

L'hypertension artérielle en transplantation rénale

M. KASTALI

EHS. Transplantation d'organes et de tissus. Blida

I- INTRODUCTION :

L'hypertension artérielle (HTA) est fréquente en transplantation rénale. On estime sa prévalence entre 60 à 80 %, lorsqu'elle est définie par une pression artérielle systolique supérieure à 140 mm Hg, sans médication anti hypertensive et sans sélection préalable des patients[1]. Elle représente une cause primordiale de mortalité et de perte du greffon[2]. Les cibles optimales de pression artérielle en transplantation rénale sont inconnues. Les cibles thérapeutiques proposées reposent en grande partie sur l'extrapolation de la population atteinte d'une maladie rénale chronique, et même celles-ci ont été mises en cause par les nouvelles directives du Comité national mixte (JNC 8) [3], qui classe la cible de pression artérielle 130/80 mm Hg en 2C. L'HTA du transplanté est souvent secondaire, ses étiologies sont multiples et peuvent être préexistantes, secondaires à la greffe ou survenir après la transplantation[4][5].

II- Etiologies :

1- Rôle des reins propres

Lorsque les patients sont binéphrectomisés, la prévalence de l'HTA pourrait être significativement plus faible [6], mais cette prévalence n'a néanmoins pas été confirmée par une autre étude[7]. Ce type d'hypertension met en jeu le système rénine-angiotensine, comme en témoigne l'efficacité prolongée des inhibiteurs de l'enzyme de conversion[8].

2. Transplant :

Il peut être responsable d'une HTA par :

- **Transmission d'une prédisposition** à l'HTA comme suggéré non seulement par des études animales [9] mais aussi chez l'homme[10].

- **Sténose de l'artère du transplant** : la prévalence de celle-ci varie selon les



séries entre 3 et 23 %, en fonction essentiellement du caractère systématique ou non de leur dépistage. Le diagnostic initial de la sténose repose sur l'exploration au doppler complétée par l'artériographie lorsqu'une angioplastie est envisagée. La décision de correction d'une sténose implique l'évaluation précise de sa responsabilité dans la genèse de l'HTA observée. Sont donc pris en compte, la difficulté de contrôler l'HTA, l'effet sur la fonction rénale des bloqueurs du système rénine-angiotensine, l'existence de lésions déjà évoluées de néphropathie chronique du transplant et le caractère complexe ou non de la sténose. L'angioplastie endoluminale associée à la pose d'un stent et suivie d'un traitement antiagrégant plaquettaire constitue maintenant la technique de choix du traitement de ces sténoses, la correction chirurgicale n'étant qu'exceptionnellement nécessaire ;

- **Néphropathie chronique du transplant** : est considérée comme la principale cause d'HTA, dont elle peut être le premier signe ou peut émailler son évolution[11].

La dysfonction du greffon constitue une des causes d'hypertension post-transplantation et survient plus fréquemment chez des receveurs hypertendus avant la greffe [12]. L'HTA apparaît donc comme étant à la fois une cause et une conséquence de la néphropathie chronique du transplant.

- **Récidive de la néphropathie initiale**, peut être source d'élévation des chiffres tensionnels chez le transplanté rénal.

3. Traitements immunosuppresseurs :

Ils jouent également un rôle non négligeable.

- **Stéroïdes** : Ils sont impliqués dans la genèse de l'HTA durant la période post transplantation précoce où les doses sont importantes en entraînant une expansion du volume circulant via leur effet minéralocorticoïde, ils activent le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), potentialisent l'effet inotrope/hypertenseur de certains médiateurs (catécholamines, angiotensine II) et diminuent l'activité vasodilatatrice de l'oxyde nitrique (NO) notamment[13], cependant la diminution de la dose ou l'arrêt des corticoïdes s'est montrée bénéfique en diminuant la pression artérielle.

- **Inhibiteurs de la calcineurine** : l'utilisation de la ciclosporine a augmenté significativement l'incidence de l'HTA et modifié ses caractéristiques. Les résistances vasculaires systémiques sont augmentées par la ciclosporine, particulièrement au niveau de l'artériole rénale afférente résultant potentiellement de l'activation du système nerveux sympathique. La ciclosporine entraîne aussi une synthèse et une sécrétion accrue de rénine par stimulation directe[14], une augmentation des taux circulants d'angiotensine II et de l'expression de récepteur à l'angiotensine II dans la musculature lisse vasculaire[15]. D'autres médiateurs de la régulation du tonus vasculaire tels que les endothélines se retrouvent également incriminés.

