



Le retour du Régime de Vichy?

HNE - Hôpital La-chaux-de-fonds
Société Neuchâteloise de Médecine
27.09.2018

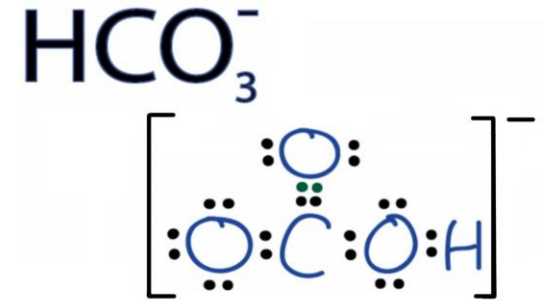


Sommaire

1. Le bicarbonate, c'est quoi?
2. Quand penser à le doser?
3. Quelles indications à une substitution?
 1. Maladie rénale chronique?
 2. Acidoses tubulaires?
 3. Lithiases urinaires?
 4. Néphroprotection avant injection de produits de contraste iodés?
4. Comment le prescrire?

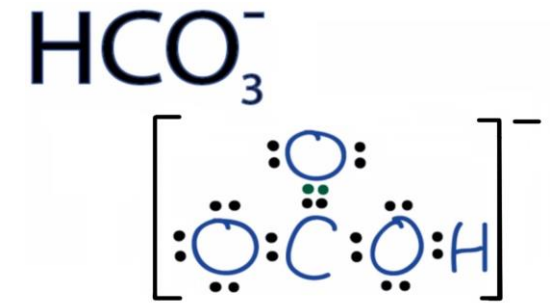
Le bicarbonate, c'est quoi?

Le bicarbonate, c'est quoi?

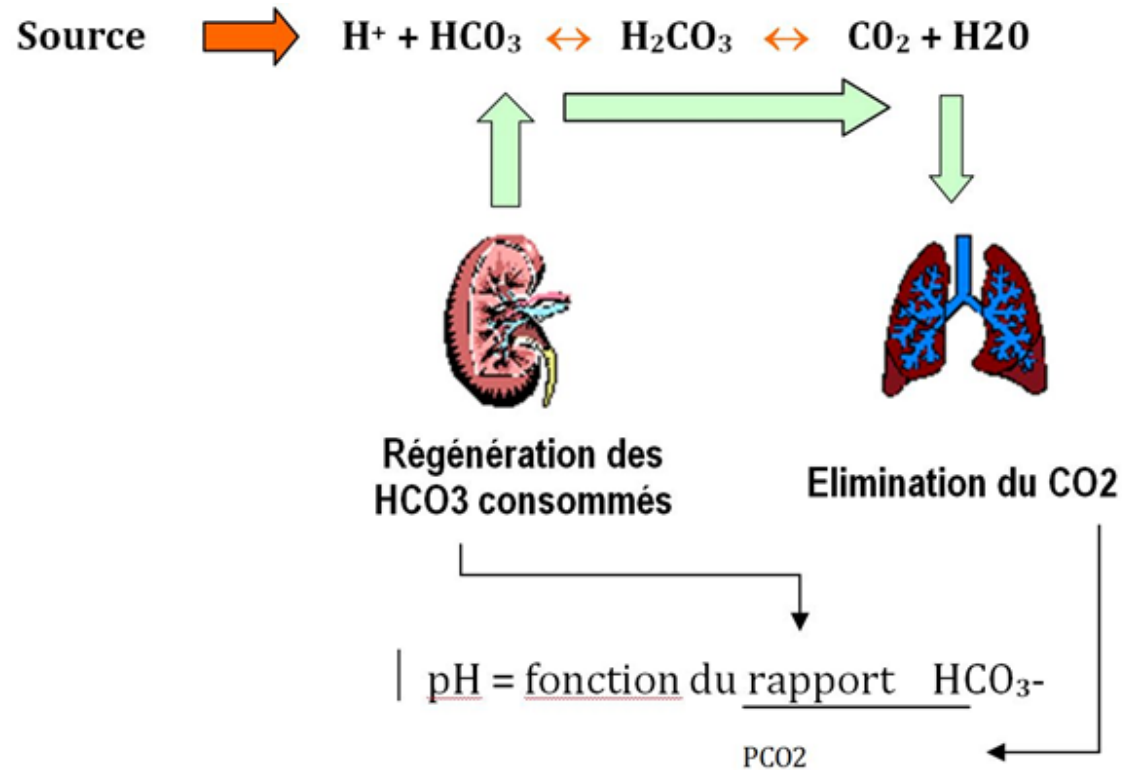


- Principal **tampon extracellulaire**
- Rôle majeur dans la **régulation du pH** et donc **équilibre acido-basique**

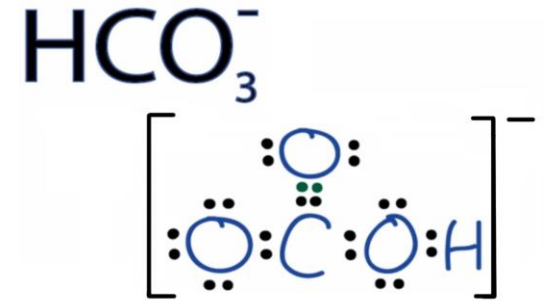
Le bicarbonate, c'est quoi?



- 3 mécanismes de régulation acido-basique
 - **pouvoir tampon** (extra et intracellulaire)
 - **compensation respiratoire**
 - **élimination rénale**

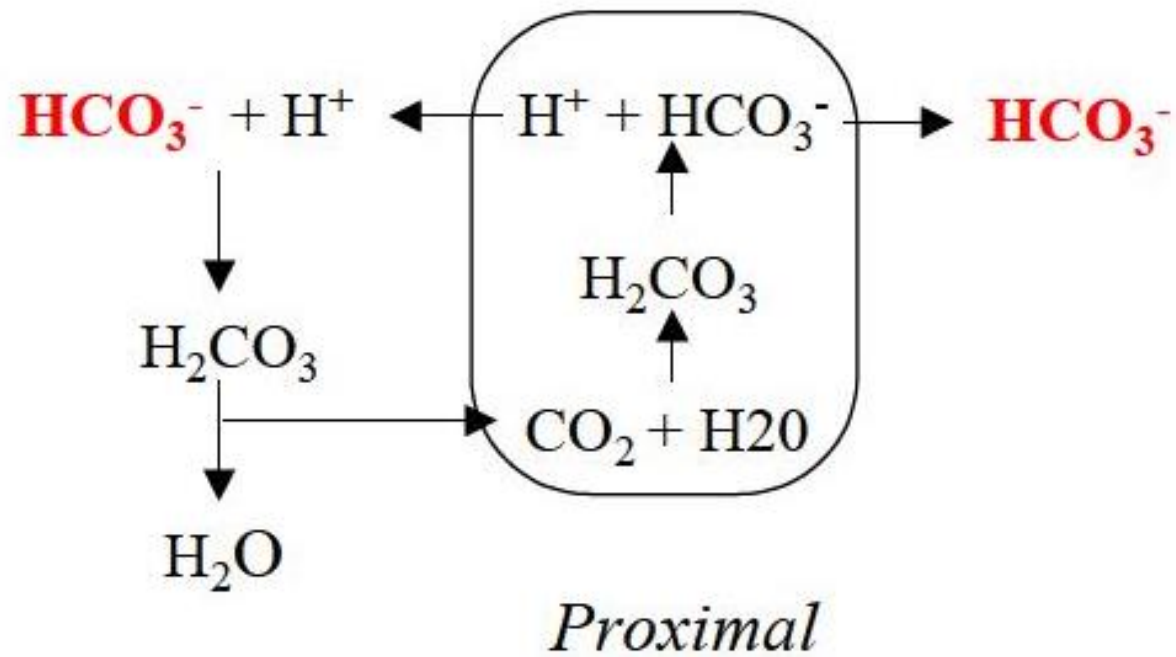


Le bicarbonate, c'est quoi?

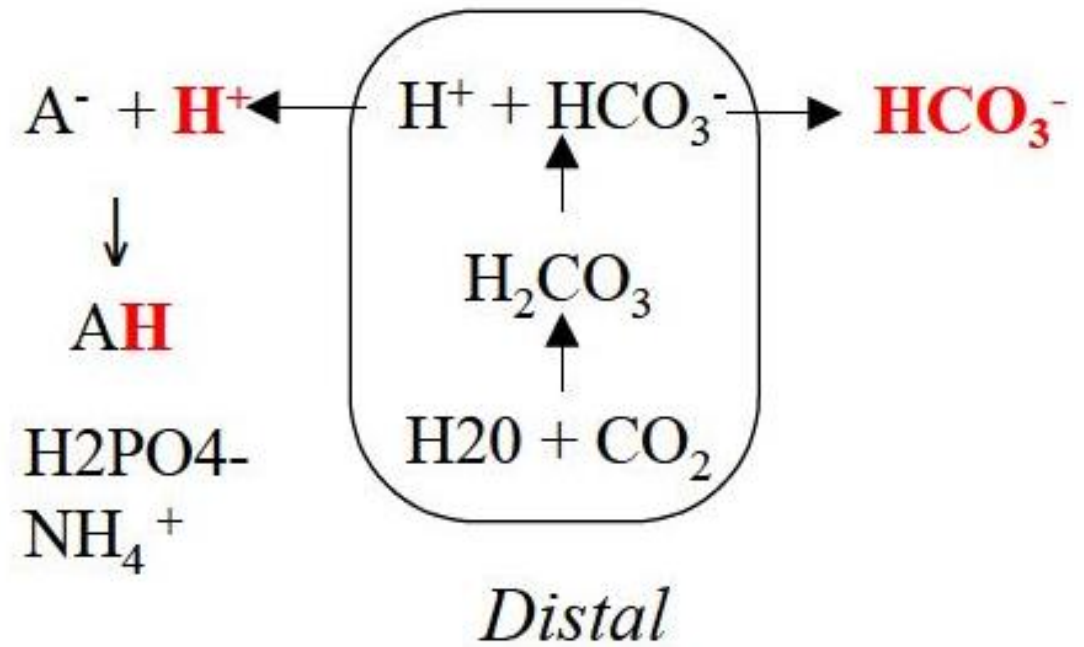


- Elimination rénale de charge acide par deux actions distinctes
 - **Réabsorption** des bicarbonates
 - **Excrétion nette d'acide** ou “**Regénération**”

