

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID DE TLEMCEM
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



THESE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE
**TITRE : TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE AU
COURS DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE**

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21 JUIN 2012

PAR
DOUABI OMAR
KADRI NESREDDINE

Encadreur :

Dr. R. SARI-HAMIDOU Maitre de conférence en néphrologie

Jury :

Président : Pr. N. BERBER Chef de service de médecine nucléaire,
Doyen de la faculté de médecine

Examineurs :

Pr. A. MEZIANE Chef de service de cardiologie
Dr. B. BENABADJI Chef de service de microbiologie
Dr. N. SOUFI TALEB Maitre assistante en cardiologie

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID DE TLEMCEM
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



THESE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE
**TITRE : TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE AU
COURS DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE**

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21 JUIN 2012

PAR
DOUABI OMAR
KADRI NESREDDINE

Encadreur :

Dr. R. SARI-HAMIDOU Maitre de conférence en néphrologie

Jury :

Président : Pr. N. BERBER Chef de service de médecine nucléaire,
Doyen de la faculté de médecine

Examineurs :

Pr. A. MEZIANE Chef de service de cardiologie

Dr. B. BENABADJI Chef de service de microbiologie

Dr. N. SOUFI TALEB Maitre assistante en cardiologie

A notre Président de thèse,

Monsieur le Professeur N. BERBER

Professeur en médecine nucléaire,
Chef de service de médecine nucléaire, CHU Tlemcen,
Doyen de la faculté de médecine

*Nous vous remercions de nous faire l'honneur de présider le jury de cette thèse,
Soyez assuré de notre profonde reconnaissance.*

A nos membres de jury,

Monsieur le Professeur A. MEZIANE

Professeur en cardiologie,
Chef de service de cardiologie, CHU Tlemcen

*Nous vous remercions de votre profonde gentillesse et de nous avoir fait l'honneur
d'accepter d'être membre de notre jury de thèse*

Madame le Docteur N. SOUFI TALEB

Maitre assistante en cardiologie

*Que vous trouviez ici l'expression de nos sincères remerciements pour votre
participation à notre jury de thèse.*

Monsieur le Docteur B. BENABADJI

Chef de service de microbiologie

Qui nous a fait l'honneur de siéger parmi les membres de notre jury.

A notre directeur de thèse,

Madame le Docteur R. SARI-HAMIDOU

Maitre de conférences en néphrologie

Nous vous remercions d'avoir été à l'initiative de ce travail.

*Vous nous avez guidé dans l'élaboration de cette thèse par votre grande
disponibilité, vos conseils et votre précieuse aide.*

*Merci de nous avoir fait partager vos connaissances, nous avons été heureux de
travailler avec vous et nous tenons à vous en remercier sincèrement.*

Monsieur le professeur BENMANSOUR

Chef de service de néphrologie

*Nous sommes reconnaissants de nous avoir accueillies au sein de votre service tout
en nous laissant une grande liberté de manœuvre quant au déroulement et à
l'organisation de notre propre démarche scientifique.*

A toutes les personnes qui ont collaboré à l'élaboration de ce travail,

Le département de la pharmacie

Un grand merci particulièrement au Professeur ABIAYAD, pour l'aide qu'il nous a rapporté. Merci pour votre aide et votre bonne humeur.

L'ensemble du personnel de service de néphrologie

Un grand merci à Monsieur Rachid DIB.

L'équipe du service d'épidémiologie

Nous tenons à remercier le Docteur CHABNI pour son aide.

DEDICACE :

A ma famille et mes amis,

A mes parents,

Pour m'avoir donné les moyens de réussir.

Vous m'avez apporté votre confiance depuis toutes ces années, et je tiens à vous exprimer ma profonde reconnaissance.

A mes frères,

Pour tous les moments de bonheur que nous partageons ensemble.

A Moumen,

Pour tout le bonheur et le soutien que tu m'apportes.

A mon binôme Nesro,

J'étais heureux de travailler avec toi pour l'élaboration de cette thèse.

A mes amis et mes collègues,

Merci pour les moments qu'on a passé ensemble.

Encore merci.....

A mon Père,

Pour ton soutien, tes encouragements et pour avoir su me guider tout au long de ces années.

A ma Maman,

Avec qui j'aurais tant aimé partager ce moment.

A mes petits frères et sœur,

Pour les moments qu'on passe ensemble.

A mes amis et mes collègues,

Mes plus profonds remerciements vont à Moumen, Fethi et en particulier mon binôme Omar, pour le temps qu'on a passé ensemble.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	7
LISTE DES FIGURES	10
LISTE DES TABLEAUX	11
INTRODUCTION	13
REVUE SUR LA LITTERATURE	15
CHAPITRE 1 : L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE	16
I. DEFINITION	16
II. CLASSIFICATION	16
III. EPIDEMIOLOGIE	17
IV. ETIOLOGIE DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE	19
1. Etiologie :	19
1.1 Les néphropathies glomérulaires	19
1.2 Les néphropathies vasculaires	19
1.3 Les néphropathies interstitielles	19
1.4 Les néphropathies héréditaires	20
2. Facteurs de risque et de progression de la maladie	21
3. Mécanismes de la progression	21
V. PERTURBATIONS DU BILAN BIOLOGIQUES	22
1. L'urée sanguine	22
2. La créatinine plasmatique	22
3. L'acide urique	22
4. Troubles de l'eau et des électrolytes.....	22
5. Métabolisme phosphocalcique	22
VI. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE	23
VII .COMPLICATIONS DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE	24
1. Les signes hématologiques	24
1.1. L'anémie	24
1.2. Anomalies leucocytaires	24
1.3. Troubles de l'hémostase	24
1.4. Déficit immunitaire	25
2. Les signes cardiovasculaires	25

2.1. L'hypertension artérielle	25
2.2. Insuffisance cardiaque et cardiopathie urémique	25
2.3. Péricardite	25
3. Les signes digestifs	25
4. Trouble du métabolisme phosphocalcique et manifestations osseuses ...	25
5. Signes neurologiques :	26
5.1. Manifestations centrales	26
5.2. Manifestations périphériques	26
6. Les signes endocriniens et métaboliques	26
VIII. METHODES D'ESTIMATION DU DEBIT DE FILTRATION	
 GLOMERULAIRE	27
1. Débit de filtration glomérulaire	27
2. Traceur exogène	27
3. Traceur endogène : la créatinine	27
3.1 Créatininémie	27
3.2 Créatininurie et clairance vraie	28
4. Contraintes analytiques	28
4.1 Méthodes de dosage de la créatinine	28
4.1.1 Méthodes chromatographiques	28
4.1.2 Techniques enzymatiques	28
4.1.3 Techniques colorimétriques	29
5. Formules d'estimation du DFG dérivées de la créatininémie	29
5.1 Formule de Cockcroft et Gault	29
5.2 Formule de MDRD simplifiée	30
5.3 formule CKD-Epi.....	31
IX. PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE	31
1. Traitement conservateur de l'IRC	32
1.1. Mesures diététiques	32
1.1.1 Protides	32
1.1.2 Sodium	32
1.1.3 Potassium	32
1.1.4 Apports hydriques	33
1.1.5 Activité physique et sportive	33

1.1.6	Activité professionnelle	33
1.1.7	Vaccinations	33
1.1.8	Restriction médicamenteuse	34
1.2.	Traitements médicamenteux de l'insuffisance rénale chronique ..	35
1.2.1.	Hypertension artérielle	35
1.2.2.	Troubles du métabolisme phosphocalcique	35
1.2.3.	Anémie	36
1.2.4.	Acidose et hyperkaliémie	36
1.2.5.	Troubles digestifs	36
1.2.6.	Hyperuricémie	37
1.2.7.	Troubles neuromusculaires	37
2.	Les traitements de suppléance	37
2.1.	L'hémodialyse périodique	37
2.2.	La dialyse péritonéale	38
2.3.	La transplantation rénale	38
CHAPITRE 2 : CONSEQUENCES RENALES DE L'HYPERTENSION		
ARTERIELLE		
39		
I.	INTRODUCTION	39
II.	CLASSIFICATION DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE ET	
RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES		39
III.	OBJECTIFS TENSIONNELS	40
IV.	LES ALTERATIONS RENALES AU COURS DE L'HYPERTENSION	
ARTERIELLE		41
1.	Le flux sanguin rénal	41
2.	La filtration glomérulaire	41
3.	La fraction de filtration	41
V.	CONSEQUENCES FONCTIONNELLES	42
CHAPITRE 3 : L'HYPERTENSION ARTERIELLE AU COURS DE		
L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE		
43		
I.	ROLE DU REIN DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE	43
II.	PHYSIOPATHOLOGIE	43
III.	ETIOLOGIE	44
1.	Les néphropathies bilatérales aiguës ou chroniques	44

1.1. Glomérulopathies	45
1.2. Néphropathies vasculaires	45
1.3. Néphropathies interstitielles	46
1.4. La polykystose rénale	46
2. Les néphropathies unilatérales hypersécrétrices de rénine	46
CHAPITRE 4 : TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE AU COURS DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE	47
I. BUT	47
II. PHARMACOLOGIE DES ANTIHYPERTENSEURS	47
III. CRITERES DE CHOIX DU TRAITEMENT ANTIHYPERTENSEUR	47
IV. ROLE DU CONTROLE DE LA TENSION ARTERIELLE DANS LE RALENTISSEMENT DE LA PROGRESSION DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE	49
PRESENTATION DE L'ETUDE	50
CHAPITRE I: PRINCIPE DE LA REALISATION DE L'ETUDE	51
I. PROTOCOLE DE L'ETUDE	51
1. Problématique	51
2. objectifs	51
2.1. Objectif principale	51
2.2. Objectifs secondaires	51
3. Population et Méthodes	51
3.1 Type d'étude	51
3.2. Recrutement.....	51
3.3. Sélection des patients pour l'étude	51
4. Méthodologie de Déroulement pratique du travail	52
4.1. Examen clinique	52
4.2 Examen sanguins	52
4.3 Dosage urinaire	52
5. Recueil des données	53
6. Variables étudiées	53
7. Analyse des données	53
CHAPITRE 2 : RESULTATS DE L'ETUDE	54
I. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION GENERALE	54
1. Caractères généraux	54

2. Les antécédents personnels et facteurs de risque	56
3. Caractéristiques biologiques de la population générale	57
II. CARACTERISTIQUES SPECIFIQUES A L'INSUFFISANCE RENALE	
CHRONIQUE	58
1. Répartition de la population selon le débit de filtration glomérulaire calculé par les trois formules	58
2. Répartition de la population selon le débit de filtration glomérulaire estimé par la formule MDRD	59
3. Répartition de la population selon le stade de l'insuffisance rénale chronique en fonction de sexe	60
4. Répartition selon la durée de suivi	61
5. Répartition de la population selon le stade de l'insuffisance rénale chronique en fonction de l'âge	62
III. COMPLICATION DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE	63
1. L'hypertension artérielle	63
1.1. Les objectifs tensionnels	63
1.2. Répartition de la population selon le stade de l'insuffisance rénale chronique et selon les objectifs tensionnels	64
1.3. Répartition de la population selon la durée de suivi et selon les objectifs tensionnels	65
1.4. Répartition de la population selon les stades de l'insuffisance rénale chronique en fonction des chiffres tensionnels	67
IV. TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE	68
1. La monothérapie antihypertensive	69
2. La bithérapie antihypertensive	69
3. La trithérapie antihypertensive	70
4. La quadrithérapie antihypertensive	70
5. Répartition des différents stades de l'insuffisance rénale chronique selon le nombre d'antihypertenseurs utilisés	71
6. Répartition du nombre de traitement antihypertenseurs selon les objectifs tensionnels	72
7. Répartition du nombre des antihypertenseurs selon les chiffres tensionnels	73

V. TRAITEMENT DES COMPLICATIONS DE L'INSUFFISANCE RENALE	
CHRONIQUE	74
1. L'anémie	74
2. Troubles du métabolisme phosphocalcique	75
2.1. La calcémie	75
2.2. La phosphorémie	76
3. Troubles du métabolisme lipidiques	77
VI. LE TRAITEMENT DES AUTRES PATHOLOGIES ASSOCIEES A	
L'INSUFFISANCE RENALE	78
1. Les antidiabétiques	78
2. Les antithrombotiques	78
DISCUSSION	79
CONCLUSION	85
RESUME	87
REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE	90
ANNEXES	99

LISTE DES ABREVIATIONS

ADH	: Hormone antidiurétique
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ANAES	: Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ARA II	: Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
ASI A	: Activité sympathomimétique intrinsèque
ATCD	: Antécédent
AT1	: Antagoniste des récepteurs T1
AVC	: Accidents vasculaire cérébral
BB	: B-bloquant
Bd	: Biodisponibilité
BHE	: Barrière hémato-encéphalique
CI	: Contre indication
CKDEpi	: Chronic kidney disease epidemiology collaboration
Cl	: Clairance
Cmax	: Concentration maximale
Cr	: Créatinine
Da	: Dalton
DFGe	: Débit de filtration glomérulaire estimé
DFG	: Débit de filtration glomérulaire
DID	: Diabète insulino-dépendant
DNID	: Diabète non insulino-dépendant
EER	: Epuration extra-rénale
ESC	: European Society of Cardiology
ESH	: European Society of Hypertension
FG	: Filtration glomérulaire

GE	: Glomérulonéphrites extramembraneuses
GNA	: Glomérulonéphrites aiguës post-infectieuses
GNMP	: Glomérulonéphrites membranoprolifératives
CNP.VII	: Classification et la gestion de la pression artérielle pour les adultes
GN :	: Glomérulonéphrite
Gpt	: Groupement
HAS	: Haute Autorité de Santé
HBPM	: Héparine de bas poids moléculaire
HCT	: Hydrochlorothiazide
HSF	: Hyalinoses segmentaires et focales
HTA	: Hypertension artérielle
HVG	: Hypertrophie ventriculaire gauche
IC	: Inhibiteur calcique
IDM	: Infarctus du myocarde
IEC	: Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IgA	: Immunoglobuline de la classe A
IH	: Insuffisance hépatique
IMAO	: Inhibiteurs de mono-amine-oxydase
IRC	: Insuffisance rénale chronique
IRMM	Institute for Référence Matériel and Measurements
IRCD	: Insuffisance rénale chronique débutante
IRCM	: Insuffisance rénale chronique modérée
IRCS	: Insuffisance rénale chronique sévère
IRCT	: Insuffisance rénale chronique terminale
IR	: Insuffisance rénale
IV	: Intra-veineuse

KDIGO	: Kidney disease : improving global outcomes
LCR	: Liquide céphalo-rachidien
LGM	: Lésions glomérulaires minimales
LPP	: Liaison aux protéines plasmatiques
LP	: Libération prolongée
MDRD	: Modification of diet in rénal disease
NHF	: National Heart Foundation of Australia
NIST	: National Institue of Standards and Technology
OMS :	: Organisation mondiale de santé
PAD	: Pression artérielle diastolique
PAS	: Pression artérielle systolique
PA	: Pression artérielle
Pcr	: Créatinine plasmatique
PGE2	: Prostaglandine E2
PGI2	: Prostaglandine I2
PTH	: Parathormone
P	: Plasmatique
SRA	: Système rénine angiotensine
TCP	: Tube contourné proximale
TG	: Triglycéride
t½ vie	: Temps de demie de vie
UV	: Ultra-violet
U	: Urinaire
V	: Volume

LISTE DE FIGURES

Figure 1 : Associations possibles d'antihypertenseurs (HAS 2005)	48
Figure 2 : Répartition de la population de l'étude en fonction de l'âge et de sexe.....	55
Figure 3 : Répartition de la population selon le débit de filtration glomérulaire calculé par trois formules	58
Figure 4 : Répartition de la population selon le stade de l'IRC en fonction de sexe.....	60
Figure 5 : Répartition de la population selon la durée de suivi en consultation	61
Figure 6 : Répartition de la population selon le stade de l'IRC en fonction de l'âge.....	62
Figure 7 : Répartition de la population selon les objectifs tensionnels	63
Figure 8 : Répartition de la population selon le stade de l'IRC et selon les objectifs tensionnels	64
Figure 9 : Répartition de la population selon la durée de suivi et selon les objectifs tensionnels	65
Figure 10 : Répartition de la population selon le stade de l'IRC en fonction des chiffres tensionnels.....	67
Figure 11 : Répartition des différents stades de l'IRC selon le nombre d'antihypertenseurs utilisé.....	71
Figure 12 : Répartition du nombre du traitement antihypertenseurs selon les objectifs tensionnels	72
Figure 13 : Répartition du nombre des antihypertenseurs selon les chiffres tensionnels	73
Figure 14 : Répartition de la calcémie selon les stades de l'IRC.....	76
Figure 15 : Répartition de la phosphorémie selon les stades de l'IRC	77

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification internationale de la maladie rénale chronique proposée par la conférence KDIGO	16
Tableau 2 : Fréquence de l'insuffisance rénale chronique, CHU Tlemcen	18
Tableau 3 : Fréquence des différents types de néphropathie, CHU Tlemcen	20
Tableau 4: Principaux médicaments associés à des néphropathies à médiation immunologique	34
Tableau 5 : Classification de l'HTA et recommandations internationales	39
Tableau 6 : Recommandations de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé: ANAES ; 2000	40
Tableau 7 : Hémodynamique rénale chez les sujets normotendus et hypertendus	42
Tableau 8 : Incidence de l'HTA dans les atteintes rénales chroniques de l'adulte	45
Tableau 9 : Caractéristiques générales de la population de l'étude	54
Tableau 10 : la répartition des antécédents pathologiques dans la population étudiée	56
Tableau 11 : Caractéristiques biologiques de la population générale	57
Tableau 12 : Répartition de la population selon le débit de filtration glomérulaire estimé par la formule MDRD	59
Tableau 13 : Répartition de la population selon le stade de l'IRC en fonction de la durée de suivi	61
Tableau 14 : Répartition de la population selon les chiffres de la tension artérielle	65
Tableau 15 : Répartition de la population selon les chiffres tensionnels en fonction de sexe	66
Tableau 16 : fréquence des antihypertenseurs prescrits	68
Tableau 17 : Répartition de la population selon le nombre des associations des antihypertenseurs	68
Tableau 18 : les classes utilisées en monothérapie antihypertensive	69
Tableau 19 : les classes utilisées en La bithérapie antihypertensive	69
Tableau 20 : les classes utilisées en La trithérapie antihypertensive	70
Tableau 21 : les classes utilisées en La quadrithérapie antihypertensive	70

Tableau 22 : la répartition de la valeur moyenne d'hémoglobine selon le stade de l'insuffisance rénale chronique	74
Tableau 23 : répartition de la population selon le taux de la calcémie	75
Tableau 24 : répartition du traitement par le calcium et/ou vitamine D3 selon la calcémie	75
Tableau 25 : répartition de la population selon le taux de la phosphorémie	76
Tableau 26 : répartition des taux de cholestérol et triglycérides selon le traitement utilisé	77
Tableau 27: répartition des diabétiques selon le traitement utilisé	78
Tableau 28: répartition de la population selon le type d'antithrombotique utilisé ..	78

INTRODUCTION

L'insuffisance rénale chronique est une maladie complexe par la multiplicité de ses causes et des atteintes systémiques qu'elle engendre. Le vieillissement de la population et la progression des néphropathies vasculaires et diabétiques entraînent une augmentation régulière de la prévalence de l'insuffisance rénale chronique. Son évolution est encore le plus souvent inexorable vers le stade dit terminal nécessitant l'épuration extra-rénale.

Richard Bright, en 1837, établissait le lien entre les maladies rénales et le système circulatoire; ultérieurement le rôle de l'HTA a été progressivement identifié pour aboutir à la conception émise en 1923 par *Volhard* décrivant le cercle vicieux entre la néphropathie favorisant l'HTA et inversement l'HTA aggravant l'évolution de la néphropathie⁷.

L'interaction entre hypertension artérielle et insuffisance rénale est complexe. 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. 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. Il faut cependant relever que seul un petit pourcentage (0,5–1,3%) de la population hypertendue développe une insuffisance rénale terminale, suggérant que des facteurs génétiques et environnementaux modulent la susceptibilité rénale individuelle à l'hypertension artérielle⁴⁹.

Un bon contrôle des facteurs de risques notamment l'hypertension artérielle permet de ralentir la progression vers le stade terminal nécessitant un traitement par suppléance, Plusieurs associations savantes tel que l'ANAES et KDOQI ont établi des recommandations pour la pratique clinique et le traitement pharmacologique en vue d'une meilleure prise en charge des patients insuffisants rénaux chroniques.

REVUE DE LA LITTERATURE

CHAPITRE 1 : L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

I. DEFINITION : [1,14]

L'insuffisance rénale chronique est définie par la diminution progressive et irréversible du débit de filtration glomérulaire (DFG) en rapport à une destruction progressive du capital néphronique.

Elle peut aboutir à l'insuffisance rénale terminale (IRT) qui nécessite le recours à l'épuration extra-rénale (EER) et/ou transplantation rénale^{1,14}.

II. CLASSIFICATION :

Selon la valeur du DFG la sévérité de l'insuffisance rénale chronique est actuellement évaluée en cinq stades :

Tableau 1 : Classification internationale de la maladie rénale chronique proposée par la conférence KDIGO¹⁷

Stade	Description	DFG (mL/min/1,73 m ²)
1	Atteinte rénale avec DFG > 90	> 90
2	IRC débutante	60 – 89
3	IRC modérée	30 – 59
4	IRC sévère	15 – 29
5	IRC terminale	< 15

III. EPIDEMIOLOGIE :

L'épidémiologie de la maladie rénale chronique est encore très mal connue. Au population générale des Etats-Unis des chiffres alarmants de 11,7 % de maladie rénale chronique du stades 1 au 4 des K/DOQI, et de 3,8 % pour les seuls stades 3 et 4 en 1999-2000.

Les données européennes sont peu nombreuses, mais une étude récente rapporte une prévalence très proche de maladie rénale chronique en Norvège de 10,2 %, avec 4,4 % de patients au stade 3 à 4 en 1995-1997 ²⁰.

Les études sur l'incidence de l'insuffisance rénale chronique sont encore plus rares.

En France, les données sur la prévalence sont parcellaires, provenant d'études portant sur des populations à risque élevé : les sujets âgés. L'insuffisance rénale chronique terminale concerne plus de 50 000 personnes en France, soit près de 1 ‰, dont 60 % sont en dialyse et 40 % ont un greffon rénal fonctionnel. Son incidence est stable, sauf chez les plus de 75 ans chez lesquels elle ne cesse d'augmenter.

Près d'une fois sur deux, l'insuffisance rénale terminale est secondaire à une hypertension artérielle ou à un diabète, principalement de type 2, non insulino-dépendant.

Environ 30 % des malades débutent la dialyse en urgence, témoignant d'une fréquence élevée de prise en charge inadéquate de l'insuffisance rénale chronique en pré-dialyse, quelque soit la cause ²¹.

Au niveau de la wilaya de Tlemcen le nombre total des dialyses en 2011 est de 684 patients. Sur une période de trois ans (janvier 2008 et décembre 2011), le nombre total des insuffisants rénaux connus et suivis était de 1084 patients, 26,1 % présentaient une néphropathie vasculaire et 35,1% avaient une néphropathie diabétique ⁵⁵.

Tableau 2: Fréquence de l'insuffisance rénale chronique, CHU Tlemcen ⁵⁵

Clairance de la créatinine (ml/mn)	Age (année) (extrêmes)	sexe	Clairance de la créatinine
90 - 60	55,5 ± 15,7 (17- 84)	34H / 49 F	83 7,6%
59 - 30	60,9 ± 16,1 (13-90)	111H / 179 F	290 26,7%
29 - 15	64,7 ± 17,3 (14-93)	112H/ 160 F	272 25,0%
< 15	57,4 ± 17,7 (4-90)	190H / 249 F	439 40,4%

IV. ETIOLOGIE DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE:

1. Etiologie :

L'IRC est secondaire à une néphropathie dont les origines peuvent être multiples.

1.1. Les néphropathies glomérulaires :

Les néphropathies glomérulaires représentent 25 à 30 % des causes d'insuffisance rénale chronique^{1,8}, on distingue :

- La glomérulopathie la plus fréquente est la glomerulopathie à dépôts mésangiaux d'IgA ou maladie de Berger (GNIgA).
- la glomérulonéphrite extra-membraneuse est la deuxième glomérulopathie par sa fréquence. Elle est souvent associée à des néoplasies.
- la glomérulonéphrite proliférative extra-capillaire est plus grave et considérée comme une microvascularite^{1,8}.