Une néphrotoxicité aux inhibiteurs de la calcineurine peut aussi être associée, provoquant une diminution du taux de filtration glomérulaire ainsi qu'une rétention hydrosodée[16]. La perte de la fonction rénale est elle-même associée à l'augmentation de la pression artérielle. Plusieurs études ayant comparé l'impact sur l'équilibre tensionnel

de la ciclosporine et du tacrolimus n'ont pas montré de différence significative[17] alors que d'autres ont noté un avantage pour le tacrolimus[18].

III- Traitement

Quel que soit le mécanisme de l'HTA, il est essentiel de la traiter vigoureusement. La meilleure preuve provient d'une analyse du registre de transplantation d'Opelz et coll.[19], il a montré qu'un meilleur contrôle de la pression artérielle en post-transplantation est associé à une meilleure survie du greffon rénal et du patient, quel que soit le délai de contrôle des pressions artérielles.

Les guides européens de bonne pratique suggèrent chez les transplantés des cibles de 130/80 mm Hg chez les patients non protéinuriques et de 125/75 mm Hg chez les patients protéinuriques[18]. Toutes les classes des antihypertenseurs peuvent être utilisées chez les transplantés, car aucune étude comparative basée sur des critères de jugement tels que la perte du greffon ou la mortalité, n'a pu démontrer la supériorité d'une classe par rapport à l'autre. Cependant, lorsque les anticalciques sont comparés au placebo, le risque de perte du greffon est diminué[20]. Par rapport aux inhibiteurs calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) diminuent plus le débit de filtration glomérulaire et la protéinurie, sans différences sur la survie du greffon. Ceci ne correspond pas à l'expérience de l'utilisation des bloqueurs du système rénine-angiotensine chez les patients avec insuffisance rénale chronique et protéinurie. Dans ce cas également, le blocage du système rénine-angiotensine diminue transitoirement la filtration glomérulaire et la protéinurie, ces deux phénomènes étant associés à une meilleure préservation de la fonction rénale à long terme.

1-Diurétiques : diminuent la rétention de sodium induite par le traitement immunosuppresseur. Ils permettent également de diminuer la surcharge de volume circulant en cas de survenue d'insuffisance rénale ou cardiaque post-transplantation.

Finalement, l'association d'un diurétique à d'autres traitements antihypertenseurs potentialise bien souvent les effets de ces derniers et permet un meilleur contrôle des pressions artérielles. Cependant, l'utilisation de diurétiques a l'inconvénient de provoquer une hypokaliémie et une hypomagnésémie risquant d'entraîner une arythmie délétère chez les transplantés cardiaques ; mais aussi

une hyperglycémie, une dyslipidémie et une hyperuricémie déjà induites par les traitements immuno-suppresseurs. Les diurétiques peuvent aussi légèrement augmenter la créatininémie, ce qui peut poser des problèmes de diagnostic différentiel en transplantation rénale.

2-Bêta-bloquants : permettent de contrôler efficacement la tachycardie et l'activation sympathique qui peuvent compliquer l'introduction aiguë de ciclosporine en post-opératoire. Ils ne sont plus recommandés en première intention dans l'hypertension essentielle, sauf lorsque qu'il y a une indication cardiaque à les prescrire. L'impact des bêta-bloquants sur la pression centrale et la survenue d'accidents vasculaires cérébraux n'a pas été investigué dans une population de transplantés.

3-Antagonistes du calcium : sont traditionnellement considérés comme le traitement de première ligne en raison de leur effet vasodilatateur via la relaxation de la musculature lisse vasculaire, permettant une diminution de la tension artérielle, et de la vasoconstriction des artéoles afférentes induite par les inhibiteurs de la calcineurine. Cependant, leur utilisation et en particulier celle des dihydropyridines, entraîne de fréquents effets indésirables tels qu'œdèmes, céphalées et fatigue qui peuvent diminuer la poursuite du traitement surtout chez les transplantés cardiaques et rénaux.

4-Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARAII) : se révèlent efficaces dans le contrôle de l'HTA chez les transplantés rénaux et, de plus, permettent de réduire la protéinurie et la polyglobulie post-transplantation[21]. Il n'y a pas de consensus pour les prescrire en première intention, bien que leur tolérance et leur sécurité d'emploi semblent établies. Si l'efficacité antihypertensive des IEC/ARA est prouvée, l'impact sur la survie à long terme du patient et du greffon reste sujet à débat.