Réabsorption



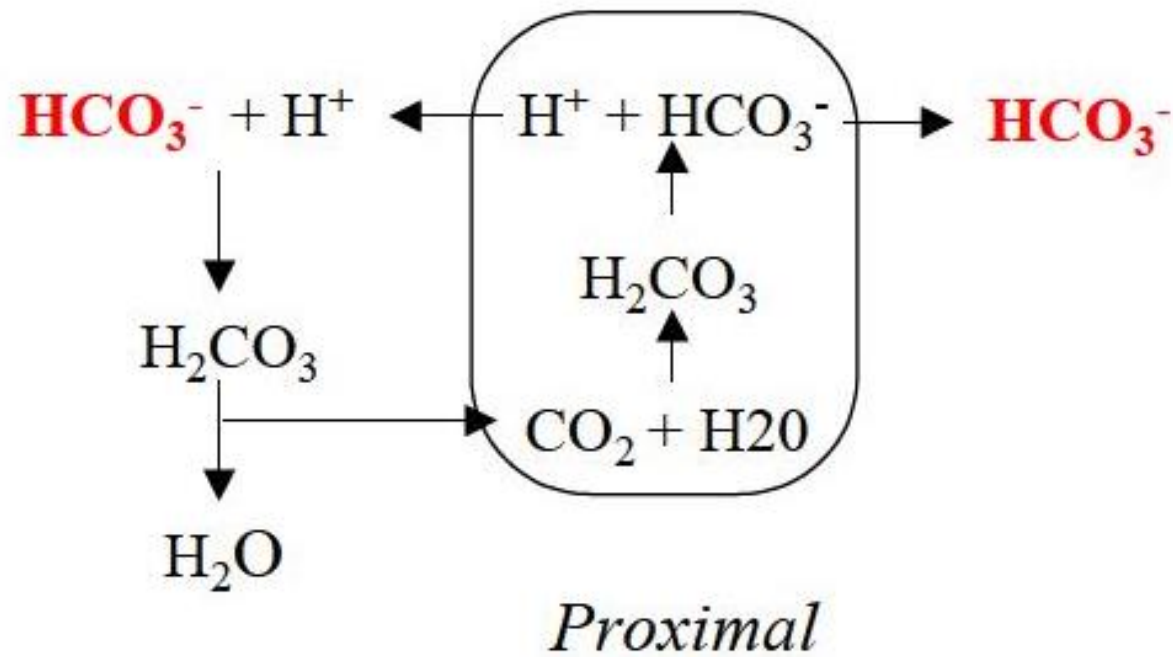
Régénération



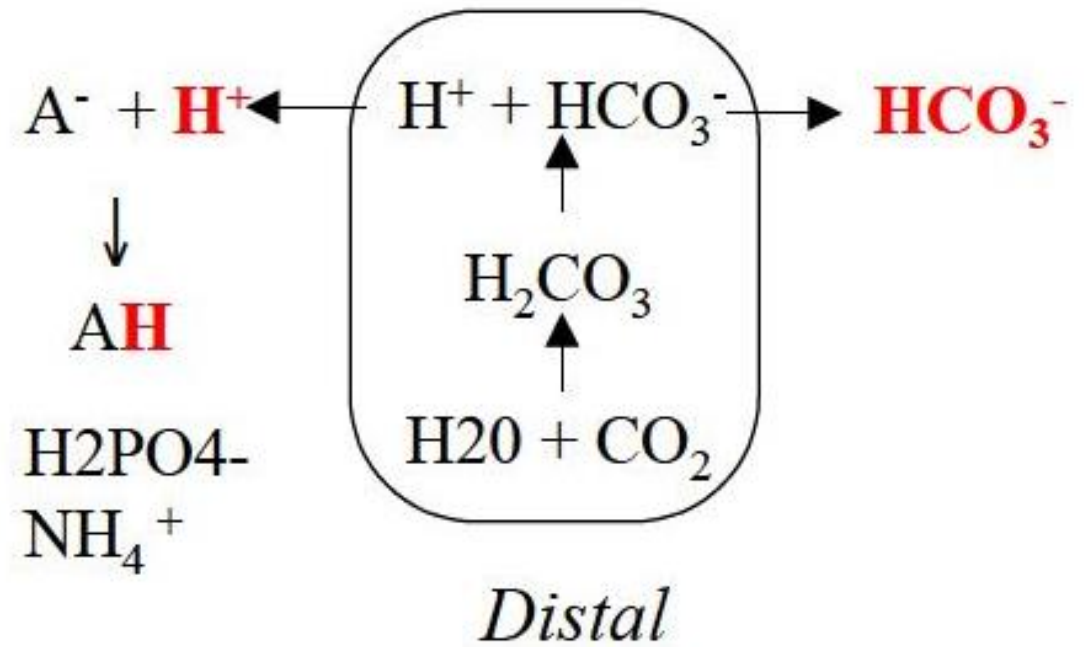
Ces deux fonctions ont un **mécanisme cellulaire identique**, à savoir :

- **une sécrétion apicale d'ion H^+ ,**
- **couplée à une réabsorption basolatérale de HCO_3**

Réabsorption

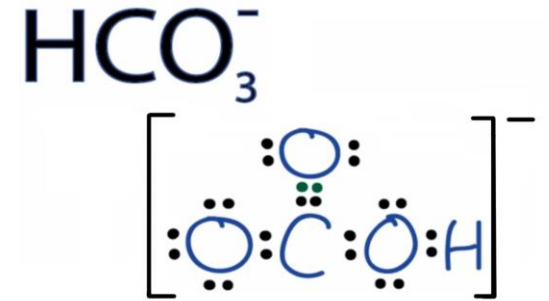


Régénération



- Au niveau proximal: réabsorption n'intervient pas physiologiquement dans l'équilibre acide-base, **car n'entraîne pas d'excrétion nette d' H^+**

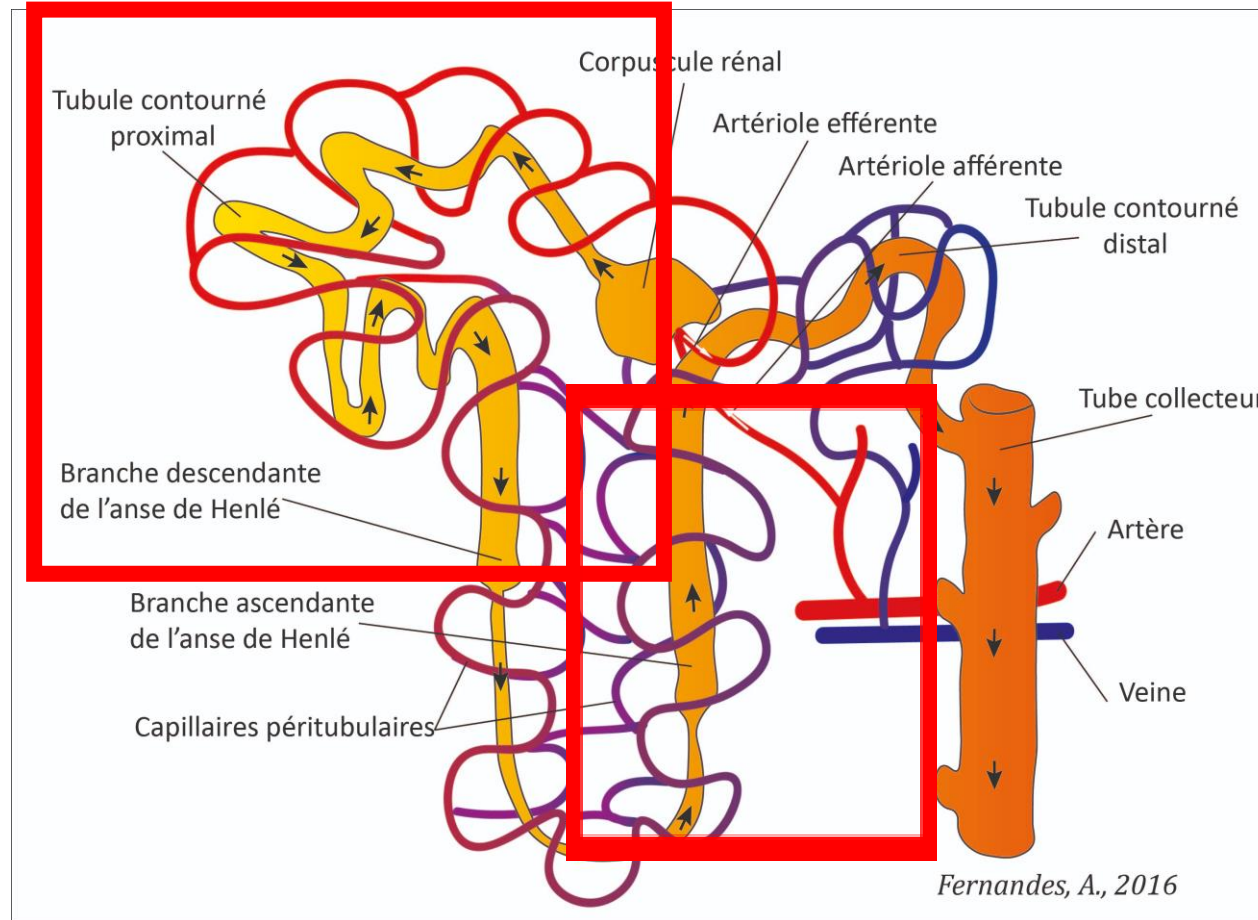
Le bicarbonate, c'est quoi?