Il existe d'autres maladies glomérulaires comme :

- la néphrose avec lésions glomérulaires minimes, maladie bénigne qui survient surtout dans l'enfance, n'évoluant jamais vers l'IRT.
- la néphrose avec lésion de hyalinose segmentaire et focale.

La néphropathie diabétique est une cause fréquente de glomerulopathie secondaire.

1.2. Les néphropathies interstitielles :

Les néphropathies interstitielles sont définies par une atteinte prédominante du tissu conjonctif du rein et des tubes adjacents. Ses causes sont multiples : obstructions, uropathies malformatives, infectieuses, toxiques ou médicamenteuses (lithium, IEC, AINS, cyclosporine...), métaboliques, hématologiques (drépanocytose...)^{1,8}.

1.3. Les néphropathies vasculaires :

On distingue 3 grands types de néphropathie vasculaire pouvant évoluer vers l'IRT :

La néphroangiosclérose, la néphropathie par embolies cholestéroliques et la néphropathie ischémique par sténose athéromateuse des artères rénales^{1,8}.

Les néphropathies vasculaires sont également connues sous le terme de néphropathie hypertensive.

La néphroangiosclérose est une complication de l'hypertension artérielle essentielle et répond bien à la définition de la néphropathie hypertensive, on distingue 2 types, maligne et bénigne^{1,8}.

1.4. Les néphropathies héréditaires :

La polykystose rénale, à elle seule, représente 80% des causes de l'insuffisance rénale chronique terminale, la prise en charge en épuration extra-rénale est nécessaire vers l'âge de 50 ans^{1,8}.

Tableau 3: Fréquence des différents types de néphropathie, CHU Tlemcen ⁵⁵

Néphropathie	90-60 (ml /mn)	59-30(ml /mn)	29-15(ml /mn)	< 15(ml /mn)
Glomérulaire	19,2%	06,3	01,8	08,2
Tubulo-intertitielle	07,2%	04,4	07,6	04,8
Vasculaire	19,2%	28,9	<u>40,7</u>	26,1
Diabétique	30,1%	<u>38,6</u>	29,9	<u>35,1</u>
Héréditaire	02,0%	04,3	02,6	03,9
Indéterminée	18,4%	17,5	16,9	21,8
	83	290	272	439

2. Facteurs de risque et de progression de l'insuffisance rénale chronique:

Certains facteurs sont non modifiables, par exemple : Age élevé, sexe masculin, ethnicité, niveau sociale, antécédents familiaux de néphropathie. D'autres facteurs sont modifiables, ex: diabète déséquilibré, hypertension artérielle, prise chronique de médicaments néphrotoxiques, maladies cardiovasculaires, syndrome métabolique, protéinurie, tabagisme, substances néphrotoxiques ^{6,18}.

3. Mécanismes de la progression :

La progression inexorable des néphropathies vers le stade d'insuffisance rénale terminale (IRT) à la suite d'une agression initiale est un phénomène encore mal expliqué. Certaines hypothèses ont été avancées :

3.1 Modification de l'hémodynamique glomérulaire :

Certains auteurs ont constaté une augmentation de la pression capillaire glomérulaire due à la vasoconstriction des artéioles efférents des glomérules sous l'effet de l'angiotensine II entraînant une hyperfiltration glomérulaire, hypertension glomérulaire, aggrave la protéinurie et conduit à terme à une sclérose précoce des glomérules ^{8,9,16}.

3.2 Rôle de la protéinurie et de la fibrose interstitielle :

La protéinurie secondaire à l'hyperfiltration glomérulaire est d'abord une micro-albuminurie (30 à 300mg/24h), puis ensuite au stade d'insuffisance rénale confirmé une protéinurie composée de globuline et d'albumine. Cette protéinurie de haut poids moléculaire contribue à aggraver l'insuffisance rénale par la réaction inflammatoire qu'elle crée au niveau de la partie tubulo-interstitielle du néphron, ce qui favorise l'évolution ultérieure vers la fibrose interstitielle ^{8,9,16}.

V. PERTURBATIONS DU BILAN BIOLOGIQUES :

1. L'urée sanguine :

L'urée se forme dans le foie aux dépens du groupement NH des aminoacides.

Une partie très importante de l'ammoniac issu de la désamination des acides aminés est combinée à des radicaux carbonés pour former l'urée.

L'urée sanguine se situe aux alentours de 5 mmol/l chez l'adulte sain disposant d'une ration protéique normale en climat tempéré. Les variations physiologiques de la diurèse, les écarts de la ration protéique alimentaire combinent leurs actions pour élargir la fourchette de normalité (2,5 à 7,5 mmol/l).

Un taux d'urée franchement élevé (40mmol/l) peut témoigner d'un déficit fonctionnel important, des troubles digestives à type nausées et vomissements ⁴.

2. La créatinine plasmatique:

La créatinine plasmatique et urinaire est le reflet de la masse musculaire globale. Elle provient de la dégradation de la créatine musculaire

Pour un sujet donné, le taux plasmatique et la quantité de créatinine éliminée quotidiennement dans les urines constituent des paramètres biologiques remarquablement fixes. Pour ces raisons, la valeur de la clairance de la créatinine a une signification sémiologique fondamentale lors de l'étude d'une insuffisance rénale ⁴.

3. L'acide urique :

Le taux d'acide urique ou uricémie est < 60mg/l, son élévation au cours de l'insuffisance rénale chronique entraîne des crises de goutte ⁴.

4. Métabolisme phosphocalcique :

L'insuffisance rénale chronique entraîne des perturbations du métabolisme phosphocalcique responsables des manifestations osseuses.

L'hyperphosphorémie survient très tôt de manière concomitante à l'abaissement de la calcémie. Elle provoque l'élévation de la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne la PTH ⁴.

L'hypocalcémie peut être considérée comme une conséquence indirecte de l'hyperphosphorémie mais aussi d'un défaut de la deuxième hydroxylation de 1-25 dihydroxycholécalférol au niveau rénal⁴.

5. Troubles de l'eau et des électrolytes :

Le défaut d'élimination de l'eau peut entraîner une hyperhydratation extracellulaire et cellulaire. Au stade ultime il survient une hyponatrémie de dilution.

La sécrétion du potassium est assurée par les néphrons sains jusqu'au stade terminal de l'insuffisance rénale ou le risque d'hyperkaliémie est majeur⁴.

VI. CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE :

Les circonstances de découverte d'une IRC sont très diverses. Il peut s'agir d'une néphropathie connue. Dans d'autres cas, l'IRC peut être découverte lors d'un examen systématique¹.

Le diagnostic positif :

Deux arguments sont très en faveur de l'IRC, l'élévation progressive de la créatinine et ainsi la baisse de la clairance et la diminution de la taille des reins, qui à l'état physiologique est de 12 cm¹.

VII. COMPLICATIONS DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE :

Ils apparaissent à partir d'une réduction de 30%¹ de la valeur normale de la fonction rénale. Il s'agit de signes non spécifiques comprenant : une asthénie physique et psychique, une anorexie, une pâleur des muqueuses et des téguments, une polyurie accompagnée d'une polydipsie ou d'une oligurie, un prurit très fréquent.

1. Les signes hématologiques :

1.1. L'anémie :

L'anémie est pratiquement constante et ceci dès que la fonction glomérulaire est inférieure à 40 ml/min. Cette anémie est habituellement normochrome, normocytaire, non régénérative et proportionnelle au degré de l'insuffisance rénale^{1,6}.

L'anémie de l'IRC est essentiellement due à un défaut de synthèse de l'érythropoïétine. Le rein étant l'organe principal de production de cette hormone^{1,6}.

1.2. Anomalies leucocytaires :

Elles concernent essentiellement les fonctions leucocytaires qui sont souvent diminuées suite à un défaut du chimiotactisme (pouvoir phagocytaire des polynucléaires neutrophiles), contribuant au déficit immunitaire fréquemment observé¹.

1.3. Troubles de l'hémostase :

Il existe au stade de l'IRC à la fois une tendance hémorragique et une tendance thrombotique. La tendance hémorragique est favorisée par des anomalies des fonctions plaquettaires (le nombre de plaquettes est le plus souvent normal). Le temps de saignement est allongé, l'adhésivité et l'agrégabilité plaquettaire sont réduites. Cette thrombopathie urémique est favorisée par une augmentation de la PGI₂ endothéliale, une baisse du thromboxane plaquettaire, l'acide phénolique présent en excès¹.

1.4. Déficit immunitaire :

Des perturbations de l'immunité cellulaire et humorale sont fréquentes chez les insuffisants rénaux chroniques d'où la fréquence des infections microbiennes¹.

2. Les signes cardiovasculaires :

2.1. L'hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle (HTA) est extrêmement fréquente au cours de l'IRC. A un stade avancé, au moins 80% des patients sont hypertendus. Son apparition est très variable suivant la néphropathie en cause.

De nombreux facteurs sont impliqués dans la survenue de l'HTA :

- activation du système sympathique et le système rénine –angiotensine.
- diminution de l'excrétion du sodium exprimé par une surcharge hydrosodée^{1,6},

2.2. Insuffisance cardiaque et cardiopathie urémique :

Au cours de l'IRC, on peut observer une défaillance cardiaque gauche ou globale.

Plusieurs facteurs peuvent être en cause:

- surcharge hydrosodée, HTA mal contrôlée, hyperparathyroïdie secondaire, les toxines urémiques, l'anémie, Le débit élevé d'une fistule artério-veineuse^{1,6}.

2.3. Péricardite :

La péricardite survenait autrefois au stade terminal de l'insuffisance rénale chronique. Elle s'accompagne le plus souvent d'un épanchement important séro-fibrineux ou séro-hémorragique, parfois compressif^{1,6}.

3. Manifestations osseuses : osteodystrophie rénale

Secondaire à l'hyperparathyroïdie, l'hyperphosphorémie est déterminante par le biais d'une hypocalcémie, elle provoque une élévation de sécrétion de la parathormone (PTH).

L'hyperactivité parathyroïdienne est responsable d'une résorption osseuse et ainsi d'un tableau d'ostéodystrophie rénale^{1,6}.

4. Les signes digestifs :

Ils sont habituels dans l'IRC avancée. L'anorexie, les nausées et vomissements sont fréquents. L'haleine est souvent ammoniacale et une agueusie peut être présente. Les gastroduodénites sont fréquentes et sont responsables de gastralgies. L'incidence des hémorragies digestives est élevée¹.

5. Signes neurologiques :

Ils peuvent être centraux ou périphériques.

5.1. Manifestations centrales :

Œdème cérébral ou accident vasculaire cérébrale secondaire à l'HTA, trouble de la conscience et crise convulsives secondaires aux désordres hydroélectrolytiques. Accident neuropsychique, coma urémique au stade ultime de l'insuffisance rénale, si le patient n'est pas pris en charge en dialyse¹.

5.2. Manifestations périphériques :

C'est la polynévrite urémique qui survient à un stade tardif de l'IRC et impose le début de l'épuration extrarénale, elle débute aux membres inférieurs et se manifeste par des troubles sensitifs (paresthésie, brûlures, impatiences, crampes), puis moteurs¹.

6. Les signes endocriniens et métaboliques :

Ces manifestations sont polymorphes, parfois latentes, et témoignent du retentissement de l'IRC sur de nombreuses fonctions de l'organisme. Les perturbations des fonctions sexuelles dans l'IRC sont variées. L'aménorrhée chez la femme, l'oligospermie chez l'homme sont fréquentes.

Au niveau de la fonction thyroïdienne, les toxines urémiques vont entraîner un dysfonctionnement thyroïdien. L'hypothyroïdie semble plus fréquente chez les insuffisants rénaux que dans la population générale¹.

VIII. METHODES D'ESTIMATION DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE :

1. Débit de filtration glomérulaire :

L'évaluation de la fonction rénale repose sur la mesure du débit de filtration glomérulaire (DFG), qui fait elle-même appel au concept de clairance rénale.

La filtration glomérulaire est mesurée par le débit de filtration d'une substance librement filtrée qui ne subit pas de modification dans les structures tubulaires et ayant une concentration plasmatique stable. Pour toute molécule (exogène ou endogène) satisfaisant à ces conditions, la quantité excrétée dans les urines ($[U] \times V$) par unité de temps sera égale à la quantité qui a été filtrée ($[P] \times \text{DFG}$).

$$\text{DFG (mL/min)} = [U] \times V / [P]^{22,28}.$$

2. Traceur exogène :

Un traceur exogène doit être un marqueur inerte, filtré par le glomérule, non secrété ni réabsorbé par les tubules et ayant une concentration plasmatique stable.

La mesure directe du DFG peut faire appel à la mesure de la clairance de l'inuline (sucre naturel) qui impose une perfusion continue et deux à trois recueils urinaires minutés. On peut également mesurer le DFG par la décroissance plasmatique de traceurs exclusivement filtrés (iodexol, produit de contraste) qui sont parfois marqués par la radioactivité à dose traceuse.

La filtration glomérulaire mesurée par la clairance de l'inuline est de 130 ± 20 mL/min pour $1,73\text{m}^2$.^{4,22}

3. Traceur endogène :

3.1 Créatininémie :

La créatinine est un déchet métabolique azoté, produit terminal (113 Da) du catabolisme de la créatine musculaire. Pour un individu donné, la production de créatinine et donc sa concentration plasmatique sont relativement constantes au cours du nycthémère (fluctuation inférieure à 10% sur 24h) à fonction rénale stable.

Le contenu corporel en créatinine reste constant chez le sujet en bonne santé mais peut varier drastiquement en cas de pathologie ou de perte musculaire (myopathies infectieuse, génétique, auto-immune, hyperthyroïdisme, amputation, anorexie).

En cas d'insuffisance rénale aigüe, la créatinine est un marqueur très sensible alors qu'au cours de la maladie rénale chronique, le DFG n'étant pas le seul déterminant biologique de la créatininémie (sécrétion tubulaire surestimant le DFG, effet de la masse musculaire, prise de médicaments), le suivi de sa concentration sérique doit être abandonné au profit des formules d'estimation du DFG (la créatinine ne s'élève significativement que lorsque la fonction rénale est amputée de 50%)^{4,22}.

3.2 Créatininurie et clairance vraie :

Du fait de son faible poids moléculaire (113 Da), la créatinine plasmatique est excrétée dans les urines après filtration glomérulaire libre. La clairance urinaire de la créatinine, définie par le rapport entre la quantité de créatinine excrétée dans les urines et sa concentration plasmatique, est par conséquent proche du DFG mesuré par les techniques utilisant des traceurs exogènes ^{4,22}.

Clairance de la créatinine (mL/min) = [Cr U] (mg/L) x Débit urinaire (mL) / [Cr P] (mg/L)

4. Contraintes analytiques :

4.1 Méthodes de dosage de la créatinine :

4.1.1 Méthodes chromatographiques :

La chromatographe liquide ou gazeuse avec dilution isotopique et couplée à la spectrométrie de masse est reconnue comme méthode de référence par l'Institute for Référence Matériels and Measurements (IRMM) en Europe et le National Institute of Standards and Technology (NIST) américain ²³.

4.1.2 Techniques enzymatiques :

Le dosage de la créatinine est réalisé après dégradation enzymatique en cascade. Le composé final est mesuré soit par spectrophotométrie dans le visible ou l'UV, soit par réflectométrie ^{24,25}.

4.1.3 Techniques colorimétriques :

Il s'agit des techniques les plus communément utilisées pour le dosage de la créatinine. Elles sont basées sur la réaction de Jaffé décrite pour la première fois en 1886. La méthode de Jaffé mesure vers 505-520 nm l'intensité de coloration rouge-orangé du complexe que forment la créatinine et de l'acide picrique en milieu alcalin.

Les techniques développées procèdent, soit à une mesure en point final, soit le plus souvent à une mesure en cinétique de la réaction. La réaction de Jaffé n'est pas spécifique et de nombreuses molécules présentes dans les échantillons interfèrent dans le dosage, induisant des résultats anormalement élevés dans les valeurs basses de la créatinine (protéines, glucose, corps cétoniques...) ou anormalement abaissés (bilirubine...) ^{24,25}.

5. Formules d'estimation du DFG dérivées de la créatininémie :

La stratégie actuelle pour dépister l'insuffisance rénale n'est plus la clairance urinaire en systématique, mais plutôt une estimation de la fonction rénale à l'aide des formules d'estimation du DFG basées pour la plupart sur la créatininémie, le sexe, l'âge, la taille ou des facteurs ethniques.

Ces formules ont toutes été établies par régression logistique à partir de données de patients ^{26,28}.

5.1 Formule de Cockcroft et Gault :

Cette formule a été établie en 1976 à partir d'une population masculine (249 hommes d'âge, poids et fonction rénale variables). La formule est une estimation de la clairance urinaire de la créatinine (et non du DFG) et est basée sur plusieurs principes :

L'élimination et la production de la créatinine est identique à l'état d'équilibre ; la production de créatinine est proportionnelle à la masse musculaire ; à chaque sujet on peut estimer sa masse musculaire en connaissant son âge, son poids et son sexe.

La créatininurie peut donc être remplacée par l'expression mathématique suivante^{18,25,26} :

Avec la créatininémie exprimée en $\mu\text{mol/l}$:

$$\text{DFG (ml/min)} = [(140 - \text{âge}) \times \text{poids} / \text{créatininémie en } \mu\text{mol/l}] \times k$$

Avec $k = 1,23$ pour les hommes, $1,04$ pour les femmes, poids en kg, âge en années.

Avec la créatininémie exprimée en mg/l :

$$\text{Chez l'homme : DFG (ml/min)} = [(140 - \text{âge})] \times \text{poids} / 7,2 \times \text{créatininémie en mg/l}]$$

$$\text{Chez la femme : DFG (ml/min)} = [(140 - \text{âge})] \times \text{poids} / 7,2 \times \text{créatininémie en mg/l}] \times 0,85$$

Depuis 2002, l'ANAES impose au biologiste de donner une estimation du débit de filtration glomérulaire par la formule de Cockcroft et Gault pour chaque demande de créatininémie¹⁶.

5.2 Formule de MDRD simplifiée :

La formule de MDRD (**M**odification of **D**iet in **R**enal **D**isease) a été établie par l'équipe de Levey en 1999 à partir des mesures de DFG (mesure de clairance urinaire du 125I-iothalamate) d'une population d'insuffisantes rénales chroniques, de stade 2 à 5, participant à une étude d'intervention diététique et tensionnelle sur la progression de la maladie rénale chronique (étude MDRD).

Dans sa version initiale, elle prend en compte l'âge, le sexe, l'origine ethnique, les taux d'urée et d'albumine, mais non le poids. Du fait de leurs petites contributions à l'équation finale et de leur variabilité en fonction des méthodologies, la formule MDRD finale retenue a été simplifiée à 4 variables^{25,29} :

Avec la créatininémie exprimée en $\mu\text{mol/l}$: PCr en $\mu\text{mol/L}$

$$\text{DFGe (mL/min/1,73m}^2\text{)} = 32\,789 \times (\text{Pcr})^{-1,154} \times (\text{âge})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si femme}) \times (1,212 \text{ si Afro-Américain})$$

Avec la créatininémie exprimée en mg/dL : PCr en mg/dL

$$\text{DFGe (mL/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \times (\text{Pcr})^{-1,154} \times (\text{âge en année})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si femme}) \times (1,212 \text{ si Afro-Américain})$$

C'est cette formule qui est actuellement recommandée par la KDIGO.

5.3 CKD Epi :

Publiée en 2009, la formule CKD-EPI (CKD Epidemiology Collaboration) donne, comme MDRD, une estimation du DFG. Cette formule a été mise au point à partir de DFG mesurés par une méthode de référence (clairances isotopiques) et des caractéristiques cliniques et biologiques (âge, sexe, race, créatinine) de plus de 8000 patients inclus dans différentes études^{25,27}.

**DFG (ml/min/1,73 m²) = 141x min(créat/ k,1)^α x max(créat/ k,1)^{-1,209} x 0,993^{Age}
1,018**

[si femme] x 1,159

Avec créatinine en mg/dl

Homme: α= -0,411 et k = 0,9

Femme: α= -0,329 et k = 0,7

IX. PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE :

Le diagnostic d'insuffisance rénale chronique étant fait et son retentissement apprécié, il faut dans toute la mesure du possible identifier la néphropathie responsable ou son type, glomérulaire, interstitiel, ou vasculaire. Cette identification, d'autant plus difficile que le diagnostic a été porté tardivement, permet d'intervenir dans certains cas sur le mécanisme responsable de l'atteinte rénale, et de préparer une éventuelle transplantation.

La prise en charge d'une insuffisance rénale chronique et son traitement conservateur ont plusieurs objectifs :

- apprécier le rythme évolutif de l'insuffisance rénale chronique et entreprendre les mesures diététiques ou médicamenteuses susceptibles de ralentir son évolution,
- rechercher des facteurs d'aggravation, notamment lors d'une dégradation rapide de la fonction rénale,
- maîtriser le mieux possible les manifestations extrarénales de l'IRC, afin que le patient arrive dans le meilleur état possible au stade de la dialyse ou de la transplantation^{1,32}.

1. Traitement conservateur de l'insuffisance rénale chronique :

1.1. Mesures diététiques :

1.1.1 Protides :

La majorité des équipes néphrologiques recommandent actuellement une restriction modérée en protéines.

Cependant, même la restriction à 0,8 g/kg/jour n'est pas toujours facile à suivre.

À un stade plus avancé de l'insuffisance rénale, la restriction protidique diminue les manifestations du syndrome urémique, la restriction protidique diminue également les apports en phosphore. Le risque majeur de la restriction protidique est la dénutrition, qui est un facteur de mauvais pronostic chez l'insuffisant rénal arrivé au stade terminal ¹.

1.1.2 Sodium :

Le régime désodé ne doit pas être systématique dans l'IRC. Une restriction sodée, plus ou moins importante, est seulement indiquée lorsqu'il existe des œdèmes ou une hypertension artérielle. Elle est inutile, voire dangereuse dans les autres cas, notamment dans certaines néphropathies interstitielles ou dans les polykystoses rénales, où une perte urinaire de sodium est fréquente ¹.

1.1.3 Potassium :

La restriction des apports alimentaires en potassium n'est généralement nécessaire qu'à un stade avancé de l'IRC (clairance de la créatinine inférieure à 40 mL/min/1.73m² environ), une acidose associée majeure souvent l'hyperkaliémie. Cette restriction comporte la limitation de la consommation de fruits (surtout de fruits secs), de chocolat, de certains légumes (la cuisson dans deux eaux successives est conseillée). Une hyperkaliémie constatée à un stade précoce de l'IRC (clairance de la créatinine de l'ordre de 50- 60 mL/min) doit faire rechercher une autre cause telle qu'une acidose, la prescription de diurétiques antikaliurétiques, et l'absorption en grande quantité de sels de régime ¹.

1.1.4 Apports hydriques :

Les apports hydriques sont souvent spontanément suffisants pour compenser la polyurie osmotique de l'insuffisance rénale chronique ¹.

1.1.5 Activité physique et sportive :

Elle doit tenir compte de l'asthénie ressentie par le patient et de l'existence éventuelle d'une hypertension artérielle. L'asthénie ressentie est très variable ¹.

1.1.6 Activité professionnelle:

Elle doit être maintenue au maximum, surtout s'il s'agit d'un malade jeune. Il est très important que les insuffisants rénaux chroniques ne s'installent pas dans un état d'invalidité chronique et abandonnent une activité professionnelle qu'ils auront beaucoup de mal à retrouver pendant la période de dialyse, et même après transplantation réussie¹.

1.1.7 Vaccinations :

Elles peuvent pratiquement toutes être effectuées chez l'insuffisant rénal chronique. La vaccination contre l'hépatite B doit être entreprise le plus tôt possible chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique ¹.

1.1.8 Restriction médicamenteuse:

La toxicité peut-être rénale ou extrarénale :

Toxicité rénale :

Tableau 4: Principaux médicaments associés à des néphropathies à médiation immunologique^{14,30}.

