

Hypertension artérielle et insuffisance rénale

Menno T. Pruijm^a, Edouard Battegay^b, Michel Burnier^a

^a Service de néphrologie et Consultations d'Hypertension, Département de Médecine, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne

^b Medizinische Poliklinik, Universitätsspital Zürich

Quintessence

- L'hypertension artérielle est présente chez environ 80% des patients présentant une insuffisance rénale chronique. Chez ces patients, l'hypertension accélère la dégradation de la fonction rénale. L'hypertension est la cause directe de l'insuffisance rénale terminale chez un tiers des patients dialysés.
- Les mécanismes principaux impliqués dans l'hypertension artérielle chez les patients insuffisants rénaux sont une hyperactivité du système nerveux sympathique et du système rénine-angiotensine et une diminution de la capacité d'élimination de l'eau et du sel.
- Les valeurs cibles de la tension artérielle sont de 130/80 mm Hg avec une protéinurie <1 g/j et de 125/75 mm Hg si la protéinurie est supérieure à 1 g/j.
- Les traitements non médicamenteux doivent être proposés et associent un régime pauvre en sel, une perte pondérale en cas d'obésité, et l'arrêt du tabac.
- Parmi les traitements médicamenteux, les bloqueurs du système rénine-angiotensine sont le premier choix, en combinaison avec les diurétiques de l'anse ou les thiazidiques (selon le niveau de filtration glomérulaire). Une association avec les antagonistes du calcium, les bêtabloquants et/ou les alphabloquants et les vasodilatateurs périphériques est très souvent nécessaire pour obtenir un contrôle optimal de la pression artérielle.



Introduction

L'hypertension artérielle est un facteur de risque cardiovasculaire et rénal majeur dont la prévalence est élevée (estimée à ~30% de la population adulte) et l'incidence est à la hausse [1]. L'incidence et la prévalence de l'insuffisance rénale chronique – définie comme une évidence d'anomalies structurelles et/ou fonctionnelles rénales pendant au moins trois mois, ou un débit de filtration glomérulaire en dessous de 60 ml/min/1,73m² – est également en augmentation, principalement en raison du vieillissement de la population [2]. L'interaction entre hypertension artérielle et insuffisance rénale est complexe [3]. D'une part, l'hypertension artérielle est une cause potentielle d'insuffisance rénale chronique dans la mesure où elle est responsable d'environ 30% des cas d'insuffisance rénale terminale [4, 5]. D'autre part, l'hypertension artérielle est une conséquence fréquente de l'insuffisance rénale chronique: environ 80% des patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique présentent une hypertension artérielle à un moment ou à un autre de l'évolution de leur maladie rénale [6]. Il faut cependant relever que seul un petit pourcentage (0,5–1,3%) de la

population hypertendue développe une insuffisance rénale terminale [7], suggérant que des facteurs génétiques et environnementaux modulent la susceptibilité rénale individuelle à l'hypertension artérielle.


Le médecin traitant est donc de plus en plus confronté à une combinaison de ces deux problèmes. Le but de cette revue est de discuter des mécanismes impliqués et des mesures thérapeutiques à instaurer, chez des patients insuffisants rénaux et hypertendus.

Rôle du rein dans l'hypertension artérielle

Afin de mieux comprendre les altérations et les mécanismes impliqués dans la pathogénèse de l'hypertension artérielle chez le sujet avec une insuffisance rénale chronique, nous ferons un bref rappel de la régulation rénale de la pression artérielle.

De manière succincte, la pression artérielle est le résultat de deux paramètres: le débit sanguin (autrement dit: le volume intravasculaire effectif et le débit cardiaque) et les résistances vasculaires (qui dépendent principalement du diamètre et du tonus des vaisseaux). Ces deux paramètres sont maintenus dans des limites fixes, par de nombreux systèmes dont les principaux sont: le système nerveux (incluant le système sympathique et parasympathique), les substances vasoactives parmi lesquelles les plus importantes sont l'angiotensine II, l'aldostérone et finalement la fonction rénale. Le rein est un élément central du contrôle de la pression artérielle. Tout d'abord, le rein règle l'état volémique en éliminant la charge journalière de sel et d'eau. Le rein est aussi la source de la production de rénine et un organe effecteur important pour les effets de l'angiotensine II et de l'aldostérone. Pour illustrer le rôle essentiel de la régulation de l'élimination du sel par le rein dans la genèse de l'hypertension artérielle, on peut relever que plusieurs formes monogéniques d'hypertension sont liées à des altérations du transport rénal de sodium (par exemple le syndrome de Liddle).

