

## **STENOSE D'ARTERE RENALE :**

### **HISTOIRE NATURELLE DE LA PHYSIOPATHOLOGIE AU DIAGNOSTIC**

Professeur Jean-Marie KRZESINSKI

Chef du service de Néphrologie, C.H.U. Sart Tilman – 4000 Liège (Belgium)

### **INTRODUCTION**

La découverte d'une sténose d'artère rénale lors d'un examen paraclinique peut être tout à fait fortuite ou au contraire l'aboutissement d'une exploration ciblée, décidée en raison d'une haute présomption de son existence.

En effet, une sténose d'artère rénale peut être tout à fait asymptomatique ou au contraire générer une hypertension artérielle dite "rénovasculaire " ou encore une insuffisance rénale sur ischémie. Son identification permet, notamment dans le cadre de la sténose athéroscléreuse, d'identifier des patients à haut risque cardio-vasculaire.

L'imputation d'une hypertension artérielle à une sténose d'artère rénale ne peut en fait être démontrée formellement que si la correction de l'obstacle normalise la pression artérielle. Dans le cadre de la dysplasie fibro-musculaire ce problème est généralement le cas. Pour ce qui est de l'athérosclérose comme étiologie de la sténose, cette observation est exceptionnelle.

-

-

### **ETIOLOGIES**

Parmi les étiologies à côté de formes rares telles que les compressions extrinsèques, la dissection de l'aorte, les vascularites, la néphropathie radique et la neurofibromatose, la sténose d'artère rénale est surtout due à la maladie athéroscléreuse, en rapport avec le vieillissement de la population et le problème d'athérosclérose généralisé et, d'autre part, pour une proportion moitié moindre, la dysplasie fibro-musculaire. Cette dernière entité affecte principalement les femmes encore jeunes avec bien souvent des reins de taille normale et des localisations extrarénales.

La forme la plus fréquente de dysplasie fibro-musculaire de l'artère rénale est la forme dite "médiale" avec présence d'anévrisme *intra-muros*. La localisation est principalement au niveau des deux tiers distaux de l'artère, unilatéralement ou bilatéralement, avec une image assez typique en pile d'assiettes. L'affection est relativement peu évolutive. La dysplasie fibro-musculaire peut toucher la circulation extra-crânienne cérébro-vasculaire avec possibilité d'association avec des anévrismes intracrâniens. Il existe souvent un terrain familial.

Dans la dysplasie fibro-musculaire la perfusion en aval de la sténose est liée à l'importance de ce rétrécissement.

Ce n'est pas vraiment le cas dans la sténose athéroscléreuse. Si dans la dysplasie fibro-musculaire la dilatation de l'artère permet souvent de guérir l'hypertension artérielle, ce n'est pas le cas le plus souvent dans la sténose athéroscléreuse qui est une maladie progressive avec atteinte du parenchyme rénal mais aussi avec des lésions extrarénales qui jouent fortement dans le pronostic du patient.

-

### **HISTOIRE NATURELLE**

L'histoire naturelle de la sténose athéroscléreuse est relativement bien connue. Au départ, la filtration glomérulaire est normale; la sténose s'installe. Elle n'a pas encore de répercussion en aval, mais on peut déjà imaginer une sécrétion de rénine modérée et donc d'angiotensine II et d'aldostérone.

A un stade plus avancé, on note un amincissement du cortex rénal avec perte de masse rénale que l'on peut objectiver par une mesure de l'épaisseur du cortex ou plus simplement du grand axe du rein avec, du côté de la sténose, une diminution de la filtration glomérulaire observée lors de mesures séparées de la filtration notamment par des techniques isotopiques. Ensuite, la sténose peut gagner éventuellement l'autre rein avec sténose bilatérale et réduction assez sévère de la GFR.

Tant que la sténose n'est localisée que d'un côté, l'autre rein peut assumer la fonction; on peut très bien ne pas avoir réellement d'augmentation du taux de créatinine sanguine alors que la sténose peut être serrée d'un côté.

-

### **PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE ET DE LA NEPHROPATHIE ISCHEMIQUE**

La première expérimentation remonte en 1934. Goldblatt a pu créer chez le chien une hypertension artérielle en mettant un clip sur une artère rénale et en enlevant le rein controlatéral. Peu de temps après, l'hypertension a pu être aussi obtenue en gardant les deux reins et en posant un clip sur une des deux artères obtenant ainsi le modèle de 2 reins – 1 clip.

