /an Placebo: Δ DFGe -3,23 mL/min/1,73 m ² /an (p=0,85 entre les groupes)		14% (allopurinol) vs 18% (placebo) HR = 0,74 [0,43-1,29] Non significatif

Auteurs [année]	Forces	Limites
Goicoechea [2010]	<ul style="list-style-type: none"> • ECR • Suivi à long terme (24 mois) • Analyse des résultats en intention de traiter • Comparaison de la prise de rx confondants entre les groupes (IECA,ARA, statine et ASA) 	<ul style="list-style-type: none"> • Études ouvertes • Faible puissance (N=113) • Validité externe limitée (étude unicentrique d'Espagne) • Conseil nutritionnel sur la restriction protéique • Bonne randomisation ? Pas de valeur « P »
Sircar [2015]	<ul style="list-style-type: none"> • ECR • Double aveugle 	<ul style="list-style-type: none"> • Faible puissance (N=93) • Validité externe limitée (population indienne) • Analyse des résultats en fonction de l'intention de traiter modifiée (biais de sélection) • Bonne randomisation ? Protéinurie + importante dans le groupe placebo • Suivi de 6 mois
Golmohammadi [2017]	<ul style="list-style-type: none"> • ECR 	<ul style="list-style-type: none"> • Faible puissance pour les sous-groupes avec maladie rénale sévère (N=19 allopurinol et N=23 placebo) • Manque de précision dans la méthodologie (double aveugle ? Analyse en fonction de l'intention de traiter ?) • Validité externe limitée (étude unicentrique d'Iran) • Peu de critères considérés dans la randomisation • Conseil nutritionnel sur la restriction protéique

SUITE

Auteurs [année]	Forces	Limites
Kimura [2018]	<ul style="list-style-type: none">• ECR, double aveugle• Suivi à long terme (108 sem)• Prise en considération des facteurs de risques de détérioration de l'IRC (Db et HTA mal contrôlé)• Bonne puissance (N > 400)• Analyse en intention de traiter	<ul style="list-style-type: none">• Validité externe limitée (population japonaise avec un déclin de 0,31 à 0,42 mL/min/1,73m²/année)• Bonne randomisation, mais plus grande proportion de patient traité avec des IECA et des statine dans le groupe placebo
Badve [2020]	<ul style="list-style-type: none">• ECR, Double aveugle• Suivi à long terme (104 sem)• Analyse en intention de traiter• Bonne randomisation	<ul style="list-style-type: none">• Faible puissance (échantillon de 620 patients non atteint pour puissance de 90%)• Perte au suivi de 25-30% (biais attrition)

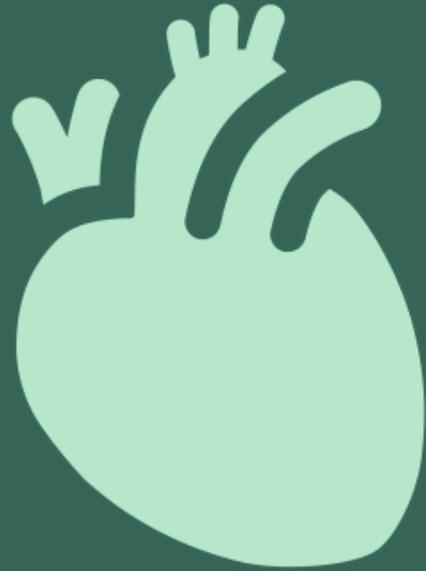
DISCUSSION

- 2 études en faveur des hypouricémiants
- 1 étude en faveur des hypouricémiants pour les patients avec IRC stade 3 et pas d'avantage pour les IRC stade 4
- 2 études ne démontrant pas de bénéfice
 - Mais dont une étudiant une population à risque de progression de leur maladie rénale

DISCUSSION (SUITE)

- Études de sous-groupes dans l'étude Kimura (Δ pente DFGe)
 - Groupe avec **absence de protéinurie** : 1,79 (0,55-3,03) $p = 0,005$
 - Groupe avec **DFGe inférieur à la moyenne**: 1,76 (0,44 – 3,07) $p = 0,009$
 - Groupe IRC stade 3a : 1,22 (-0,08-2,51) $p = 0,06$
 - Groupe IRC stade 3b : 0,21 (-1,07-1,50) $p = 0,8$

DISCUSSION (SUITE)



- Peu de données sur le risque cardiovasculaire
- L'étude montre une réduction de 71% du risque statistiquement significative
- L'étude montre une réduction du risque de 26% non statistiquement significative

CONCLUSION

- Pas d'évidence convaincante que les hypouricémiants ralentissent la progression de l'insuffisance rénale chronique
- Pas de données suffisantes démontrant la réduction du risque cardiovasculaire
- Besoin d'étude sur des populations plus homogènes (ex: IRC sans protéinurie)

BIBLIOGRAPHIE

- Arora, P., Vasa, P., Brenner, D., Iglar, K., McFarlane, P., Morrison, H. et Badawi, A. Prévalence de la maladie rénale chronique au Canada : résultats d'une enquête représentative à l'échelle nationale. (2013) *CMAJ*. 185 (9), 417-423. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.120833>
- Badve, S.V., Pascoe, E. M., Tiku, A., Boudville, N., Brown, F. G., Cass, A., Clarke, P., Dalbeth, N., Day, R. O., de Zoysa, J. R., Douglas, B., Faull, R., Harris, D. C., Hawley, C. M., Jones, G. R. D., Kanellis, J., Palmer, S. C., Perkovic, V., Rangan, G. K., ... Johnson, D.W. (2020). Effects of allopurinol on the progression of chronic kidney disease. *The New England Journal of Medicine*. 382(26), 2504-2513. doi: 10.1056/NEJMoa1915833.
- Goicoechea, M., Garcia de Vinuesa, S., Verdalles, U., Riuz-Caro, C., Ampuero, J., Rincon, A., Arroyo, D. et Luno, J. (2010). Effet of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 5(8), 1388-93. doi: 10.2215/CJN.01580210.
- Golmohammadi, S., Almasi, A., Manouchehri, M., Omrani, H. R. et Zandkarimi, M. R. (2017). Allopurinol against progression of chronic kidney disease. *Iranian Journal of Kidney Diseases*. 11(4), 286-293.
- Hadjeres, S. et Saudan, P. (2009). L'hyperuricémie dans l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale : facteur causal ou épiphénomène ? *Revue Médicale Suisse*. 451-456.
- Kimura, K., Hosoya, T., Uchida, S., Inaba, M., Makino, H., Maruyama, S., Ito, S., Yamamoto, T., Tomino, Y., Ohno, I., Shibagaki, Y., Imuro, S., Imai, N., Kuwabara, M., Hayakawa, H., Ohtsu, H. et Ohashi, Y. (2018). Febuxostat therapy for patients with stage 3 CKD and asymptomatic hyperuricemia: A randomized trial. *American Journal of Kidney Disease*. 72(6), 798-810. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.06.028.

BIBLIOGRAPHIE

- Rosenberg, M. (2020) Overview of the management of chronic kidney disease in adults. *Uptodate*. https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-chronic-kidney-disease-in-adults?search=CKD&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1
- Sircar, D., Chatterjee, S., Waikhom, R., Golay, V., Raychaudhury, A., Chatterjee, S. et Pandey, R. (2015) Efficacy of febuxostat for slowing the GFR decline in patients with CKD and asymptomatic hyperuricemia: A 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *American Journal of Kidney Disease*. 66(6), 945-50. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.05.017.