Facteurs impliqués dans l'insuffisance rénale

Les mécanismes principaux par lesquels l'insuffisance rénale chronique conduit à l'hypertension artérielle sont mentionnés dans le tableau 1 . Il est important de mentionner que ces mécanismes sont actifs chez tous les patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique, indépendamment de la pathologie rénale de base. L'élément essentiel est la sensibilité au sel («salt



Menno T. Pruijm

Les auteurs certifient qu'aucun conflit d'intérêt n'est lié à cet article.

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 493 ou sur internet sous www.smf-cme.ch.

sensitivity»), c'est-à-dire l'augmentation excessive de la tension artérielle suite à une charge en sel, indiquant que les insuffisants rénaux ont besoin d'une tension artérielle plus élevée pour éliminer la même quantité de sel que des sujets sains. Les origines de cette hypersensibilité au sel sont multiples et complexes. Tout d'abord, le débit de filtration glomérulaire est diminué, ensuite il existe une vasoconstriction rénale et une probable activation, au lieu d'une inhibition du système sympathique. Il faut également prendre conscience que l'hypertension artérielle n'est pas seulement une cause

et une conséquence de l'insuffisance rénale chronique, mais aussi un facteur de risque important d'une péjoration progressive et accélérée de l'insuffisance rénale chronique. Effectivement, l'hypertension artérielle est transmise aux artéoles et aux capillaires glomérulaires où elle induit une hypertension intraglomérulaire. Cette dernière endommage à long terme l'endothélium des capillaires et les membranes basales glomérulaires, induisant ainsi des dépôts protéiques sous-endothéliaux («dépôts hyalins»), une accélération de la glomérulosclérose et de la protéinurie, et par conséquent une péjoration de la fonction rénale. Ces mécanismes illustrent bien pourquoi le lien entre l'hypertension artérielle et la progression de l'insuffisance rénale chronique est tellement fort. On peut aussi relever l'importance de la pression artérielle nocturne. En effet, une étude récente utilisant la mesure ambulatoire de la pression artérielle a pu démontrer que l'absence de baisse de la tension artérielle nocturne («non-dipping») est associée à une péjoration accélérée de la fonction rénale [8].

De nombreux autres facteurs jouent évidemment aussi un rôle important dans la progression de l'insuffisance rénale chronique: l'ethnie (afro-américaine et hispanique), la présence d'une protéinurie, d'un diabète, d'une obésité, ainsi que des concentrations sériques élevées d'ADMA («asymmetric dimethyl arginine», un inhibiteur de NO, oxyde nitrique), de la CRP ou de la phosphatémie sont tous associées à une péjoration de la fonction rénale. Le rôle de la vitamine D reste à définir, dans le sens que la vitamine D a des effets bénéfiques sur la tension artérielle, alors qu'en même temps elle pourrait induire des calcifications vasculaires [9].

Prise en charge de l'hypertension dans l'insuffisance rénale chronique

Général


La prise en charge d'un patient hypertendu avec une insuffisance rénale chronique est partiellement identique à celle d'un patient hypertendu avec une fonction rénale conservée (tab. 2 ). Néanmoins, plusieurs points méritent une attention particulière. Tout d'abord, la prise en charge conjointe par l'interniste et par un néphrologue dès le stade III d'une néphropathie (clearance <45 ml/min) est recommandé car il a été démontré que la prise en charge conjointe conduit à un meilleur contrôle de la tension artérielle et de la protéinurie [10]. Par ailleurs, la cible recherchée est plus basse et se situe en dessous de 130/80 mm Hg et même plus bas dans le cas d'une protéinurie >1 g/24 h [11]. Enfin, un régime pauvre en sel est essentiel pour les raisons évoquées ci-dessus mais également pour augmenter l'efficacité des bloqueurs du système rénine-angiotensine. Il est important de noter qu'un régime pauvre en protéines pourrait également s'avérer efficace [12], mais il est recommandé d'instaurer un suivi étroit par une diététicienne afin d'éviter une malnutrition et/ou une perte de la masse musculaire. La même consigne est valable dans le cadre du traitement de l'obésité [13].