Dans le premier cas, 1 rein – 1 clip, l'activité rénine plasmatique circulante est normale voire légèrement diminuée en rapport avec la stimulation locale du système rénine-angiotensine-aldostérone, à la rétention hydrosodée et l'impossibilité par le rein controlatéral absent d'éliminer cette surcharge hydrosodée. L'hypertension artérielle est assez rapidement volo-dépendante.

Dans le second cas, 2 reins – 1 clip, l'augmentation de pression artérielle est d'abord liée à l'activité rénine-angiotensine. Le volume circulant et le sodium échangeable sont relativement constants. L'abaissement de pression artérielle, au moins au départ, est assez facilement obtenu par l'utilisation d'un blocage pharmacologique du système rénine-angiotensine. Il existe une deuxième phase de rétention sodée progressive en rapport avec des lésions rénales controlatérales et une progressive impossibilité de ce rein controlatéral à éliminer cette surcharge hydrosodée. Il existe enfin une troisième phase où l'activité rénine plasmatique circulante est normale. L'utilisation d'un IEC ou l'ablation du clip à ce stade ne permet pas de ramener la pression artérielle aux valeurs normales.

C'est souvent à ce type de stade que l'on rencontre nos patients avec sténose athéroscléreuse et on peut comprendre la difficulté à normaliser la pression artérielle dans ce cadre.

A côté de l'hypertension artérielle, l'utilisation d'un clip ou la présence d'une sténose anatomique entraîne en aval une diminution de la filtration glomérulaire au moment où la sténose devient significative, c'est-à-dire souvent à partir d'un rétrécissement supérieur ou égal à 70% au niveau de la lumière, ce qui va créer une ischémie rénale en aval avec une progressive perte de fonction. On rentre dans ce qu'on appelle "l'ischémie rénale ou néphropathie vasculaire".

Grâce à des variantes anatomiques, le rein ischémié par la sténose progressive peut cependant être encore viable en raison de développement de collatérales vicariantes venant d'un réseau lombaire, d'un réseau urétéral ou supra-rénal.

### **PRONOSTIC**

En terme de pronostic, la découverte d'une sténose athéroscléreuse entraîne généralement un risque de mortalité assez élevé pour le patient, comparable au risque obtenu dans le cancer du côlon. Sur un suivi de 7 ans, Johansson et coll. ont montré que les causes de décès étaient principalement liées à l'infarctus du myocarde pour la moitié, décompensation cardiaque pour 15%, insuffisance rénale pour 5% et des causes non cardio-vasculaires et non rénales pour un peu moins de 20%.

Ce risque cardio-vasculaire élevé lors de sténose athéroscléreuse est lié au fait que la maladie vasculaire est diffuse, avec atteinte coronaire, vasculaire cérébrale ou vasculaire périphérique.

### **PREVALENCE**

La prévalence des sténoses de l'artère rénale dans la population générale autopsiée est de l'ordre de 5%, s'accroissant avec l'âge, l'hypertension ou le diabète. En cas de lésion aortique, cette prévalence atteint 25%. En cas de lésion artérielle périphérique, entre 10 et 40% des patients présentent une sténose d'artère rénale. S'il y a des lésions coronaires, un patient coronarien présente dans 15% des cas une sténose d'artère rénale dont la localisation unilatérale est notée dans 11% des cas et bilatérale dans 4% des cas, le plus souvent à l'origine de la ou des artères rénales.

Rappelons que l'hypertension artérielle n'est pas systématique. Sa prévalence oscille entre 30 et 100% selon les séries.

### **PROGRESSION DE LA STENOSE D'ARTERE RENALE**

Dans un travail de Caps et coll. publié en 1998, sur un suivi de 2 ans et demi de 170 patients, la progression détectable par une augmentation de l'importance du grade de la sténose associée par ailleurs à une atrophie rénale (définie par une réduction de la longueur du rein de plus de 1 cm) dépendait de l'importance de la sténose au départ.

Si le calibre de l'artère était pratiquement normal, on pouvait voir apparaître une sténose progressive dans 18% des

cas. Si la sténose au départ était inférieure à 60%, cette progression était observée dans 28% des cas mais si la sténose était déjà de plus de 60% au début de l'étude, 1 patient sur 2 progressait vers une sténose plus sévère.