Néphropathies glomérulaires	Néphropathies interstiellles
Rifampicine	Ampicilline
D-pénicillamine	Méthicilline
Captopril	Pénicilline
Triméthadione	Aminosides
AINS	Céphalothine
Sulfonamides	Phénindione
Hydralazine	Thiazique
Sels d'or	Furosémide
	AINS
	Allopurinol
	Cimétidine
	Captopril
	Rifampicine

Toxicité extra-rénale :

L'insuffisance rénale peut modifier de nombreuses étapes du métabolisme d'un médicament, que ce soit son absorption, sa biotransformation, son volume de distribution, sa liaison aux protéines plasmatiques. C'est surtout l'accumulation de certains médicaments qui favorise leur toxicité chez l'insuffisant rénal : les digitaliques, certains antiarythmiques, tous les anticoagulants (héparine, HBPM et antivitamines K), les antidiabétiques oraux (metformine et sulfamides hypoglycémiants), les anticancéreux, de nombreux hypolipidémiants (fibrates, statines). Il faut adapter les doses et surveiller étroitement le traitement¹⁵.

Aggravation des conséquences de l'insuffisance rénale :

- Les diurétiques antikaliurétiques sont contre-indiqués dès que la clairance de la créatinine est inférieure à 60 mL/min en raison du risque d'hyperkaliémie.
- Les biguanides sont contre-indiqués chez les insuffisants rénaux chronique avec un DFG <60 ml/min en raison du risque d'acidose lactique¹⁵.
- Les anticoagulants doivent souvent être utilisés à doses réduites chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique avancée, en raison des troubles de l'hémostase du syndrome urémique.
- Les héparines de bas poids moléculaire sont contre-indiquées en traitement curatif chez l'insuffisant rénal¹.

1.2. Traitements médicamenteux de l'insuffisance rénale chronique :

1.2.1. Hypertension artérielle : voir chapitre 4

1.2.2. Troubles du métabolisme phosphocalcique :

La prévention de l'ostéodystrophie rénale repose essentiellement sur le maintien de la calcémie et de la phosphatémie dans les valeurs normales, et l'administration précoce de dérivés actifs de la vitamine D.

La prise en charge du métabolisme phosphocalcique vise les objectifs suivants: le maintien d'une concentration normale en calcium (Ca) et en phosphate (PO₄), ainsi que la baisse de l'hypersécrétion de parathormone (PTH).

Le maintien de la calcémie à un taux normal est obtenu grâce à l'administration de suppléments calciques, sous forme de carbonate de calcium le plus souvent.

L'absorption de carbonate de calcium au moment des repas permet également de complexer le phosphore dans l'intestin et de lutter ainsi contre l'hyperphosphatémie. La restriction alimentaire en phosphore est éventuellement assurée par un régime restreint en protéines.

Si l'administration de carbonate de calcium est insuffisante pour maintenir la calcémie à des taux normaux, il faut ajouter des dérivés actifs de la vitamine D (un-alfa[®]) à des doses croissantes, sous surveillance biologique régulière de la calcémie, et de la phosphatémie qui ne doit pas être trop élevée. Plusieurs publications récentes soulignent l'intérêt de l'administration précoce de Un-Alfa

dans la prévention de l'ostéodystrophie dès que la clairance de la créatinine devient inférieure à 60 mL/min ^{1,32}.

1.2.3. Anémie :

Le seul traitement efficace de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique est l'administration d'érythropoïétine recombinante. Ce traitement n'est actuellement envisagé en pré-dialyse que si l'anémie est importante et mal tolérée, en particulier chez les sujets âgés ou coronariens. En revanche, il faut rechercher régulièrement des facteurs surajoutés (ulcère gastro-duodéal, gastrite, hémorroïdes) ou génital, d'autant plus suspecté que la ferritinémie est basse, une carence en folates, un syndrome inflammatoire. Un traitement par le fer ou l'acide folique est indiqué en cas de carence avérée ^{1,31}.

Les transfusions sont utilisées en cas d'urgence (anémie importante ou mal tolérée), sous forme de culots globulaires afin d'éviter la surcharge volémique ^{1,31}.

1.2.4. Troubles digestifs :

L'état bucco-dentaire doit être régulièrement surveillé afin d'éviter les stomato-gingivites et les parotidites. En cas de troubles digestifs à type de nausées ou de vomissements, il faut systématiquement faire un ionogramme pour dépister des désordres hydro-électrolytiques (en particulier une hyponatrémie) ¹.

1.2.5. Acidose et hyperkaliémie :

Il est souhaitable de maintenir le taux des bicarbonates au-dessus de 22 mmol/L. En dehors des recommandations diététiques déjà exposées, l'hyperkaliémie doit être traitée si elle dépasse 5,5 à 6 mmol/L par des chélateurs du potassium *KAYEXALATE*[®] à raison de 15 à 30 g par jour. La posologie doit ensuite être adaptée à la kaliémie ; l'acidose concomitante doit être recherchée et traitée ¹.

1.2.6. Hyperuricémie :

Il n'est pas établi que l'hyperuricémie est un facteur d'aggravation de l'insuffisance rénale chronique. De plus, le traitement de la goutte peut entraîner des manifestations allergiques parfois sévères. Il n'est donc prescrit que lorsque l'hyperuricémie s'accompagne de manifestations de goutte secondaire, ce qui est assez rare ^{1,32}.

1.2.7. Troubles neuromusculaires :

Les crampes peuvent être secondaires à des désordres hydro-électrolytiques (hypocalcémie, déshydratation) qui requièrent un traitement approprié. Le seul traitement efficace de la polynévrite urémique est la dialyse intensive ou la transplantation. Le traitement des troubles neuropsychiques centraux dépend évidemment de leur cause ¹.

2. Les traitements de suppléance :

La survie des insuffisants rénaux au stade ultime de leur maladie n'est possible que grâce à des techniques de suppléances que sont :

2.1. L'hémodialyse périodique :

C'est une méthode d'épuration extra corporelle qui débarrasse le sang des déchets toxiques par diffusion à travers une membrane semi-perméable. Elle permet d'assurer les fonctions d'excrétion et de régulation hydroélectrolytique du rein malade, mais elle ne peut pallier la perte de ses fonctions endocrines et métaboliques. Le principe de l'hémodialyse est de réaliser un échange discontinu au travers d'une membrane semi-perméable, entre les substances dissoutes dans le sang du patient insuffisant rénal et une solution saline de composition électrolytique voisine de celle du plasma normal ¹.

2.2. La dialyse péritonéale :

La dialyse péritonéale est une méthode d'épuration intracorporelle. Il s'agit d'une méthode d'épuration douce car continue, dont la membrane permet le contact entre le sang et le dialysat à travers le péritoine. La principale complication de cette méthode est la péritonite ¹.

2.3. La transplantation rénale :

Elle consiste à greffer dans le corps d'un patient insuffisant rénal un rein normal prélevé sur un cadavre ou un donneur vivant apparenté. La transplantation d'un organe ou d'un tissu d'un individu à un autre, dite allogreffe, induit une réaction immune qui, en l'absence de précautions particulières, aboutit au rejet. Ainsi, le patient greffé doit prendre des médicaments immunosuppresseurs de façon continue.

Un certain nombre de conditions immunologiques, néphrologiques, urologiques et médicales concourent à offrir au patient grâce à la transplantation rénale une survie prolongée et confortable. L'échec de la transplantation est compatible avec la reprise du traitement par dialyse et éventuellement une nouvelle transplantation.

Le meilleur traitement de l'insuffisance rénale chronique au stade terminal repose sur un programme intégré dialyse-transplantation. Grâce à ces traitements, des survies de longue durée sont possibles malgré les pathologies nouvelles qui peuvent émailler l'évolution ¹.

CHAPITRE 2 : CONSEQUENCES RENALES DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE

I. INTRODUCTION : [7,44]

La définition de l'hypertension artérielle repose sur des valeurs de pression artérielle systolique (PAS) ≥ 140 mmHg et/ou de pression artérielle diastolique (PAD) ≥ 90 mmHg selon les recommandations internationales OMS, JNC VI, ANAES, BHS. Cette valeur doit être retrouvée à plusieurs consultations. La répétition des mesures est en effet indispensable, en raison d'une variabilité spontanée importante de la PA. Ainsi, pour l'OMS et l'ANAES, des valeurs initiales de PA en faveur d'une HTA légère doivent être confirmées au cours d'au moins 3 consultations différentes (2 mesures chaque consultation) avant de poser le diagnostic et d'envisager le traitement.

II. CLASSIFICATION DE L'HTA ET RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES :

Tableau 5 : Classification de l'HTA et recommandations internationales

ANAES 2000 France ³³	HTA : PA > 140/90 mmHg HTA grade 1 : 140-159/90-99 mmHg HTA grade 2 : 160-179/100-109 mmHg HTA grade 3 : > 180/> 110 mmHg
ESH/ESC 2003 Europe ³⁴	Pression artérielle optimale : < 120/80 mmHg Pression artérielle normale : 120 – 129/80-84 mmHg Pression artérielle normale haute : 130-139/85-89 mmHg HTA grade 1 : 140-159/90-99 mmHg HTA grade 2 : 160-179/100-109 mmHg HTA grade 3 : > 180/> 110 mmHg HTA systolique isolée : ≥ 140 / < 90 mmHg

JNC VII 2003 Etats-Unis ³⁵	Pression artérielle normale : <120/< 80 mmHg Pré-hypertension : 120-139/80-89 mmHg HTA stade 1 : 140-159/90-99 mmHg HTA stade 2 : ≥ 160/≥100 mmHg
BHS-IV 2004 Grande-Bretagne ³⁶	HTA grade 1 : 140-159/90-99 mmHg HTA grade 2 : 160-179/100-109 mmHg HTA grade 3 : > 180/> 110 mmHg
NHF 2004 Australie ³⁷	Pression artérielle normale : < 120/80 mmHg Pression artérielle normale haute : 120-139/80-89 mmHg HTA grade 1 : 140-159/90-99 mmHg HTA grade 2 : 160-179/100-109 mmHg HTA grade 3 : > 180/> 110 mmHg HTA systolique isolée : ≥ 140/< 90 mmHg
Canada 2004 ³⁸	Pression artérielle normale haute : 130-139/85-89 mmHg HTA grade 1 : 140-159/90-99 mmHg HTA grade 2 : 160-180/100-105 mmHg

III. OBJECTIFS TENSIONNELS :

Tableau 6: Recommandations de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé: ANAES ; 2000 ³³

Sujet hypertendu	140 /90 mmHg
En cas de diabète associé	140 / 80 mmHg
En cas d'insuffisance rénale associée	130 / 85 mmHg
En cas d'insuffisance rénale associée Si la protéinurie est supérieure à 1gr/24 heure	125 / 75 mmHg

IV. LES ALTERATIONS RENALES AU COURS DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE :

1. Le flux sanguin rénal :

En moyenne, le débit sanguin rénal est significativement plus bas chez les hypertendus que les normotendus. La fraction de filtration rénale du débit cardiaque est, elle aussi, significativement abaissée, témoignant d'une vasoconstriction plus importante au niveau du rein que dans d'autres territoires. Cette diminution du débit sanguin rénal n'est constante que dans les hypertensions sévères. Elle est d'ailleurs proportionnelle à la gravité de l'hypertension³.

2. La filtration glomérulaire :

En dépit d'une vasoconstriction rénale, la filtration glomérulaire est normale chez la plupart des sujets hypertendus essentiels. Elle tend à s'abaisser dans les hypertensions les plus sévères, mais sa diminution est modeste et plus tardive que celle du flux sanguin rénal. A un stade relativement précoce de la maladie,

Un débit sanguin diminué est associée à une filtration glomérulaire normale, donc une fraction filtrée accrue³.

3. La fraction de filtration :

La fraction de filtration, représente le rapport de la filtration glomérulaire au débit plasmatique rénal, elle est augmentée chez les hypertendus. Le mécanisme de cette élévation de la fraction filtrée n'est pas parfaitement clair.

Une explication possible, et complémentaire, fait intervenir une modification du jeu des pressions dans le glomérule lui-même.

Le Tableau ci-dessous, résume les principales modifications de l'hémodynamique rénale observées chez les hypertendus³.

Tableau 7: Hémodynamique rénale chez les sujets normotendus et hypertendus ³

	NORMOTENDUS	HYPERTENDUS
Débit Sanguin rénal (ml/mn ml)	891 ± 21	739 ± 19
Filtration glomérulaire (ml/mn)	77 ± 2	73 ± 2
Fraction de filtration (%)	15.5 ± 0.4	18 ± 0.4
Débit rénal/Débit cardiaque (%)	28.3 ± 2.3	27.6 ± 2.3

V. CONSEQUENCES FONCTIONNELLES :

L'augmentation de la fraction de filtration peut être considérée comme une sauvegarde de la filtration glomérulaire face à une résistance rénale globalement accrue. L'augmentation de la fraction de filtration suppose une augmentation de la pression hydrostatique intra-glomérulaire, et de la pression transcapillaire glomérulaire. Cette "hyperfiltration" est réputée dans diverses circonstances, induire des lésions glomérulaires de hyalinose segmentaire et focale. La vasoconstriction, développe une ischémie chronique, une altération parenchymateuse progressive et sclérose glomérulaire apparaît, c'est la néphro-angiosclérose ^{3,10} qui peut se présenter sous deux formes :

1. La néphro-angiosclérose maligne: est secondaire à une HTA maligne.

Cependant, il faut rappeler qu'un nombre important de néphro-angioscléroses peuvent survenir comme conséquence d'une néphropathie pré-existante, en particulier glomérulaire ou réno-vasculaire³.

2. La néphro-angiosclérose bénigne : Néphropathie chronique d'origine vasculaire, qui survient après de nombreuses années d'HTA, cette pathologie peut évoluer lentement vers l'insuffisance rénale chronique³.

CHAPITRE 3 : L'HYPERTENSION ARTERIELLE AU COURS DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

I. ROLE DU REIN DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE :

L'hypertension artérielle est une complication fréquente de l'insuffisance rénale chronique. Sa prévalence est estimée à 80% selon le type de maladie rénale et le degré d'insuffisance rénale. La fréquence et la sévérité de l'hypertension artérielle augmentent en parallèle avec la progression de l'IRC.

La pression artérielle est le résultat de deux paramètres: le débit sanguin et les résistances vasculaires⁴⁹.

Le rein joue un rôle majeur dans le contrôle de la pression artérielle. Tout d'abord, Il permet d'éliminer 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'aldostérone⁴⁹.

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 rénale⁴⁹.

II. PHYSIOPATHOLOGIE :

Il est important de mentionner que ces mécanismes par lesquels l'insuffisance rénale chronique conduit à l'hypertension 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 sensitivity»), c'est-à-dire l'augmentation excessive de la tension artérielle suite à une surcharge 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^{3,5}.

Le débit de filtration glomérulaire est diminué, une vasoconstriction rénale et une probable activation, au lieu d'une inhibition du système sympathique.

La sécrétion de rénine peut être augmentée en raison d'une ischémie glomérulaire. Mais il existe également des perturbations de sa régulation, avec persistance d'une sécrétion inappropriée de rénine malgré une surcharge hydrosodée.

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 altération progressive et accélérée de l'insuffisance rénale chronique. Effectivement, l'hypertension artérielle est transmise aux artéioles 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 altération 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 ^{3,5}.

III. ETIOLOGIE :

1. Les néphropathies bilatérales aiguës ou chroniques :

Selon la néphropathie en cause, l'hypertension artérielle apparaît précocement dans les néphropathies glomérulaires. Dans la néphropathie diabétique, il faut souligner l'importance du dépistage de la microalbuminurie. La néphroangiosclérose constitue un cas à part: c'est une néphropathie induite par l'hypertension artérielle où la tension intraglomérulaire est le déterminant essentiel^{3,7}.

1.1 Glomérulopathies :

L'HTA est particulièrement fréquente au cours de néphropathies glomérulaires. Les chiffres suivants de prévalence peuvent être retenus.

Tableau 8: Incidence de l'HTA dans les atteintes rénales chroniques de l'adulte ⁷

Néphropathie	Fréquence
Atteinte glomérulaire	
Glomérulonéphrites aiguës post-infectieuses (GNA)	90 à 100%
Glomérulonéphrites membranoprolifératives (GNMP)	30 à 70%
Hyalinoses segmentaires et focales (HSF)	30 à 60%
Glomérulonéphrites extramembraneuses (GEM)	30 à 50%
Glomérulonéphrites à dépôts d'IgA	10 à 30%
Lésions glomérulaires minimales (LGM)	25 à 30%
Néphropathie diabétique	10 à 80%.
Néphrite interstitielle chronique	40%
Néphropathie de reflux (adulte)	30 à 50%
Polykystose rénale	40 à 90%

Cette prévalence varie en fonction de la filtration glomérulaire, mais l'HTA est notée même avec une fonction rénale normale. Elle augmente avec l'âge. Une prédisposition familiale est possible. Le mécanisme de cette hypertension artérielle est une hypervolémie due à une rétention de sodium.

1.2. Néphropathies vasculaires :

L'HTA est au premier plan des néphropathies vasculaires comme les vascularites, la microangiopathie thrombotique, la sclérodémie systémique, la néphroangiosclérose maligne, la néphropathie athéro-embolique, la périartérite noueuse. Le mécanisme est une activation du SRA par l'ischémie corticale caractérisant ces affections. Il n'y a pas d'expansion volémique et cliniquement on note l'absence d'œdèmes^{3,7}.

1.3. Néphropathies interstitielles :

La prévalence de l'hypertension artérielle est plus faible. Dans les néphropathies interstitielles aiguës (NIA), toxiques ou infectieuses, l'absence d'HTA est caractéristique. Dans les néphropathies interstitielles chroniques par pyélonéphrite ou abus d'analgésiques, la perte de sel du fait des lésions tubulaires explique la rareté de l'HTA, du moins tant que la fonction rénale reste normale; mais l'HTA est notée chez 30 à 50% de ces malades dès que la fonction rénale s'altère, et avant le stade de l'insuffisance rénale chronique sévère ^{3,7}.

1.4. La polykystose rénale :

Au cours de la polykystose rénale autosomique dominante, l'HTA est très fréquente avant même que n'apparaisse l'insuffisance rénale. La compression des vaisseaux par les kystes entraîne une ischémie avec hypersécrétion de rénine avec ses conséquences tensionnelles, l'angiotensine II étant par ailleurs un facteur de croissance cellulaire aggravant la polykystose ^{3,7}.

2. Les néphropathies unilatérales hypersécrétrices de rénine :

Deux types d'étiologies :

- Les thromboses de l'artère rénale avec circulation collatérale partielle ;
- Les néphropathies destructrices unilatérales (uropathies malformatives méconnues, pyélonéphrites chroniques, etc.)^{3,7}.

CHAPITRE 4 : TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE AU COURS DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

I. BUT :

Le traitement de l'HTA de l'IRC a pour but d'éviter la progression de l'IRC. Le contrôle de l'HTA est un des éléments essentiels du traitement de l'IRC avec pour but la prévention de l'HVG, la réduction du risque induit par les lésions d'athérome, en particulier les AVC, sans oublier son rôle néphro-protecteur surtout chez les sujets protéinuriques ^{7,33}.

II. PHARMACOLOGIE DES ANTIHYPERTENSEURS : voir annexe 1

III. CRITERES DE CHOIX DU TRAITEMENT ANTIHYPERTENSEUR :

L'objectif tensionnel à atteindre en cas d'insuffisance rénale chronique, quelque soit le traitement requis, se situe au-dessous de 130/85 mmHg, et de 125/75 mmHg si la protéinurie est $> 1g/24h$ ^{33,48}.

Lors de l'instauration d'une association médicamenteuse, il faut choisir les associations qui se sont révélées efficaces (effet additif ou potentialisation) et bien tolérées d'un point de vue pharmacologique et qui ont été validées par les études cliniques.

Pour la Haute Autorité de Santé (HAS) 2005 ⁵¹, les associations préférentielles sont:

- Diurétiques thiazidiques avec tous les autres (inhibiteurs de l'angiotensine II, Béta-bloquants, inhibiteurs calciques).
- inhibiteurs calciques avec tous les autres (inhibiteurs de l'angiotensine II, Béta-bloquants, Diurétiques thiazidiques).

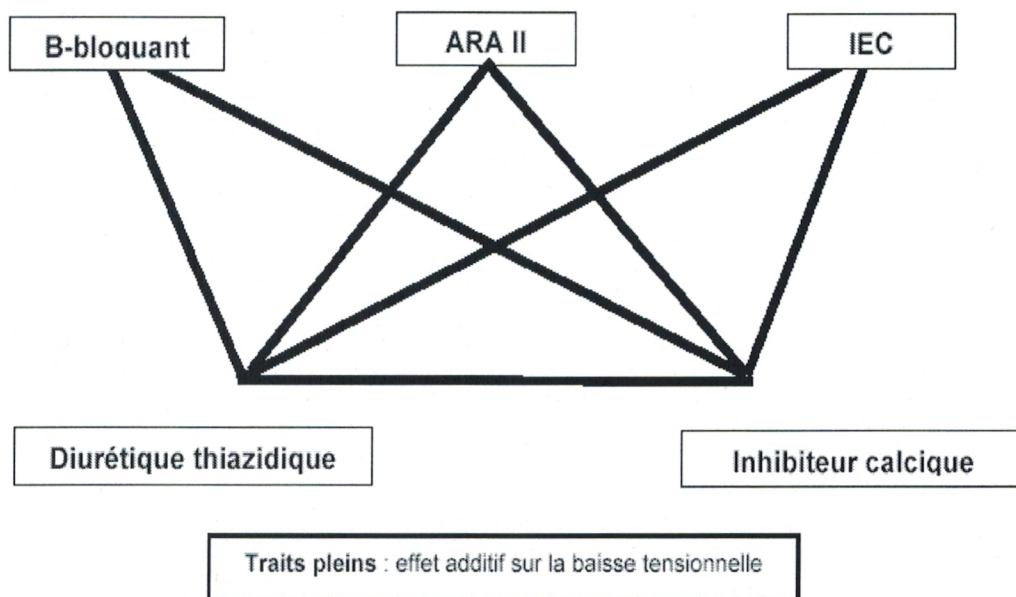


Figure 1: Associations possibles d'antihypertenseurs (HAS 2005)⁵¹

Jusqu'à présent la synergie des bithérapies était démontrée pour les associations diurétiques + inhibiteurs de l'angiotensine II, et inhibiteurs calciques + inhibiteurs de l'angiotensine II.

Il est maintenant démontré que l'association inhibiteurs calciques + diurétiques est efficace (en fin de suivi de plus de 4 ans, l'étude VALUE⁴¹ a obtenu avec l'association inhibiteurs calciques + diurétiques un niveau tensionnel systolo-diastolique inférieur de 1.8/1.5 mmHg à celui obtenu avec l'association inhibiteurs de l'angiotensine II + diurétiques⁷.

Les recommandations préconisent actuellement une trithérapie antihypertensive constituée d'un inhibiteur de l'angiotensine II, d'un diurétique, et d'un inhibiteur calcique et que la 4^{ème} classe devra être soit B-bloquant, soit de la spironolactone⁵¹.

Les diurétiques de l'anse sont très puissants, c'est ceux indiqués en insuffisance rénale chronique.

IV. ROLE DU CONTROLE DE LA TENSION ARTERIELLE DANS LE RALENTISSEMENT DE LA PROGRESSION DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE:

L'hypertension artérielle a de lourdes conséquences sur la progression de l'IRC ; Lorsqu'elle se transmet aux capillaires glomérulaires, elle aggrave l'hypertension intragloméculaire et précipite l'évolution de l'insuffisance rénale. Cette transmission est facilitée par la vasodilatation quasi constante de l'artériole afférente facteur d'hyperfiltration et de glomérulosclérose ; on constate le rôle du système rénine-angiotensine dans ce mécanisme ce qui constitue une cible thérapeutique stratégique dans le ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale chronique¹⁶.

Dans la plupart des protocoles expérimentaux, l'effet néphroprotecteur de la double inhibition du SRA, par l'association des IEC et des ARAII, offre une meilleure néphroprotection en diminuant la protéinurie et en retardant la progression de l'IR d'une façon plus marquée. Cet effet a été attribué à une diminution élective de la pression capillaire gloméculaire par vasodilatation de l'artériole efférente⁴³.

Ces médicaments apportent un bénéfice supplémentaire par rapport aux autres traitements dans la prévention des complications rénales de l'hypertension artérielle, puisqu'ils ont un effet néphroprotecteur et antiprotéinurique en dehors de leur action antihypertensive^{42,45}.