Tableau 1. Les mécanismes impliqués dans l'hypertension artérielle chez les patients avec insuffisance rénale chronique.

	Fonction normale	Insuffisance rénale chronique
Système sympathique	<ul style="list-style-type: none"> – contrôle du tonus et des résistances vasculaires – régulation de la sécrétion de (pro)rénine dans l'appareil juxta-glomérulaire – régulation de la réabsorption sodique au niveau des tubules proximaux 	<ul style="list-style-type: none"> – hyperactivité pathologique du système sympathique au niveau systémique et intra-rénal
Substances vasoactives	<ul style="list-style-type: none"> – système rénine-angiotensine-aldostérone – Système kallikréine-kinine – ANP et BNP (peptides natriurétiques auriculaire et de type B) – autres: glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes, vasopressine, NO, insuline, vitamine D, parathormone 	<ul style="list-style-type: none"> – augmentation de l'activité de la rénine plasmatique – diminution de la production de NO et excès d'ADMA – augmentation des radicaux libres de l'oxygène – hyperinsulinémie et résistance à l'insuline – déficit en vitamine D – hyperparathyroïdie
Fonction rénale	<ul style="list-style-type: none"> – excrétion journalière de sodium et d'eau – organe cible du système sympathique et du système rénine-angiotensine-aldostérone – producteur de plusieurs substances hormonales (rénine, érythropoïétine, vit. D) 	<ul style="list-style-type: none"> – diminution de la filtration glomérulaire et capacité d'élimination hydrosodique – anémie normocytaire car manque de l'EPO – déficit en vitamine D

Tableau 2. Le traitement général d'un patient hypertendu avec insuffisance rénale chronique.

Mode de vie	<ul style="list-style-type: none"> – régime pauvre en sel (<100 mmol/j) – perte de poids en cas d'obésité – exercice physique – arrêt du tabac – alcool: 1 U/jour maximale
Traitement antihypertenseur	<ul style="list-style-type: none"> – inhibiteurs du système rénine angiotensine (IEC, sartans, inhibiteurs de la rénine) – diurétiques – anticalciques – bêtabloquants – vasodilatateurs, alphabloquants – antagonistes de l'aldostérone (si nécessaire)
Autres traitements	<ul style="list-style-type: none"> – traitement des dyslipidémies (si nécessaire) – aspirine – traitement du diabète (si nécessaire) – substitution en vitamine D – allopurinol en cas de goutte – suppléments calciques – traitement de l'anémie (EPO, fer ...) – traitement de l'hyperphosphatémie (chélateurs)

Blocage du système rénine-angiotensine

De nombreuses études ont démontré l'efficacité des inhibiteurs d'enzyme de conversion (les IEC) et des bloqueurs des récepteurs AT-1 (les sartans) dans la néphropathie diabétique. Ces derniers diminuent la tension artérielle et la protéinurie et offrent probablement des effets néphroprotecteurs indépendants de la tension artérielle. L'effet dans la néphropathie non diabétique est peut-être moins bien établi. Toutefois, plusieurs études ont démontré un effet néphroprotecteur des bloqueurs du système rénine-angiotensine dans les néphropathies primitives [14, 15]. L'avantage des bloqueurs du système rénine-angiotensine est qu'ils diminuent non seulement l'hypertension artérielle, mais également l'hypertension intraglomérulaire. En outre, ils ont des effets anti-fibrotiques grâce à la diminution de l'angiotensine II et du TGF β («transforming growth factor β »). Malheureusement, il existe souvent une réticence chez les médecins praticiens à utiliser ces médicaments pour plusieurs raisons:

