

STÉNOSE ATHÉROSCLÉREUSE DE L'ARTÈRE RÉNALE : DU NOUVEAU ?

par

P. ROSSIGNOL*

Comme le précisent les recommandations de l'ESH publiées en 2007, « le traitement d'une hypertension artérielle rénovasculaire reste un sujet controversé. On dispose de peu d'études à grande échelle et à long terme permettant de comparer différentes approches thérapeutiques, et il est difficile de prédire chez un individu la réponse de la pression artérielle à une revascularisation. » [1]

Les études effectuées avant 2009 sont peu nombreuses, concernent de petits effectifs, et avaient pour critère de jugement principal le devenir tensionnel après quelques mois de suivi. Une méta-analyse parue en 2003 regroupe les résultats des 3 principaux essais publiés entre 1998 et 2000, comparant le traitement des sténoses de l'artère rénale par angioplastie avec ou sans stent au traitement médicamenteux seul [2]. Dans l'ensemble, la différence de pression artérielle finale entre les patients traités par dilatation et ceux traités médicalement était minime, et seule une minorité de patients dilatés ont pu arrêter leur traitement médical après dilatation (systolique : -6,3 mmHg, IC 95 % [-11,7, -0,8], $P = 0,02$; diastolique : -3,3 mmHg, IC 95 % [-6,2, -0,4], $P = 0,03$) [2]. En revanche, le score de traitement, c'est-à-dire le nombre de médicaments requis pour contrôler la pression artérielle correctement, était significativement plus bas après dilatation qu'après traitement médical seul. Cela est un avantage clair de la dilatation chez les patients ayant une hypertension résistante au traitement. En revanche, la méta-analyse échoue à montrer une diffé-

* Centre d'Investigation Clinique, Inserm 9501, CHU de Nancy ; Consultation multidisciplinaire d'Hypertension artérielle, CHU de Nancy ; Inserm 961, Vandoeuvre Lès Nancy.

rence significative entre les deux groupes sur les taux de créatinine sérique, mais ces études n'étaient pas dimensionnées pour explorer cet objectif rénal.

En 2009, la publication de deux grandes études contrôlées randomisées (études ASTRAL et STAR) a permis de mieux préciser les indications de l'angioplastie dans le traitement des sténoses athéromateuses des artères rénales, en montrant l'absence d'effet néphroprotecteur sur les populations de ces études.

ABSENCE DE BÉNÉFICE RÉNAL DÉMONTRÉ

L'étude ASTRAL (*Angioplasty and Stent for Renal Artery Lesions*) est l'étude de la plus grande envergure publiée à ce jour sur le traitement par angioplastie des sténoses de l'artère rénale, avec un suivi allant jusqu'à 5 ans [3]. Plus de 800 patients présentant une sténose athéromateuse uni- ou bilatérale de l'artère rénale, et pour lesquels le choix de la revascularisation ne s'imposait pas de façon évidente à leur praticien – excluant donc les patients pour lesquels l'indication apparaissait impérative, notion cependant des plus floues compte tenu de l'absence de preuves de niveau suffisant... – ont été randomisés en deux groupes : revascularisation avec ou sans angiostenting associée à un traitement médicamenteux ou traitement médicamenteux seul. Les patients recrutés avaient un âge moyen de 70 ans, avaient en moyenne un degré de sténose de 75 %, et une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 40 ml/min).

Le critère de jugement principal était le taux de progression de l'insuffisance rénale. Lors du suivi, le taux de détérioration de la fonction rénale est apparu faible, sans différence significative entre les deux bras de traitement. Cette absence de différence significative est également retrouvée pour les critères de jugement secondaires de l'étude : pression artérielle, survenue d'un premier événement rénal, survenue d'un événement cardiovasculaire majeur ou décès. Les résultats sont similaires quelle que soit l'analyse de sous-groupe effectuée : en fonction du niveau d'atteinte rénale, du degré de sténose, de la longueur des reins ou de l'existence ou non d'une aggravation rapide de l'insuffisance rénale. En revanche, il existe un risque majoré de complications dans le groupe angioplastie. Une complication liée à l'angioplastie est survenue chez 38 des 335 patients revascularisés, incluant 31 complications sévères (dont 4 perforations et 4 thromboses de l'artère rénale, 3 amputations d'orteils ou de jambe suite à des embolies de cholestérol et 2 décès). Le rapport bénéfice/risque de l'angioplastie « en l'absence d'indication évidente de l'angioplastie » est donc défavorable.

Les constatations rénales de l'étude ASTRAL corroborent les résultats obtenus dans l'étude STAR (*Stent placement in Atherosclerotic ostial Renal artery stenosis*), publiée également en 2009 [4]. Cet essai multicentrique européen étudiait l'efficacité et la sécurité de l'angiostenting plus traitement médical versus traitement médical seul, chez 140 patients présentant une sténose supérieure ou égale à 50 % de l'artère rénale, une hypertension artérielle contrôlable et une altération de la fonction rénale (clairance créatinine < 80 ml/min). Le critère principal de jugement était une baisse supérieure ou égale à 20 % de la clairance de la créatinine après 2 ans de suivi. L'analyse des résultats ne montre pas de différence significative sur ce critère, ni sur les critères secondaires (variation de pression artérielle, morbi-

mortalité cardiovasculaire). Le taux de complications dans le groupe revascularisé était là encore important avec 5 cas de traumatismes de l'artère rénale ou du rein et 3 complications mortelles.