- Excrétion nette acide (Quantité d'H⁺ éliminée du corps)
 - Sous **forme H⁺ libre (pH urinaire)**
 - marginale quantitativement mais pH urinaire bas nécessaire pour la prise en charge par les accepteurs de protons
 - Sous forme **d'acidité titrable** (Principalement les phosphates)
 - Forme non régulée mais modulée par pH urinaire
 - Sous forme **d'ammonium NH₄⁺**
 - Forme régulée d'élimination de la charge acide

Réabsorption

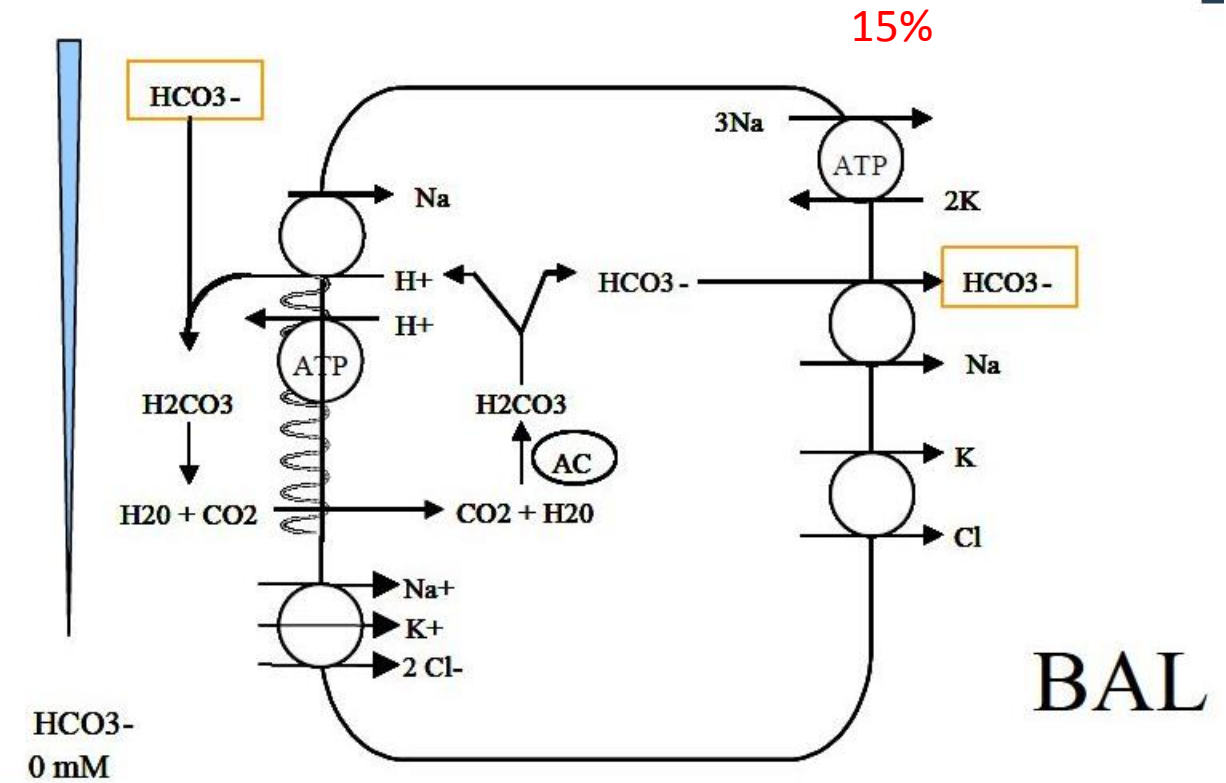
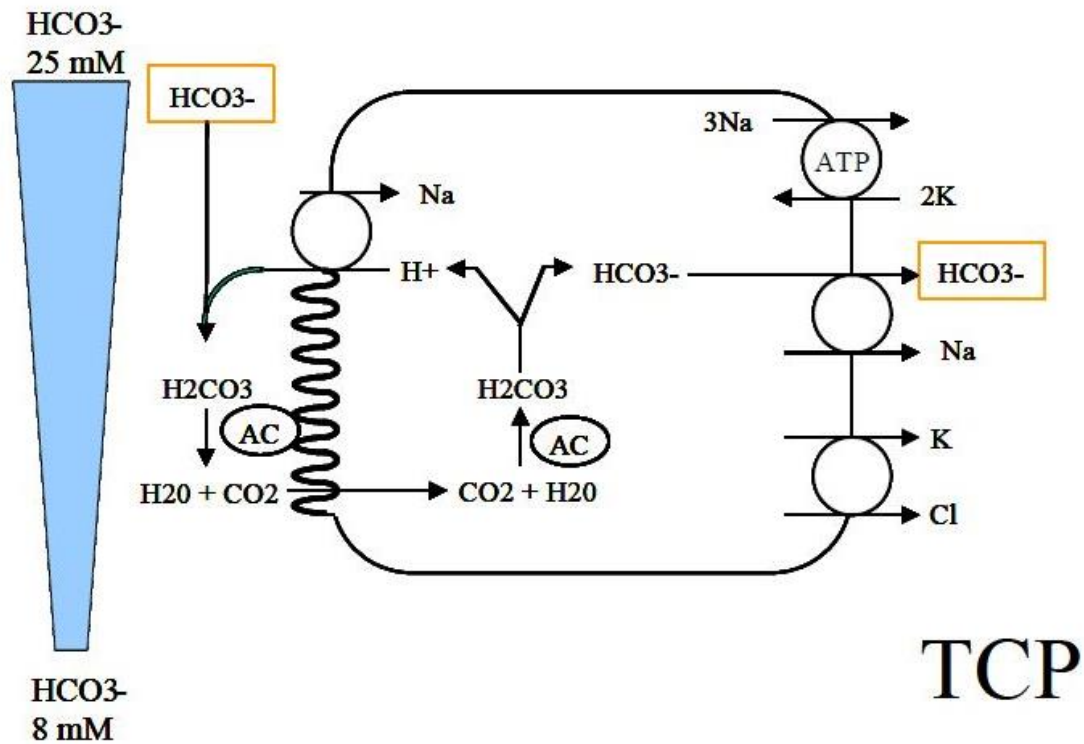
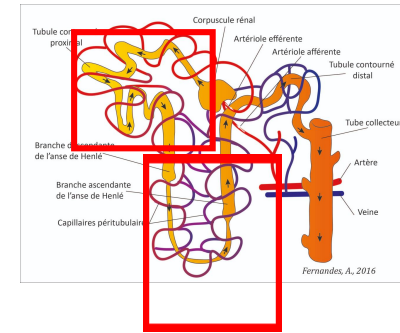
85%