Créatininémie augmentée: la première crainte vient du fait que la créatininémie augmente lors de l'introduction des IEC ou sartans chez les patients avec insuffisance rénale chronique. Il est vrai que la créatininémie augmente souvent à court terme, car les IEC et les sartans baissent la pression intraglomérulaire et par conséquent le débit de la filtration glomérulaire. En revanche, à long terme la fonction rénale est mieux conservée. Cela a été démontré par une étude chinoise incluant 422 patients avec une créatininémie entre 133 et 442 $\mu\text{mol/l}$ souffrant d'une néphropathie non diabétique. Après trois ans de suivi, les patients traités avec du benazepril 20 mg/j atteignaient le critère de jugement principal (doublement de la créatinine, insuffisance rénale terminale ou décès) dans 20 à 40% des cas contre 60% dans le groupe placebo. Seuls 6 patients avaient été exclus pendant la phase d'enrôlement à cause d'une hausse de la créatininémie >30%, ce qui souligne la sécurité de ce traitement [16]. Ultérieurement, les auteurs ont pu prouver la même efficacité et sécurité pour le losartan par rapport au benazepril dans une étude randomisée incluant 360 patients non diabétiques avec une créatininémie entre 133 et 442 $\mu\text{mol/l}$ et une protéinurie >1 g/jour (étude «ROAD») [17]. En plus, dans l'étude ROAD, deux groupes supplémentaires étaient inclus, dans lesquels la dose de benazepril et losartan pouvait être augmentée jusqu'au maximum, respectivement


de 40 et 200 mg en cas de non contrôle de la protéinurie, sans que le pourcentage d'hyperkaliémie (5,5%) ou d'insuffisance rénale aiguë n'augmente. Il faut néanmoins savoir que le groupe à risque d'une augmentation de leur créatininémie de

plus de 30% à savoir les patients avec une sténose de l'artère rénale, étaient exclus de ces deux études.

Une insuffisance rénale aiguë suite à l'introduction d'un IEC ou sartan – définie comme une hausse de la créatinine avec >44 $\mu\text{mol/l}$ ou >20% – est donc rare, mais pas exceptionnelle. Elle survient surtout dans le cadre d'une hypoperfusion rénale associée, par exemple, avec une sténose de l'artère rénale, une hypovolé-

mie/déshydratation, une insuffisance cardiaque et/ou une hypotension artérielle. Il est évident que l'administration d'un médicament qui compromet la perfusion rénale (les AINS, les inhibiteurs de calcineurine, ...) est aussi un facteur de risque majeur. L'insuffisance rénale aiguë est pratiquement toujours réversible, il suffit d'arrêter temporairement le médicament et de corriger une éventuelle hypotension artérielle et/ou hypovolémie [18]. Dès que le facteur déclencheur s'est corrigé, la fonction rénale se normalise et l'IEC ou sartan peut être réintroduit. Une situation clinique particulièrement fréquente est la survenue de diarrhées chez un patient traité par un IEC ou un sartan. Les patients ne sont souvent pas informés qu'il est préférable d'interrompre le médicament pendant un épisode de diarrhées et de bien s'hydrater afin d'éviter une hypovolémie, une insuffisance rénale aiguë et/ou une hyperkaliémie sévère. Si le patient est sous diurétiques, il faut également temporairement suspendre ce traitement.

En résumé, il ne faut pas arrêter immédiatement les bloqueurs de système rénine-angiotensine en cas d'une hausse initiale de la créatininémie, mais il est indispensable de suivre minutieusement la fonction rénale (10–15 jours après l'introduction du médicament) et de les stopper seulement si la créatininémie augmente plus que 20–30%. Dans les cas d'hypovolémie aiguë, les bloqueurs du système rénine-angiotensine devraient être arrêtés temporairement.

Risque de développer une hyperkaliémie: la deuxième crainte fréquente concerne le risque de développer une hyperkaliémie. Dans la même étude chinoise, 5 patients étaient exclus pendant la phase d'inclusion à cause d'une hyperkaliémie et 11 patients (5,0%) ont développé une hyperkaliémie pendant le suivi. Cependant, ces données sont à interpréter avec précaution, vu que le régime chinois, de manière générale, est pauvre en potassium et en protéines et ne correspond donc pas au régime occidental. Toutefois de nombreuses études cliniques ont démontré une faible incidence d'hyperkaliémie sous IEC et sous sartans pour autant que certaines règles soient respectées et certains facteurs de risque d'hyperkaliémie évités. Parmi ces risques, il faut citer l'hypovolémie, le diabète, l'insuffisance cardiaque, et surtout l'administration de médicaments dont les AINS, les inhibiteurs de calcineurine, le ketoconazole, les bêtabloquants et la spironolactone. Il faut aussi se méfier des régimes riches en potassium et/ou protéines. En résumé, l'introduction des IEC et sartans est donc justifié, mais sous réserve que certains mesures soient appliquées (tableau 3 ) [19].