IV. Conclusion

Les fortes associations notées dans les différentes études, ainsi que les preuves convaincantes des essais randomisés dans la population générale, suggèrent que chez les transplantés rénaux l'hypertension artérielle devrait être traitée vigoureusement pour réduire le risque de mortalité et de perte du greffon.

BIBLIOGRAPHIE:

- [1] Curtis JJ. Hypertension following kidney transplantation. *Am J Kidney Dis.* **1994**; 23:471-5.
- [2] Wadei HM, Textor SC. Hypertension in the kidney transplant recipient. *Transplant Rev (Orlando).* **2010**; 24:105-20.
- [3] James PA, Oparil S, Carter BL, et al. Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *J Am Med Asso.* **2014**; 311:507-20.
- [4] Budde K, Waiser J, Fritsche L, et al. Hypertension in patients after renal transplantation. *Transplant Proc.* **1997**; 29:209-11.
- [5] Midtvedt K, Hartmann A. Hypertension after kidney transplantation: Are treatment guidelines emerging? *Nephrol Dial Transplant.* **2002**; 17:1166-9.
- [6] Luke RG. Hypertension in renal transplant recipients. *Kidney Int.* **1987**; 31:1024-37.
- [7] Midtvedt K, Hartmann A, Bentdal O, Brekke IB, Fauchald P. Bilateral nephrectomy simultaneously with renal allografting does not alleviate hypertension 3 months following living-donor transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* **1996**; 11: 2045-9.
- [8] Mirman A, Mourad G, Ribstein J. *Adv Nephrol Necker Hosp.* **1990**; 19:53-67.
- [9] Rettig R, Grisk O. The kidney as a determinant of genetic hypertension: evidence from renal transplantation studies. *Hypertension.* **2005**; 46:463-8.
- [10] Guidi E, Menghetti D, Milani S, Montagnino G, Palazzi P, Bianchi G. Hypertension may be transplanted with the kidney in humans: a long term historical prospective follow-up of recipients-grafted with kidneys coming from donors with or without hypertension in their families. *J. Am. Soc. Nephrol.* **1996**; 7:1131-8.
- [11] Olmer M, Noordally R, Berland Y, Casanova P, Coulange C, Rampal M. Hypertension in renal transplantation. *Kidney Int.* **1988**; 25 [suppl]:S129-S132.
- [12] Frei U, Schindler R, Wieters D, Grouven U, Brunkhorst R, Koch KM. Pre-transplant hypertension: a major risk factor for chronic progressive renal allograft dysfunction? *Nephrol Dial Transplant.* **1995**; 10:1206-11.
- [13] Whitworth JA. Adrenocorticotropic and steroid induced hypertension in humans. *Kidney Int.* **1992**; 37:S34-S37.
- [14] Kurtz A, Della BR, Kuhn K. Cyclosporine A enhances renin secretion and production in isolated juxta glomerular cells. *Kidney Int.* **1988**; 33:947-53.
- [15] Avdonin PV, Cottet-Maire F, Afanasjeva GV, et al. Cyclosporine A up-regulates angiotensin II receptors and calcium responses in human vascular smooth muscle cells. *Kidney Int.* **1999**; 55:2407-14.
- [16] Canzanello VJ, Textor SC, Taler SJ, et al. Renal sodium handling with cyclosporin A and FK506 after orthotopic liver transplantation. *J Am Soc Nephrol.* **1995**; 5:1910-17.
- [17] Margreiter R. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomized multicentre study. *Lancet.* **2002**; 359:741-6.
- [18] European best practice guidelines for renal transplantation. Arterial hypertension. *Nephrol Dial Transplant.* **2002**; 17 (suppl4):S25-6.
- [19] Opelz G, Dohler B. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *Am J Transplant.* **2005**; 5:2725-31.
- [20] Cross NB, Webster AC, Masson P, O'Connell PJ, Craig JC. Antihypertensives for kidney transplant recipients: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Transplantation.* **2009**; 88:7-18.
- [21] Andrés A. Efficacy and safety of valsartan, an angiotensin II receptor antagonist, in hypertension after renal transplantation: A randomized multicenter study. *Transplant Proc.* **2006**; 38:2419-23.