15%

Réabsorption

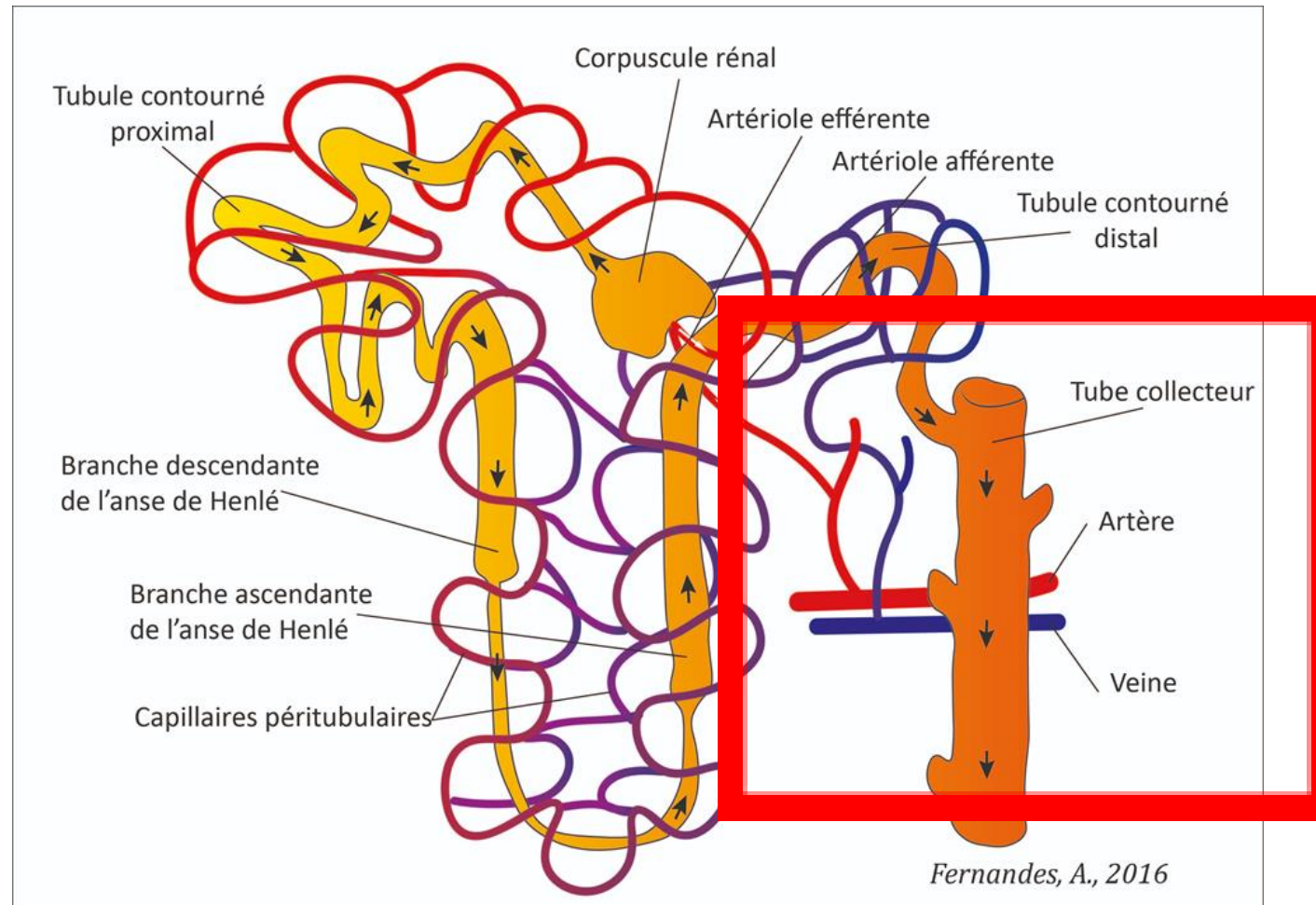
85%



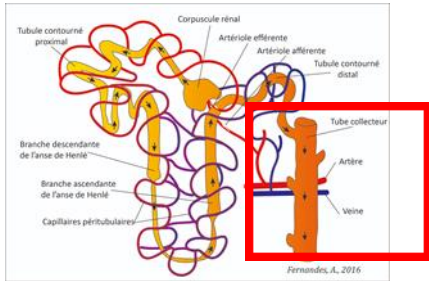
Phénomène de réabsorption = saturable

Cuen, 2016

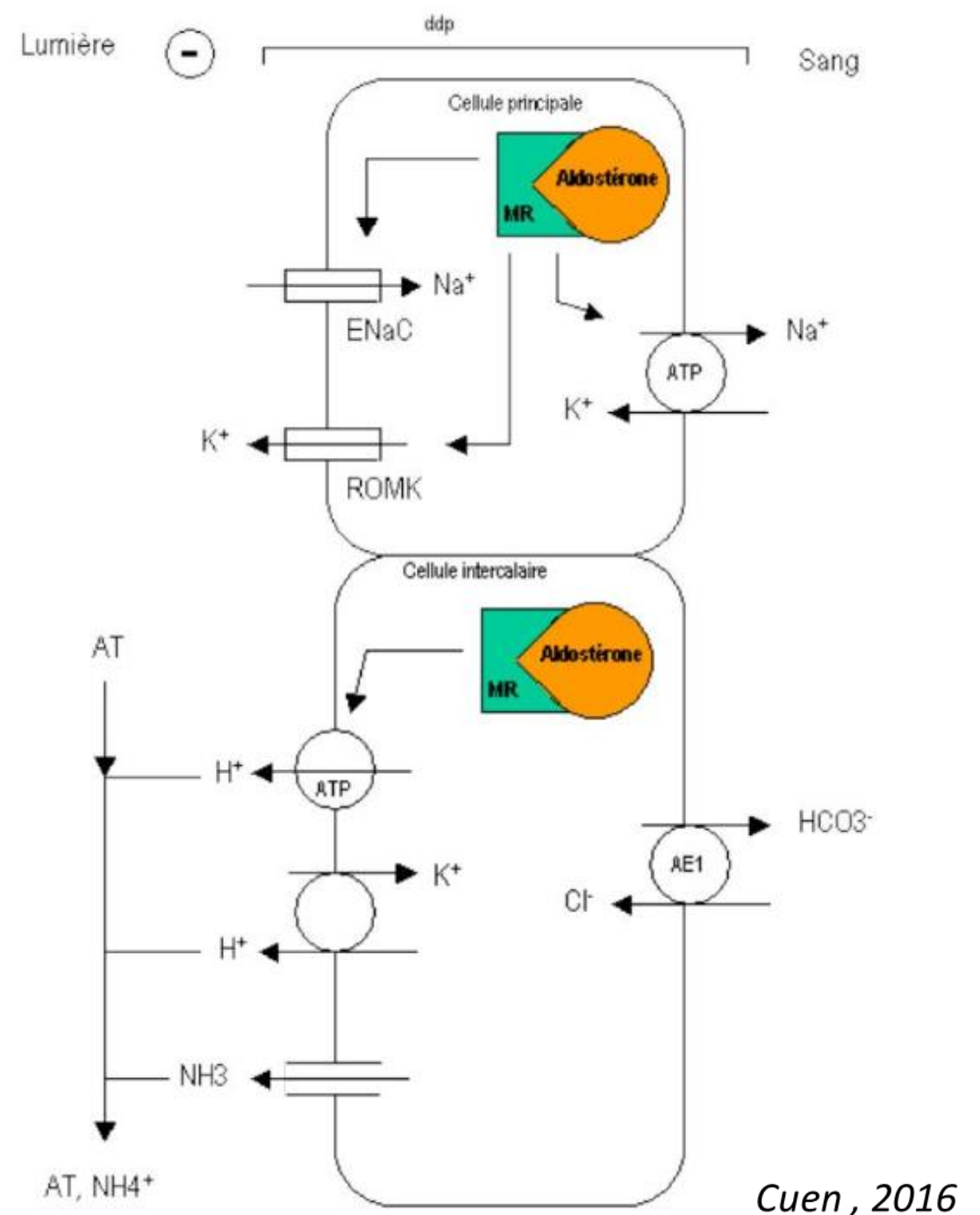
Régénération



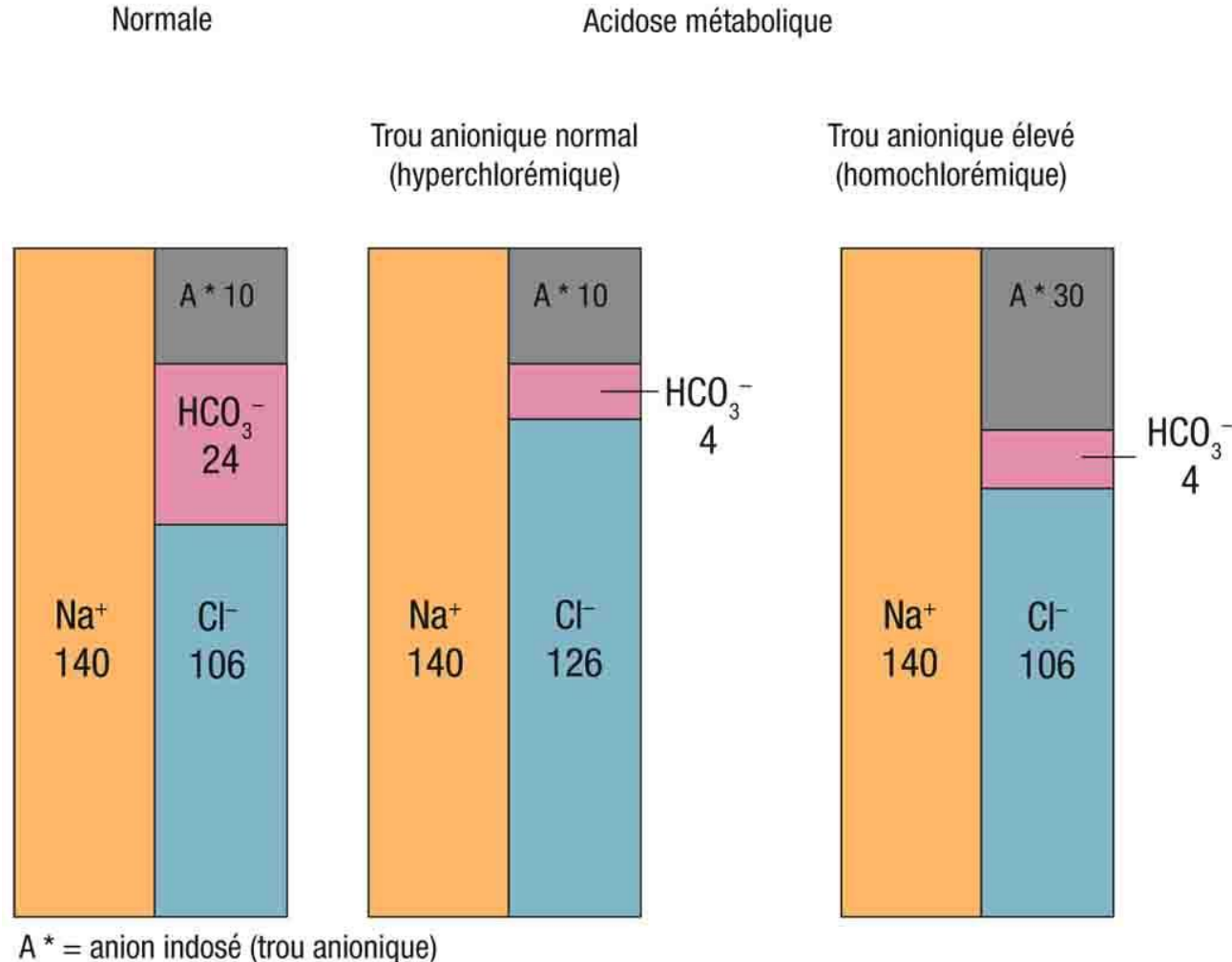
Régénération



- Sécrétion d' H^+ dans le fluide tubulaire :
 - dépend de la **réabsorption de Na^+ par ENaC** (créant une ddp lumière négative)
 - est sous le contrôle de l'**aldostérone** (par un effet direct activateur de l' H^+ ATPase et indirect par l'activation de la réabsorption de Na^+).



Acidoses métaboliques



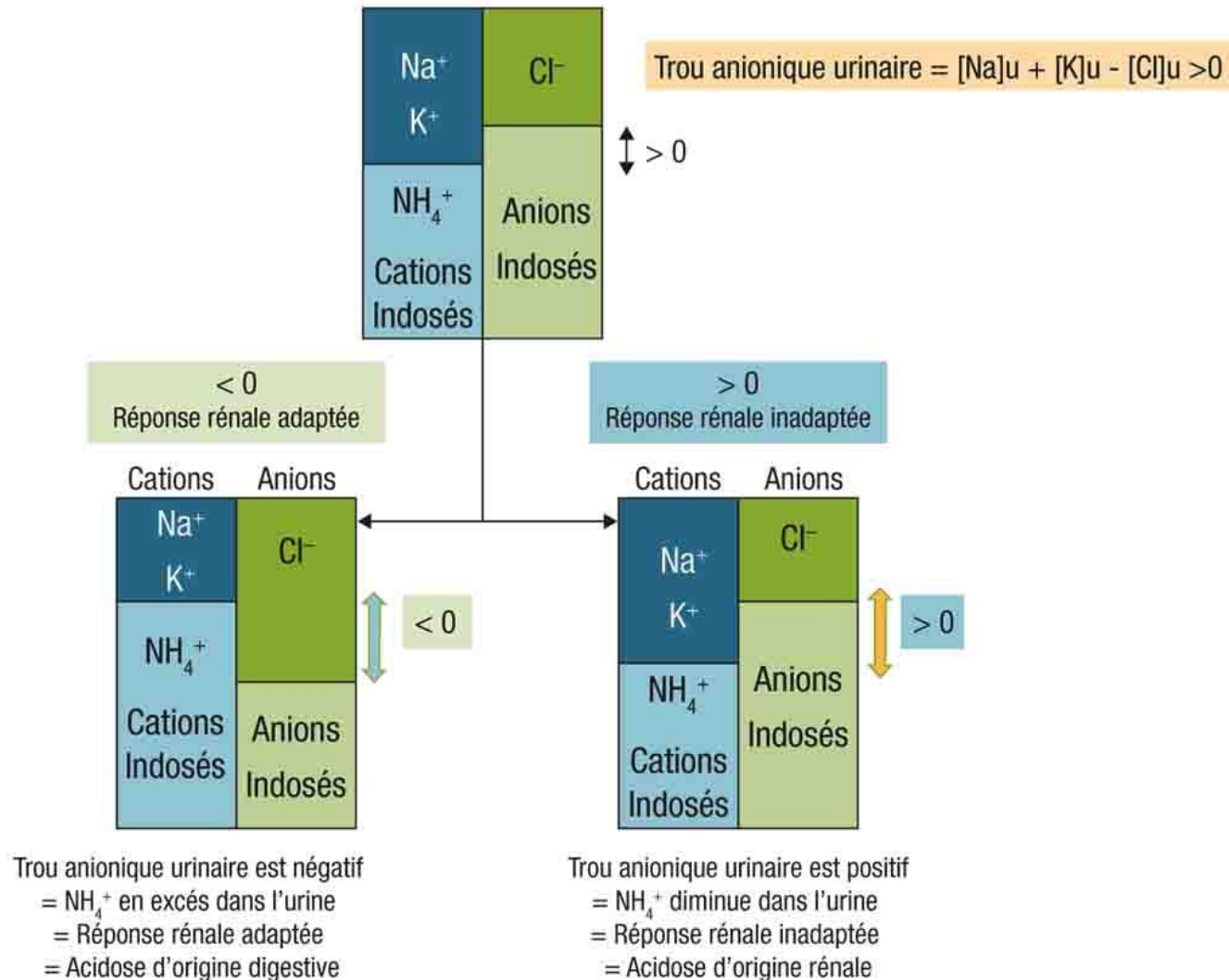
- **Principe de l'électroneutralité:**
somme des cations = somme des anions
- Plus d'anions indosés (protéines plasmatiques++) que de cations indosés.
- Cette différence correspond au **trou anionique plasmatique** :

$$TA = [Na^{+} + K^{+}] - [Cl^{-} + HCO_3^{-}]$$

$$= 16 \pm 4 \text{ mmol/L}$$

Acidose métabolique hyperchlorémique

Trou anionique normal



Réponse rénale évaluée par le calcul du **trou anionique urinaire** qui est le **reflet de l'ammoniurie**



Quand penser à le doser?