Les risques associés au double blocage IEC/sartan préoccupent également les praticiens. Cette préoccupation est justifiée dans la mesure où la place du double blocage du système rénine-angiotensine est toujours l'objet de discussions, même au sein des spécialistes. L'étude COOPERATE, incluant 336 patients avec une créatininémie entre 133 et 398 $\mu\text{mol/l}$ et avec une protéinurie >0,3 g/jour (moyen: 2,4 g/jour), a comparé le losartan 100 mg avec le trandolapril 3 mg/j ou une combinaison de ces deux médicaments [20]. Les patients dans le groupe trandolapril + losartan attei-

Une insuffisance rénale aiguë suite à l'introduction d'un IEC ou sartan est rare, mais pas exceptionnelle

gnaient dans seulement 11% des cas le critère de jugement principal (doublement de la créatinine et/ou insuffisance rénale terminale), contre 23% dans les autres groupes; en plus, leur protéinurie diminuait avec 75,7%, contre 42,1% et 44,3% dans les autres groupes. Cependant, cette étude présentait des erreurs de calcul statistique et de déroulement importantes si bien que l'ensemble des conclusions de cette étude a été mis en doute [21].

Les résultats récents de l'étude ONTARGET ont encore ajouté de la confusion sur l'utilité du double blocage dans la prévention de l'insuffisance rénale terminale. En effet, cette étude multicentrique de non infériorité a comparé un traitement de telmisartan (80 mg/j) à du ramipril (20 mg/j) ou une combinaison de ces deux médicaments chez des patients à haut risque cardiovasculaire. Une sous-étude avait pour objectif de déterminer l'impact de ces différentes stratégies thérapeutiques sur le doublement de la créatinine, les besoins de dialyse, ou les décès suite à un événement rénal [22]. Environ vingt-cinq mille patients à haut risque cardiovasculaire ont été inclus, dont 37% étaient diabétiques et 69% hypertendus, mais seulement 13% présentaient une microalbuminurie et/ou protéinurie, et la créatininémie moyenne était à 93,5 $\mu\text{mol/l}$. Malgré le fait que la protéinurie était mieux réglée dans le groupe combinant le ramipril et la telmisartan, les complications rénales étaient significativement plus fréquentes avec le traitement combiné (14,5% des patients) que dans les groupes ramipril seul et telmisartan seul (respectivement 13,4 et 13,5%) [22]. Cette différence était surtout liée au fait qu'il y avait plus de cas d'insuffisance rénale aiguë dans le groupe combinaison. L'analyse des sous-groupes (diabétiques, patients avec protéinurie, patients avec néphropathie diabétique, patients avec clearance <60 ml/min) ne trouvait plus cette différence, mais il n'y avait pas non plus de bénéfices comme suggéré dans l'étude COOPERATE. Il semble donc prudent d'utiliser la combinaison IEC/sartan seulement dans des cas exceptionnels (par ex.: insuffisance cardiaque,

étude CHARM [23]), et de favoriser un traitement unique d'IEC ou de sartan à bonne dose.

Les diurétiques

Les diurétiques ont un rôle primordial dans la prise en charge de l'hypertension artérielle de l'insuffisance rénale chronique, en raison de l'importance de la rétention sodée. De plus, la déplétion sodée diminue la protéinurie et renforce l'effet des IEC et des sartans. Les patients insuffisants rénaux ont très souvent besoin d'une bi- ou trithérapie afin de contrôler leur tension artérielle, et l'association diurétique – IEC/sartan représente le traitement de choix pour tous les néphropathies protéiques, ayant comme avantage leur synergie et la diminution du risque d'hyper- vs hypokaliémie. Les diurétiques de l'anse sont préférés si la clairance de la créatinine est inférieure à 45 ml/min, les thiazides si elle est supérieure à 45 ml/min, au vu de leur demi-vie plus longue. Ceci s'explique également par leur mécanisme d'action: suite à leur fixation à l'albumine, les diurétiques de l'anse et les thiazides ne sont pas filtrés, mais sécrétés par des cotransporteurs au niveau du tube proximal. Dans le cadre d'une insuffisance rénale chronique, la diminution du flux plasmatique et la compétition avec des anions organiques diminue leur débit de sécrétion. Cet effet est contrebalancé en augmentant la dose des diurétiques de l'anse, mais les thiazidiques ont une courbe dose-réponse plate et doubler leur dose est donc peu effectif [24].