En ce qui concerne l'atrophie rénale, pour les 3 stades successifs (valeur normale au départ, sténose < 60% ou > à 60%), on note une atrophie dans 6% des cas sur la période d'observation en cas de valeurs normales, 12% en cas de sténose < à 60% et 21% en cas de sténose > à 60%.

Les facteurs qui intervenaient sur la progression étaient l'hypertension artérielle avec une pression systolique au-delà de 160 mmHg, le diabète et la présence d'une sténose uni- ou bilatérale de haut grade. D'autres ont aussi constaté que la progression se produisait particulièrement lorsque la sténose était déjà significativement importante au départ, pouvant conduire à l'occlusion artérielle dans l'année lorsque cette sténose dépassait 75%.

A partir du moment où une pression critique de perfusion est atteinte, la sténose d'artère rénale altère la perfusion rénale en aval avec des changements fonctionnels, structurels, cellulaires et biochimiques conduisant à ce qu'on appelle les "changements ischémiques" induisant une fibrose interstitielle, une glomérulosclérose et une insuffisance rénale.

Une sténose de 50% s'accompagne d'un gradient de pression de part et d'autre de la sténose de l'ordre de 20 mmHg. A partir de ce seuil de 50%, plus le rétrécissement augmente et plus le gradient de pression s'accroît de façon exponentielle traduisant la possibilité d'une ischémie en aval.

Dans le mécanisme de survenue de l'atrophie rénale, interviennent bien sûr le rôle de l'angiotensine II mais aussi d'autres facteurs tels que l'activation des plaquettes et l'augmentation des inhibiteurs de la fibrinolyse, le rôle de l'endothéline, le rôle du stress oxydant créant une inflammation et une fibrose.

### **CLINIQUE PERMETTANT DE SUSPECTER UNE STENOSE D'ARTERE RENALE**

Comme on l'a dit au départ, la sténose d'artère rénale peut être tout à fait asymptomatique mais, lorsqu'elle est significative, elle est associée à une hypertension artérielle et/ou à une insuffisance rénale.

Dans la dysplasie fibro-musculaire, plus de 90% des patientes présentent une hypertension artérielle. Dans le cas de sténose athéroscléreuse, on observe une hypertension artérielle en cas de décompensation cardiaque dans un tiers des cas; chez des sujets âgés dans la moitié des cas; chez les patients coronariens dans  $\frac{3}{4}$  des cas et en présence d'une artériopathie périphérique et claudication, l'hypertension artérielle est observée dans 84% des cas.

Les caractéristiques de l'hypertension rénovasculaire par rapport à l'hypertension essentielle sont surtout liées au démarrage soit précoce, soit tardif d'une l'hypertension artérielle d'emblée sévère, associées à un profil d'activité rénine élevé, des tendances hypokaliémiques et peut-être d'un pourcentage de fumeurs plus élevé. L'hypertension maligne n'est pas rare. Classiquement cette hypertension sur sténose d'artère rénale est résistante au traitement (au moins 3 molécules dont 1 diurétique). L'apparition d'une insuffisance rénale est suggestive, notamment après l'introduction d'un inhibiteur du système rénine-angiotensine. La découverte d'un petit rein unilatéral ou d'une hypokaliémie non explicable, la présence d'un souffle abdominal, d'une rétinopathie sévère, de lésions

athéroscléreuses distribuées de façon diffuse ou encore ce qu'on appelle le "flash pulmonary oedema" (l'Oedème Aigu Pulmonaire paroxystique) survenant dans un contexte où la fonction ventriculaire gauche du patient apparaît conservée. Dans ce dernier cas particulier on retrouve dans un tiers des cas une sténose d'artère rénale significative distribuée bilatéralement.

La survenue d'une insuffisance rénale lors de l'introduction d'un inhibiteur du système rénine-angiotensine, alors qu'il n'y a pas de prise de diurétique préalable, doit faire suspecter une sténose bilatérale, notamment lorsque la créatinine sanguine augmente de plus de 30% en quelques jours par rapport à la valeur initiale.

### **EXAMENS DISPONIBLES POUR EXPLORER UNE STENOSE D'ARTERE RENALE**

L'examen standard de référence reste toujours l'artériographie qui permet par ailleurs l'attitude thérapeutique de dilatation, si possible, de l'artère sténosée. Il s'agit d'une technique invasive avec ponction artérielle, avec le risque d'embolie de morceaux de plaques d'athérosclérose sans compter la néphrotoxicité du produit de contraste. Cette technique nécessite par ailleurs une hospitalisation du patient.