Quelle que soit la cause de l'insuffisance rénale chronique, le bon contrôle de l'hypertension artérielle et le blocage du système rénine-angiotensine (SRA) réduisent la protéinurie et la microalbuminurie, ralentissent la progression de l'insuffisance rénale chronique, et retardent l'échéance de l'insuffisance rénale terminale et de la dialyse.

PRESENTATION DE L'ETUDE

CHAPITRE I: PRINCIPE DE LA REALISATION

I. PROTOCOLE DE L'ETUDE

1. Problématique :

La prescription des antihypertenseurs au cours de l'insuffisance rénale chronique est-elle adaptée pour un contrôle suffisant de la tension artérielle ?

2. objectifs :

2.1. Objectif principale :

- Déterminer les protocoles et l'efficacité des traitements antihypertenseurs en insuffisance rénale chronique.

2.2. Objectif secondaire :

- Caractériser les différents stades de l'insuffisance rénale chronique.
- Décrire les protocoles de traitement des troubles biologiques de l'insuffisance rénale chronique.

3. Population et Méthodes

3.1 Type d'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive transversale concernant des cas prévalent d'insuffisance rénale chronique.

3.2. Recrutement :

Les sujets sont recrutés auprès de la consultation de la néphrologie qui est faite à la polyclinique d'AGADIR à Tlemcen du période allant de novembre 2011 à mars 2012. Les données sont obtenues par notification passive sur des fiches uniformisées pré-établies.

3.3. Sélection des patients pour l'étude :

Les cas étudiés sont des patients présentant une insuffisance rénale chronique et suivis en consultation de néphrologie.

Critères d'inclusion :

- Sujets des deux sexes.
- Sujets atteints d'insuffisance rénale chronique à tous ses stades.

Critères d'exclusion :

- Insuffisants rénaux chroniques dialysés.
- sujets n'ayant pas d'appréciation de la fonction rénale depuis plus de 6 mois.

4. Méthodologie de Déroulement pratique du travail**4.1. Examen clinique :**

- **L'interrogatoire :** recherche les antécédents personnels, d'hypertension artérielle, de maladie cardio-vasculaire, diabète, maladies rénales héréditaires (polykystose), maladies de système, uropathie congénitale ou acquise, prise médicamenteuse, prise prolongé d'éventuel traitement néphrotoxique.

Déterminer le poids du patient.

- **L'examen cardio-vasculaire** est basé sur :

La mesure de la pression artérielle (systolique, diastolique) en position assise à l'aide d'un tensiomètre à mercure, après repos d'au moins 10 minutes.

4.2 Examen sanguins :

Un ensemble d'examens biologiques sont appréciés à chaque consultation :

- Urée, créatinine
- Glycémie à jeun
- Numération de la formule sanguine
- Ionogramme (Calcémie, phosphorémie, kaliémie, natrémie)
- Cholestérol total
- Cholestérol (HDL, LDL),
- Triglycérides
- PTH
- Protides albumine

4.3 Dosage urinaire :

- Bandelette urinaire
- Micro albuminurie

5. Recueil des données :

Les données cliniques : sont recueillies par le médecin et enregistrés dans le dossier du patient lors de la consultation, durant la période du Novembre 2011 à mars 2012.

Les données sont enregistrées sur le logiciel **Epi info**[®] version **7 (2011)**, les graphes sont tracés par **Microsoft Excel 2007**[®] et l'analyse statistique par l'**IBM SPSS**[®] version **20 (2011)**.

6. Variables étudiées :

Les variables retenues pour l'analyse statistique : **voir annexe 1**

Questionnaire : **voir annexe 2**

6. Analyse des données :

La description de l'échantillon porte sur 182 patients. Les variables qualitatives sont présentées en termes d'effectifs et de pourcentage et les variables quantitatives en termes de moyennes \pm écart-type, minimum et maximum.

CHAPITRE 2 : RESULTATS DE L'ETUDE

I. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION GENERALE

1. Caractères généraux :

Nous avons étudié les caractéristiques d'une population constituée de : 182 patients

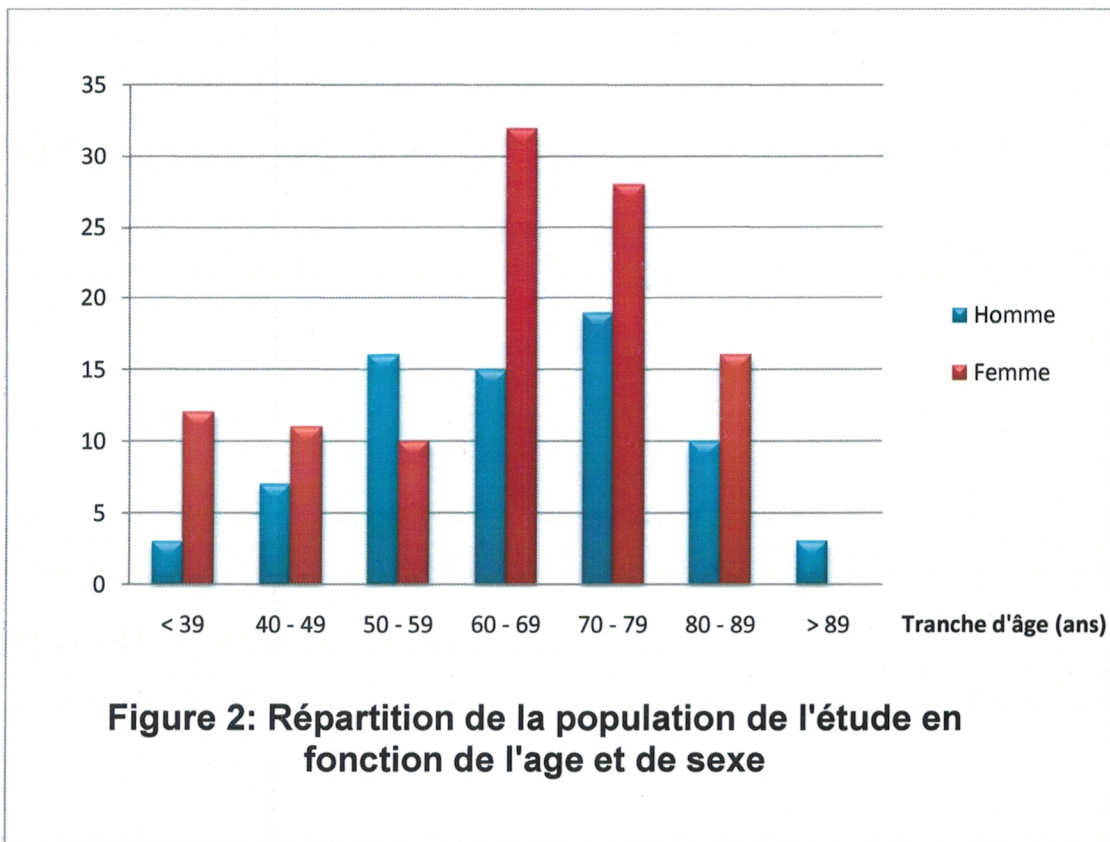
La répartition selon le sexe rapporte 109 femmes soit une fréquence de 59.89%. Le sex ratio est de **0,66**.

L'âge moyen est de 64.02 ± 15.74 ans, la médiane est de 66.5 ans et les âges extrêmes sont 21 et 89 ans d'où une étendue de 68 ans.

Tableau 9: Caractéristiques générales de la population de l'étude

Effectif	182	
Age (<i>ans</i>)	64.02 ± 15.74	
Sexe	Homme	Femme
	73	109

La distribution de l'âge dans l'ensemble de notre population est illustrée par :



On note que la population âgée entre 60 et 80 ans est majoritaire (51.64%) avec une prédominance féminine.

2. Les antécédents personnels et facteurs de risque :

Tableau 10: la répartition des antécédents pathologiques dans la population étudiée

Antécédent	Effectif	%
HTA	104	57,14
Diabète	59	32,41
Polykystose	12	6,59
Cardiopathie	20	10,98
Maladie de système	4	2,19
Uropathie	4	2.19
Autres pathologies	31	17.03
Sans antécédents	40	21,97

On note que 131 patients soit 71.97% de la population étudiée présentent des facteurs de risques de l'IRC.

L'HTA et le diabète constituent 90.07% du total des facteurs de risque.

3. Caractéristiques biologiques:

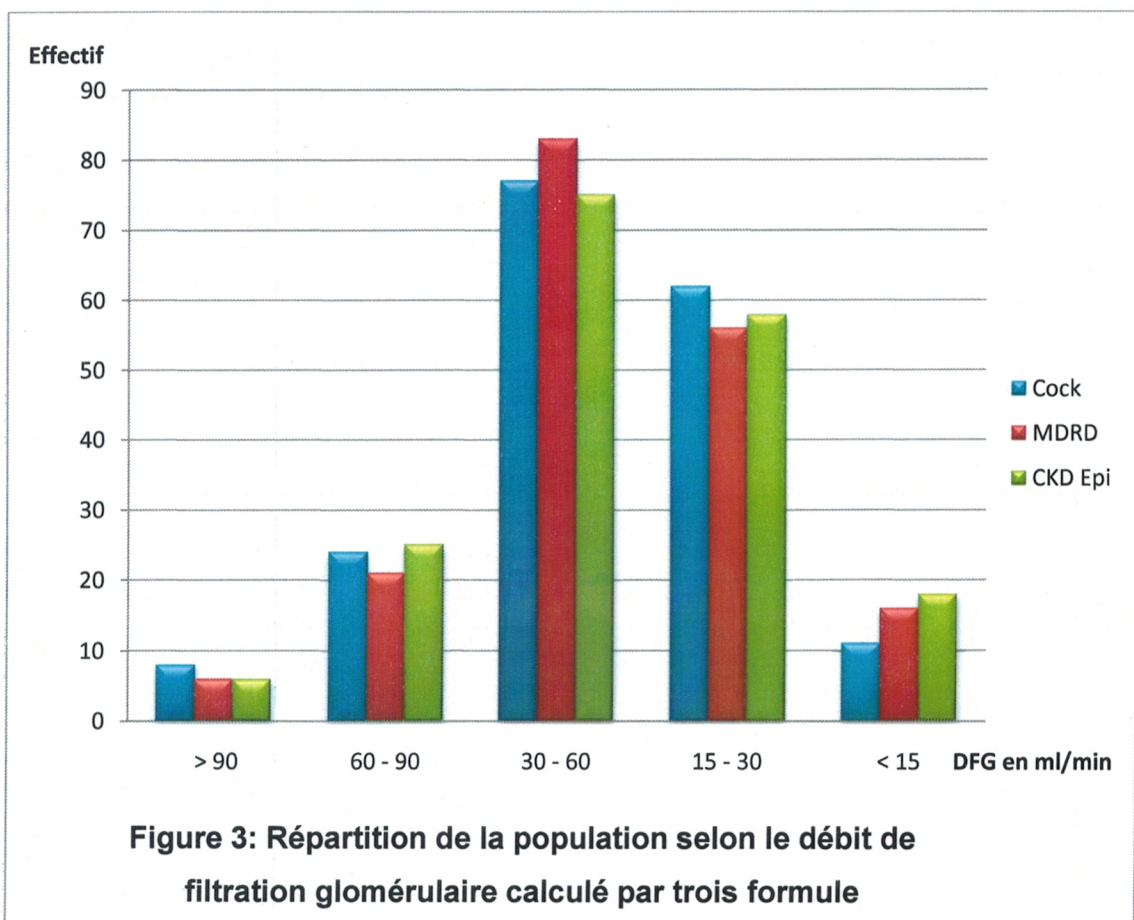
Tableau 11 : caractéristiques biologique de la population étudiée

			Valeurs extrêmes
Créatininémie	($\mu\text{mol/l}$)	178.28	52.8 - 501.6
Clairance de la créatinine (MDRD)	(ml/mn)	39.24	8.7- 120.9
Urée	(mmol/l)	11.5	2 - 43.83
Cholestérol totale	(g/l)	1.74	0.72 - 2.91
Triglycérides	(g/l)	1.4	0.34 – 4.56
Calcémie	(mmol/l)	2.22	1.7 – 3
Phosphorémie	(mmol/l)	1.32	0.74 – 2.30
Hémoglobine	(g/dl)	12.38	7.4 – 17.1

II. CARACTERISTIQUES SPECIFIQUES A L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE :

1. Répartition de la population selon le débit de filtration glomérulaire calculé par les trois formules :

Le DFG est calculé par les formules Cockcroft et Gault (1976), MDRD (modification of debit in renal disease, 1999), CKD-EPI (Chronic kidney disease epidemiology collaboration ,2009)



La formule CKD-EPI détecte un nombre des IRCT supérieur à celui du MDRD ou Cockcroft qui sont respectivement 9.89%, 8.79%, 6.04% alors que MDRD a révélé plus d'IRCM 45.60%, Cockcroft 42.30%, CKD-EPI 41.20%.

2. Répartition de la population selon le débit de filtration glomérulaire estimé par la formule MDRD :

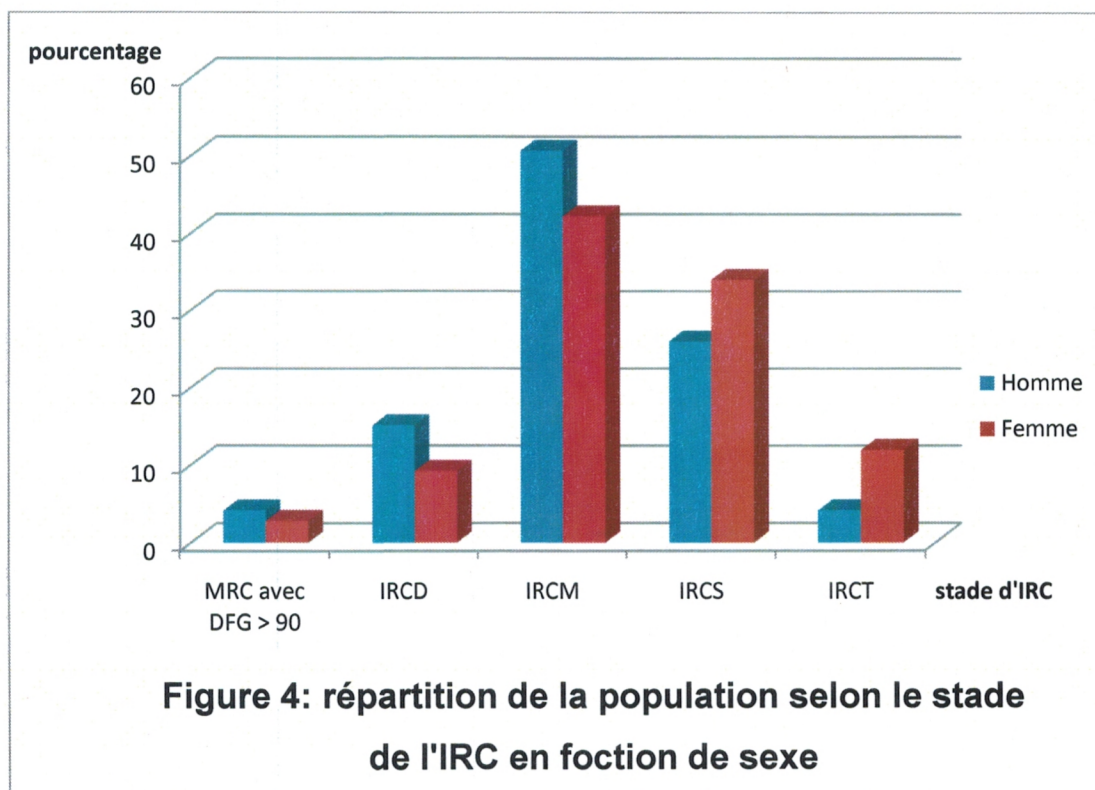
On a choisi la méthode MDRD pour classer la population en fonction du stade de l'insuffisance rénale chronique parce qu'elle présente une bonne estimation du DFG par rapport la formule Cockcroft-Gault ou encore par rapport au CKD-EPI chez les patients présentant un DFG inférieur à 60 ml/min ce qui correspond a notre population (85%) ²⁵. La filtration glomérulaire moyenne des 182 patients était de 39.24 ± 21.63 ml/min.

La population a été répartie en cinq groupes selon le débit de filtration glomérulaire en suivant les recommandations nord-américaines (KDOQI). On constate que les IRCM présente un pourcentage important de 45.6 %, ainsi que les IRCS avec un pourcentage élevé de 30.76%.

Tableau 12 : Répartition de la population selon le débit de filtration glomérulaire estimé par la formule MDRD

Stades d'IRC	Effectifs	
DFG > 90	6	3.29 %
IRCD	21	11.53 %
IRCM	83	45.60 %
IRCS	56	30.76 %
IRCT	16	8.79 %

3. Répartition de la population selon le stade de l'IRC en fonction de sexe :



4. Répartition selon la durée de suivi :

La durée moyenne de suivi était de 2 ans avec une valeur minimale d'un mois et une maximale de 17 ans.

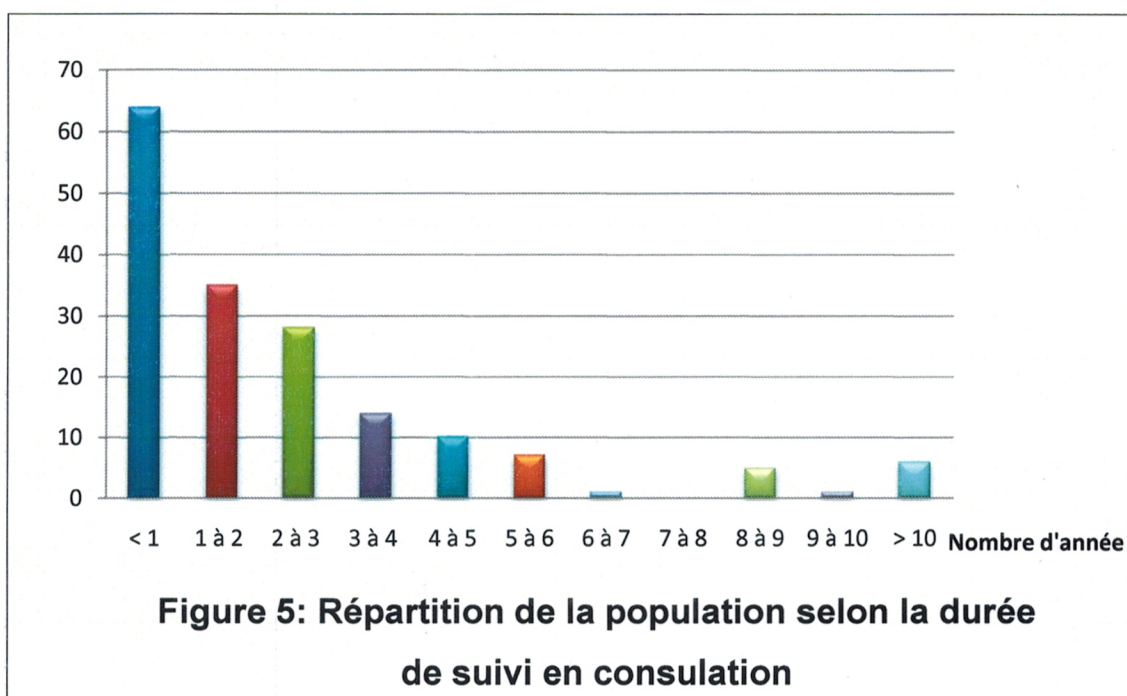
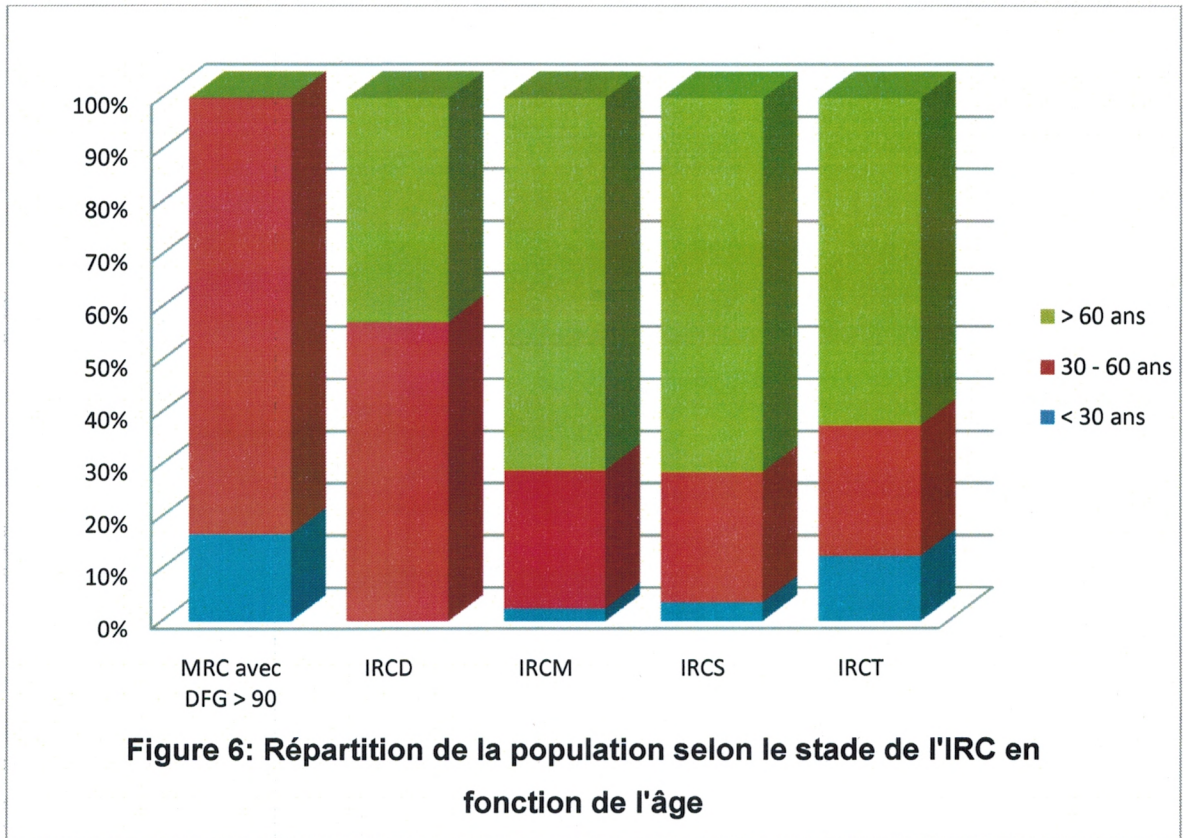


Tableau 13: Répartition de la population selon le stade de l'IRC en fonction de la durée de suivi :

Durée de suivi (ans)	< 1	1 à 2	2 à 3	3 à 4	4 à 5	5 à 6	> 6
IRC avec DFG > 90 (%)	33,33	0	16	0	33,33	0	16
IRCD (%)	25	25	20	20	5	0	5
IRCM (%)	44,13	16,88	16,88	6,49	1,29	3,89	10,38
IRCS (%)	34,61	24,07	12,96	7,40	7,40	5,55	5,55
IRCT (%)	31,25	25	18,75	6,25	12,5	6,25	0

On note que 74.26 % de la population consulte en néphrologie depuis moins de 3 ans.

5. Répartition de la population selon le stade de l'IRC en fonction de l'âge :



Les patients de plus de 60 ans sont retrouvés à un stade avancé de l'insuffisance rénale (42.27% de la population âgée de plus de 60 ans) alors que la population âgée entre 30 et 60 ans à un stade modéré (66.10% de la population âgée moins de 60 ans).

