

## 3

## Hypertension artérielle et insuffisance rénale chronique

FRANÇOIS ALHENC-GELAS

### Position du problème

L'effet délétère sur la fonction rénale d'une pression artérielle élevée est bien documenté depuis des décennies, et l'effet bénéfique du traitement est bien établi depuis les premiers essais d'intervention concernant l'hypertension sévère, où l'insuffisance rénale terminale était l'un des événements graves prévenus par le traitement antihypertenseur (Pettinger 1989; Rostand 1989; Shulman 1989; Whelton 1989; Perera 1995; Perry 1995). A partir de ces observations il est logique de penser que, comme pour la morbidité et la mortalité cardiovasculaire, le niveau de pression artérielle dans la population est un déterminant de la morbidité rénale et de l'insuffisance rénale.

Les données obtenues aux États-Unis, en particulier celles calculées à partir de l'US Renal Data System pour la fin des années 1980 (Renal Data System USRDS 1994) tendraient à indiquer que l'hypertension artérielle est une cause majeure de passage en hémodialyse dans la population générale, la deuxième après le diabète et avant les glomérulonéphrites primitives. Les noirs américains sont fortement touchés (Whittle 1991 ; Renal Data System USRDS 1994; Perry 1995).

Ces données ont amené certains à proposer que l'incidence de l'insuffisance rénale terminale due à l'hypertension s'est accrue pendant les dix dernières années et continuera de le faire au-delà de l'an 2000 (Brazy 1993; Gordon Walker 1993 ; Epstein 1994). Cela serait en contraste évident avec l'évolution de la mortalité cardiovasculaire liée à la pression artérielle dans les mêmes groupes d'âge, qui tend à diminuer grâce à la généralisation de la prise en charge et du traitement de l'hypertension. Il faut donc analyser ces données et ces opinions de façon critique, en rappelant qu'il est très difficile d'apprécier à l'heure actuelle la prévalence et l'incidence de l'insuffisance rénale liée à l'hypertension artérielle essentielle et ce, pour plusieurs raisons.

### **Mécanismes associant l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale**

L'hypertension artérielle peut être associée à l'insuffisance rénale par plusieurs mécanismes :

- effet délétère direct de l'hyperpression à l'intérieur de la circulation rénale, qui entraîne une atteinte vasculaire et glomérulaire ;
- effet indirect de l'hypertension artérielle surtout si elle est associée à d'autres facteurs de risque en tant que facteur favorisant l'athérosclérose avec ses localisations aortiques et rénales, phénomène pourvoyeur d'insuffisance rénale par le biais de l'occlusion et des embolies ;
- rôle des atteintes de la fonction rénale, quelle qu'en soit la cause, qui peuvent entraîner une élévation secondaire de la pression artérielle ;
- coexistence fortuite entre une pression artérielle élevée, fréquente dans la population, et une insuffisance rénale d'autre origine.

Ces deux dernières associations peuvent amener à surestimer la prévalence de l'insuffisance rénale au cours de l'hypertension artérielle essentielle. Cependant une notion importante qui émerge actuellement est que l'abaissement de la pression artérielle dans ces circonstances est capable de ralentir la dégradation de la fonction rénale, ce qui unifie le concept thérapeutique de prévention de l'insuffisance rénale terminale par le traitement antihypertenseur.

### **Prise en charge et traitement de l'hypertension artérielle**

L'hypertension artérielle est actuellement de mieux en mieux prise en charge et traitée, (ce qui a entraîné, entre autres, une régression considérable des cas de néphroangiosclérose maligne, la persistance de cette pathologie dans certains groupes ethniques génétiquement prédisposés à l'hypertension sévère, socialement défavorisés et insuffisamment traités, pouvant peut-être expliquer pour une part les chiffres de l'US Renal Data System), ce qui rend difficile l'extrapolation à l'avenir des données épidémiologiques obtenues dans les dernières décennies.