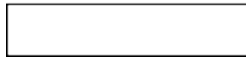
Vu ces différents inconvénients et le fait que la prévalence de la sténose d'artère rénale est relativement faible sans diagnostic préalablement affiné par la clinique, on a intérêt à recourir à des tests diagnostiques confirmant l'impression clinique. Ceux-ci peuvent être anatomiques tels que l'écho doppler, technique non invasive pouvant être réalisée même en présence de médicaments antihypertenseurs. Cet examen facilement répétitif peut être prédictif de la réponse de la pression artérielle en mesurant notamment l'indice de résistivité controlatéral. Elle est cependant opérateur dépendant et nécessite du bon matériel. Elle consomme du temps et elle peut être difficile d'utilisation dans des contextes d'obésité ou de ballonnement abdominal. En cas de lésions rénales artérielles multiples, cet examen peut ne pas visualiser toutes les artères rénales.

Les deux autres examens anatomiques importants sont l'angioscanner hélicoïdal, un examen reproductible qui permet de mesurer l'épaisseur corticale. Il permet d'objectiver en vision tridimensionnelle toutes les artères irriguant le rein depuis leur origine aortique. Les deux inconvénients sont le risque de néphrotoxicité particulièrement s'il y a déjà insuffisance rénale et l'irradiation. Il est nécessaire d'apprécier le risque d'insuffisance rénale aiguë au préalable et d'assurer une bonne hydratation du patient avant et après le test, éventuellement en recourant à l'utilisation de bicarbonate de soude et/ou de N-acétyl cystéine.

L'angiographie par résonance magnétique est un test reproductible qui peut être réalisé même s'il y a insuffisance rénale, tout en sachant que le gadolinium peut être quand même néphrotoxique. Les inconvénients sont la claustrophobie et le matériel métallique. Le suivi d'un stent mis en place pose aussi problème. La disponibilité des machines est aussi un handicap.

Tant l'angioscanner spiralé que la résonance magnétique angiographique sont moins performants dans le cadre de dysplasie fibro-musculaire.

La détection d'artères accessoires est meilleure avec l'angioscanner.



On peut aussi recourir à des tests fonctionnels tels que le dosage de rénine plasmatique avant et après prise de Captopril®. La sensibilité de ce test est prise en défaut dès que l'hypertension est devenue volo-dépendante ou en présence d'insuffisance rénale.

Dans la forme dysplasique, où souvent l'hypertension est d'apparition récente, ce test peut être encore utilisé.

La scintigraphie rénale MAG3 + Captopril (contre-indiquée chez la femme enceinte), peut être utilisée. Ses performances diagnostiques sont limitées chez les sujets qui ont une insuffisance rénale ou une atteinte bilatérale ou encore qui sont traités par des médicaments antihypertenseurs, notamment les IEC. Le caractère fonctionnel du test permet cependant de le proposer en complément des autres examens pour préciser l'imputabilité éventuelle de la sténose artérielle dans l'hypertension ou pour apporter une aide à la décision thérapeutique en essayant de prédire l'évolution après traitement.

Les tests scintigraphiques permettent aussi d'étudier les fonctions rénales séparées, notamment en présence d'un rein de moins de 8 cm de grand axe; ils permettent d'apprécier la fonction résiduelle de ce rein.

Tous ces examens sont à choisir en fonction des disponibilités et de l'expérience locales, mais idéalement après avoir préalablement sélectionné les patients à haute prévalence de sténose d'artère rénale (aux alentours de 15 à 30%). En effet, l'augmentation de la prévalence a un impact favorable sur la valeur prédictive positive, sensiblement améliorée, des tests.

## **CONCLUSION**

La sténose d'artère rénale est fréquente, pas toujours symptomatique. Sa progression dépend du degré de sténose initial. Le pronostic est surtout lié aux autres localisations d'athérosclérose et/ou au degré d'insuffisance rénale. La découverte fortuite d'une sténose d'artère rénale ne doit pas nécessairement entraîner un geste de dilatation. Tout dépend de la qualité du rein en aval.

L'approche rationnelle des investigations dans ce cadre sera abordée par le docteur A. Persu.