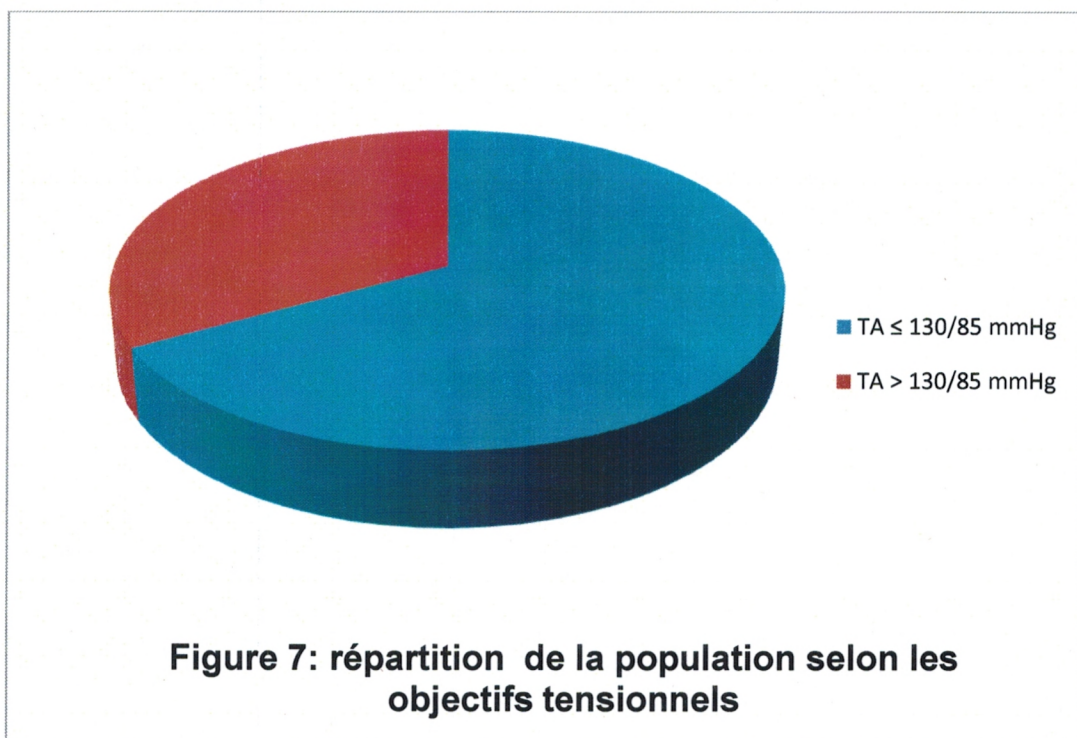
III. COMPLICATION DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE :

1. L'hypertension artérielle :

La population hypertendue correspond aux patients connus et traités.

1.1. Les objectifs tensionnels :

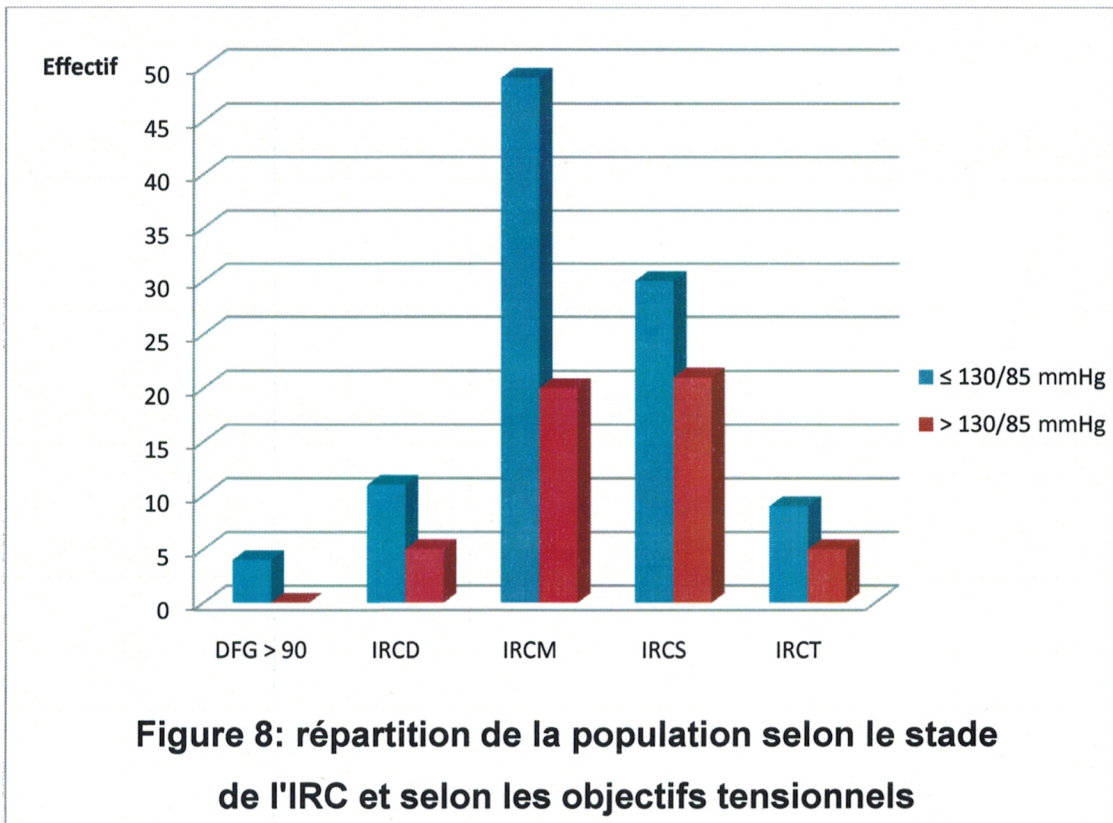
L'objectif tensionnel à atteindre quel que soit le traitement requis se situe au-dessous de 130/85 mmHg, et de 125/75 mmHg si la protéinurie est supérieure à 1 g/24 h selon l'ANAES 2000.



On note que les 67% de la population ont une tension artérielle ≤ 130/85 mmHg soit 103 cas.

Dans la population 72.72% des femmes ont une tension artérielle ≤ 130/85 mmHg alors que 59.09% des hommes ont des chiffres qui correspondent aux objectifs tensionnels.

1.2. Répartition de la population selon le stade de l'IRC et selon les objectifs tensionnels :



1.3. Répartition de la population selon la durée de suivi et selon les objectifs tensionnels :

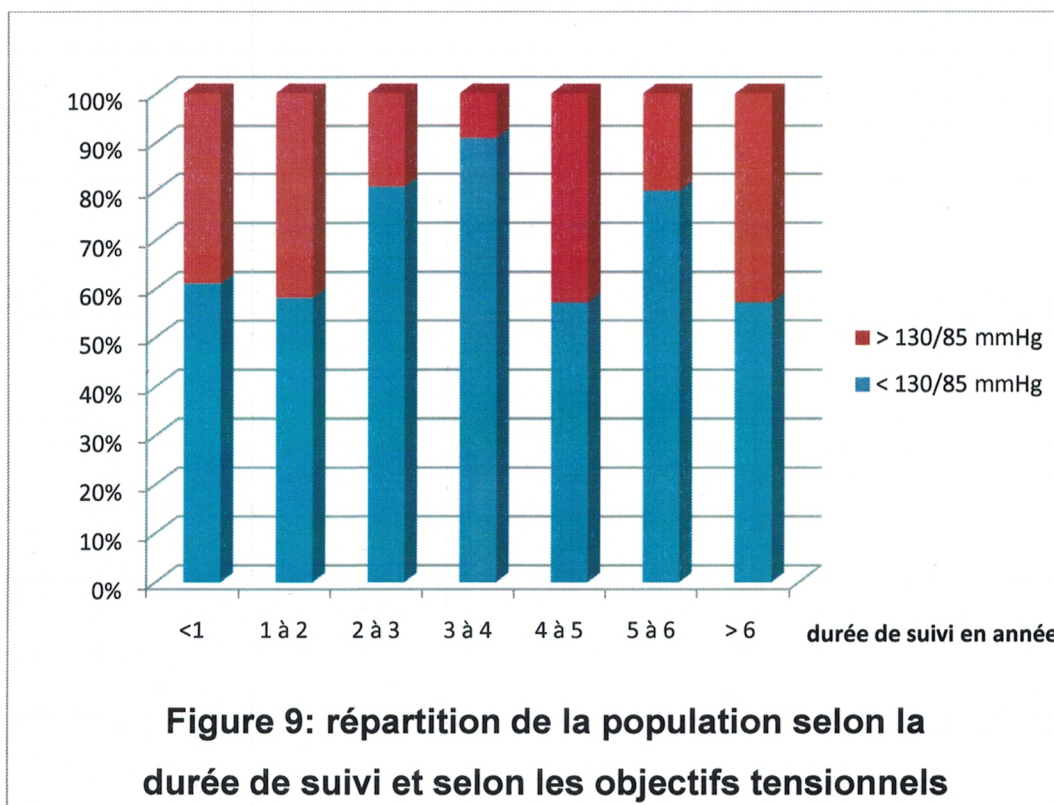


Tableau 14: Répartition de la population selon les chiffres de la tension artérielle :

Chiffres tensionnels (mmHg)	(n)	(%)
< 120/80	22	14.28
120-139/80-89	53	34.41
140-159/90-99	62	40.25
160-179/100-109	10	6.49
≥ 180/≥ 110	7	4.54
Total	154	100

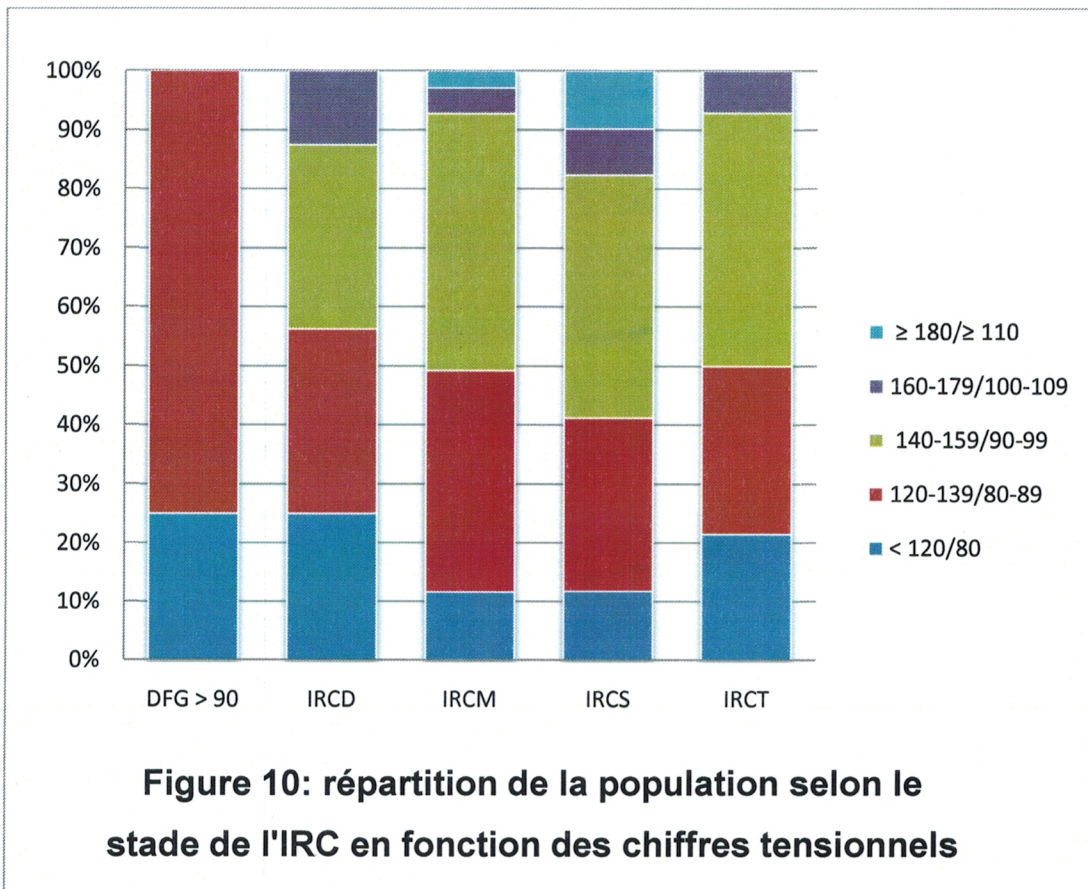
On note que 40.25 % de la population présente une hypertension artérielle grade I selon la classification NHF (2004, Australie) et que 34.41 % ont une tension artérielle normale haute.

Tableau 15: Répartition de la population selon les chiffres tensionnels en fonction de sexe :

Chiffres tensionnels (mmHg)	Homme (64)	(%)	Femme (90)	(%)
< 120/80	8	12.5	14	15.55
120-139/80-89	16	25	37	41.11
140-159/90-99	35	54.68	27	29.99
160-179/100-109	4	6.25	6	6.66
≥ 180/≥ 110	1	1.47	6	6.66
Total	64		90	

On remarque d'après le tableau précédant que les femmes présentent en majorité une tension artérielle normale haute alors que chez le sexe masculin c'est HTA grade I qui est dominante (54.68%).

1.4. Répartition de la population selon les stades de l'insuffisance rénale chronique en fonction des chiffres tensionnels :



IV. TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE :

Huit classes des antihypertenseurs sont prescrites.

Tableau 16: fréquence des antihypertenseurs prescrits

AHT	n	%
ARA 2	94	51.64
DIURETIQUES DE L'ANSE	87	47.80
INHIBITEURS CALCIQUE	60	32.96
BETA-BLOQUANTS	29	15.93
DIURETIQUES THIAZIDIQUES	27	14.83
IEC	18	9.89
AHT CENTRAUX	8	4.39
ANTI-ALDOSTERONE	1	0.54

149 patients soit 81.86 % de la population étudiée reçoivent un traitement antihypertenseurs dont 112 sont sous bithérapie, trithérapie ou quadrithérapie.

Tableau 17: Répartition de la population selon le nombre des associations des antihypertenseurs

Nombre du traitement	n	%
Monothérapie	36	24.16
Bithérapie	66	44.29
Trithérapie	33	22.14
Quadrithérapie	14	9.39
Total	149	

1. La monothérapie antihypertensive :

Elle représente 24.16% de l'ensemble du traitement antihypertenseur, les classes les plus utilisées sont :

Tableau 18: les classes utilisées en monothérapie antihypertensive

La classe thérapeutique	n	%
ARA 2	16	44.44
Diurétique de l'anse	9	25
IEC	5	13.88
IC	4	11.11
Bêtabloquants	2	5.55
Total	36	

2. La bithérapie antihypertensive :

Elle représente 44.29 % du traitement antihypertenseur, les associations les plus utilisées sont :

Tableau 19: les classes utilisées en bithérapie antihypertensive

L'association thérapeutique	n	%
ARA 2 + Diurétique de l'anse	23	34.32
IC + Diurétique de l'anse	14	20.89
ARA2+ Diurétique	10	14.92
ARA2 + IC	6	8.95
IEC + diurétique de l'anse	6	8.95
Autres associations	8	11.94
Total	67	

3. La trithérapie antihypertensive :

Elle représente 22.14 % du traitement antihypertenseur, les associations les plus fréquentes sont :

Tableau 20: les classes utilisées en trithérapie antihypertensive

L'association thérapeutique	n	%
ARA 2 + Diurétique de l'anse + Bêtabloquants	9	28.12
ARA2 + IC + Diurétique de l'anse	7	21.87
ARA2 + IC + diurétique thiazidiques	7	21.87
IC + diurétique de l'anse + Bêtabloquants	3	9.37
Autres associations	6	18.75
Total	32	

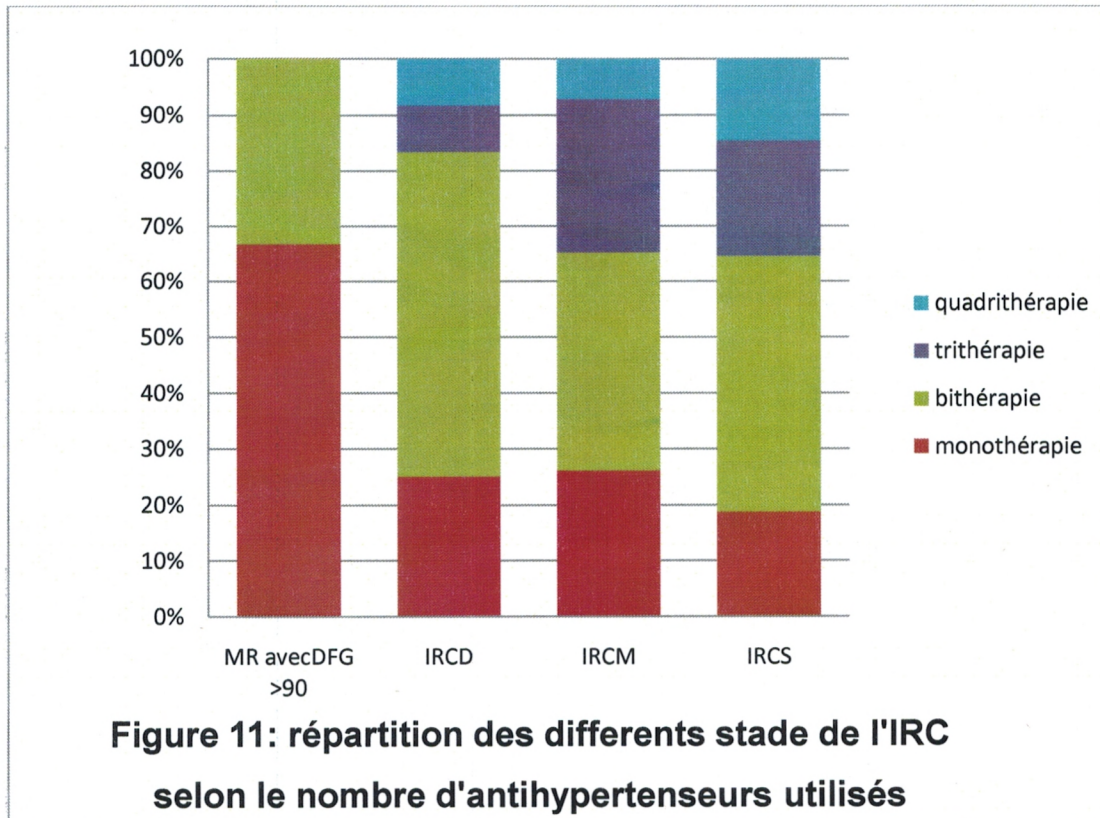
4. La quadrithérapie antihypertensive :

Elle représente 9.39 % du traitement antihypertenseur, les associations les plus fréquentes sont :

Tableau 21: les classes utilisées en monothérapie antihypertensive

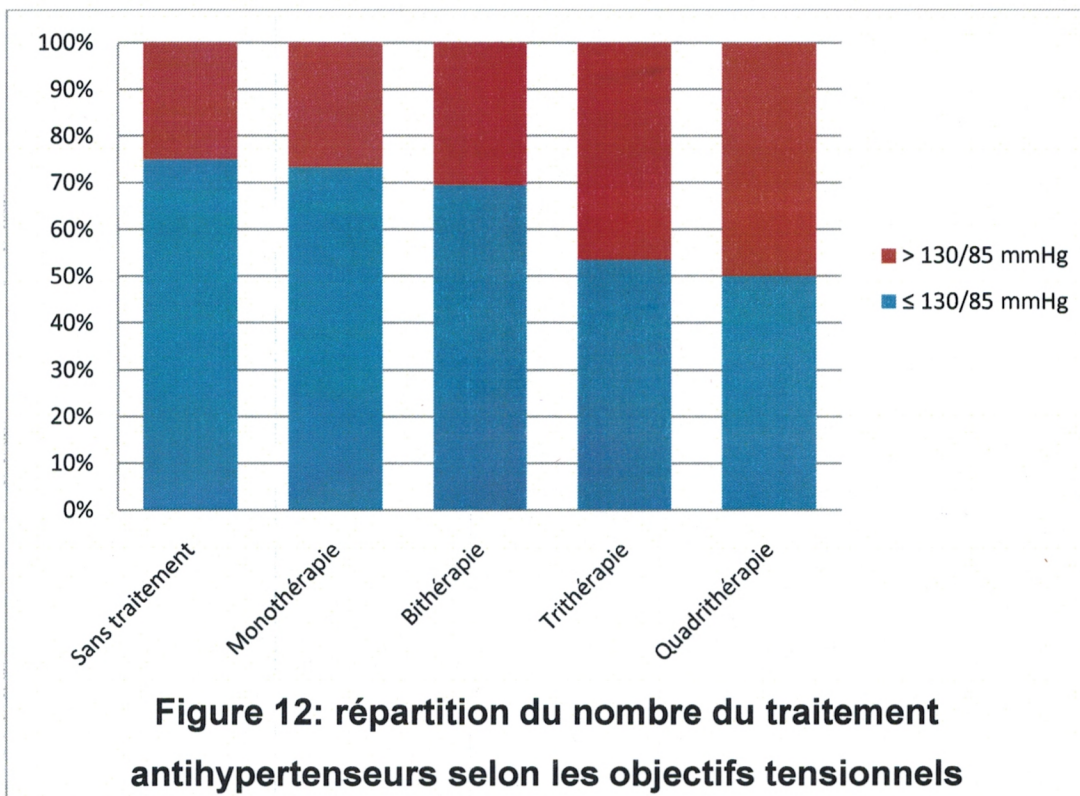
L'association thérapeutique	n	%
ARA2 + IC + Diurétique de l'anse+β-bloquant	4	30.76
ARA2 + IC + Diurétique thiazidique+β-bloquant	3	23.07
ARA2 + IC + Diurétique de l'anse+AHT centraux	2	15.38
Autres associations	4	30.76
Total	13	

5. Répartition des différents stades de l'insuffisance rénale chronique selon le nombre d'antihypertenseurs utilisés :



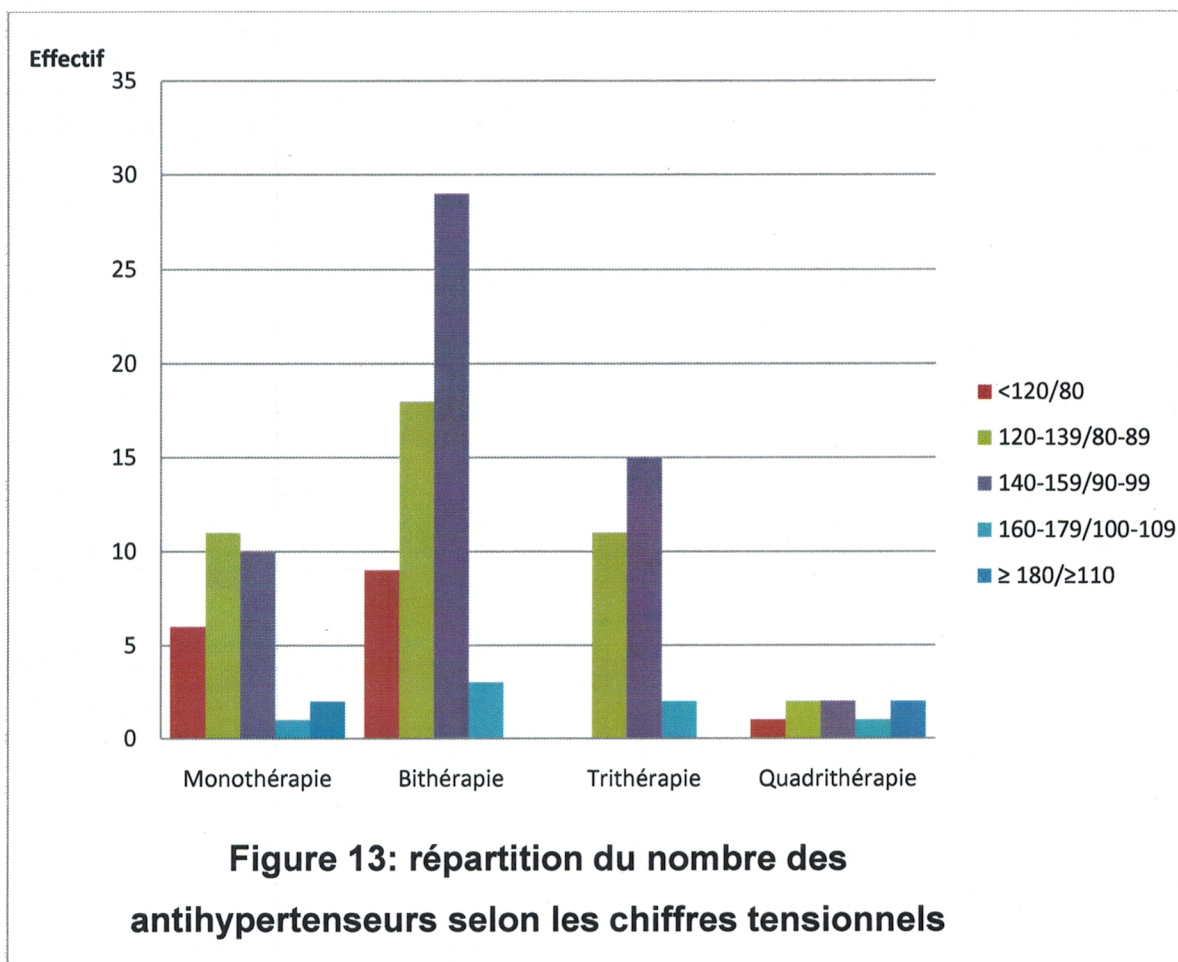
Au stade débutant de l'insuffisance rénale chronique 16.66 % patients nécessitent une trithérapie voir une quadrithérapie tandis qu'au stade sévère ce chiffre s'élève au 36.73 %.

