

# Hypertension après transplantation rénale

Dre NORA SCHWOTZER<sup>a</sup>, Dr GRÉGOIRE WUERZNER<sup>a</sup> et Pre DÉLA GOLSHAYAN<sup>b</sup>

Rev Med Suisse 2021; 17: 1571-4

La transplantation rénale est le traitement de choix de l'insuffisance rénale terminale. Si la survie des greffons s'est considérablement améliorée avec les traitements immunosuppresseurs actuels, le pronostic à long terme dépend en grande partie des complications cardiovasculaires. L'hypertension artérielle (HTA) est très fréquente après une transplantation rénale. Elle peut être associée aux facteurs de risque traditionnels ou être plus spécifiquement en lien avec l'anatomie et la fonction du greffon ainsi qu'avec les médicaments antirejet. Les cibles tensionnelles recommandées sont des valeurs < 130/80 mmHg, mais les évidences manquent concernant l'impact sur les complications cardiovasculaires et la survie du greffon. Dans cet article, nous discutons l'épidémiologie, les causes et la prise en charge de l'HTA après transplantation rénale.

## Hypertension after kidney transplantation

*Kidney transplantation is the treatment of choice for end-stage renal disease. While graft survival has considerably improved with current immunosuppressive strategies, long-term prognosis is dependent on cardiovascular complications. There is a high prevalence of arterial hypertension after kidney transplantation. Hypertension can be associated with traditional risk factors or directly linked with the anatomy and the function of the kidney allograft, as well as with the immunosuppressive treatment. Current blood pressure targets are <130/80 mmHg, but there is a lack of evidence regarding the impact on cardiovascular and graft outcomes. In this review, we discuss the epidemiology, the causes as well as the management of hypertension after kidney transplantation.*

## INTRODUCTION

La transplantation rénale est le traitement de choix de la maladie rénale terminale. Si la survie des patients et de leur greffon s'est considérablement améliorée avec les traitements immunosuppresseurs actuels, le pronostic à long terme dépend des complications cardiovasculaires, infectieuses et néoplasiques. La morbidité cardiovasculaire est importante après transplantation rénale et entraîne une grande partie des décès avec greffon fonctionnel (25 à 30% de mortalité à 10 ans, dont 15% d'origine cardiovasculaire).<sup>1</sup> En comparaison avec les autres receveurs d'organes solides, les patients greffés rénaux sont particulièrement à risque au vu d'un âge

moyen plus élevé et par le cumul de facteurs de risque hérités de la période d'insuffisance rénale chronique et de dialyse. Il est donc primordial de prendre en charge précocement les comorbidités cardiovasculaires après une greffe rénale.

## ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE CHEZ LES PATIENTS GREFFÉS

Dans cet article, le terme hypertension artérielle (HTA) est utilisé pour définir une pression artérielle au cabinet médical > 140/90 mmHg ou l'utilisation d'un traitement antihypertenseur. L'HTA est très fréquente après une transplantation (prévalence décrite jusqu'à > 80% des receveurs)<sup>2</sup> et souvent associée à d'autres facteurs de risque cardiovasculaire comme le diabète, l'obésité et la dyslipidémie. La plupart du temps, les patients restent hypertendus après la transplantation rénale, avec néanmoins une réduction du nombre d'antihypertenseurs prescrits (moyenne de 2 médicaments postgreffe, comparé à 3 en prégreffe).<sup>3</sup>

Si l'utilisation clinique des inhibiteurs de la calcineurine (CNI; ciclosporine, tacrolimus) dès les années 1980 a considérablement amélioré le pronostic immunologique des organes greffés en diminuant les épisodes de rejet aigu et d'immunosuppression, cela a cependant influencé défavorablement le profil des effets secondaires métaboliques. L'introduction systématique d'un CNI dans les protocoles d'immunosuppression a considérablement augmenté la prévalence de l'HTA après transplantation pour tout type d'organe (qui est passée de 50 à 80% environ), avec un effet plus prononcé pour la ciclosporine, comparée au tacrolimus. Selon les données récentes de la Cohorte suisse de transplantation (STCS), la prévalence de l'HTA à un an post greffe est de 96% pour le rein, 74% pour le foie, 84% pour le poumon et quasi 100% pour le cœur.

## MESURE ET CIBLES DE TENSION ARTÉRIELLE

Une attention particulière doit être portée à la méthode de mesure de la pression artérielle, généralement prise lors des visites post-transplantation.<sup>4</sup> Le diagnostic peut être rendu difficile par un phénomène de la blouse blanche ou en cas d'hypertension masquée, plus fréquente chez le greffé rénal (jusqu'à 60% d'HTA masquée, comparé à 10-20% dans la population générale).<sup>5</sup> Ainsi, les mesures hors cabinet, comme la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) ou l'automesure à domicile doivent être utilisées. Une méta-analyse récente confirme une meilleure corrélation de la MAPA avec l'atteinte des organes cibles comme l'hypertrophie