Quand penser à le doser?

- Manifestations cliniques (peu spécifiques) :
 - polypnée, détresse respiratoire aigue
 - état de choc
 - coma, troubles de l'état de conscience
 - lithiases urinaires
- Manifestations biologiques
 - insuffisance rénale chronique
 - hyperkaliémie

Quelles indications à une substitution?



Quelles indications à une substitution?

Maladie rénale chronique?

Maladie rénale chronique?

Acidose **initialement à trou anionique normal**



puis à trou anionique augmenté avec rétentions d'anions organiques

Développement de acidose métabolique

- À mesure que le nombre de néphrons fonctionnels diminue
→ excrétion d'acide **initialement maintenue** par une **augmentation de l'ammonium excrétée par néphron**
- Excrétion totale d'ammonium commence à diminuer lorsque le **DFG est inférieur à 40 à 50 mL / min.**

Développement de acidose métabolique

- À ce niveau de fonction rénale, excrétion d'ammonium par DFG total est 3 à 4x supérieure à la normale
 - Diminution de l'excrétion d'ammonium causée par un **nombre insuffisant de néphrons fonctionnels** plutôt qu'une altération de la fonction rénale
- Diminution également de l'excrétion de l'acidité titrable (principalement sous forme d'acide phosphorique)

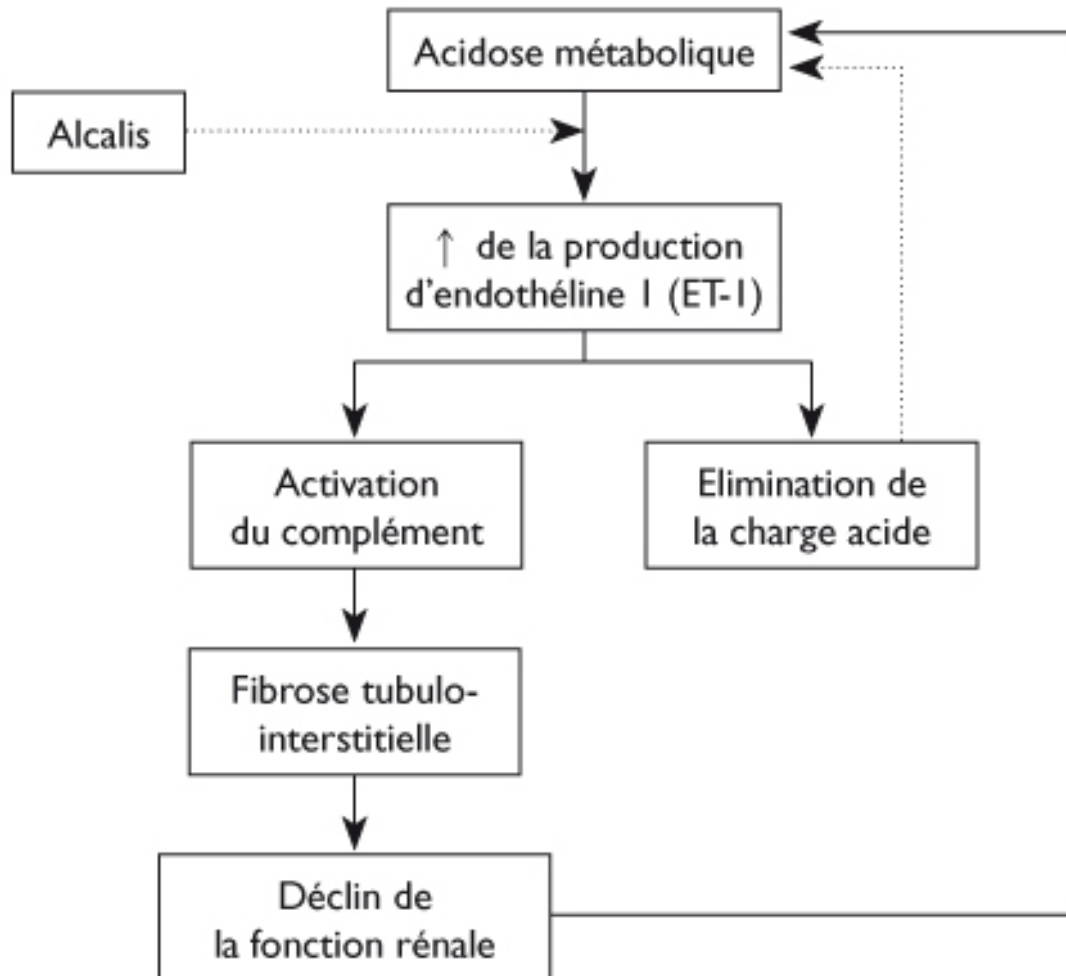
Conséquences de l'acidose

Table 2. Selected Adverse Effects of Chronic Metabolic Acidosis in CKD and Evidence for Alkali Therapy

Adverse Effect		
Bone disease	Enhances bone resorption and impairs bone formation ⁴⁸	Résorption osseuse et ostéopénie
Protein metabolism	Decreases albumin synthesis, increases muscle proteolysis, and causes negative nitrogen balance ²⁶	Catabolisme accru des protéines
Muscle mass	May contribute to muscle wasting ^{24,25}	Fonte musculaire
Kidney function	Could contribute to the progression of CKD	Progression de IRC

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; ESRD, end-stage renal disease; RTA, renal tubular acidosis.

Mécanisme entre acidose métabolique et progression de la maladie rénale chronique



RMS 2011

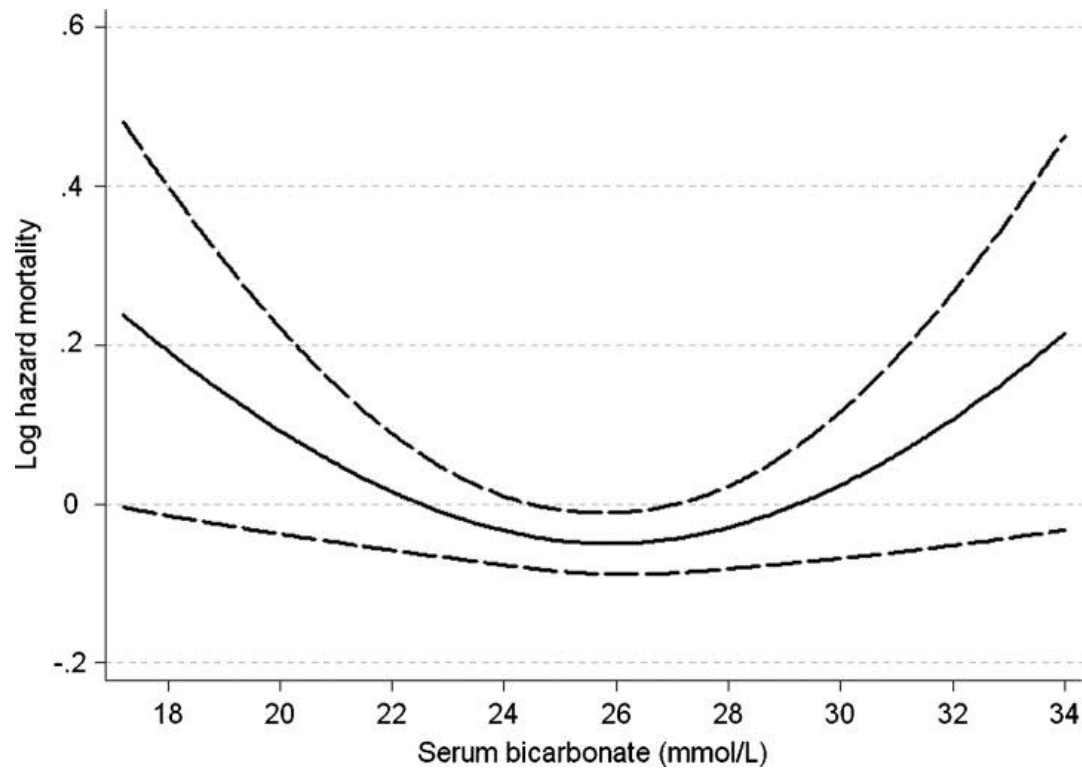
- Augmentation adaptative de l'ammonium excrété par néphron
- Activation du système du complément, et du système rénine-angiotensine
- Augmentation de la production rénale d'endothéline



