

LE REIN DANS L'HTA

PR. A. REMACHE

La découverte d'une HTA implique une série de démarches guidées par les données cliniques et dont les objectifs essentiels sont :

- Préciser l'importance et le type d'HTA,
- Apprécier le retentissement de cette HTA,
- Rechercher les autres facteurs de risque,
- Analyser les arguments en faveur d'une HTA primitive ou secondaire,
- Connaître les indications d'emploi des différentes classes thérapeutiques anti hypertensives.

Au cours de toutes ces étapes, la place du rein doit être prise en considération car cet organe joue un rôle déterminant à la fois :

- Dans la régulation physiologique de la pression sanguine artérielle (PSA) normale,
- Et dans les mécanismes physiopathologiques de l'HTA.

Un des problèmes importants à l'heure actuelle, en particulier en raison du vieillissement de la population, est celui du pronostic rénal à moyen et long termes des HTA moyennes et modérées qui évoluent sur une période de 25 à 30 ans.

REGULATION DE LA PRESSION SANGUINE ARTERIELLE

La PSA est maintenue normale grâce à deux systèmes :

Régulation physiologique rapide

Cette régulation rapide concerne le niveau d'activité des centres végétatifs qui modulent :

- Le débit cardiaque,
- La vasomotricité artériolaire,
- La sécrétion médullo-surrénalienne.

Ce système a la capacité de corriger de façon presque instantanée et totale les variations brutales de la P.S.A. à l'état physique ou lors des changements de posture au cours de l'activité physique.

Cependant, ce système de régulation rapide est incapable de maintenir durablement et dans toutes les situations, la stabilité de la PSA d'où l'intervention d'un autre système.

Régulation à moyen et long termes

Le rein est l'organe clé de cette régulation à intervention plus lente, grâce à son rôle dans :

- Le contrôle de la balance hydrosodée (le rein est l'organe d'excrétion et de rétention d'eau et du sodium),
- Le tonus vaso-moteur par l'intermédiaire :
 - du système rénine-angio-tensine-aldostérone,
 - du système Kinine-Kallicréine,
 - des prostaglandines,
 - du facteur atrial-natriurétique.

Système rénine-angio-tensine-aldostérone

La mise en jeu du système rénine-angiotensine

Le système rénine-angiotensine et l'aldostérone sont étroitement liés pour maintenir constantes la P.S.A et la balance sodée. L'angiotensine II diminue la sécrétion de rénine "feed back" par action directe sur sa production, ou indirecte par l'intermédiaire de l'effet final hémodynamique ou métabolique.

Toute diminution de la P.S.A. ou toute balance sodée négative entraîne la mise en jeu du système renine-angiotensine. L'angiotensine II augmente la résistance périphérique artériolaire par vasoconstriction et entraîne une hypersécrétion d'aldostérone.

La balance sodée est rétablie par la diminution de l'excrétion rénale du sodium liée à deux mécanismes :

- diminution de la filtration glomérulaire par vasoconstriction de l'artériole afférente.
- augmentation de la réabsorption distale de sodium grâce à l'aldostérone.

La normalisation de la P.S.A. s'explique ainsi par un mécanisme de "feed back" négatif assuré par l'angiotensine II et la normalisation des conditions hémodynamiques et ou métaboliques.

Organisation du système rénine-angiotensine et action des angiotensines

L'angiotensine II est puissamment vasoconstrictrice, elle stimule le système neuro-catécholaminergique, elle exerce des effets spécifiquement intra-rénaux en réduisant le débit sanguin rénal proportionnellement plus que le débit de filtration glomérulaire et élève la fraction de filtration en raison de son effet prépondérant sur les vaisseaux post-glomérulaires. L'angiotensine II et III stimulent la synthèse et la sécrétion de l'aldostérone.

Ces modifications de l'hémodynamique intra-rénale sont des facteurs d'accroissement de la réabsorption du sodium.

Le système kinine-kallicréine rénal

Les kallicréines sont des sérines protéases qui libèrent des kinines par hydrolyse de substrat (kininogènes). Le kininogène est transformé en lysylbradykinine par la kallicréine (enzyme protéolytique) puis grâce à l'action d'une aminopeptidase, en bradykinine qui est le produit final. De demi-vie très courte, cette dernière est très rapidement dégradée au niveau de la circulation pulmonaire en dérivés inactifs par des enzymes protéolytiques de type kinase (kinase I et II).

La bradykinine présente une action hypotensive importante par vasodilatation et aussi une action natriurétique intense par augmentation du flux sanguin rénal et effet tubulaire direct.