Les anticalciques

Les anticalciques ont quasiment la même efficacité que les IEC et/ou les diurétiques dans le traitement de l'hypertension artérielle, mais leur effets néphroprotecteurs sur la protéinurie sont inférieurs. Ceci est probablement dû au fait que les anticalciques dilatent les artérioles afférentes, et qu'une dilatation de l'artériole afférente augmente l'hypertension glomérulaire [25]. Il est donc conseillé de prescrire les anticalciques en combinaison avec des IEC et/ou sartans, qui dilatent eux l'artériole efférente.

Certains nouveaux dihydropyridines, comme par exemple le lercanidipine (Zanidip®) et le manidipine (non disponible en Suisse), dilatent aussi les artérioles efférentes et changent moins la pression intraglomérulaire. L'étude ZAFRA a examiné la sûreté de lercanidipine chez 203 patients hypertendus (dont 20% diabétiques, et 63,4% sous traitement d'un IEC, et 37% d'un sartan) avec une clearance de la créatinine inférieure à 70 ml/min. La clearance de la créatinine s'améliorait de $41,8 \pm 16,0$ à $45,8 \pm 18,0$ ml/min, la protéinurie diminuait de $3,5 \pm 3,2$ à $2,8 \pm 2,8$ g/jour et la tension artérielle systolique de $162 \pm 16,6$ à $131,6 \pm 11,6$ mm Hg [26]. Les anticalciques de la «troisième génération» peuvent donc être utilisés dans l'insuffisance rénale chronique, mais des études randomisées et contrôlées sont nécessaires pour mieux établir leur fonction. Le problème principal des anticalciques est la survenue d'œdèmes périphériques qui sont plus fréquents chez les patients présentant une insuffisance

Tableau 3. Mesures qui pourraient être instaurées afin d'éviter l'hyperkaliémie liée aux IEC et /ou sartans chez des patients avec insuffisance rénale chronique [19].

Si possible, arrêter des médicaments qui interfèrent avec l'excrétion rénale de potassium (AINS, spironolactone ...)
Régime pauvre en potassium (éviter les fruits)
Introduire thiazidique (si clearance >45 ml/min) ou diurétique de l'anse
En cas d'acidose métabolique, introduire bicarbonate de sodium 1000–2000 mg/j (Nephrotrans®)
Débuter avec une dose faible d'IEC/sartan
Contrôler le potassium environ une semaine après l'introduction de l'IEC/sartan et en cas de changement de dose
Si potassium <5,5 mmol/l: surveiller régulièrement + mesures diététiques
Si potassium >5,5 mmol/l: dans un premier temps, si combinaison IEC avec sartan, antagoniste de l'aldostérone ou inhibiteur de rénine: arrêter un des médicaments et contrôler le potassium après une semaine. Si persistance de l'hyperkaliémie malgré ces premières mesures: arrêter les médicaments augmentant la kaliémie
En cas d'hyperkaliémie (K >6 mmol/l) prescrire un chélateur de potassium (Resonium® ou Sorbisterit®) et adresser le patient à un néphrologue

rénale chronique. L'incidence d'œdèmes des membres inférieurs peut être réduite d'environ 50% par l'utilisation des anticalciques de type dihydropyridine de 3^e génération (lercanidipine, lacidipine ...).

Les bloqueurs de la rénine

Les bloqueurs de rénine représentent une nouvelle catégorie de médicaments avec un potentiel important, vu qu'ils bloquent le système rénine-angiotensine à la base en se liant au site actif de rénine. Les premières études cliniques montrent qu'ils sont aussi efficaces que les IEC ou les sartans pour diminuer la pression artérielle. L'aliskiren a un effet antiprotéinurique bien démontré [27]. Néanmoins, il n'y a pas encore de données disponibles pour ce qui concerne l'impact sur la progression de l'insuffisance rénale en particulier chez les personnes avec une filtration glomérulaire diminuée.