Fibrose tubulo-interstitielle

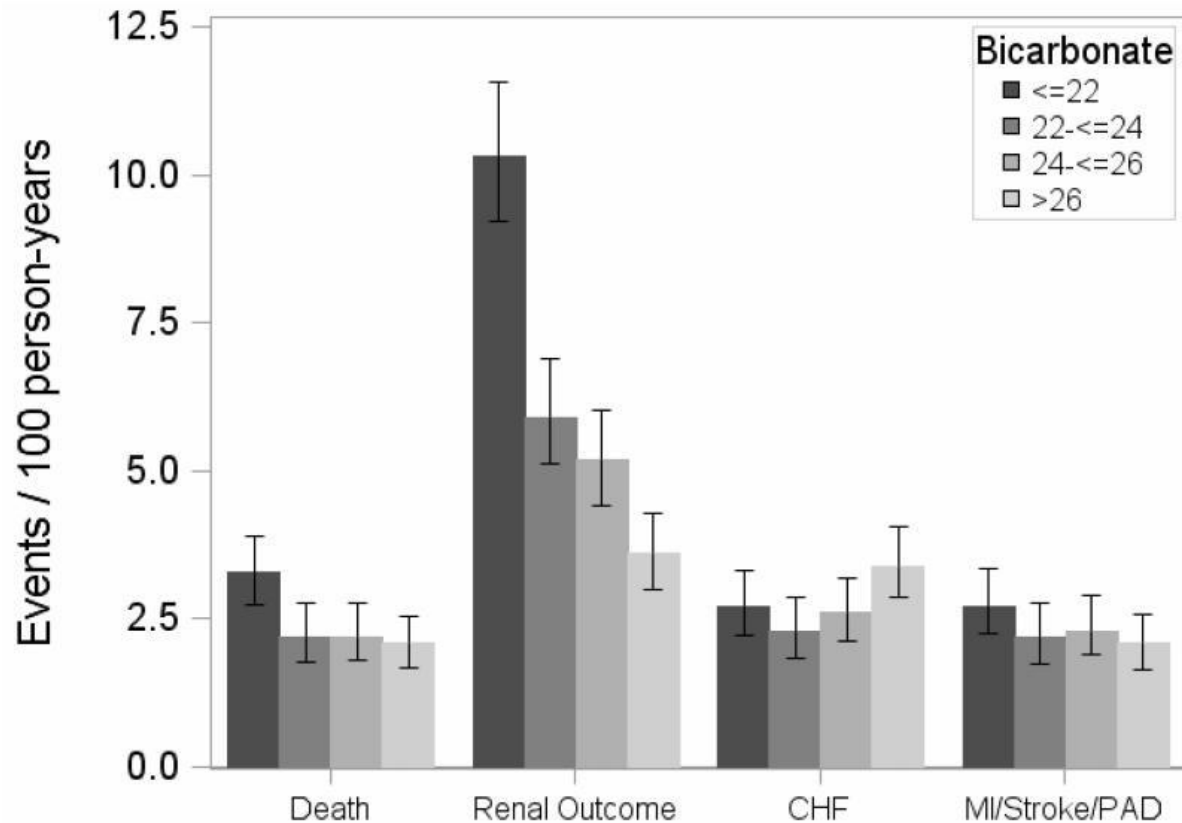
Phisitkul, Kidney Int 2010

Mortalité plus élevée



- 1240 patients avec IRC non dialyse-dépendante
- Risque de mortalité plus élevé avec bicarbonates abaissés <22mmol/L
 - 3 catégories: Bicarbonates à 22, 22–25 et > 29 mmol / L
 - Ratio (IC 95%) de 1,43 (1,10-1,87), 1,11 (0,92-1,35) et 1,24 (0,94-1,64)

Mortalité plus élevée



- 3939 patients issus de la cohorte CRIC
- IRC stades 2 à 4
- Risque de mortalité à 4 ans plus élevé chez les patients ayant un bicarbonate sérique $\leq 22\text{mmol/L}$
- Mais association non significative après ajustement

Evidence de l'apport d'alcalis

Table 2. Selected Adverse Effects of Chronic Metabolic Acidosis in CKD and Evidence for Alkali Therapy

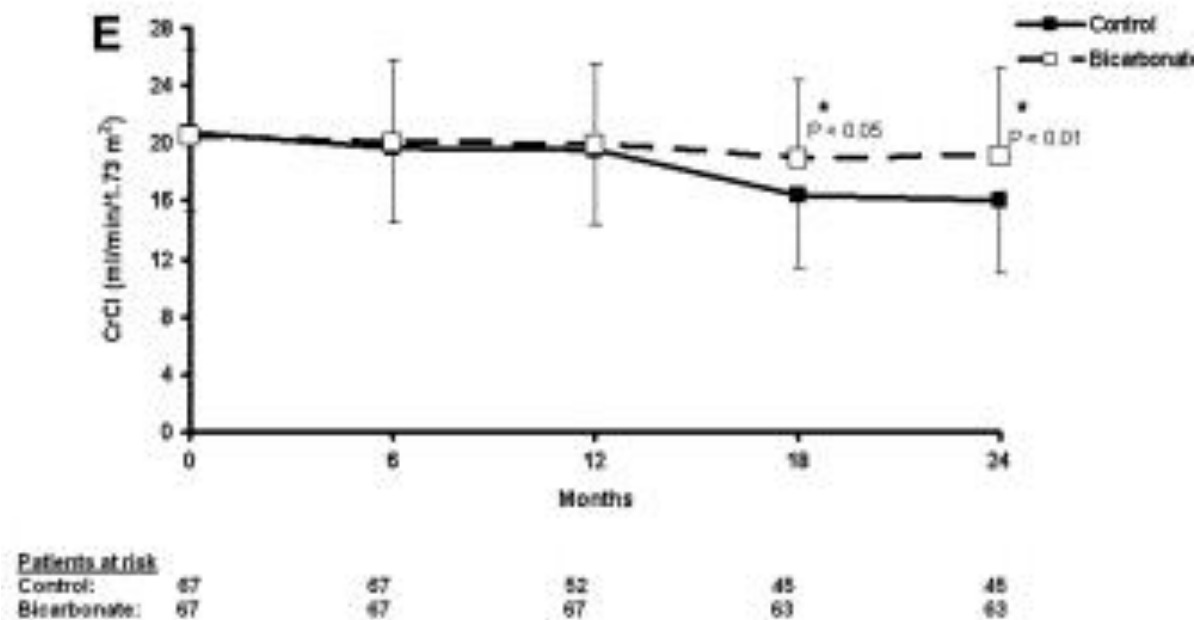
	Adverse Effect	Evidence for Alkali Therapy
Bone disease	Enhances bone resorption and impairs bone formation ⁴⁸	Reduces calcium losses in non–dialysis-dependent CKD; has benefit in children with RTA, ²⁰ postmenopausal women with normal kidney function, ²¹ and dialysis patients ²²
Protein metabolism	Decreases albumin synthesis, increases muscle proteolysis, and causes negative nitrogen balance ²⁶	Decreases protein degradation and may increase albumin concentration ^{27,31} ; the data are conflicting in dialysis patients ^{49,50}
Muscle mass	May contribute to muscle wasting ^{24,25}	May increase muscle mass and improve function ^{31,34}
Kidney function	Could contribute to the progression of CKD	May slow the progression to kidney failure and development of ESRD ^{31,37,38}

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; ESRD, end-stage renal disease; RTA, renal tubular acidosis.

Impact de la supplémentation en bicarbonate sur le déclin de la fonction rénale

- Essai monocentrique randomisé
- 134 patients atteints d'IRC stade 4 (clairance entre 15 et 30ml/min) et acidose métabolique (bicarbonate entre 16 à 20 mmol/ L)
- Bicarbonate oral 600 mg 3x/j, avec titration pour obtenir bicarbonate $\geq$ 23 mmol / L

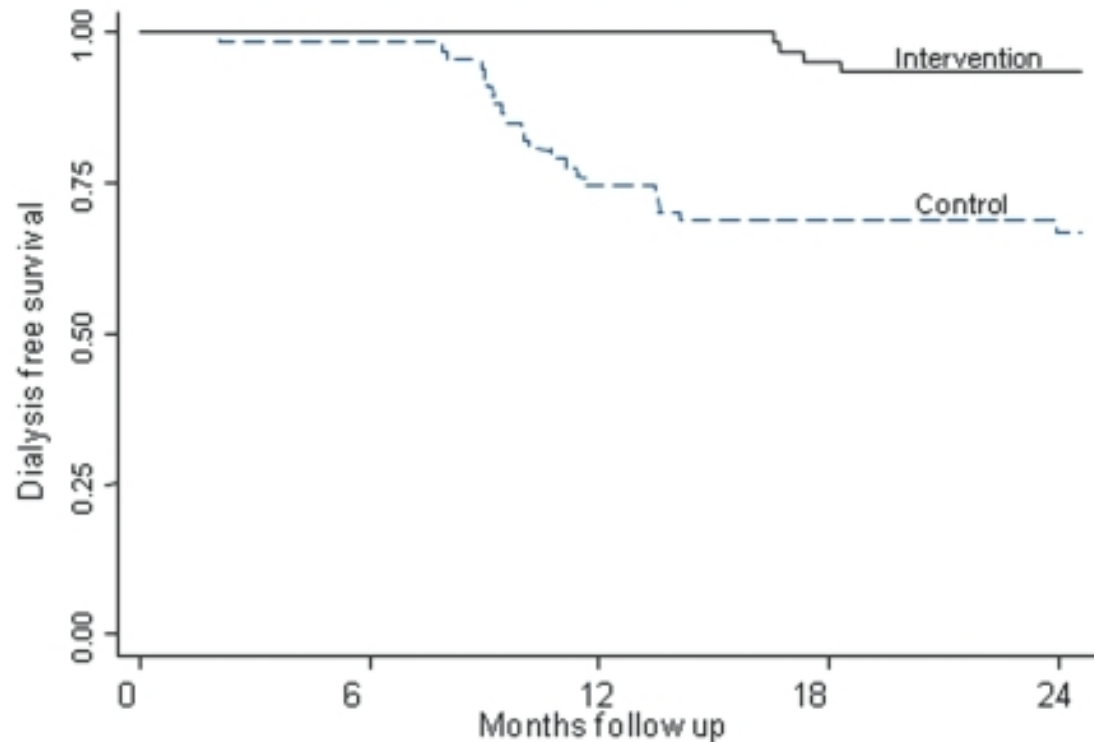
Impact de la supplémentation en bicarbonate sur le déclin de la fonction rénale



À 2 ans de suivi,

- Taux moyen de diminution de la clairance de la créatinine inférieur à celui du groupe témoin
- 1,88 versus 5,93 mL / min