### **Viellissement de la population et fréquence de l'hypertension artérielle modérée**

Le vieillissement de la population amène à soigner de plus en plus de sujets âgés chez lesquels l'hypertension artérielle modérée est fréquente et pourrait entraîner une accélération du vieillissement rénal.

En ce qui concerne l'hypertension artérielle essentielle modérée, il n'existe pas d'études de cohortes ayant suivi des patients jusqu'à ce qu'un nombre suffisant d'insuffisances rénales terminales apparaisse pour que l'on puisse affirmer qu'à tous les niveaux de pression artérielle dans la population est associé un risque rénal croissant avec les chiffres de pression. Il n'y a pas

non plus d'essais d'intervention ciblés sur la fonction rénale pour les niveaux de pression artérielle peu élevés.

Une étude réalisée entre 1958 et 1981 chez un petit groupe de sujets de différents âges montrait de fait une association entre la pression artérielle moyenne et le déclin de la fonction rénale avec l'âge, mais concluait aussi que cet effet était dû seulement à l'inclusion de sujets ayant une pression artérielle élevée (Lindeman 1984). Récemment, l'incidence de l'insuffisance rénale terminale a été analysée après 16 ans chez des sujets qui avaient été examinés en vue d'inclusion dans l'étude MRFIT en 1973-1975 (Klag 1996). Plus de 360 000 sujets ont pu être examinés ; un peu plus de 800 cas d'insuffisance rénale ont été répertoriés parmi lesquels 173 ont été attribués à l'hypertension comme cause principale, un nombre similaire à celui des glomérulonéphrites primitives ou du diabète. De façon intéressante, l'incidence de l'insuffisance rénale terminale, toutes causes confondues, était directement liée au niveau de pression artérielle à l'entrée dans l'étude et ceci même pour des niveaux de pression artérielle dits normaux, situés en-dessous du seuil d'intervention recommandé par l'OMS pour l'hypertension artérielle essentielle.

## Éléments de réflexion

### **Le niveau de pression artérielle dans la population est-il un déterminant de la dégradation de la fonction rénale avec l'âge ?**

Pour les niveaux de pression artérielle élevés, reconnus et traités, le niveau de pression artérielle est lié à la dégradation de la fonction rénale, cela est certain. Cette relation est peut-être continue tout au long de la distribution de la pression artérielle, quoique cette hypothèse ne soit pas démontrée. Bien qu'il n'y ait pas de données prouvant la prévention de l'insuffisance rénale terminale par le traitement des niveaux de pression artérielle modérément élevés, entre autres, en raison d'une plus faible incidence d'insuffisance rénale terminale que d'accidents cardiovasculaires, il est logique d'espérer que le traitement de l'hypertension artérielle prévient et prévientra un certain nombre d'insuffisances rénales.

À l'heure actuelle et d'un point de vue pratique, on ne dispose pas de données suffisantes pour permettre de proposer, par la prévention de l'insuffisance rénale au cours de l'hypertension artérielle essentielle, un seuil d'intervention sur la pression artérielle inférieur à celui recommandé pour la prévention cardiovasculaire. Les efforts doivent porter sur l'amélioration du dépistage, de la prise en charge et du traitement de l'hypertension.

### **Effets délétères de l'hypertension artérielle modérée du sujet âgé**

Les possibles effets délétères de l'hypertension artérielle modérée du sujet âgé (dont la fréquence s'accroît dans la population) sur l'accélération du vieillissement rénal restent encore inconnus. Néanmoins, les essais d'intervention tendent à montrer un bénéfice du traitement de ce type d'hypertension pour la prévention de la mortalité cardiovasculaire. Il est donc probable que ces sujets seront de toutes façons traités.