Actuellement, il est prouvé que les systèmes rénine-angiotensine et kinine-kallicréine sont intimement liés : l'enzyme de conversion qui permet la synthèse de l'angiotensine II et la kinase II qui assure l'inactivation de la bradykinine sont la même enzyme. Ainsi cette enzyme tient sous sa dépendance à la fois la synthèse du plus puissant vasoconstricteur connu et la destruction d'une substance vasodilatatrice puissante.

Les prostaglandines (PG)

Ce sont des acides gras polyinsaturés à 20 atomes de carbones, composés d'un anneau cyclique et de deux chaînes latérales.

Leur synthèse est ubiquitaire, le rein et d'autres organes sont capables d'une production différenciée.

Trois régions sont capables de synthétiser des PG : le tissu interstitiel médullaire, le tube collecteur médullaire, le glomérule et l'artériole afférente.

Les P.G. rénales sont des substances à vie brève dont la dégradation est rapidement déclenchée par l'action de la 15

hydroxy-PG-deshydrogénase.

Les PG E2 et PG I2 sont vasodilatatrices et natriurétiques. Elles antagonisent l'action de l'hormone antidiurétique sur le tube collecteur et augmentent l'excrétion d'eau libre.

Les PG inhibent l'action de la vasopressine.

Facteur atrial-natriurétique

- Le rein pourrait être victime d'un défaut congénital ou acquis d'excrétion sodée dont les conséquences seraient majorées par une consommation excessive de sel.
- Cependant, cette anomalie n'apparaît pas dans le bilan des hypertendus.
- L'hypothèse de Warden et Mc Gregor est que cette anomalie pourrait être compensée par la mise en jeu d'un facteur natriurétique (d'origine hypothalamique ?) qui bloquerait la pompe à sodium Na-K dépendante des cellules favorisant l'entrée du sodium.

Cette entrée de sodium permettrait une augmentation de l'excrétion urinaire sodée des cellules tubulaires rénales, mais s'accompagnerait dans les cellules musculaires lisses d'une entrée de calcium (échange sodium-calcium), d'où vaso-constriction et élévation tensionnelle.

HEMODYNAMIQUE INTRA-RENALE

A l'état normal

Trois explorations fonctionnelles permettent d'apprécier la physiologie de l'hémodynamique intra-rénale :

Flux plasmatique rénal (F.P.R.)

F.P.R. = 600 ml/mn

C'est le volume liquidien de l'ultrafiltrat glomérulaire à partir duquel est formée l'urine primitive.

Débit de filtration glomérulaire (D.F.G)

D.F.G = 120 ml/mn

Il permet d'apprécier la masse de néphrons sains fonctionnels, et donc de reconnaître et d'évaluer une insuffisance rénale (qui est définie comme une incapacité du rein à filtrer le plasma au débit physiologique).

Il est mesuré grâce à la clairance de la créatinine (c'est-à-dire le volume de plasma totalement débarrassé de la créatinine, donné par minute).

$$CI \text{ Creat} = \frac{U. \text{Creat.}}{P. \text{Creat.}} \times V = D.F.G.$$

$$P. Creat = \frac{U. Creat \times V}{D.F.G.}$$

U. Créat = Créatinine urinaire
P. Créat = Créatinine plasmatique
V = débit des urines (ml/mn)

Ainsi la créatininémie est liée directement au D.F.G.

Il est à rappeler que la créatinine est une substance endogène, produit terminal du catabolisme musculaire, éliminée exclusivement par voie urinaire. Sa concentration plasmatique dépend : des entrées, du renouvellement de la masse musculaire, et les sorties (la filtration glomérulaire).

Sa concentration plasmatique est stable à l'état normal.

Fraction de filtration (F.F.)

Elle est représentée par le rapport : D.F.G / F.P.R. = 0,20.

Elle est constante et représente le meilleur paramètre de la fonction rénale.

La stabilité du F.P.R. et du D.F.G. est assurée par une autorégulation des résistances artériolaires afférentes et efférentes.

Au cours de L'HTA

Le D.F.G. reste longtemps préservé et ne commence à chuter que lorsque le F.P.R. est réduit de 50 % (passant de 600 ml/mn à 300 ml/mn).

Ainsi la créatininémie qui est liée directement au DFG mais n'est pas un bon signe d'atteinte précoce de la fonction rénale.

Par contre, la fraction de filtration (F.F. = D.F.G. / F.P.R.) qui dépend des deux paramètres s'élève à tous les stades de l'HTA, témoignant d'une élévation anormale de la pression de filtration glomérulaire afin de compenser la chute du F.P.R.