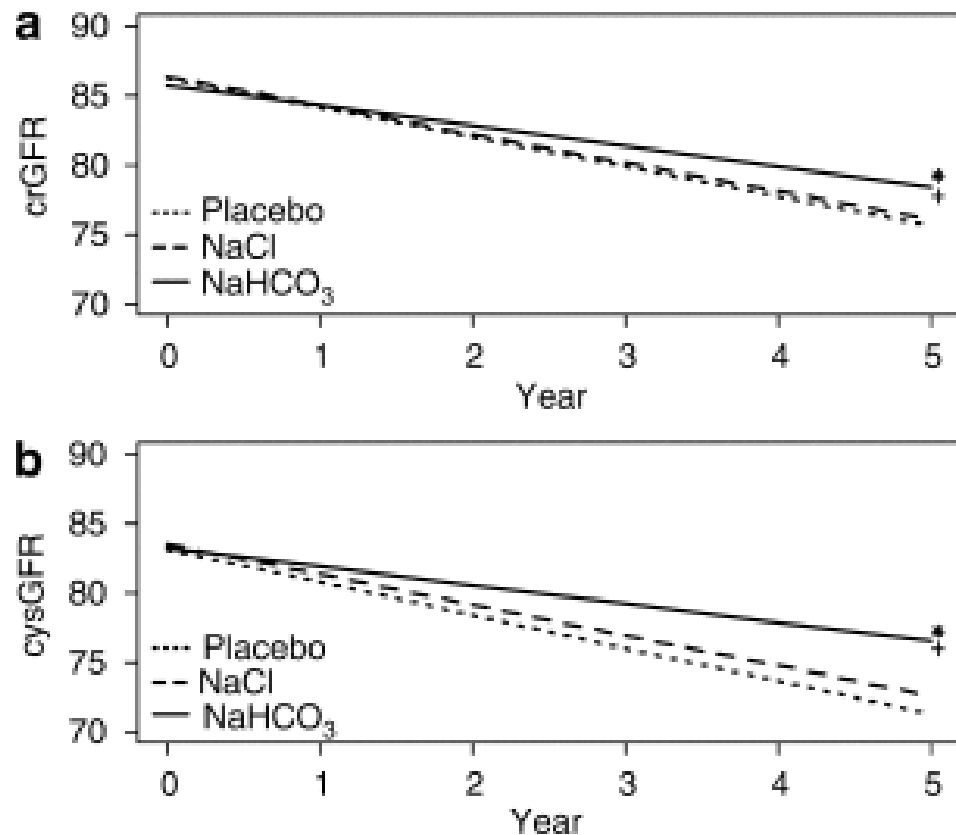
Impact de la supplémentation en bicarbonate sur le déclin de la fonction rénale



- Risque plus faible IRCT
 - 4 versus 22 patients
 - 6,5 versus 33%

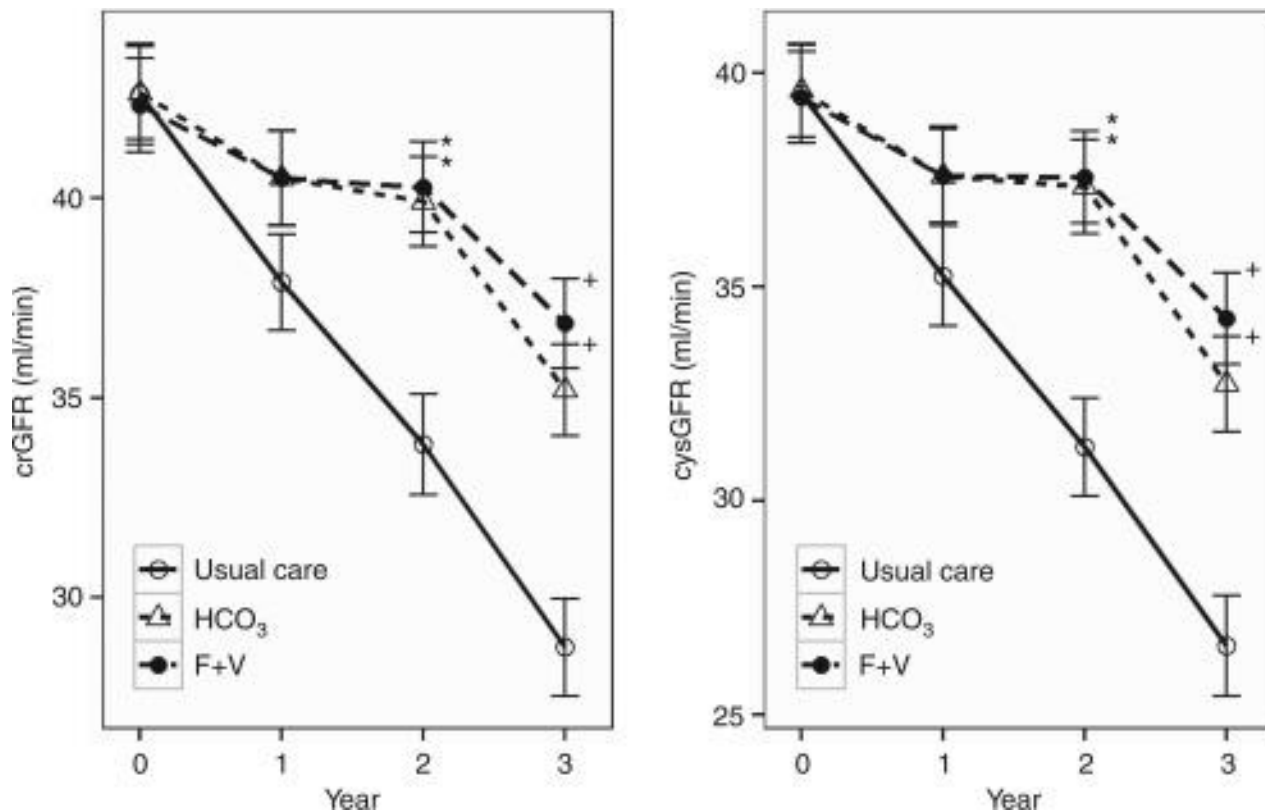
Brito et al, JASN 2009, Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status

Valable même dans les MRC débutantes



- Essai randomisé de 120 patients
- Néphropathie hypertensive
- DFG moyen 75ml/min + rapport alb/creat U >300mg/g
- Pas d'acidose avec bicarbonate compris entre 22 et 24mmol/L

Valable même dans les MRC débutantes



- Essai randomisé de 108 patients atteints d'IRC stade 3
- Traitement sans alcali Vs supplémentation bicarbonate de sodium Vs régime riche en fruits et légumes
- À trois ans, le DFGe diminuait moins dans le groupe des alcalis élevés

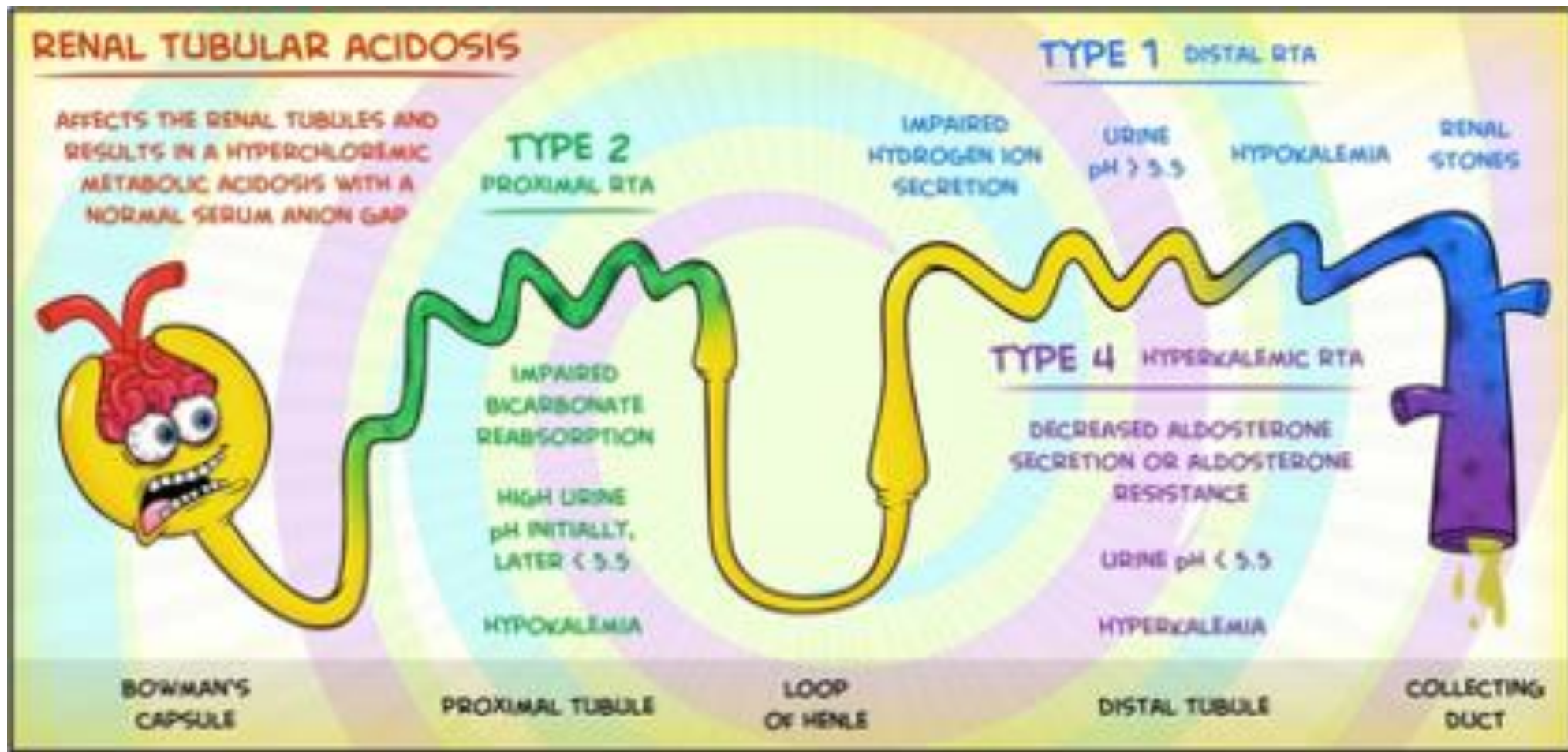


3.4.1: We suggest that in people with CKD and serum bicarbonate concentrations <22 mmol/l treatment with oral bicarbonate supplementation be given to maintain serum bicarbonate within the normal range, unless contraindicated. (2B)

Quelles indications à une substitution?

Acidoses tubulaires?

Acidoses tubulaires?



Acidoses tubulaires?

- Acidoses tubulaires proximales type II
 - Taux réabsorption de bicarbonates saturable donc apport de bicarbonate de sodium entraine bicarbonaturie.
 - Apport bicarbonates peu efficace

Acidoses tubulaires?

- Acidoses tubulaires distales type I
 - Bicarbonate de sodium oral
 - Citrate de potassium si hypokaliémie persistante
- Acidoses tubulaires distales hyperkaliémiques type IV
 - Traitement étiologique
 - Correction hyperkaliémie → Resonium[®]

Quelles indications à une substitution?

Lithiases urinaires?

Lithiases urinaires?



Lithiases
qui surviennent
à **pH acide**

Lithiases urinaires?



- **Cystine**

- Cystinurie = maladie lithiasique rare à fort potentiel de récurrence, caractérisée par une altération du transport rénal de 4 acides aminés dibasiques, la cystine, la lysine, l'arginine et l'ornithine.
- Cystine = insoluble lorsque le pH urinaire est < 7 .
- But du traitement = rendre soluble la cystine par la dilution et l'alcalisation des urines avec pH urinaire entre 7 et 7.5

Lithiases urinaires?