Les bêtabloquants

Comme mentionné dans le tableau 1, les patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique présentent une hyperactivité du système sympathique. Il paraît donc raisonnable de leur prescrire des bêtabloquants. En plus, les insuffisants rénaux ont souvent un profil cardiovasculaire à haut risque (infarctus du myocarde, angor instable, défaillance cardiaque globale, ...) nécessitant l'introduction d'un bêtabloquant. Pourtant, ils sont relativement peu prescrits à cette catégorie de patients [28]. Ceci pourrait être lié au fait que les bêtabloquants augmentent la résistance à l'insuline et qu'on compte beaucoup de diabétiques parmi les patients avec une insuffisance rénale chronique. Par ailleurs, les bêtabloquants induisent souvent une vasoconstriction périphérique et certains d'entre eux diminuent le flux sanguin rénal et éventuellement la filtration glomérulaire. Pourtant, le groupe de bêtabloquants est très large et divers. Par exemple, le carvedilol est un bêtabloquant relativement nouveau, non sélectif, avec des effets vasodilatateurs grâce à son activité bloquante des récepteurs alpha 1 et son effet anti-oxydant. Le carvedilol est lié aux protéines à raison de 95%, augmente la sensibilité à l'insuline et n'aggrave pas le profil lipidique, tout en préservant la filtration glomérulaire. Pour finir, ses capacités anti-protéinurique sont supérieures aux autres bêtabloquants comme par exemple l'aténolol ou le métoprolol. Un autre nouveau bêtabloquant, le nebivolol, a aussi des effets vasodilatateurs, grâce à son influence sur la voie de synthèse de l'oxyde nitrique. On a donc parmi des bêtabloquants de nouvelles armes à disposition, qui peuvent être utilisées. Il faut cependant relever que très peu d'études rénales ont été réa-

lisées avec les nouveaux bêtabloquants si bien que leur impact sur la progression de l'insuffisance rénale chronique n'est pas connu.

Les autres antihypertenseurs

Les autres antihypertenseurs comme les alphabloquants, les agonistes alpha 2 et les vasodilatateurs comme le minoxidil peuvent également être prescrits, mais plutôt en deuxième ou troisième ligne ou en cas de non tolérance aux catégories médicamenteuses décrites ci-dessus. Les antagonistes de l'aldostérone sont de plus en plus investigués dans le cadre de la néphroprotection en particulier chez les patients présentant une néphropathie diabétique. Dans cette indication, les bloqueurs de l'aldostérone (avant tout la spironolactone et l'éplérenone) semblent avoir des effets très intéressants sur la protéinurie. Toutefois, il est important de prescrire de faibles doses (par ex. 25 mg d'Aldactone) et de surveiller attentivement la kaliémie.

Conclusion

L'hypertension artérielle joue un rôle primordial dans la progression de l'insuffisance rénale chronique, quel que soit le diagnostic primaire de la néphropathie. Les mécanismes physiopathologiques de l'hypertension artérielle associée à l'insuffisance rénale sont relativement bien connus et ils sont à la base de la palette de mesures thérapeutiques dont on dispose pour traiter nos patients. Le traitement optimal de l'hypertension artérielle est essentiel car cela permet non seulement de diminuer le risque cardiovasculaire global des patients, mais aussi de ralentir la péjoration de la fonction rénale, ou même de la stabiliser. Les mesures principales sont un régime pauvre en sel, une perte de poids en cas d'obésité, et un traitement antihypertenseur agressif, avec comme premier choix les inhibiteurs du système rénine-angiotensine.

L'hypertension artérielle joue un rôle primordial dans la progression de l'insuffisance rénale chronique, quel que soit le diagnostic primaire de la néphropathie

Correspondance:

Prof. Michel Burnier
Division de Néphrologie-CHUV
Rue du Bugnon 17
CH-1011 Lausanne
michel.burnier@chuv.ch

Références recommandées

- K/DOQI Clinical Practice Guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2004; 43(5):S1-290.
- Schoolwerth AC, Sica DA, Ballerman BJ, Wilcox CS. Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy: a statement for healthcare professionals from the council on the kidney in cardio-

vascular disease and the council for high blood pressure research of the American Heart Association. Circulation. 2001;104:1985-91.