6. Répartition du nombre de traitement antihypertenseurs selon les objectifs tensionnels :



35.29 % de la population avec une tension artérielle > 130/85 mmHg nécessitent une trithérapie voir une quadrithérapie.

7. Répartition du nombre des antihypertenseurs selon les chiffres tensionnels :



V. TRAITEMENT DES COMPLICATIONS DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

1. L'anémie :

Le dosage d'hémoglobine est réalisé dans 128 soit 70.32 % de la population étudiée.

La moyenne d'hémoglobine est de 12.38g/dl.

Homme : <13 g/dl chez 22 patients soit 17.18 %

Femme : <12 g/dl chez 40 patientes soit 31.25 %

Le traitement de l'anémie repose essentiellement sur l'administration du fer et/ou d'acide folique par voie orale.

Le nombre des patients ayant un traitement de l'anémie est de 26 soit 14.28 % de notre population.

Les patients anémiques représentent 48.43% dont 74.19 % ne recevant aucun traitement antianémique.

Tableau 22: la répartition de la valeur moyenne d'hémoglobine selon le stade de l'insuffisance rénale chronique

Stade de l'IRC	La valeur moyenne d'hémoglobine (g/dl)		
	Hommes	Femmes	Population
MRC avec DFG > 90ml/min	15.8	12.75	13.18
IRCD	13.51	12.09	12.59
IRCM	13.41	12.17	12.67
IRCS	12.70	11.59	12.07
IRCT	*	10.52	10.52
Total	13.22	11.90	12.38

*les hommes au stade de l'IRCT n'avaient pas de valeur d'hémoglobine.

On note que la valeur moyenne d'hémoglobine diminue avec la progression de l'insuffisance rénale chronique que soit chez le sexe masculin ou féminin.

2. Troubles du métabolisme phosphocalcique :

2.1. La calcémie :

Le dosage de la calcémie est effectué dans 92 soit 50.54 % des cas.

Tableau 23: répartition de la population selon le taux de la calcémie

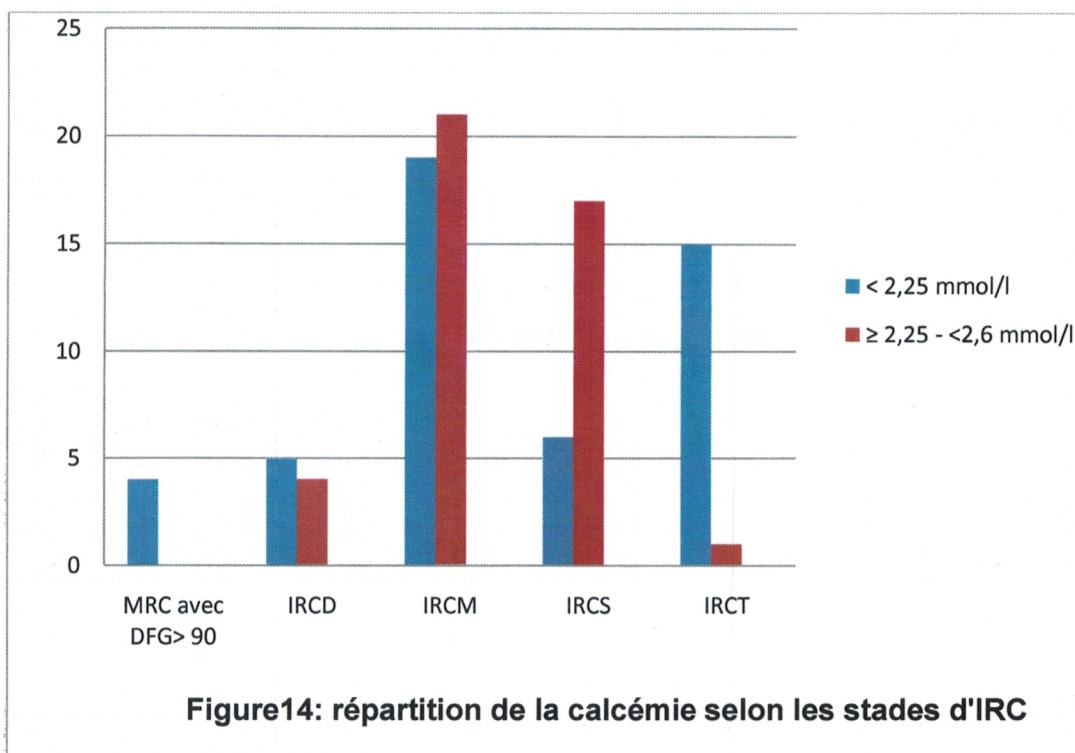
Calcémie (mmol/l)	(n)	(%)
Hypocalcémie (< 2.25)	49	53.26
Normocalcémie (≥ 2.25 et ≤ 2.6)	43	46.73

Le traitement repose sur l'administration du calcium et/ou la vitamine D3 par voie orale. Le nombre des patients recevant un traitement par le calcium est 63 soit 34.61% de la population étudiée parmi lesquelles 11 soit 6.04% ont une association avec la vitamine D3.

Tableau 24: répartition du traitement par le calcium et/ou vitamine D3 selon la calcémie

Calcémie (mmol/l)	Calcium	Calcium + vitD3	Non traité
< 2,25	19	2	28
$\leq 2,25$ - $\geq 2,6$	16	1	26

21 patients soit 42.85% de la population en état d'hypocalcémie reçoivent du calcium mais sont toujours en hypocalcémie. 28 patients soit 57.14% ont une hypocalcémie non traitée.



On note que chez les patients en insuffisance rénale terminale 93.75 % sont en état d'hypocalcémie alors qu'à un stade modéré 47.5 % seulement ont une hypocalcémie.

2.2. La phosphorémie :

La phosphorémie est réalisée dans 57 soit 31.31% des cas.

Tableau 25 : répartition de la population selon le taux de la phosphorémie

Phosphorémie (mmol/l)	(n)	(%)
Normophosphorémie (≥ 0.87 et ≤ 1.5)	34	59.64
Hyperphosphorémie (> 1.5)	23	40.28

On note que 34 patients (27.86%) ont une hypertriglycéridémie isolée alors que 5.73 % ont hypercholestérolémie isolée. 7.37 % ont une augmentation simultanée des triglycérides et du cholestérol.

25 cas soit 50 % des patients ayant un trouble lipidique n'ont aucun traitement hypolipémiant.

6. Le traitement des autres pathologies associées à l'insuffisance rénale :

6.1. Les antidiabétiques :

Tableau 27: répartition des diabétiques selon le traitement utilisé

Antidiabétiques	Effectif
Insuline	34
Metformine	12
Sulfamides	12
Glinides	6
Autres	1

6.2. Les antithrombotiques :

Tableau 28: répartition de la population selon le type d'antithrombotique utilisé

Antithrombotiques	Effectif
Aspirine 100mg	76
Clopidogrel	1

31 patients soit 40.78 % parmi les 76 qui prennent de l'aspirine sont des diabétiques et 9 patients sur 20 ont une cardiopathie.

DISCUSSION

L'hypertension artérielle est un déterminant majeur de la progression d'une néphropathie vers l'insuffisance rénale chronique. Plusieurs études de suivi de cohortes, sélectionnées ou issues de la population générale, montrent que le niveau de pression artérielle est prédictif de la survenue ultérieure d'une insuffisance rénale.

Le traitement de l'hypertension artérielle est le principal moyen de ralentir la progression d'une détérioration fonctionnelle ⁵⁴.

L'hypertension artérielle est présente chez environ 80% des patients présentant une insuffisance rénale chronique ⁴⁹.

Sur les 182 patients retenus lors de la consultation, on note une prédominance féminine avec 109 patientes soit 59.89%, alors qu'une étude menée en France a montré une prédominance masculine 67% ²¹, Une autre étude en Islande a révélé que la prévalence de l'insuffisance rénale préterminale chez les hommes était de 65.11% ¹⁹.

La moyenne de l'âge de notre population est de 64 ans et la médiane est de 66.5 ans. La population de plus de 60 ans est majoritaire (67.58% des patients étudiés) ce qui comparable aux résultats français avec 76.23% des patients ¹⁹.

Les modifications structurales observées avec l'âge font le substratum des modifications fonctionnelles. Elle se traduit par une réduction néphronique, c'est-à-dire la perte des glomérules fonctionnels. Celle-ci peut atteindre 40% de glomérules ¹⁸.

Dans notre population 71% des patients présentent au moins un facteur de risque qui peut être à l'origine d'une insuffisance rénale chronique, dont l'HTA et le diabète constituent 90% des cas. Chez 20% de la population l'IRC est de cause indéterminée.

La population est réparti en 5 groupes selon le débit de filtration glomérulaire en se basant sur la classification nord-américaines KDOQI 2005, dans notre étude la fonction rénale est estimée par 3 formules : Cockcroft et Gault, MDRD, CKD-EPI.

On a choisi la méthode MDRD pour classer la population en fonction du stade de l'insuffisance rénale chronique parce qu'elle présente une bonne estimation du DFG par rapport la formule Cockcroft-Gault ou encore par rapport au CKD-EPI chez les patients présentant un DFG inférieur à 60 ml/min ce correspond a notre population notre (85%)²⁵

La filtration glomérulaire moyenne des 182 patients était de 39.24 ± 21.63 ml/min, 11.53% seulement de la population est en stade d'insuffisance rénale débutante, 45.60% en stade modéré et 39.55% en stade sévère voire terminale.

Les patients sont le plus souvent orientés vers la consultation en néphrologie à un stade avancé ,vu le caractère silencieux de la maladie au stade précoce ,ainsi qu'au manque de contrôle systématique de la fonction rénale , spécialement chez les populations a risque .

Au stade d'insuffisance rénale chronique le traitement devient multidisciplinaire avec un rythme des consultations variant en fonction du rythme de décroissance de la fonction rénale.

L'hypertension artérielle est présente chez 80% des insuffisants rénaux chroniques⁴⁹, ce qui est comparable aux résultats de notre étude où 87.91% des patients sont hypertendus. En prenant en considération ce pourcentage élevé et l'action délétère de l'HTA, le contrôle de la tension artérielle constitue une cible prioritaire pour ralentir la progression vers l'insuffisance rénale terminale.

Les recommandations suggèrent d'obtenir une pression artérielle inférieure à 130/85 mmHg²⁸, En effet, dans les grandes essais thérapeutiques, ces objectifs ne sont pas atteints : **IDNT** (PAS 140mmHg, PAD 77mmHg), **RENAAL** (PAD 140mmHg, PAD 74mmHg), **IRMA** (PAS 141mmHg, PAD 83mmHg)¹⁵.

Les tensions artérielles moyennes de notre population sont plutôt de l'ordre de celle obtenues dans ces essais : PAS 136.1mmHg et PAD 77.9mmHg. Chez 67% de notre population la moyenne des chiffres tensionnels était inférieur ou égale aux objectifs tensionnels (PAS ≤ 130 mmHg, PAD ≤ 85 mmHg selon l'ANAES2000). Ainsi 33% de la population est exposée a une progression rapide de l'insuffisance rénale en raison d'un contrôle insuffisant de la tension artérielle. Ceci peut être secondaire chez certains patients, au nombre insuffisant des traitements antihypertenseurs utilisés, aux problèmes de compliance aux traitements diététique inadéquat, notamment du régime restreint en sel, à l'éducation du patient.

Concernant les traitements antihypertenseurs, 51.64% des patients avaient un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2 et seulement 9.89% avaient un inhibiteur de l'enzyme de conversion, Les ARA2 sont privilégiés chez la population diabétique qui représente 39.59% des hypertendus.

Concernant le nombre de thérapie anti-hypertensive, 68.45% des patients avaient une monothérapie ou une bithérapie, et 31.51% avaient une trithérapie voire une quadrithérapie.

Concernant le bon usage des associations anti-hypertensives préconisées par la Haute Autorité de Santé en 2005, Ces recommandations sont respectées chez 71.81% des patients. En effet 61.53% des patients avaient un ARA2 ou un IEC. La HAS préconise la présence d'un diurétique en trithérapie, 91.15% des patients ont un diurétique dès la bithérapie et 97.87% dès la trithérapie.

L'anémie en insuffisance rénale chronique est décrite comme un facteur indépendant de progression de l'insuffisance rénale dans les études cas témoins et les études de cohorte. Par exemple, dans la sous-étude de l'étude **RENAAL**, il a été démontré que l'hémoglobine apparaît comme un facteur indépendant de progression de l'insuffisance rénale.

L'objectif sous traitement est entre 11 et 13g/dl, dans notre population le taux moyen d'hémoglobine était de 12.38g/dl, chez les femmes 11.90g/dl et 13.22g/dl chez les hommes.

La valeur moyenne d'hémoglobine diminue avec la progression de l'insuffisance rénale chronique elle de 13.18g/dl en cas de maladie rénale avec DFG > 90ml/min et 10.52g/dl en insuffisance rénale chronique terminale avec un degré de signification $p < 0.005$, cela peut être expliqué par la difficulté de traiter l'anémie à un stade très avancé.

L'hypocalcémie est présente chez 42.85% de la population étudiée, elle est accompagnée d'une augmentation simultanée de la phosphorémie chez 40% des patients. Au stade terminal de l'insuffisance rénale 93.75% ont une hypocalcémie et 80% ont un hyperphosphorémie. Ces deux paramètres s'aggravent avec la progression de l'insuffisance rénale chronique, du fait d'une réduction extrême du capital néphronique.

Malgré le traitement par le calcium qui atteint dans certain cas 3g/jours, la moitié de la population traitée reste en états d'hypocalcémie. ceci témoigne qu'un insuffisant rénal chronique peut nécessiter des doses plus importante de calcium

Le suivi de la calcémie et de la phosphorémie doit être plus adéquate, 57% des patients présentant une hypocalcémie ne prennent pas ce traitement de façon régulière, témoignant d'une observance médiocre de ce traitement

Un Traitement hypolipémiant à base de statine principalement est prescrit chez 50 pour cent de la population étudiée. Une méta-analyse ayant inclus 12 études pour un total de 384 patients âgés de 36 à 65 ans a montré un effet bénéfique du traitement hypolipémiant sur le ralentissement de la dégradation de la fonction rénale. Le gain sur la préservation du débit de filtration glomérulaire est de 0,156 ml/min/mois, soit 1,9 ml/min/an. Cette méta-analyse n'a pas démontré le rôle d'un traitement hypolipolipémiant sur le risque d'apparition d'une insuffisance rénale ²⁸.

Les résultats du cholestérol et des triglycérides de notre population est 1.74g/l, 1.4g/l respectivement, pour des normes internationales retenus à (< 2.3g/l du cholestérol et < 1.5g/l des triglycérides).

13.1% de la population avaient une hypercholestérolémie et 35.23% ont une hypertriglycéridémie. Le traitement hypolipémiant par statines dans la majorité des cas semble plus efficace sur la réduction du taux cholestérol que le taux des triglycérides.

Sur le plan thérapeutique, 62 patients reçoivent un traitement, 93.54% par des statines et seulement 6.45% par des fibrates qui sont contre-indiqués à partir d'une clairance à 50 ml/mn et risquent d'aggraver l'insuffisance rénale ⁵⁰.

Il n'existe pas de contre indication à l'emploi des statines même en cas d'insuffisance rénale chronique stade 4 ou 5. A ces stades, la posologie des statines doit être adaptée afin d'atteindre l'objectif thérapeutique tout en restant vigilant sur le risque de toxicité musculaire.

25 patients hypercholestérolémique de la population générale ne reçoivent aucun traitement hypolipémiant.

Au vu des données de la littérature disponibles, il n'est pas possible de conclure formellement à un effet néphroprotecteur du traitement des dyslipidémies. Les statines sont toutefois justifiées chez les patients avec insuffisance rénale dans le cadre de la prévention du risque cardio-vasculaire.

CONCLUSION

L'insuffisance rénale chronique est un véritable problème de sante publique L'hypertension artérielle est cause et/ou conséquence de l'insuffisance rénale chronique, ainsi le rein est considéré comme coupable et victime de cette hypertension artérielle.

Le dépistage et la prise en charge précoce d'une néphropathie hypertensive devraient éviter l'apparition et la progression rapide au stade ultime. Le contrôle d'autres facteurs de progression de l'insuffisance rénale et des désordres biologiques associés permet également de ralentir l'évolution vers le stade terminal.

Notre étude observationnelle sur 182 patients avec une insuffisance rénale chronique montre une qualité de contrôle de l'hypertension artérielle comparable à ceux obtenus dans différents essais prospectifs, au prix d'un traitement pharmacologique lourd. Le contrôle des différents facteurs de progression et des marqueurs de l'insuffisance rénale chronique n'atteint pas les objectifs retenus par les sociétés savantes internationales. Des traitements plus rigoureux et intensifs doivent être préconisé et mieux suivi. L'adaptation des traitements en fonction des indicateurs biologiques et de la sévérité de l'insuffisance rénale est à la base de l'optimisation de l'efficacité thérapeutique.

Le choix des traitements antihypertenseurs et l'efficacité adéquate sur les chiffres tensionnelles est l'un des objectifs principaux dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique.

RESUME

Résumé :

L'insuffisance rénale chronique est une pathologie fréquente, grave et invalidante. L'hypertension artérielle joue un rôle important dans la progression de l'insuffisance rénale chronique à un stade terminal, quelque soit l'étiologie de la néphropathie.

Ce travail descriptif est une étude transversale ayant intéressé 109 femmes et 73 hommes insuffisants rénaux chroniques, d'âge moyen de : 64 ans, un traitement antihypertenseur est prescrit dans 81% des cas.

La clairance moyenne de la créatinine est de 39.24ml/min avec une prédominance de l'insuffisance rénale chronique modérée. Le maintien de la tension artérielle au dessous des objectifs tensionnels fixés à 130/85mmHg chez l'insuffisant rénal chronique permet de ralentir la progression vers le stade ultime, 67% de la population avaient des chiffres tensionnels inférieure ou égale aux objectifs tensionnels. Un traitement intensif et adapté aux chiffres tensionnels doit être instauré. 75.84% des patients nécessitent une bi, tri, voire quadrithérapie antihypertensive.

L'anémie, les troubles du métabolisme phosphocalcique et lipidique sont des complications fréquentes au cours de l'insuffisance rénale chronique qui doivent être prise en charge pour améliorer Le pronostic rénal et vital de l'insuffisant rénal chronique.

Mots clés :

Insuffisance rénale chronique, Hypertension artérielle, traitement antihypertenseur
Complications de l'insuffisance rénale chronique.

Summary:

Chronic kidney failure is a common disease, severe and disabling. Hypertension plays an important role in the progression of chronic kidney failure with end-stage, whatever the etiology of kidney disease.

This descriptive work is concerned with a cross-sectional study 109 women and 73 men with chronic kidney failure, mean age: 64 years, antihypertensive treatment is prescribed in 81% of cases.

The mean creatinine clearance is 39.24ml/min with a predominance of moderate chronic kidney failure. The maintenance of blood pressure below the target blood pressure set at 130/85mmHg in chronic kidney failure patients slows the progression to the final stage, 67% of the population had blood pressure less than or equal to blood pressure goals. Intensive treatment should be initiated. 75.84% of patients require two, three, or even quadruple antihypertensive.

Anemia, hypercholesterolemia and abnormal phosphate metabolism are common complications in chronic kidney failure that must be supported to improve the renal prognosis and vital to the chronic renal failure.

Keywords:

Chronic kidney failure, hypertension, antihypertensive therapy, Complications of chronic kidney failure.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

[1] A Kanfer, O Kourilskey, M N Peraldi.

Néphrologie et troubles hydroélectrolytiques.

2^{ème} édition Masson Abrèges 2001 ; 219-260.

[2] M. Moulin, A. Coquerel

Pharmacologie Abrèges

2^{ème} édition Masson abrèges ; 371-378, 490-492, 495-508, 509-523.

[3] Alain Meyrier and Coll.

Maladies rénales de l'adulte.

Berti édition 1994 ; 63-68, 97-99, 120-124, 284-290.

[4] Pierre Valdigue.

Biochimie-clinique.

Edition médicales internationale. 2^{ème} édition ; 273-279, 305-309.

[5] Gabriel Richet.

Néphrologie.

Ellipses Aupelf 1988 ; 265-286.

[6] M.A. Boubchir.

Monographie sur l'insuffisance rénale chronique.

Edition OPU2004 ; 22,30-32, 51, 52, 77, 78.

[7] M.A. Boubchir.

Monographie sur l'hypertension artérielle.

Edition OPU 2004 ; 5,8-11,14, 95-102.

[8] Pierre Simon.

L'insuffisance rénale : prévention et traitement.

Edition : Elsevier- Masson ouat 2007 Abrèges ; 7-12, 29-33.

[9] P.Y. Jungers, N.K.Man, C.Legendre.

L'insuffisance rénale chronique : prévention et traitement.
3^{ème} édition, Médecine-sciences Flammarion 2004 ; 8, 9,28.

[10] Michel Andrejak et All.

Les Antihypertenseurs.
Edition Marricetin ellipses 1991 ; 275-281.

[11] Jean Hamburger.

Actualités néphrologiques.
Médecine sciences-Flammarion. Edition Lavoisier 2010 Hopital Necker.

[12] Jacques Dangoumau.

Pharmacologie générale.
Edition 2006 ; 241-246.

[13] Philippe Lechat.

Pharmacologie.
Université de pierre et marie curie DCEM1 2006-2007 ; 117-126.

[14] Gilles Bouvenot, Charle gaulin

Guide de bon usage de médicament
Edition Flammarion 2003 ; 315-333

[15] VIDAL Expert 2012

Décembre 2011

[16] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé.

Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale
chronique chez l'adulte.
Paris: ANAES 2004.

[17] National Kidney Foundation KDOQI

Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 2005

[18] Maïté Daroux, Cédric Gaxatte, François Puisieux, Bruno Corman, Éric Boulanger.

Vieillesse rénale : facteurs de risque et néphroprotection.
Presse Med, Elsevier Masson SAS. 2009; 38: 1667–1679.

[19] L. Frimat , C. Loos-Ayav , S. Briançon , M. Kessler .

Épidémiologie des maladies rénales chroniques.
EMC-Néphrologie 2 2005 ; 139-157.

[20] Marie France Le Goaziou, Yves Zerbib, Céline Chopin Gheorghiev

L'insuffisance rénale chronique chez le patient âgé de plus de 50 ans en médecine générale : une enquête épidémiologique sur 1 034 patients.
Presse Med Elsevier Masson SAS, 2007; 36: 1766–8 2007.

[21] Bénédicte Stengel, Cécile Couchoud, Catherine Helmer, Carole Loos-Ayav, Michèle Kessler.

Épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique en France .
Presse Med Elsevier Masson SAS, 2007; 36: 1811–21 2007

[22] Flamant M, Boulanger H, Azar H, Vrtovsnik F.

Mesure et estimation du débit de filtration glomérulaire : quels outils pour la prise en charge de la maladie rénale chronique.
Presse Med Elsevier Masson SAS, 2010; 39: 303–311.

[23] Laville M, Legrand A, Godin M, Canaud B, Cristol J-P.

Créatinine et prévention de L'insuffisance rénale chronique : éditorial.
Ann Biol Clin 2008; 66 (3): 261-2.

[24] Delanaye P, Cavalier E, Maillard N, Krzesinski J-M, Mariat C, Cristol J-P, Pieroni L.

La créatinine : d'hier à aujourd'hui.
Ann Biol Clin 2010; 68(5): 531-43.

[25] B. Dussol.

Méthodes d'exploration de la fonction rénale : intérêt et limites des formules permettant d'estimer la fonction rénale.