### **Traitement d'une hypertension artérielle et progression de l'insuffisance rénale**

Le traitement d'une pression artérielle élevée chez les sujets en insuffisance rénale réduit la progression de leur maladie. Par extrapolation on doit rechercher si les traitements vasodilatateurs, ou du moins certains d'entre eux qui agissent directement sur la vasomotricité glomérulaire, peuvent avoir un effet bénéfique sur la fonction rénale même en présence d'une pression artérielle basse.

Les points qui seront ensuite analysés dans ce chapitre sont les suivants :

- le dépistage de l'atteinte rénale lors de la prise en charge des hypertendus ;
- les divers traitements proposés dans l'hypertension artérielle essentielle ont-ils un effet équivalent pour la prévention de l'insuffisance rénale?

### **Dépistage de l'atteinte rénale au cours de l'hypertension artérielle essentielle**

En théorie, le dépistage de l'atteinte rénale au cours de l'hypertension artérielle essentielle ne devrait pas poser de problème puisque l'OMS recommande dans le bilan initial de l'hypertension artérielle, d'une part, une mesure de la créatinine plasmatique, d'autre part, un dépistage de la protéinurie sur un échantillon urinaire avec une bandelette réactive. Ces deux examens font partie du bilan étiologique, de celui du retentissement de l'hypertension, et enfin permettent de rechercher s'il y a lieu de respecter certaines précautions dans l'emploi des médicaments, en particulier les inhibiteurs du système rénine-angiotensine et les diurétiques. Ces examens sont peu coûteux.

Il est nécessaire de rappeler et d'expliquer ces recommandations dans le cadre de l'enseignement universitaire et post-universitaire.

La valeur prédictive de la recherche d'une microalbuminurie, ou du dosage de certains marqueurs tubulaires dans l'urine, au cours de l'hypertension artérielle, en l'absence de diabète, reste actuellement un sujet de recherche.

## Traitement antihypertenseur, classes pharmacologiques et prévention de l'insuffisance rénale chronique

### Arguments théoriques et expérimentaux

Certains arguments théoriques et expérimentaux suggèrent que tous les traitements antihypertenseurs ne seraient pas équivalents dans la prévention de la mortalité cardiovasculaire et de l'insuffisance rénale. Ainsi, les inhibiteurs du système rénine-angiotensine et, peut-être, les inhibiteurs calciques pourraient apporter un bénéfice supplémentaire par rapport aux autres traitements dans la prévention des complications de l'hypertension. Au niveau rénal, ces arguments reposent sur les effets physiologiques connus de l'angiotensine II sur l'hémodynamique glomérulaire, qui tendent à élever la pression intraglomérulaire, effet bénéfique pour le maintien de la filtration, mais source possible à long terme de glomérulosclérose (Simons 1994). Plusieurs arguments expérimentaux obtenus chez le rat au cours de l'hypertension ou du diabète vont dans ce sens (Anderson 1995).

D'autres études expérimentales ont aussi suggéré un effet bénéfique possible des inhibiteurs calciques sur les paramètres du fonctionnement rénal au cours de l'hypertension artérielle génétique ou expérimentale chez l'animal, quoique toutes les études ne soient pas concordantes (Epstein 1994; Bidani 1995).

Ces concepts donnent lieu à de multiples études de comparaison de traitements auxquels l'industrie pharmaceutique participe activement aux côtés des investigateurs académiques. La plupart des études sont expérimentales (chez le rat) et il est souvent difficile de dissocier les effets propres au médicament de ceux, non spécifiques, liés à l'amplitude et à la durée de l'abaissement de la pression artérielle.

Néanmoins, cette voie de recherche est intéressante par son impact possible non seulement sur les stratégies de traitement de l'hypertension artérielle mais aussi sur celles du traitement des néphropathies sans hypertension, en particulier au cours du diabète, et probablement des autres types de glomérulopathies (voir chapitre 3).