- Diuretic-based therapy. Presne C, Monge M, Mansour J, et al. Nephrol Ther. 2007;3(6):392-426.

La liste complète des références numérotées se trouve sous www.medicalforum.ch.

Arterielle Hypertonie und Niereninsuffizienz / Hypertension artérielle et insuffisance rénale

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Hajjar I, Kotchen tension artérielle. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *JAMA*. 2003;290:199–206.
- 2 Levey AS, Eckhardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005;67:2089–100.
- 3 Weisstuch JM, Dworkin LD. Does essential hypertension cause end-stage renal disease? *Kidney Int Suppl*. 1992;25:207–21.
- 4 Glasscock RJ. The rising tide of end-stage renal disease: what can be done? *Clin Exp Nephrol*. 2004;8:291–6.
- 5 United States Renal Data System (USRDS). 1998 Annual Data Report: incidence and prevalence of ESRD. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(Suppl1):538–49.
- 6 Taylor and Francis Group editors. *Battegay EJ, Lip GY, Bakris GL. Hypertension Principles and Practice*. 2005.
- 7 Hsu CY, McCulloch C, Darbinian J, et al. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Arch Intern Med*. 2005;165(8):923–8.
- 8 Davidson MB, Hix JK, Vidt DG, Brotman DJ. Association of impaired diurnal blood pressure variation with a subsequent decline in glomerular filtration rate. *Arch Intern Med*. 2006;166(8):846–52.
- 9 Thadhani R, Wolf M. Vitamin D in patients with chronic kidney disease: cautiously optimistic. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007;14(1):22–6.
- 10 Jones C, Roderick P, Harris S, Rogerson M. Decline in kidney function before and after nephrology referral and the effect on survival in moderate to advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:2133–43.
- 11 K/DOQI Clinical Practice Guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(5):S1–290.
- 12 Fouque D, Laville M, Boissel JP. Low protein diets in chronic kidney disease for non-diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;19(2):CD001892.
- 13 Ngyen S, Hsu CY. Excess weight as a risk factor for kidney failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2007;16(2):71–6.
- 14 Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet*. 1999;354:359–64.
- 15 Chiurciu C, Remuzzi G, Ruggenti P. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Renal Protection in Nondiabetic Patients: The Data of the Meta-Analyses. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:S58–63.
- 16 Hou FF, Zhang X, Zhang GH, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med*. 2006;354(2):131–40.
- 17 Hou FF, Xie D, Zhang X. Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses (ROAD) Study: a randomized controlled study of benazepril and losartan in chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(6):1889–98.
- 18 Schoolwerth AC, Sica DA, Ballerman BJ, Wilcox CS. Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy: a statement for healthcare professionals from the council on the kidney in cardiovascular disease and the council for high blood pressure research of the American Heart Association. *Circulation*. 2001;104:1985–91.
- 19 Palmer BF. Managing hyperkalaemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med*. 2004;351:585–92.
- 20 Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting -enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2003;361:117–24.
- 21 Kunz R, Wolbers M, Glass T, Mann JF. The COOPERATE trial: a letter of concern. *Lancet*. 2003;361:117–24.
- 22 Mann JF, Schmieder RE, Mc Queen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONtension artérielleRGET-study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008;372:547–53.
- 23 Mc Murray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-added trial. *Lancet*. 2003;362:767–71.
- 24 Presne C, Monge M, Mansour J, et al. *Nephrol Ther*. 2007;3(6):392–426.
- 25 Arima S, Ito S, Omata K, et al. Role of actions of calcium antagonists on efferent arterioles with special references to glomerular hypertension. *Am J Nephrol*. 1996;23:229–44.
- 26 Robles NR, Ocon J, Gomez CF, et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study. *Ren Fail*. 2005;1:73–80.
- 27 Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2008;358(23):2433–46.
- 28 Bakris GL, Hart P, Ritz E. Beta-blockers in the management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2006;70:1905–13.