Immuno-analyse et biologie spécialisée (2011) ; 26, 6-12.

[26] M. Brucker, S. Caillard, B. Moulin

Quelles méthodes choisir pour évaluer la fonction rénale chez le transplanté ?
Néphrologie & Thérapeutique (2008) 4, S40-S44.

*Service de Néphrologie et Transplantation Rénale, Hôpital Civil, CHU de
Strasbourg, BP 426, 67091 Strasbourg cedex, France.*

[27] Andrew D. Rule.

The CKD-EPI Equation for Estimating GFR from Serum Creatinine: Real
Improvement or More of the Same?

Clin J Am Soc Nephrol, 2010; 5: 951–953.

[28] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé.

Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle
ANAES Avril 2000.

[29] Groupe de travail de la Société de Néphrologie.

Evaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la
maladie rénale chronique chez l'adulte. Recommandations pour la pratique
clinique.

Néphrologie & Thérapeutique (2009) 5, 302-305

[30] Maurice Laville.

Insuffisance rénale chronique et médicaments.

Médecine thérapeutique. Volume 5, Numéro 5, 393-402, Mai 1999, Thérapeutique

[31] Vincent Bourquin, Pierre-Yves Martin.

Insuffisance rénale chronique: prise en charge.

Forum Med Suisse 2006;6:794-803.

[32] Dominique Joly, Dany Anglicheau, Zouhir Oualim, Paul Jungers.

Prise en charge clinique de l'insuffisance rénale chronique.

Médecine thérapeutique. Volume 4, Numéro 7, 543-52, Août Septembre 1998,
Revue : Insuffisance rénale terminale.

[33] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé.

Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle.

Paris : ANAES 2000.

[34] European Society of Hypertension.

Guidelines for the management of arterial hypertension.

J Hypertens 2003;21:1011-53.

[35] National Heart Lung and Blood Institute.

Prévention ,detection ,evaluation,and treatment of high blood pressure .

JNC VII. Bethesda :NHLBI ; 2003.

[36] Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Pooter JF.

British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. BMJ 2004;328:634-40.

[37] National Heart Foundation of Australia.

Hypertension management. Guide for doctors 2004.

Melbourne: NAFA; 2004.

[38] Touyz RM, Campbell N, Logan A, Gledhill N, Petrella R, Padwal R.

The 2004 Canadian hypertension education program recommendations for the management of hypertension: Part II therapy. Can J Cardiol 2004;20(1):55-9.

[39] Xavier Girerd, Olivier Hanon, Jean-Jacques Mourad.

Utilisation thérapeutique des inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans l'hypertension artérielle.

Médecine thérapeutique. Volume 4, Numéro 10, 775-81, Décembre 1998, Revue :
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

[40] P. De Cort

L'étude ALLHAT : les diurétiques en premier choix pour traiter l'hypertension artérielle

JAMA 2002; 288: 2981-97.

[41] Novartis International AG.

L'essai VALUE vient compléter le profil cardioprotecteur à long terme de Diovan.
Novartis Communications CH-4002 Basel Switzerland.

[42] Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S et al.

Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and metaanalysis.

The Lancet 2005; 366 (9502): 2026-33.

[43] Doulton TW, He FJ, MacGregor GA.

Systematic Review of Combined Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin Receptor Blockade in Hypertension.

Hypertension 2005; 45: 880-6.

[44] O. Hanon.

Les décisions diagnostiques dans la prise en charge de l'hypertension artérielle
Journal de Pharmacie Clinique. Volume 22, Numéro 3, 123-9, juillet-août-septembre 2003.

[45] Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T et al, for the AASK Collaborative Research Group.

Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease.

N Engl J Med 2010 sept; 363 (10): 918-29.

[46] Wright JT, Bakris G, Greene T et al.

Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease : results from the AASK trial.

JAMA 2002 ; 288 : 2421-31.

[47] Ruggenti P, Perna A, Loriga G et al.

Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial.

The Lancet 2005 ; 365 : 939-46.

[48] Sarnak MJ, Greene T, Wang X.

The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease : long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study.

Ann Intern Med 2005; 142: 342-51.

[49] Menno T. Pruijm, Edouard Battegay, Michel Burnier.

Hypertension artérielle et insuffisance rénale.

Forum Med Suisse 2009;9(28-29):501.

[50] Svetlana Karie , Vincent Launay-Vacher, Corinne Isnard-Bagnis, Gilbert Deray

Hypolipémiants et rein: Fibrates, statines, inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol : tolérance rénale et maniement chez le patient insuffisant renal.

MT cardio 2006 ; 2 (5) : 541-51

[51] Haute Autorité de Santé (HAS)

Synthèse des Recommandations Professionnelles : prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle .Juillet 2005

[52] Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA.

Systematic Review : Comparative Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers for Treating Essential Hypertension

Annals of internal Medicine 2008 ; 148 (1) : 16-29.

[53] Kunz R, Friedrich C, Wolbers M.

Meta-analysis : Effect of Monotherapy and Combination Therapy with Inhibitors of the Renin–Angiotensin System on Proteinuria in Renal Disease

Annals of Internal Medicine 2008 ; 148 (1) : 30-48.

[54] Jean-Jacques Boffa, Sophie Chauvet, Fabrice Mihout

Ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique : espoirs et déceptions.

La réparation vasculaire du rein chronique

Presse Med, Elsevier Masson SAS, 2011; 40: 1065–1073, 2011

[55] R.Sari-Hamidou , M.Benmansour , et coll

Résultats service de néphrologie, CHU. Tlemcen 2011

ANNEXES

ANNEXE 1 : Pharmacologie des antihypertenseurs

A. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine IEC

1. Mécanisme d'action :

L'angiotensine 2 est le vasoconstricteur le plus puissant ; Elle possède :

- une forte activité vasoconstrictrice (par contraction des fibres musculaires lisses vasculaires).
- une activité hypertensive (par stimulation de la sécrétion d'aldostérone et réduction de la filtration glomérulaire).

Les IEC se fixent sur l'enzyme de conversion empêchant la transformation de l'angiotensine-1 en angiotensine-2. Par conséquent, il y a accumulation de l'angiotensine-1 et de bradykinine ^{2,15}.

On a donc :

a / diminution de la formation d'angiotensine II :

- diminution de la stimulation sympathique et des catécholamines circulantes: diminution de la vasoconstriction, effet préférentiel dans les territoires musculaire et rénal.
- diminution de l'aldostérone: réduction de la réabsorption Na⁺, augmentation de la kaliémie.
- diminution de l'ADH: réduction de la réabsorption d'eau.
- augmentation de la sécrétion de rénine car il n'y a plus de rétrocontrôle négatif de l'Angiotensine II ^{2,15}.

b / augmentation de la bradykinine :

- augmentation de la natriurèse.
- vasodilatation.
- augmentation de Pg E2 et Pg I 2 : vasodilatation (en partie inhibée / AINS qui inhibent leur synthèse).

Conséquences :

- Vasodilatation artérielle : diminution de la précharge.
- Vasodilatation veineuse : diminution de la postcharge.
- Diminution de la volémie, augmentation de la natriurèse et du débit sanguin rénal.

Donc : Ils réduisent la PA par diminution des résistances périphériques et diminution de la volémie sans perturber le débit ou la fréquence cardiaque ^{2,15}.

Avantage :

- Diminution de la tachycardie réflexe.
- Inhibition de l'hypertrophie cardiaque et artérielle.
- Utilisation chez le diabétique comme néphroprotecteur (minimise la protéinurie).

Inconvénients :

- Augmentation de la créatinine.
- Augmentation du potassium.
- Augmentation de l'urée.

Problème des IEC : baisse de l'effet thérapeutique par adaptation de l'organisme ^{2,15}.

2. Propriétés pharmacologiques :

Effet sur la pression artérielle :

Diminution par vasodilatation sur les veines et les artères.

Effets sur le cœur :

On a une action veineuse et artérielle mais pas de modification de la fréquence cardiaque et donc pas de tachycardie réflexe à l'inverse de certains vaso-dilatateurs. Le débit cardiaque restera inchangé sauf chez l'insuffisant cardiaque où l'on note une amélioration de la force contractile, une baisse de la précharge et de la post charge sans accélération du rythme ^{2,39}.

Effets sur le rein :

On a une légère augmentation du flux sanguin rénal et une diminution de la pression hydrostatique intra glomérulaire : cet effet pourrait être responsable de l'action favorable des IEC en prévention de la dégradation de la fonction rénale en cas de néphropathie diabétique.

Remarque : en cas de sténose des artères rénales, la dilatation des artères majorera le risque d'insuffisance rénale aiguë par augmentation de l'hypoperfusion (artères plus molles donc résistent moins bien à la sténose).

3. Pharmacocinétique :

Absorption : meilleure pour esters = prodrogues hydrolysées dans sang. Elle n'est pas modifiée par les aliments.

- Les IEC du groupe Thiols agissent rapidement : 1h, par contre les IEC avec groupement carboxyle n'agissent qu'après libération de la forme active et donc au bout de 1 à 4 heures.

Métabolisme : Les IEC subissent un métabolisme hépatique et leur demi-vie de 12 à 24 heures permet une seule prise journalière.

Elimination : Rénale sous forme active sauf Fosinopril. Donc nécessité d'adaptation de la posologie si IR pour tous sauf Fosinopril².

4. Indications :

- Traitement de l'hypertension artérielle.
- Traitement de l'insuffisance cardiaque.
- Traitement de l'IDM dans les 24 premières heures^{2,13,15}.

5. Indications hypertensives préférentielles pour les IEC :

En cas d'hypertension réno-vasculaire : c'est l'indication de choix, ce type d'hypertension étant sous l'influence de la rénine : l'utilisation de doses progressives est nécessaire sous surveillance étroite de la fonction rénale en évitant une déplétion sodée importante^{2,16}.

Hypertension systolique du sujet âgé : Ils sont intéressants dans cette indication car ils ne provoquent pas de troubles hydro-électrolytiques ni de tachycardie réflexe ou d'hypotension orthostatique^{2,16}.

Hypertension associée à une insuffisance cardiaque.

Hypertension associée à une artériopathie des membres : les IEC sont préférés au même titre que les IC.

Hypertension artérielle chez le diabétique : les IEC sont intéressants car ils n'interfèrent pas dans la glycorégulation et en cas de néphropathie, ils permettent une réduction de la protéinurie^{46,47}.

6. Effets secondaires :

Liés au mode d'action :

Hypotension artérielle, surtout orthostatique :

- asthénie, vertiges, importante si déplétion sodée préalable.

Modification de la fonction rénale : insuffisance rénale progressive avec augmentation de la créatininémie et de la kaliémie importante si déplétion sodée préalable (régime désodé trop strict, ou diurétique), ou si sténose bilatérale des artères rénales (ex : néphroangiosclérose)^{2,15}.

Hyperkaliémie : surtout si apport de sels de K, ou si diurétique d'épargne potassique, ou si insuffisance rénale; bien souvent plusieurs facteurs (diabétique +) et hypoaldostéronisme^{2,15}.

Toux sèche et isolée : surtout au décubitus; on incrimine une accumulation de bradykinine et de prostaglandines, et sa suppression par un AINS est un argument dans ce sens; touche 5 % à 10% au moins des sujets traités et parfois intolérable. Le diagnostic est fait par une épreuve d'arrêt sur une semaine et suivie de réintroduction: la toux réapparaît en 3 jours^{2,15}.

Réaction d'hypersensibilité : angioœdème, œdème de Quincke, urticaire et œdème angioneurotique de la face, dès les premières semaines du traitement, chez des sujets sans antécédents de cet ordre.

Favorisent une hypoglycémie chez les diabétiques traités par hypoglycémiant oraux ou l'insuline, en augmentant la sensibilité à l'insuline.

Non spécifiques :

Troubles cutanés : rashes maculo-papuleux plus ou moins prurigineux.

Trouble du goût: dysgueusies, surtout pour le captopril^{2,15}.

6. Contre indications :

- Grossesse et allaitement (produits tératogènes).
- ATCD d'œdème de Quincke.
- Sténose des artères rénales².

7. Précautions d'emploi :

Les IEC peuvent provoquer une chute de la pression artérielle ; L'hypotension symptomatique est rarement observée chez les patients hypertendus sans complication, mais se produit préférentiellement chez les patients ayant une déplétion volémique c'est-à-dire traités par un diurétique, sous régime restrictif en sel.

Des élévations de la kaliémie ont été observées chez certains patients traités avec des IEC, dont les facteurs de risque sont une insuffisance rénale, une dégradation de la fonction rénale, l'âge (> 70 ans), le diabète, les événements intercurrents tels que déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique, utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium^{2,15}.

Une insuffisance rénale peut s'observer dans les cas suivants :

- Sténose bilatérale (ou unilatérale) des artères rénales.
- Régime désodé stricte chez les sujets âgés porteurs d'une insuffisance cardiaque.
- Hypovolémie induite par un traitement diurétique.

Pour éviter ce genre de situation certain précaution sont à prendre au cours du traitement avec les IEC :

- Il convient d'avoir recours à de faibles posologies et de surveiller régulièrement la fonction rénale chez le patient âgé en cas d'hypertension réno-vasculaire et d'insuffisance cardiaque congestive.
- Avoir une créatininémie, et une kaliémie de référence, et les surveiller quelques jours puis quelques mois après le début du traitement.
- Eviter la déplétion sodée préalable, réduire ou arrêter les diurétiques ; éviter diurétiques épargneurs de potassium en début de traitement.
- enfin tous les IEC ne sont pas équivalentes ; selon l'indication, choisir un produit qui a montré un bénéfice dans des études et qui a donc une AMM en rapport^{2,15}.

8. Interactions :

- potassium et diurétique épargneur de potassium : risque d'hyperkaliémie, surtout si bas débit rénal.

Cependant, dans l'insuffisance cardiaque évoluée, sous surveillance stricte, l'association IEC+ diurétique épargneur de potassium peut apporter un bénéfice.

- anti inflammatoires non stéroïdiens: diminution de l'efficacité car antagonisent la production de prostaglandines et peuvent aggraver une insuffisance rénale.

- lithium : l'IEC peut élever la lithémie ce qui favorise l'intoxication.

- héparine : possible effet antialdostérone avec hyperkaliémie.

- hypoglycémiantes : insulines, sulfamides : majoration discrète de l'effet hypoglycémiant.

- tricycliques, neuroleptiques : effets additifs sur la baisse de PA.

- corticoïdes : diminution de l'effet hypotenseur ^{2,13}

B. Les Inhibiteurs de l'Angiotensine 2 : Les SARTANS

L'angiotensine II peut être produite, en quantité mal connue chez l'homme, par d'autres voies, indépendantes de l'enzyme de conversion, utilisant en particulier la chymase humaine. Il peut donc se produire un échappement sous IEC lors de prescriptions de longue durée. La mise au point d'antagonistes sélectifs des récepteurs AT1 a fait espérer un effet plus marqué ^{2,13}.

1. Mécanisme d'action :

Ils assurent un blocage compétitif des récepteurs AT1 de l'Angiotensine II. Ils inhibent les effets vasoconstricteurs de l'angiotensine 2 mais sans bloquer l'enzyme de conversion contrairement aux IEC ^{2,13}.

On perd avec cette approche le bénéfice de la diminution de dégradation de la bradykinine, qui participait aux effets des IEC (pas d'accumulation de bradykinine donc pas de toux) ⁵².

Deuxièmement, le blocage des récepteurs AT1 entraîne une élévation de la rénine, par suppression de l'effet rétrocontrôle négatif de l'Angiotensine II. Il y a élévation de l'angiotensine II et surexposition plus surexpression des récepteurs AT2 à l'angiotensine II ; on ne connaît pas encore bien les effets de cette

stimulation au long cours (effet antiprolifératif bénéfique ou effets hétérogènes dont certains délétères ?).

Un blocage combiné du SRAA est possible, en associant un IEC et un ARA2.

Une action sur les récepteurs adrénergiques a aussi été mise en évidence.

2. Pharmacocinétique :

- Bonne absorption, forte liaison aux protéines plasmatiques (90-99%),
- Métabolisation hépatique (faible pour Valsartan)
- Élimination biliaire (70%) et Urinaire (30%)
- Passage transplacentaire et dans le lait ^{2,15}.

3. Indications :

HTA :

C'est leur principale AMM, efficacité antihypertensive équivalente mais pas supérieure à celle des IEC, pour une meilleure tolérance mais un coût bien supérieur, une grande partie des IEC étant générique. Même bénéfice de l'association d'une faible dose de diurétique (hydrochlorothiazide 12,5 mg).

- Losartan : effet protecteur cardiovasculaire chez le sujet présentant une HVG, avec en particulier réduction des AVC; effet supérieur à celui de l'aténolol, à baisse tensionnelle équivalente ^{2,15}.
- Irbésartan, losartan, valsartan : effet protecteur vis à vis de la fonction rénale chez le diabétique hypertendu ⁵³.
- Candesartan : diminution des AVC chez l'hypertendu âgé.

Insuffisance cardiaque :

Des études récentes montrent une Efficacité équivalente mais pas supérieure pour losartan, valsartan, candesartan; intérêt seulement en cas d'intolérance aux IEC. En association avec IEC dans le but de bloquer aussi complètement que possible le SRA chez des insuffisants cardiaques résistant à l'IEC.

Néphropathie diabétique de type II :

Irbésartan, losartan, valsartan , telmisartan : néphroprotecteurs chez le patient diabétique de type 2 avec microalbuminurie, et ralentisseur de la progression de la néphropathie, indépendamment de l'effet antihypertenseur, et de manière pas supérieure aux IEC ⁵³.

Après l'infarctus :

Valsartan : effet identique à celui du captopril, AMM en cas de contre-indication ; échec du losartan

4. Effets secondaires :

Il y a moins de toux qu'avec les IEC et d'une manière générale, la tolérance est meilleure.

5. Contre-indications :

Idem qu'avec IEC

6. Interactions :

Idem qu'avec IEC

C. Diurétiques

Les diurétiques sont des médicaments qui agissent en augmentant la diurèse, c'est-à-dire l'élimination d'eau par voie urinaire. Cet effet a pour conséquence la diminution de la volémie et de la surcharge sodique de l'organisme. Ils constituent le traitement majeur des œdèmes, notamment ceux résultant de l'insuffisance cardiaque, et de l'hypertension artérielle. Ces médicaments sont utilisés soit seuls mais le plus souvent associés à d'autres médicaments dont ils potentialisent l'activité.

On distingue trois catégories principales de diurétiques en fonction des sites d'action au niveau du tubule rénal :

- **diurétiques de l'anse** : inhibent la réabsorption du sodium au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé.
- **les thiazides et apparentés** : inhibent la réabsorption de sodium au niveau du tube contourné distal.
- **diurétiques distaux (ou diurétiques épargneurs de potassium)** : inhibent la réabsorption de sodium au niveau du tube contourné distal et surtout du tube collecteur.

- **les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique** : inhibent la réabsorption de sodium au niveau du tube contourné proximal^{2,13}.

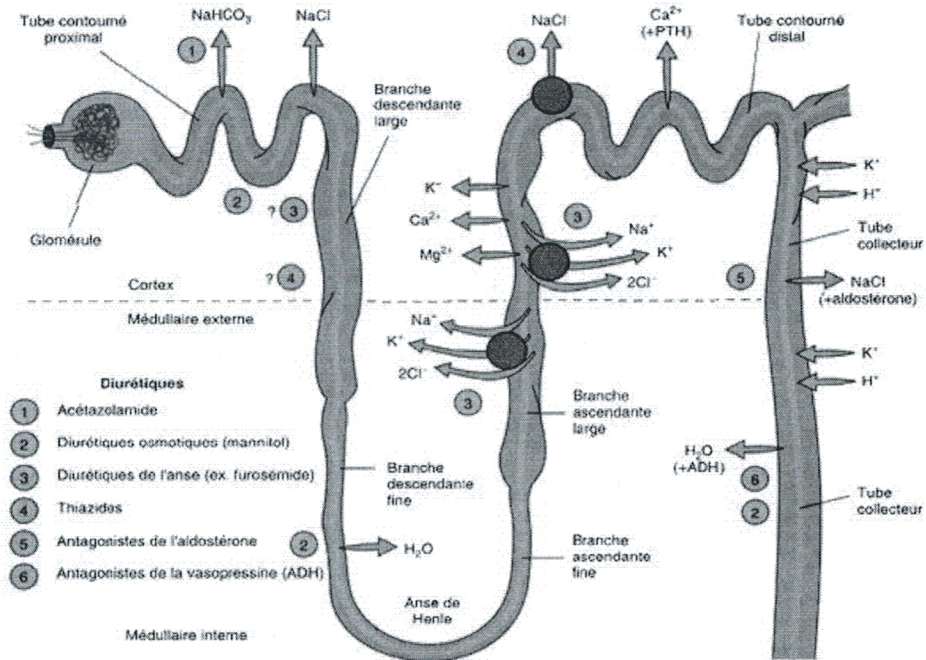


Figure 16 : Mécanisme d'action des diurétiques²

1. Diurétiques de l'anse :

1.1. Molécules :

- Furosémide
- Bumétanide

1.2. Mode d'action :

Lieu: branche ascendante de l'anse de Henlé.

Durée : brève

- Inhibition du cotransport du $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$.
- Diminution réabsorption Na^+ , K^+ et Cl^-
- Augmentation de l'excrétion de Ca^{2+} et de Mg^{2+} ^{2,15}.

1.3. Propriété pharmacologique :

Effet salidiurétique :

- Intense : 25-30% du Na filtré.
- Rapide (5 min IV, 30 min per os).
- Bref (3h IV, 7h per os), persiste chez l'insuffisant rénal.

Les diurétiques de l'anse augmentent le flux sanguin rénal et provoquent une redistribution du débit sanguin à l'intérieur du cortex rénal. Ces effets n'ont pas de relation directe avec l'action diurétique mais semblent impliquer le système rénine angiotensine et les bradykinines vasodilatatrices.

Les diurétiques de l'anse majorent la compliance veineuse, cet effet est suivi d'un abaissement du retour veineux.

L'efficacité se définit par l'effet maximal que l'on peut obtenir. Systématiquement l'effet maximum des diurétiques de l'anse est largement supérieur à celui des thiazidiques, on dit que l'efficacité des diurétiques de l'anse est supérieure à celle des thiazidiques ^{2,13,15}.

1.4. Indications :

- Insuffisance cardiaque.
- Hypertension artérielle (formes LP).
- Insuffisance rénale (fortes posologies).
- Œdème aigu pulmonaire (voie IV).
- Hypercalcémies(IV) ^{2,15}.

1.5. Effets indésirables :

Hypotension orthostatique; hyponatrémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hyperglycémie;

Hypercalciurie: favorise lithiase calcique; Hyperuricémie(compétition avec la sécrétion d'acide urique). Chez le goutteux, ce phénomène peut induire l'apparition de crises de goutte; Ototoxicité (fortes doses); Hypersensibilité (groupement sulfamide) ^{2,15}.

1.6. Interaction médicamenteuses :

- Certains effets sont communs à tous les diurétiques
 - Lithium : augmentation de la lithémie, association contre-indiquée.
 - Produits de contraste iodés : risque d'insuffisance rénale accru en cas de déshydratation.
 - Biguanides : risque d'acidose lactique en cas d'insuffisance rénale.
 - Anti-inflammatoires non stéroïdiens : risque d'insuffisance rénale aiguë en cas de déshydratation
- diminution de l'effet antihypertenseur (diminution de synthèse des prostaglandines vasodilatatrices)

- Neuroleptiques : risque d'hypotension orthostatique

Effets indésirables due à leur propriété hypokaliémiantes :

- Risque arythmogène en association à d'autres médicaments hypokaliémiantes (diurétiques hypokaliémiantes, amphotéricine B, corticoïdes ou laxatifs),
- Risque majoré de torsades de pointe en association aux anti-arythmiques,
- Diurétiques hyperkaliémiantes : rationnelle mais avec précaution.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les sartans: risque d'hypotension artérielle ou d'insuffisance rénale lors de l'instauration du traitement^{2,15}.

2. Diurétiques thiazidiques :

2.1. Molécules :

- Hydrochlorothiazide
- Indapamide

2.2. Mécanisme d'action :

Lieu : partie initiale du tube contourné distal.