### Hypertension artérielle essentielle

Le concept d'un effet bénéfique spécifique du blocage du système rénine-angiotensine, en sus de son effet antihypertenseur, sur la protection de la fonction rénale au cours de l'hypertension et au cours des néphropathies non-hypertensives repose, à l'heure actuelle, sur des arguments théoriques et expérimentaux qui relèvent de la physiologie et de la pathologie expérimentale, auxquels, récemment, vient s'ajouter la possibilité évoquée par plusieurs études que le niveau d'activation constitutive du système rénine-

angiotensine puisse être un facteur de risque pour la dégradation de la fonction rénale. Ceci semble être le cas, en particulier en intrarénal où l'action de l'enzyme de conversion est probablement très limitante dans la production locale d'angiotensine II et où le polymorphisme génétique des taux circulants et cellulaires de cette enzyme a été associé à la vitesse de dégradation de la fonction rénale au cours de plusieurs types de glomérulopathies (Marre 1994 ; Yoshida 1995 ; Van Essen 1996). La recherche de facteurs constitutifs de prédisposition à la dégradation de la fonction rénale au cours de l'hypertension, du diabète et des autres maladies rénales, en particulier de polymorphismes génétiques, doit être développée et étendue à d'autres gènes candidats et d'autres systèmes biologiques, car elle peut amener à terme à reconnaître de nouveaux mécanismes physiopathologiques et à dégager de nouvelles stratégies thérapeutiques.

### **Effet des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I**

Les études contrôlées de l'effet des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I, au cours de l'insuffisance rénale modérée chez l'homme, tendent à suggérer un effet favorable sur l'évolution de la fonction rénale (Maschio 1996). Au cours du diabète de type I avec atteinte rénale débutante (microalbuminurie), cet effet bénéfique a été constamment retrouvé (Lewis 1993 ; Marre 1993).

A l'heure actuelle, au cours de l'hypertension artérielle essentielle, la démonstration d'un bénéfice supplémentaire d'un type de traitement par rapport à un autre, en termes de prévention de la mortalité cardiovasculaire (et rénale), n'est pas faite mais la démonstration d'un tel effet ne peut être non plus exclue.

### **Conclusion**

A l'heure actuelle, l'incidence de l'insuffisance rénale due à l'hypertension artérielle essentielle est probablement en diminution, en particulier chez les sujets d'âge moyen, en raison de la prise en charge et du traitement de l'hypertension. Ces notions doivent être tempérées, d'une part, par l'émergence de lésions rénales dues à l'athérome artériel favorisé par l'hypertension, et d'autre part, par le vieillissement de la population et les effets délétères rénaux potentiels de l'hypertension modérée, fréquente, du sujet âgé.

L'hypertension artérielle est un signe d'appel pour la recherche d'une anomalie rénale par la mesure de la créatinine plasmatique et le dépistage de la protéinurie. Il faut l'enseigner et le rappeler. Au cours de l'insuffisance rénale de cause non hypertensive, plusieurs observations suggèrent qu'un

bon contrôle de la pression artérielle prévient la dégradation de la fonction rénale. Ces notions unifient le concept important de prévention de l'insuffisance rénale par le dépistage de l'hypertension, sa prise en charge et le traitement antihypertenseur.

La question de savoir si certains traitements, en particulier ceux inhibant le système rénine angiotensine, ont un effet spécifique de prévention cardiovasculaire ou rénale est importante et passionnante. Elle va plus loin que le problème du traitement de l'hypertension artérielle essentielle puisqu'elle permet de rechercher de possibles stratégies de prévention de la dégradation de la fonction rénale au cours de diverses maladies rénales, en particulier glomérulaires. D'ailleurs, c'est plutôt dans ce cadre, en particulier dans celui de la néphropathie diabétique, que les effets bénéfiques de ces traitements pourront être reconnus, plutôt qu'au cours de l'hypertension artérielle essentielle où la nécessité du traitement antihypertenseur est démontrée, et où la faible incidence des complications rénales sous traitement rend probablement illusoire des études de thérapeutique comparée.