En résumé, on peut dire que :

- La circulation intra rénale est perturbée précocement dans l'HTA quelle que soit son étiologie et en l'absence de toute manifestation clinique ou complication.
- Cette perturbation de l'hémodynamique intra-rénale au cours de l'HTA pose un certain nombre d'interrogations dont les réponses restent controversées :
 - Justifie-t-elle des explorations et lesquelles ?
 - Justifie-t-elle aussi un traitement anti-hypertenseur ?
 - La réduction de la pression artérielle par des moyens thérapeutiques ralentit-elle la dégradation de la fonc-

tion rénale ? et est-ce que tous les anti-hypertenseurs ont les mêmes effets ?

- Quel est le niveau optimal de pression artérielle pour ralentir l'évolution vers l'insuffisance rénale ?

LESIONS ANATOMIQUES RENALES AU COURS DE L'HTA



Aspect typique du rein dans l'hypertension bénigne de longue date

Initialement

L'atteinte se localise au niveau des artérols pré-glomérulaires.

Secondairement

Lors de l'élévation prolongée de la pression glomérulaire, on assiste à une altération parenchymateuse progressive et sclérose glomérulaire, c'est la néphro-angiosclérose qui peut se présenter sous deux formes :

- **La néphro-angiosclérose maligne** qui est la survenue d'une atteinte rénale secondaire à une HTA maligne. Cependant, il faut rappeler qu'un nombre important de néphro-angioscléroses malignes peuvent survenir comme conséquence d'une néphropathie pré-existante, en particulier glomérulaire ou réno-vasculaire. Sur le plan clinique, le tableau est dramatique, caractérisé par une altération rapide de la fonction rénale nécessitant parfois une épuration extra-rénale.
- **La néphro-angiosclérose bénigne** qui reste une entité extrêmement controversée.

Si l'on admet que les lésions rénales sont secondaires à l'HTA, le terme bénin n'est certainement pas adéquat car la présence d'une protéinurie et/ou d'une insuffisance rénale augmente le risque relatif de mortalité.

Inversement, malgré la grande fréquence de l'HTA essentielle, très peu de patients développent une atteinte rénale y

compris au cours des séries autopsiques.

Les manifestations cliniques et biologiques attribuées à la néphro-angiosclérose bénigne ne sont pas spécifiques si bien que ce diagnostic ne devait pas être retenu en l'absence de biopsie rénale.

Cliniquement

- La fonction rénale est normale ou modérément altérée, d'évolution lente,
- La protéinurie est inconstante, peu abondante (< 1 g/24 h),
- Absence d'anomalie à sédiment urinaire.

NEPHROPATHIES RESPONSABLES DE L'HTA

Ces néphropathies (parenchymateuses ou vasculaires) représentent la première cause d'HTA secondaire.

Néphropathies chroniques primitives ou secondaires

- Néphropathies bilatérales évoluant vers l'IRC : GNA, GNC, maladie de Berger, polykystose H-R, NTIC, amylose ...,
- Néphropathies chroniques parenchymateuses unilatérales,
- Hypoplasie rénale congénitale diffuse,
- Atrophie rénale (obstacle ou obstruction),
- Tumeurs sécrétant de la rénine :
 - Tumeur des cellules juxta-glomérulaires,
 - Tumeur de Wilms.

Diagnostic : la dégradation de la fonction rénale dépend du type de néphropathie.

Atteinte vasculaire rénale

- HTA réno-vasculaire : lésions d'une ou de deux artères rénales ou de leurs branches : ATS, maladie fibro-musculaire, etc...,
- HTA d'origine rénale par microangiopathie : PAN, maladie de Wegener, maladie de Chug et Strauss, sclérodermie, SHU, micro-angiopathie thrombotique, etc...,
- HTA d'origine rénale par macroangiopathie de Horton, etc...

CONSEQUENCES DE L'HTA

L'HTA, quelles que soient sa gravité et sa cause, est à l'origine des conséquences suivantes :

- Altération de l'irrigation rénale,

- Ischémie des glomérules par néphro-angiosclérose,,
- Réduction du débit sanguin rénal,
- Perte progressive de l'adaptation de l'excrétion urinaire aux excès tensionnels,
- Installation ou aggravation du déficit rénal.

CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET BIOCHIMIQUES JUSTIFIANT LE DEPISTAGE D'UNE HTA RENO-VASCULAIRE

- HTA sévère (diastolique >110mmHg sans TRT),
- HTA résistante à un TRT anti hypertenseur bien suivi,
- HTA d'aggravation brutale,
- Souffle abdominal ou lombaire,
- HTA associée à une ATS compliquée dans un autre territoire vasculaire,
- Découverte d'un petit rein,
- HTA maligne ou accélérée diastolique > 130 mmHg associée à une défaillance viscérale (I. Rénale, I. Card., Fo. III ou IV...),
- OAP contemporain d'une HTA ou récidivant.
- Hématurie ou douleur lombaire en rapport avec un infarctus rénal lié à une dissection ou occlusion artérielle rénale,
- Hypokaliémie (liée à un hyperaldostéronisme secondaire),
- Elévation de la créatininémie sous traitement par un I.E.C.

INVESTIGATIONS RENALES DEVANT UNE HTA

Classiquement les investigations demandées en première intention chez un hypertendu, appartiennent à la fois au bilan de retentissement et au bilan étiologique :

Créatininémie

- Marqueur peu sensible d'une atteinte rénale précoce (pathologique si FRR réduit de 50 %).
- Dépend de la masse musculaire et de l'âge du sujet, d'où :
Clairance de la créatinine : formule de Cocroft et Gault :

$$\text{Homme} \quad \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}}{7,2 \times \text{créatininémie (mg/l)}} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{Poids (kg)}}{0,82 \times \text{créatininémie (\mu mol/l)}} = \text{ml/mm}$$

Femme : résultat à multiplier par 0,85

Protéinurie

- Par bandelette et quantifiée sur les urines des 24 heures,
- Recherche de sang et de glucose.

Micro-albuminurie

Recherchée par VIBERTI (1982) lors d'une étude sur sa valeur pronostique chez les DID, sa présence :

- témoigne d'une néphropathie débutante chez les DID,
- constitue un facteur de risque de morbidité et de mortalité cardio-vasculaire prématurée chez les DNID et les non diabétiques,
- pour qu'elle soit interprétable, un groupe d'experts (MOGENSEN 1986) a défini une micro-albuminurie persistante si elle est comprise entre 20 et 200 µg/mn ou 30 à 300 µg/24 sur 2 des 3 prélèvements effectués sur une période de 1 à 6 mois.

Autres examens

En plus des explorations cardiaque et ophtalmologique,

- Ionogramme sanguin (K+, Na+),
- Glycémie,
- Urée sanguine,
- Uricémie,
- Ionogramme urinaire,
- Bilan lipidique,
- Taille et forme des 2 reins (ASP ou écho.),

A signaler que dans les recommandations au 6ème Joint National Committee lors du 70ème A.H.A. (novembre 1997), le bilan standard demandé devant une HTA comporte les examens suivants :

- Créatinémie,
- Ionogramme sanguin,
- Glycémie,
- HDLC / LDLC,
- NFS,
- ECG.

TRAITEMENT ANTI-HYPERTENSEUR ET FONCTION RENALE

HTA et fonction rénale normale

Il n'existe aucun argument clinique pour préférer tel anti-hypertenseur à un autre dans le but de mieux prévenir l'altération de la fonction rénale.

Le seul critère de choix est l'efficacité anti-hypertensive à long terme.

Les vaso-dilatateurs directs (Dihydralazine, Minoxidil) : leur

efficacité anti-hypertensive s'estompe au long cours, du fait de la rétention hydrosodée d'origine rénale qu'ils entraînent. Ce phénomène de réduction de l'action anti-hypertensive peut survenir, mais de façon modérée avec les anti-hypertenseurs centraux.

Ceci justifie les associations des vasodilatateurs et des anti-hypertenseurs centraux avec les diurétiques.

Il n'est pas observé de rétention hydrosodée ni avec les bêtabloquants ni les Alpha-1-bloquants, ni surtout les antagonistes du calcium et les I.E.C.

Les antagonistes du calcium, les I.E.C. et les antagonistes de l'angiotensine II :

- favorisent l'excrétion sodée à court terme,
- préviennent à long terme la rétention sodée,
- corrigent les anomalies de l'hémodynamique intra rénale de l'HTA (augmentation de la RF secondaire à une diminution préférentielle du FPR sur celle de la filtration glomérulaire).

HTA compliquée d'une altération rénale

Traitement justifié car il semble ralentir la progression de la majorité des maladies rénales vers l'insuffisance rénale.

Ceci ne justifie pas obligatoirement que c'est l'HTA seule qui est responsable de cette évolution.

Le bénéfice du ralentissement de la progression de l'affection rénale est-il lié au meilleur contrôle tensionnel ou tout simplement à la correction d'autres facteurs : anémie, acidose métabolique, troubles phosphocalciques, troubles lipidiques, apports alimentaires protidiques et en sel ?