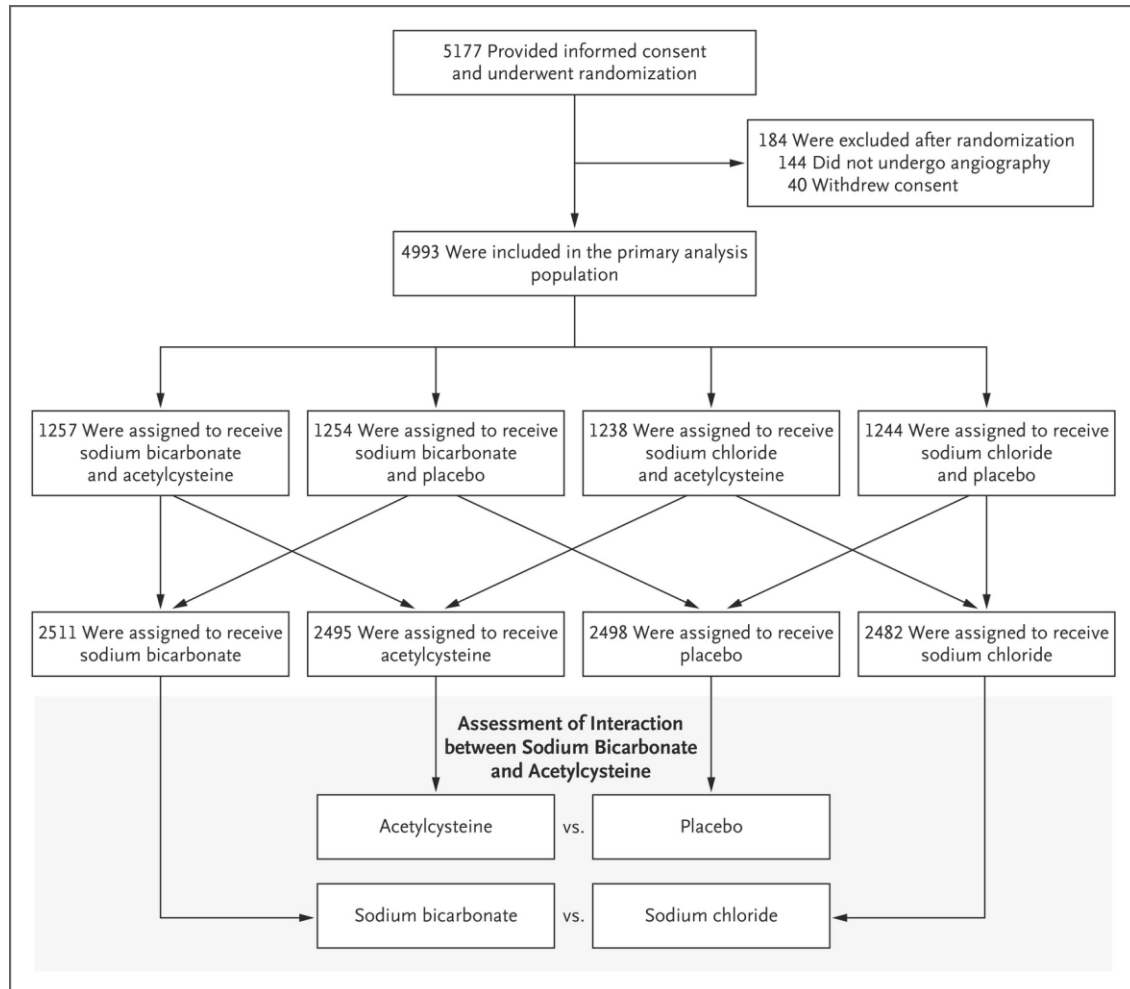
- **Acide urique**

- Favorisé par hyperuricosurie et un pH urinaire acide.
- Ingestion excessive de purines (viande, poisson), riches en acides aminés sulfurés → charge d'acide diminuant le pH urinaire et favorisant la formation de cristaux d'acide urique.
- But: alcaliniser urines avec pH urinaire entre 6 et 6.5

Quelles indications à une substitution?

Néphroprotection avant PCI?

Néphroprotection avant PCI?



- Essai contrôlé randomisé multicentrique
- Comparaison selon un plan factoriel 2/2
- Exclusion des angiographies réalisées en urgence
- Patients à haut risque rénal, diabétiques, d'âge moyen 70 ans, en insuffisance rénale chronique modérée avec un DFG à 50 ml/mn.
- Critère primaire de jugement à 90 jours associait décès, dialyse, augmentation de créatinine > 50%.

Weisbord et Al, NEJM, 2018, Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine

Néphroprotection avant PCI?

Table 3. Primary and Secondary End Points.

Outcome	Sodium Bicarbonate (N=2511)	Sodium Chloride (N=2482)	Odds Ratio (95% CI)	P Value	Acetylcysteine (N=2495)	Placebo (N=2498)	Odds Ratio (95% CI)	P Value
	<i>no. of patients (%)</i>				<i>no. of patients (%)</i>			
Primary end point*	110 (4.4)	116 (4.7)	0.93 (0.72–1.22)	0.62	114 (4.6)	112 (4.5)	1.02 (0.78–1.33)	0.88
Secondary end points								
Contrast-associated acute kidney injury†	239 (9.5)	206 (8.3)	1.16 (0.96–1.41)	0.13	228 (9.1)	217 (8.7)	1.06 (0.87–1.28)	0.58
Death by 90 days	60 (2.4)	68 (2.7)	0.87 (0.61–1.24)	0.43	67 (2.7)	61 (2.4)	1.10 (0.78–1.57)	0.59
Need for dialysis by 90 days	32 (1.3)	29 (1.2)	1.09 (0.65–1.81)	0.73	30 (1.2)	31 (1.2)	0.97 (0.58–1.60)	0.90
Persistent kidney impairment by 90 days	28 (1.1)	25 (1.0)	1.10 (0.64–1.91)	0.71	26 (1.0)	27 (1.1)	0.96 (0.56–1.66)	0.89
Hospitalization with acute coronary syndrome, heart failure, or stroke by 90 days	272 (10.8)	251 (10.1)	1.08 (0.90–1.29)	0.40	244 (9.8)	279 (11.2)	0.86 (0.71–1.04)	0.11
All-cause hospitalization by 90 days	1071 (42.7)	1052 (42.4)	1.01 (0.90–1.13)	0.85	1069 (42.8)	1054 (42.2)	1.03 (0.91–1.15)	0.64

* The primary end point was a composite of death, the need for dialysis, or a persistent increase of at least 50% from baseline in the serum creatinine level at 90 days. Data regarding 90-day creatinine levels were missing in 119 patients (4.7%) in the sodium bicarbonate group, 103 (4.1%) in the sodium chloride group, 105 (4.2%) in the acetylcysteine group, and 117 (4.7%) in the placebo group.

† Contrast-associated acute kidney injury was defined as an increase in serum creatinine of at least 25% or at least 0.5 mg per deciliter (44 μ mol per liter) from baseline at 3 to 5 days after angiography. Data regarding serum creatinine levels on days 3 to 5 were missing in 212 patients (8.4%) in the sodium bicarbonate group, 229 (9.2%) in the sodium chloride group, 210 (8.4%) in the acetylcysteine group, and 231 (9.2%) in the placebo group.

- Etude arrêtée pour futilité lors de l'analyse intermédiaire prévue.
- 5177 patients avaient alors été inclus sur les 7680 prévus.
- Pas de différence significative sur le critère de jugement principal ni sur aucun critère de jugement secondaire.

Comment le prescrire?

Comment le prescrire?

- **Néphrotrans® (Bicarbonate de sodium):**

- 1 à 2 mg/kg/jour
- 100 capsules = CHF 40.65, soit pour 2g/jour CHF 593.50 pour un an.
- ne figure pas sur la liste des spécialités donc pas de prise en charge par les caisses-maladie.

**PRESCRIRE UNE PRÉPARATION MAGISTRALE DE NaHCO_3
SOUS FORME DE GÉLULES D'UN GRAMME.**

- CHF 219/ an
- prise en charge par l'assurance de base.



Comment le prescrire?

- **Citrate de sodium**

- non disponible sur le marché des médicaments suisses
- ne peut être obtenu que sous forme de préparation magistrale
- Prix annuel d'environ CHF 475 → moins avantageux que celui du NaHCO_3
- Contre-indiqué avec les antiacides contenant de l'aluminium, car le citrate améliore nettement l'absorption intestinale de l'aluminium

Comment le prescrire?

- **Citrate de potassium**

- 1 cp = 1080 mg (10 mEq) de citrate de potassium
- A prendre sans les croquer pendant ou après le repas avec beaucoup de liquide.
- Posologie adaptée selon pH urinaire (obj 6 à 7).
- En règle générale, la dose nécessaire est comprise entre 30 et 60 mEq par jour. Dose journalière répartie sur (2-)3 prises.
- Cl: Hyperkaliémie
- 1 boîte 100 pce: CHF 63.85, fait partie LS



Comment le prescrire?

- Eaux bicarbonatées:
 - En moyenne 4 g/l

SAINT-YORRE

SOURCE ROYALE

COMPOSITION MOYENNE en mg/l:

Bicarbonates.....4368	Sodium ⁽¹⁾1708
Chlorures ⁽¹⁾322	Magnésium.....11
Sulfates.....174	
Fluorures.....1	



Comment le prescrire?

- Eaux bicarbonatées:

VICHY

- En moyenne 3g/L de bicarbonates
- Apports fluorés réduit à 0.5mg/L depuis 2010
- 1 pack de 6 x1.25L = CHF 9.60 soit entre CHF 500 et 700 /an



Composition moyenne (en mg/l) :

Bicarbonate : 2989	Potassium : 66
Calcium : 103	Sulfates : 138
Sodium : 1172	Chlorures : 235
Magnésium : 10	Fluorures : 0.5

Attention!



- **Patient BPCO**

- gazométrie pour s'assurer absence hypercapnie car administration d'alcalis risque de **précipiter carbonarcose**

- Correction de acidose: diminution symptomatique du calcium ionisé

- **Corriger préalablement l'hypocalcémie** (MRC avancée)

- Principaux effets secondaires = digestifs (**ballonnements ++**)

Fausse idée!

- Rétention hydrosodée **moins marquée** chez les patients sous Bicarbonate de sodium que sous Chlorure de sodium

*Husted et al, J Clin Invest 1975, NaHCO₃ and NaCl tolerance in chronic renal failure
O'Shaughnessy et al, J. Clin Invest 2004, Salt handling and hypertension.*



MERCI