## RÉFÉRENCES

- ANDERSON S, VORA JP. Current concepts of renal hemodynamics in diabetes. *J Diabetes Complic* 1995 **9** : 304-307
- BIDANI AK, GRIFFIN KA. Calcium channel blockers and renal protection : is there an optimal dose? *J Lab Clin Med* 1995 **125** : 553-555.
- BRAZY PC. Epidemiology and prevention of renal disease. *Cur Opin Nephrol Hypertens* 1993 **2** : 211-215.
- EPSTEIN M. Calcium antagonists and the kidney. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994 **24** (Suppl. A) : S18-24.
- EPSTEIN M. Hypertension as a risk factor for progression of chronic renal disease. *Blood Press* 1994 **3** (Suppl. 1) 23-28.
- GORDON WALKER W. Hypertension-related renal injury : a major contributor to end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1993 **22** : 164-173.
- KLAG MJ, WHELTON PK, RANDALL BI *et al.* Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996 **334** : 13-18.
- LEWIS EJ, HUNSIKER LG, BAIN RP *et al.* for the collaborative study group. The effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993 **329** : 1456-1462.
- LINDEMAN RD, TOBIN JD, SHOCK NW. Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. *Kidney Int* 1984 **26** : 861-864.
- MARRE M, BERNADET P, GALLOIS Y *et al.* Relationships between ACE gene polymorphism, plasma levels, and diabetic retinal and renal complications. *Diabetes* 1994 **43** : 384-388.
- MARRE M, CHATELLIER G, LEBLANC H *et al.* Prevention of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive diabetics with microalbuminuria. *BMJ* 1993 **306** : 175-182.

- MASCHIO G, ALBERTI D, JANIN G *et al.* ACE inhibition in progressive renal insufficiency Study : Group Effect of the ACE inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996 **334** : 939-945.
- PERERA GA. Hypertensive vascular disease : description and natural history. *J Chronic Dis* 1995 **1** : 33-42.
- PERRY HM, MILLER JP, FORNOFF JR *et al.* Early predictors of 15 year end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension* 1995 **25** (part 1) : 587-594.
- PETTINGER WA, LEE HC, REISCH J *et al.* Long-term improvement in renal function after short-term strict blood pressure control in hypertensive nephrosclerosis. *Hypertension* 1989 **13** : 766-772.
- Renal Data System. USRDS 1994 annual data report. Bethesda. Md, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1994 (NIH publication no. 94-3176).
- ROSTAND SG, BROWN G, KIRK KA *et al.* Renal insufficiency in treated essential hypertension. *N Engl J Med* 1989 **320** : 684-688.
- SHULMAN NB, FORD CE, HALL DW *et al.* Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function : results from the hypertension detection and follow-up program. *Hypertension* 1989 **13** (Suppl. 1) : 80-93.
- SIMONS JL, PROVOOST AP, ANDERSON S *et al.* Modulation of glomerular hypertension defines susceptibility to progressive glomerular injury. *Kidney Int* 1994 **46** : 396-404.
- VAN ESSEN GG, RENSMA PL, DE ZEEUW D *et al.* Association between ACE gene polymorphism and failure of renoprotective therapy. *Lancet* 1996 **347** : 94-95.
- WHELTON PK, KLAG MJ. Hypertension as a risk factor for renal disease. Review of clinical and epidemiological evidence. *Hypertension* 1989 **13** (Suppl. 1) 19-27.
- WHITTLE JC, WHELTON PK, SEIDLER AJ *et al.* Does racial variation in risk factors explain black-white differences in the incidence of hypertensive endstage renal disease? *Arch Intern Med* 1991 **151** : 1359-1364.
- YOSHIDA H, MITARAI T, KAWAMURA T *et al.* Role of the deletion polymorphism of the ACE gene in the progression and therapeutic responsiveness of IgA nephropathy. *J Clin Invest* 1995 **96** : 2162-2169.