Les meilleurs arguments en faveur du bon contrôle tensionnel proviennent des études concernant les traitements anti-hypertenseurs au cours des néphropathies diabétiques = la réduction de la P.A. ralentit de façon nette la vitesse de l'évolution vers l'insuffisance rénale.

Toutes les classes de médicaments anti hypertenseurs ont démontré leur efficacité dans le contrôle tensionnel au cours des maladies rénales.

Cependant, les I.E.C. et les antagonistes de l'angiotensine II semblent diminuer plus régulièrement la protéinurie que les autres antihypertenseurs chez le non diabétique, ceci suggère que cet effet anti protéinurique relève d'un autre mécanisme que l'abaissement tensionnel.

Donc effet double :

- Sur l'hémodynamique intra-rénale.
- Et sur les propriétés intrinsèques :

- de la membrane glomérulaire (réduction de la taille des pores)
- et du tube proximal (diminution de l'excrétion d'albumine).

CONCLUSION

L'HTA comporte toujours des perturbations hémodynamiques intra rénales :

Conséquence : élévation néfaste de la pression glomérulaire -----> glomérulosclérose et insuffisance rénale.

Les investigations de première intention ne sont pas d'un grand apport dans le diagnostic précoce d'une altération

Aspect typique des reins à la phase maligne de l'hypertension. Ils sont gonflés et œdémateux



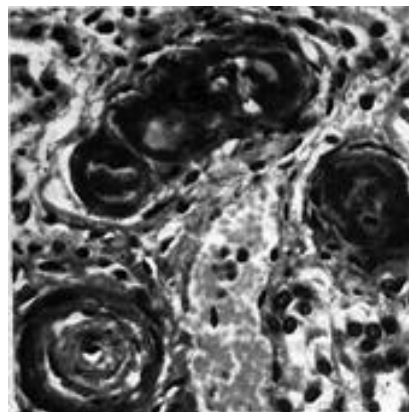
rénale et l'absence d'anomalies dans les résultats de ces explorations n'élimine pas une atteinte rénale.

Le traitement anti-hypertenseur a pour objectif essentiel la prévention des atteintes rénales, mais aussi cardiaques et cérébrales et en cas d'atteinte rénale, le ralentissement de sa progression vers l'insuffisance rénale.

Les I.E.C. et les antagonistes de l'angiotensine II occupent toujours une place de choix dans cet arsenal thérapeutique (protection à long terme de la fonction rénale).

Ne pas oublier de personnaliser le traitement anti-hypertenseur, car il n'y a jamais deux hypertendus qui se ressemblent

Portion de rein d'un patient atteint de néphro-angiosclérose. La coloration trichrome de Masson révèle des zones rouges de nécrose fibrinoïde



BIBLIOGRAPHIE

- 1 - FRANS HM, MAARTEN A D H SCHLEKAMP
Renal artery stenosis and hypertension.
Lancet 1994 ; Vol 344 : July 23.
- 2 - DC TAYLOR, MD KETTLER, G L MONETA et Coll.
Duplex ultrasound scanning in the diagnosis of renal artery a prospective evaluation.
J. Masc Surg. 1988 ; 7 : 363-9.
- 3 - RA DAVIDSON, C S WILKOX.
Newer tests for renovascular diseases.
JAMA.1992 ; 269 : 3353-3358.
- 4 - OLIN JW et coll.
The utility of duplex US scanning of the renal arteries for diagnosing significant renal artery stenosis.
Ann. Intern. Med. 1995 ; 122 (11) : 833- 838.
- 5 - DOLORES F CIKRIT et coll.
Comparaison du scanner spirale et de l'arteriographie pour l'évaluation des artères rénales et digestives.
Ann.Chir.Vasc.1996 ; 10 : 109-116.
- 6- Etude DRASTIC (Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study)
Von Jaarsveld Vè Congrès Société Internationale d'Hypertension.Amsterdam 1998.
- 7 - PLOUIN PF, CHATELLIER Q DAME B. et coll.
For the Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group. Blood Pressure Outcome Of Angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis. A randomized trial.
Hypertension 1998 ; 31 : 823-829.
- 8 - GERALD DORROS et Coll.
Stenting of a renal artery stenosis achieves better relief of the obstruction lesion than Balloon Angioplasty.
Catheterization and Cardiovascular Diagnosis 1993; 29:191-198.
- 9 - TURNBULL JM
"Is listening for abdominal bruits useful in the evaluation of hypertension ?"
JAMA 1995 ; 274 (16) : 1299-1301.
- 10 - BAHNINI A et coll.
Lésions des artères rénales au cours de la maladie de Takayasu. In E Kieffer. Chirurgie des artères rénales.
ERCV, 1993: 251-265.