Durée : prolongée

- Inhibition du co-transport du Na⁺/Cl⁻.
- Inhibition de la réabsorption de Na⁺, K⁺ et Cl⁻.
- Stimulation relative de la réabsorption du Ca²⁺.
- Diminution de l'excrétion de l'acide urique.
- Perte de Mg²⁺^{2,15}.

2.3. Propriété pharmacologique :

Effet salidiurétique : modéré progressif (% de Na⁺ filtré excrété : 10-15%).

- Délai d'action: long presque 2h.
- Durée d'action : prolongé 12h(HCT).

Les diurétiques thiazidiques ne sont pas actifs chez les patients ayant une insuffisance rénale : l'action salidiurétique s'accompagne d'une augmentation de la résistance vasculaire et d'une baisse de la filtration glomérulaire pouvant aggraver une insuffisance rénale pré-existante (cette diminution est liée à l'hypovolémie entraînée par la déplétion sodée)^{2,15}.

2.4. Indications :

- HTA.
- Insuffisance cardiaque.
- Lithiase rénale due à une hypercalciurie^{13,15}.

2.5. Effets indésirables :

- Hypotension orthostatique (sujet âgé).
- Hyponatrémie : troubles de la vigilance.
- Insuffisance rénale fonctionnelle : liée à la déplétion sodée et à la déshydratation.
- Hypokaliémie (troubles du rythme cardiaque), hyperuricémie, hypercalcémie, hypomagnésémie.
- Diminution de la tolérance aux glucides chez sujets prédisposés.
- Hyperlipidémie : Perturbation du métabolisme lipidique (augmentation des TG et du cholestérol).
- Réactions allergiques (groupement sulfamide)^{13,15}.

2.6. Interaction :

- Sont les mêmes que celles des diurétiques de l'anse sauf pour les sels de Ca²⁺ ce qui major le risque d'hypercalcémie¹⁵.

2.7. Contre indication:

- Grossesse.
- Sujets âgées.
- Insuffisance rénale (Cl<20ml/min)^{2,15}.

3. Diurétiques distaux (épargneurs potassiques):

Lieu : tube contourné distal et surtout du tube collecteur.

3.1. Mode d'action général:

-Effet natriurétique : inférieur à celui des thiazidiques et des diurétiques de l'anse².

3.2. Molécules :

3.2.1. Anti-aldostérone :

-Spironolactone

Mode d'action :

-Antagoniste compétitif de l'aldostérone.

-Inhibition de l'action de l'aldostérone:

- ❖ Diminution réabsorption de Na⁺
- ❖ Diminution sécrétion de K⁺ et H⁺^{2,15}.

3.2.2. Pseudo-antialdostérone (à action directe):

-Amiloride

-Triamterène

Mode d'action :

- Action indépendante de la sécrétion d'aldostérone.

- Inhibition directe du transport ionique: limitent les échanges de Na⁺ contre K⁺.

3.3. Indications :

- HTA

- Insuffisance cardiaque.

- Œdème et ascite du cirrhotique

- Hyperaldostéronisme (syndrome de Conn) :spironolactone^{2,15}.

3.4. Effets indésirables:

- Hyperkaliémie et acidose métabolique.

- Troubles endocriniens:

Gynécomastie, impuissance (spironolactone)^{2,15}.

3.5-Interactions médicamenteuses :

- IEC/ARA II: risque d'hyperkaliémie (déconseillé).
- Les sels de potassium : risque d'hyperkaliémie ¹⁵.

4. Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique:

4.1. Molécule : acétazolamide

4.2. Mode d'action:

Lieu : TCP

Inhibe l'anhydrase carbonique:



Diminue la sécrétion d'H⁺ et diminue la réabsorption de **HCO₃Na**.

Actions extrarénales :

- rôle de l'AC dans la production d'humeur aqueuse: diminue la pression intraoculaire.
- diminue la formation de LCR ¹⁵.

4.3. Indications:

- Glaucome.
- Hypertension intracrânienne.
- Propriétés anticonvulsivantes¹⁵.

4.4. Effets indésirables:

Céphalées, vertiges, fatigue, somnolence ^{2,15}.

5. Indication des diurétiques dans l'hypertension artérielle :

Les diurétiques sont un des traitements de base de l'hypertension artérielle. D'ailleurs, dans les définitions de l'hypertension artérielle selon l'ANAES, une hypertension artérielle est considérée comme résistante lorsqu'elle persiste malgré une bi ou une trithérapie comprenant au moins un diurétique. Le traitement diurétique est d'autant plus efficace qu'il s'agit d'hypertension artérielle à rénine basse : cela est donc plus fréquent chez les sujets de plus de 60 ans et les sujets de race noire.

Afin d'éviter les perturbations du bilan ionique, l'utilisation d'association de diurétiques hypokaliémiants et épargneurs de potassium est souhaitable ^{33,40,49}.

D. Inhibiteurs calciques

1. Mécanisme d'action :

Les IC bloquent les canaux Ca^{2+} voltages-dépendants de type I (prédominante au niveau cardiaque et musculaire lisse). Les ions Ca^{2+} n'entrent plus dans la cellule musculaire, empêchant la contraction de la cellule et induisant un relâchement cellulaire.

=> Diminution de la contractibilité myocardique.

=> Ralentissement de l'automatisme.

=> Réduisent le tonus des Fibre musculaires lisses => Vasodilatation.

Tous les IC ont une action à la fois sur les cellules musculaires cardiaques et vasculaires. Mais nous distinguons 2 groupes :

- Les IC à action spécifique sur vaisseaux: dihydropyridines.

- Les IC à action non spécifique sur cœur et vaisseaux : diltiazem et Verapamil (effet inotrope (-)) ^{2,13,15}.

2. Classification :

IC à Action non spécifique, vasculaire et cardiaque^{2,13}:

=> Verapamil **ISOPTINE[®]**

=> Diltiazem **TILDIEM[®]**

IC à action spécifique, vasculaire : Les Dihydropyridines

=> Amlodipine **AMLOR[®]**

=> Nicardipine **LOXEN[®]**

=> Lercanidipine **LOXEN[®]**

=> Nimodipine **NIMOTOP[®]**

3. Inhibiteurs calciques vasculaires :

3.1. Propriétés pharmacologiques :

Ils ont un effet vasculaire se traduisant par une vasodilatation artérielle et une diminution des résistances périphériques.

Forte sélectivité vasculaire donc : pas d'effet dépresseur sur le myocarde ^{2,15}.

Autres :

Vasodilatation des artères coronaires : augmentation du débit cardiaque.

Tropisme pour les artérioles cérébrales : augmentation du débit sanguin cérébral.

3.2. Pharmacocinétique :

Absorption : Bonne absorption digestive (95%) et rapide. Bd = 50%

Distribution : - LPP de 90% → aucune conséquence.

- Effet de 1er passage qui génère des métabolites inactifs.

Elimination : est à 80% rénale et 20% biliaire ^{13,15}.

- t_{1/2} vie = 2-3 h.

3.3. Indications :

Traitement de l'HTA.

Traitement préventif de l'angor.

Traitement de la maladie de Raynaud ^{2,15}.

3.4. Effets secondaires :

Se sont les conséquences de la vasodilatation périphérique :

- Bouffées de chaleur.
- Tachycardie réflexe.
- Hypotension (Céphalées, vertiges).
- Palpitation réflexe.
- Œdèmes des membres inférieurs ^{2,13,15}.

3.5. Contre indications :

- Grossesse & allaitement.
- Angor instable.
- Insuffisance hépatique ou rénale sévère ^{2,15}.

3.6. Interactions :

Déconseillées :

Dantrolène (administré en perfusion) : risque de fibrillations ventriculaires mortelles sont constamment observés lors de l'administration d'un IC et de dantrolène par voie IV ¹⁵.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Inducteurs enzymatique :
 - Anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne)
 - Rifampicine
- Diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste calcique par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur ce engendre la diminution de leur efficacité.
- Inhibiteurs enzymatique (itraconazole, kétoconazole) : risque majoré d'effets indésirables, notamment d'oedèmes par diminution du métabolisme hépatique de la nicardipine.
- majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique : surtout par :
 - Baclofène.
 - Alphabloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine).
 - Antihypertenseurs alphabloquants (prazosine, trimazosine, urapidil).
 - Amifostine
 - Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques.
 - Bêtabloquants ; mais Le bêtabloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.
- Dérivés nitrés et apparentés (dinitrate d'isosorbide, isosorbide, linsidomine, molsidomine, nicorandil, trinitrine).

- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) et minéralocorticoïdes : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes)¹⁵.

4. Inhibiteurs calciques cardiaques :

Concerne le diltiazem et le vérapamil, qui en plus de l'action vasculaire ils ont une action depressive cardiaque.

- Ils dépriment d'avantage les fonctions :

Inotrope (contractibilité donc : consommation en O₂), Chronotrope (fréquence cardiaque), et dromotrope (dépression de la conduction auriculoventriculaire)¹⁵.

4.1. Propriétés pharmacologiques :

- Effet inotrope négatif.
- Effet chronotrope négatif.
- Dromotrope et bathmotrope négatif.
- Ils ont aussi une action vasodilatatrice.

Ils vont aussi avoir des effets protecteurs : En cas d'ischémie myocardique :

La vasodilatation des coronaires assure un bon apport en O₂, de plus la consommation en O₂ est réduite par diminution de la post charge (diminution des résistances périphériques) et diminution du travail cardiaque.

En cas d'HTA : par diminution de l'hypertrophie ventriculaire gauche qui est un facteur de morbidité et de mortalité cardiovasculaire^{2,15}.

4.2. Pharmacocinétique :

Diltiazem :

- Résorption rapide, Effet de 1^{er} passage hépatique
- Elimination biliaire 65% et urinaire 35% → PE : IR et IH. t_{1/2} vie = 4-8h → Formes LP.

Vérapamil :

- Absorption : C_{max} à 6 h. effet intense de 1^{er} passage hépatique.
- LPP 90%. Métabolite actif.
- Elimination : urinaire à 70%. t_{1/2} vie de 3-6 h → Formes LP¹⁵.

4.3. Indications :

- Traitement de l'HTA ; Mais puis ce qu'ils possèdent des propriétés dépressive cardiaque, cela leur confèrent des indications qui ne les possèdent pas l'autres classes des IC:
- Prévention de la crise d'angor.
- Prévention de la tachycardie paroxystique.
- Traitement de la cardiomyopathie obstructive^{2,15}.

4.4. Effets secondaires :

- Affections cardiaques :

Hypotension orthostatique.

Rares cas de bradycardies sinusales symptomatiques, blocs sino-auriculaires, blocs auriculoventriculaires, palpitations.

Insuffisance cardiaque congestive.

- Affections vasculaires :

Ce sont des manifestations correspondant à une vasodilatation (céphalées, bouffées vasomotrices et en particulier œdème des membres inférieurs), sont dose-dépendantes, liées à l'activité pharmacologique du principe actif.

- Affections gastro-intestinales :

Troubles digestifs tels que dyspepsies, épigastralgies, sécheresse buccale, nausées, vomissements, constipation ou diarrhée.

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Ont été surtout rapportés des érythèmes pouvant éventuellement être fébriles et/ou desquamatifs, des urticaires ainsi que des réactions de photosensibilité.

Des cas d'angio-œdème ont été rapportés.

- Affections hépatobiliaires :

De rares cas d'augmentations isolées, modérées et en règle générale transitoires, des enzymes hépatiques (transaminases et/ou phosphatases alcalines) ont été observés à la période initiale du traitement.

De rares cas d'hépatites cliniques ont été rapportés, réversibles à l'arrêt du traitement.

- Affections du système nerveux :

Malaises, vertiges, asthénie, nervosité, insomnies.

D'exceptionnels cas de symptômes extrapyramidaux, généralement réversibles à l'arrêt du traitement, ont été rapportés ^{2,15}.

4.5. Contre indications :

- Grossesse & allaitement
- Dysfonction sinusale.
- Blocs auriculoventriculaires de degrés II et III non appareillés.
- Insuffisance ventriculaire gauche avec stase pulmonaire.
- Bradycardie sévère (≤ 40 battements par minute) ^{2,15}.

4.6. Interactions :

Ce sont presque les mêmes que les dihydropyridines sauf pour les Bbloquants qui constituent une contre indication formelle par la potentialisation des effets bradycardisants des IC non spécifiques.

E. Les β -Bloquants

L'intérêt des β Bloquants réside dans le traitement des HTA à débit cardiaque élevé et à rénine haute.

Se sont des Antihypertenseurs du sujet jeune.

1. Mécanisme d'action :

Se sont des antagonistes compétitifs des récepteurs β adrénergiques présents au niveau du cœur (récepteur β_1), des poumons (β_2) et des vaisseaux (β_2).

Ils s'opposent aux effets des catécholamines au niveau cardiaque, bronchique, musculaire et métaboliques ².

Blocage des récepteurs β_1 :

- diminution de la fréquence et de la contractilité cardiaque.
- augmentation du péristaltisme intestinal.
- Diminution de la production de rénine

Blocage des récepteurs β_2 :

- une vasoconstriction
- une bronchoconstriction.

Ils vont diminuer le débit cardiaque et donc diminuer l'HTA pathologique.

2. Propriétés pharmacologiques :

Certaines propriétés sont identiques pour tous les β -Bloquants :

Actions cardiaques : inotrope négatif, chronotrope négatif, dromotrope négatif.

Ils vont entraîner une diminution du travail du cœur et donc de la consommation d'O₂ du cœur (utilisé dans le traitement préventif de l'Angor).

Actions rénales : Diminution de la production de rénine et donc d'angiotensine ce qui favorise la diminution de la volémie et de la vasoconstriction.

Autres actions :

- Bronchoconstriction (CI : asthme).
- Hypoglycémie (avec masquage des signes de l'hypoglycémie => Pas de tachycardie).
- Baisse de la production de l'humeur aqueuse (utilisation dans le glaucome).
- Diminution du tonus sympathique par effet central.

D'autre ne concerne que certain molécule :

Cardiosélectivité :

Un BB est cardiosélectif s'il ne bloque que les récepteurs β_1 , ex : atenolol.

Ils vont diminuer les risques de bronchoconstriction car ils n'agissent pas sur les récepteurs β_2 donc constitue les β -Bloquants de choix pour les asthmatiques.

Activité sympathomimétique intrinsèque (ASI) :

- Au repos : effet β agoniste partiel
- A l'effort : action β bloquante

Ex : pindolol, acebutolol

Ces BB ont une action cardiaque et vasculaire modérée.

On a une diminution importante de la bradycardie notamment au repos et une diminution du risque d'aggravation de syndrome de Raynaud.

Stabilisation de membrane (Effet antiarythmique) :

Seul le sotalol possède cette action (effet « amiodarone-like »)^{2,15}.

3. Pharmacocinétique :

On peut distinguer les β -bloquants liposolubles et les β -bloquants hydrosolubles.

A- liposolubles : ex : *propranolol* et *l'oxprénolol*

Absorption : rapidement et complètement absorbés par le tube digestif.

Distribution : liaison avec les protéines plasmatique : 90%.

- passe la BHE ce qui explique les effets indésirables centraux

Métabolisme : hépatique avec un effet de premier passage hépatique élevé.

Ingestion avec aliments diminue l'effet du premier passage hépatique ce qui augmente la biodisponibilité.

Elimination : essentiellement hépatique sous forme de métabolite.

B- hydrosolubles : ex *aténolol*, *nadolol* et *sotalol*

Absorption : moins bien absorbés par le tube digestif et d'une manière plus irrégulière.

Distribution : faible liaison aux protéines plasmatiques avec un passage du BHE modéré.

Métabolisme : peu métabolisés par le foie et faible passage hépatique.

Elimination : par le rein sous forme inchangée, ils ont une demi-vie longue donc ils sont contre indiqué chez l'insuffisant rénal.

Intermédiaires : comme le *pindolol*, le *céliprolol*².

4. Indications :

Traitement de l'HTA en 1ère intention en monothérapie ou en association avec des antagonistes calciques ou des diurétiques.

Prophylaxie de la crise d'angor (traitement de référence de l'angor d'effort) : ils vont diminuer les besoins en oxygène du cœur en réduisant sa fréquence et sa contractibilité, Il existe un syndrome de sevrage chez les angoreux qui implique un arrêt progressif des β -bloquants ^{2,12,15}.

Certaines arythmies : *sotalol*.

Insuffisance cardiaque : *Carvédilol*.

Hyperthyroïdie.

Glaucome (*timolol*).

Traitement de fond de la migraine, traitement du stress & des tremblements :
Propranolol.

5. Précautions d'emploi :

Il ne faudra pas arrêter brusquement un traitement par les β -bloquant, car il peut se produire un rebond hypertensif avec risque d'infarctus, d'arythmie et de mort subite. Les β -bloquants entraînent lors des premières semaines de traitement des chutes de débit cardiaque qui peuvent entraîner de la fatigue, il faudra donc augmenter la posologie progressivement sur un mois.

Les β -bloquants hydrosoluble seront utilisés en cas d'insuffisance hépatique, il est important de préciser qu'ils n'ont pas d'effet centraux d'où leur intérêt en cas de dépression.

Les β -bloquants liposolubles seront utilisés en cas d'insuffisance rénale.

L'existence d'une action sympathomimétique (ASI) permettra de réduire les risques de bradycardie et d'aggravation du syndrome de Raynaud, seront préférés chez les patients avec bradycardie (40-60 bat/min).

Les β -bloquants cardiosélectifs seront préférés chez le diabétiques car il y a moins de risque de cacher une hypoglycémie^{2,15}.

6. Effets indésirables :

Bénins & fréquents :

- Gastralgie, nausée, vomissement, diarrhée.
- Asthénie importante au début du traitement.
- Extrémités froides.
- Insomnies, cauchemards, hallucination (avec les lipophiles ++).
- Impuissance chez l'homme.

Rares & graves :

- Insuffisance cardiaque si forte dose.
- Bradycardie importante.
- Troubles du rythme de la conduction.
- Troubles circulatoires (Syndrome de Raynaud).
- Chute tensionnelle (hypotension orthostatique).
- Bronchospasme.

-
- Risque de rebond hypertensif si arrêt brutal avec crises hypertensives.
 - Eruptions cutanées, choc anaphylactique.
 - Hypoglycémies.

7. Contre indications :

- Hypersensibilité.
- Insuffisance cardiaque congestive non contrôlée.
- Bradycardie importante.
- Chocs cardiogéniques.
- bloc athrio-ventriculaire, arythmies.
- Asthme.
- Hypoglycémie.
- Insuffisance rénale ou hépatique.

F. Antihypertenseurs centraux

1. Mécanisme d'action :

Action sur le centre de contrôle cérébral de la pression artérielle²

2. Indication :

HTA²

Peuvent être utilisés chez les femmes enceintes²

3. Effets indésirables :

- Bouche sèche, somnolence, asthénie, insomnie, syndrome dépressif
- Impuissance
- Hypotension
- Anémie hémolytique (Méthyl dopa)

Effet rebond -> ne pas interrompre brutalement le traitement.

4. Contre indications :

- Etats dépressifs graves
- Insuffisance rénale sévère
- AVC ou cardiopathie ischémique récente (Méthyldopa)
- Atteinte hépatique aigue (Méthyldopa)

5. Interactions médicamenteuses :

- IMAO non sélectifs, antidépresseurs imipraminiques (Rilménidine)
- Médicaments hépatotoxiques (Méthyldopa)

6. Spécialités :

- HYPERIUM® (Rilménidine)
- PHYSIOTENS® (Moxonidine)
- CATAPRESSAN® (Clonidine)
- ESTULIC® (Guanfacine)
- ALDOMET® (Méthyldopa)

ANNEXE 2 : variable retenus dans l'étude

Désignation de la variable	Données Retenues
<u>Identification du sujet</u>	Numéro d'identification : Nom, prénom : Age : Sexe
<u>Anthropométrie</u>	Poids (Kg) :
<u>Histoire du patient :</u>	Antécédents Durée de suivi en consultation (ancienneté de l'IRC)
<u>Traitement</u>	Antihypertenseurs Anti-anémiques Autres
<u>Exploration cardio-vasculaire</u>	Tension artérielle
<u>Explorations biologiques</u>	Urée Créatinine Cholestérol Triglycérides Hémoglobine VGM plaquettes calcémie phosphorémie Clairance de la créatinine estimée

ANNEXE 3 : fiche de questionnaire sur l'Epi info 7

Questionnaire

Informations personnelles

Sexe : Age Poids

Prise en charge

Durée mois TAS TAD

Stade de l'IRC cock

Stade de l'IRC MDRD

Stade de l'IRC CKD Epi

Tension artérielle

Antécédents

- Diabète I HTA Maladie du système Dyslipidémie Uropathie
 Diabète II Cardiopathie Hypothyroïdie Polykystose rénale Autres

Bilan biologique

Urée g/L Créatinine mg/L Cockcroft ml/min/1.73 m2
 Hémoglobine g/dL VGM fL Plaquettes mille/mm3 MDRD ml/min/1.73m2
 Calcémie mg/L Phosphorémie mg/L PTH pg/ml CKD Epi
 cholestérol g/L Triglycérides g/L

Traitements

Anti-hypertenseurs

- inhibiteurs calcique
 Bêta-bloquants
 IEC
 ARA II
 AHT centraux
 Vasodilatateurs

Anti-anémiques

- Fer
 Acide folique

Anti-diabétiques

- Insuline
 Metformine
 Glinides
 Acarbose
 Sulfamides
 Glitazone

Anti-thrombotiques

- Aspirine
 Clopidogrel
 Héparine
 HBPM

Diurétiques

- Diurétiques de l'anse
 Diurétiques thiazidiques
 Anti-aldostérone
 Pseudo-antialdostérone

Psychotropes

- Neuroleptiques
 Anti-dépresseurs
 Anxiolytiques

Anti-ulcèreux

- Inhibiteurs pompe à proton
 Anti-récepteurs H2

- Lévothyroxine
 Calcium
 Vit D3
 Corticoïdes
 Anti-arythmiques
 Cardiotoniques
 Doxazosine
 N AHT
 N TRT

Résumé :

L'insuffisance rénale chronique est une pathologie fréquente, grave et invalidante. L'hypertension artérielle joue un rôle important dans la progression de l'insuffisance rénale chronique à un stade terminal, quelque soit l'étiologie de la néphropathie.

Ce travail descriptif est une étude transversale ayant intéressé 109 femmes et 73 hommes insuffisants rénaux chroniques, d'âge moyen de : 64 ans, un traitement antihypertenseur est prescrit dans 81% des cas.

La clairance moyenne de la créatinine est de 39.24ml/min avec une prédominance de l'insuffisance rénale chronique modérée. Le maintien de la tension artérielle au dessous des objectifs tensionnels fixés à 130/85mmHg chez l'insuffisant rénal chronique permet de ralentir la progression vers le stade ultime, 67% de la population avaient des chiffres tensionnels inférieure ou égale aux objectifs tensionnels. Un traitement intensif et adapté aux chiffres tensionnels doit être instauré. 75.84% des patients nécessitent une bi, tri, voire quadrithérapie antihypertensive.

L'anémie, les troubles du métabolisme phosphocalcique et lipidique sont des complications fréquentes au cours de l'insuffisance rénale chronique qui doivent être prise en charge pour améliorer Le pronostic rénal et vital de l'insuffisant rénal chronique.

Mots clés :

Insuffisance rénale chronique, Hypertension artérielle, traitement antihypertenseur
Complications de l'insuffisance rénale chronique.

Summary:

Chronic kidney failure is a common disease, severe and disabling. Hypertension plays an important role in the progression of chronic kidney failure with end-stage, whatever the etiology of kidney disease.

This descriptive work is concerned with a cross-sectional study 109 women and 73 men with chronic kidney failure, mean age: 64 years, antihypertensive treatment is prescribed in 81% of cases.

The mean creatinine clearance is 39.24ml/min with a predominance of moderate chronic kidney failure. The maintenance of blood pressure below the target blood pressure set at 130/85mmHg in chronic kidney failure patients slows the progression to the final stage, 67% of the population had blood pressure less than or equal to blood pressure goals. Intensive treatment should be initiated. 75.84% of patients require two, three, or even quadruple antihypertensive.

Anemia, hypercholesterolemia and abnormal phosphate metabolism are common complications in chronic kidney failure that must be supported to improve the renal prognosis and vital to the chronic renal failure.

Keywords:

Chronic kidney failure, hypertension, antihypertensive therapy, Complications of chronic kidney failure.