Une troisième grande étude, l'étude CORAL, est actuellement en cours d'inclusion. Elle recrute des patients présentant une sténose de l'artère rénale supérieure à 50 %, avec une pression artérielle systolique supérieure à 155 mmHg malgré plus de deux traitements anti-hypertenseurs – donc une majorité de patients avec HTA résistante – dont un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII). Elle étudiera en critère principal composite la survenue d'événements cardiovasculaires et rénaux chez plus de 1 000 patients traités par angiostenting plus traitement médical ou par traitement médicamenteux seul. Les résultats ne sont pas attendus avant 2013.

RÉSERVER LE DÉPISTAGE DES STÉNOSES ET LEUR ANGIOPLASTIE À QUELQUES SITUATIONS CLINIQUES PRÉCISES

Actuellement, quelle place reste-t-il au dépistage et à l'angioplastie des sténoses des artères rénales ? On peut estimer que dans certaines situations cliniques non prises en compte dans les protocoles de ces études, le rapport bénéfice/risque n'est pas précisément connu, mais semble plus en faveur de l'angioplastie. Il est donc licite de proposer un dépistage. Il s'agit de l'hypertension résistante au traitement médicamenteux, comme cela est indiqué dans les recommandations de l'ESH de 2007 [1], ainsi que les OAP flash et la constatation d'une dégradation brutale de la fonction rénale sous inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou ARA2, situations cliniques identifiées dans les recommandations américaines de 2008 [5]. Les patients porteurs de sténoses artérielles rénales sont en effet des patients à haut risque cardiovasculaire [6], et à ce titre doivent être traités par des agents pharmacologiques de prévention secondaire tels que statine, antiagrégants plaquettaires, qui étaient de fait largement utilisés à l'inclusion par 96 % et 77 % des patients d'ASTRAL, respectivement. Les IEC ou ARA2 n'étaient, eux, utilisés que par 42 % des patients d'ASTRAL [3]. Or, des données épidémiologiques récentes en population générale ont montré qu'une exposition aux IEC ou ARA2 de patients porteurs de sténose artérielle rénale était associée à une moindre morbidité (30 % [0,59-0,82]) et mortalité (44 % [0,47-0,68]) [7], malgré une augmentation de 87 % [1,05-3,33] du risque d'insuffisance rénale aiguë. Une surveillance biologique rapprochée s'impose donc lors de l'introduction des IEC ou ARA2, puis à long terme. En revanche, la néphroprotection, en soi, ne semble pas être une indication justifiée au vu des résultats récents, du moins pour des patients comparables à ceux de ces deux études.

Les progrès techniques réalisés ces dernières années dans le domaine de l'angioplastie (notamment, possible apport de techniques de protection rénale par filtre, en association à des anti-GpIIb/IIIa pour éviter la pluie d'embolies post-revascularisation [8]) et l'entraînement des opérateurs justifient cependant une réévaluation continue et laissent espérer une réduction du risque de complications à court terme, susceptible de modifier le rapport bénéfice/risque, y compris pour les populations comparables à celles récemment évaluées dans ASTRAL et STAR.

BIBLIOGRAPHIE

1. MANCIA G, DE BACKER G, DOMINCZAK A et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension : the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, 2007, 25 : 1105-1187.
2. IVES NJ, WHEATLEY K, STOWE RL et al. Continuing uncertainty about the value of percutaneous revascularization in atherosclerotic renovascular disease : a meta-analysis of randomized trials. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18 : 298-304.
3. WHEATLEY K, IVES N, GRAY R et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med*, 2009, 361 :1953-1962.
4. BAX L, WOITTEZ AJ, KOUWENBERG HJ et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function : a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2009, 150 : 840-848, W150-841.
5. ROCHA-SINGH KJ, EISENHAUER AC, TEXTOR SC et al. Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Symposium II : intervention for renal artery disease. *Circulation*, 2008, 118 : 2873-2878.
6. JOHANSSON M, HERLITZ H, JENSEN G et al. Increased cardiovascular mortality in hypertensive patients with renal artery stenosis. Relation to sympathetic activation, renal function and treatment regimens. *J Hypertens*, 1999, 17 : 1743-1750.
7. HACKAM DG, DUONG-HUA ML, MAMDANI M et al. Angiotensin inhibition in renovascular disease : a population-based cohort study. *Am Heart J*, 2008, 156 : 549-555.
8. COOPER CJ, HALLER ST, COLYER W et al. Embolic protection and platelet inhibition during renal artery stenting. *Circulation*, 2008, 117 : 2752-2760.