<sup>a</sup>Service de néphrologie et d'hypertension, Département de médecine, CHUV, 1005 Lausanne, <sup>b</sup>Centre de transplantation d'organes, Département de médecine, CHUV et Université de Lausanne, 1011 Lausanne  
nora.schwotzer@chuv.ch | gregoire.wuerzner@chuv.ch  
dela.golshayan@chuv.ch

ventriculaire cardiaque, l'épaisseur intima-media des artères de petit et moyen calibres et la dysfonction endothéliale, par rapport aux mesures au cabinet.<sup>6</sup> En particulier, un profil de non-dipper sur la MAPA est un facteur prédictif du déclin de la fonction rénale. De plus, pour chaque élévation de 10 mmHg des pressions systoliques et diastoliques, le risque de perte du greffon augmente de 15 et 27%, respectivement.<sup>7</sup> L'HTA mal contrôlée influence aussi négativement le pronostic du patient par une augmentation des morbi-mortalités cardiovasculaires et cérébrovasculaires.<sup>7,8</sup>

## PHYSIOPATHOLOGIE ET CAUSES DE L'HTA APRÈS GREFFE RÉNALE

### Rein unique

La situation de greffe rénale se caractérise par un rein unique et dénervé, avec en général la présence des reins natifs non fonctionnels et possiblement ischémiques. Différents facteurs en lien avec le receveur, le donneur et la fonction du greffon ont été identifiés dans le risque de développer une HTA (tableau 1). En ce qui concerne le donneur, la qualité du greffon est un élément important, en particulier la réserve néphronique et la présence d'une artériopathie ou d'une artériolopathie préexistante pour des donneurs âgés et/ou avec comorbidités cardiovasculaires. Une disparité en taille et en poids entre le donneur et le receveur peut mener à une

hyperfiltration et influencer l'HTA post-transplantation.<sup>9</sup> Chez le receveur, au-delà des facteurs de risque «classiques», la fonction du greffon est un facteur déterminant. La fonction rénale peut s'altérer de façon aiguë ou plus progressivement, en raison de la toxicité des immunosuppresseurs (CNI), lors d'épisodes de rejet ou de récurrence de certaines néphropathies. Par exemple, le rejet humoral médié par des anticorps dirigés contre le donneur se manifeste par une atteinte microvasculaire (endothélite) qui peut évoluer vers une microangiopathie thrombotique et une artériopathie chronique dans le rein greffé, avec HTA secondaire. Dans de rares cas, cette atteinte histologique a été associée à la présence post-transplantation d'anticorps anti-récepteur de l'angiotensine 2, avec un tableau clinique marqué par une insuffisance rénale aiguë et une HTA sévère.<sup>10</sup>

### Périodes post-transplantation

Les investigations et la prise en charge de l'HTA dépendent de la période post-transplantation (figure 1).<sup>11</sup> En post-transplantation immédiate (0-3 mois), l'hypervolémie, les hautes doses de corticostéroïdes et de CNI, ainsi que l'interruption ou la modification du traitement antihypertenseur préalable, jouent un rôle important. Durant la première année post-transplantation, la prise pondérale, les corticostéroïdes, les CNI ainsi que la fonction rénale influencent la tension artérielle. Au long cours, la dysfonction chronique du greffon, une

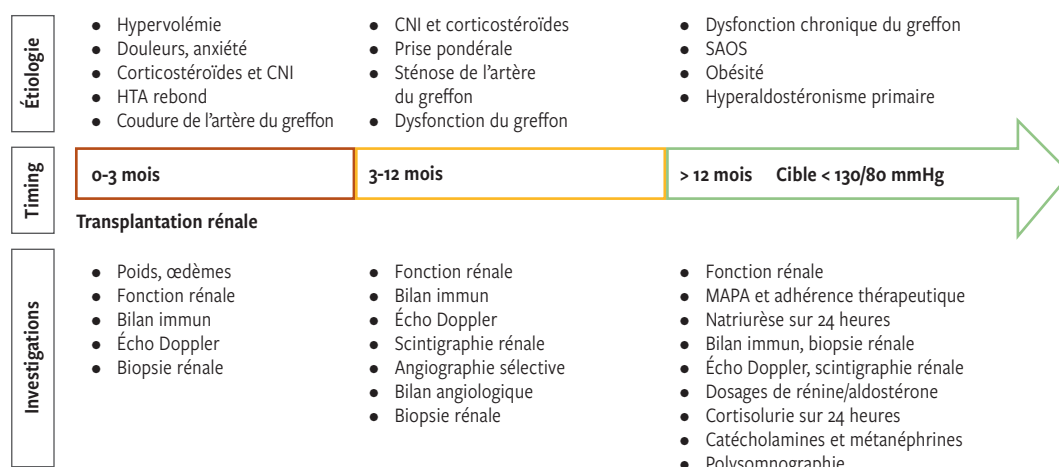
**TABEAU 1** Facteurs de risque d'HTA post-transplantation rénale

Receveur	Fonction rénale	Greffon rénal
<ul style="list-style-type: none"> <li>HTA préexistante</li> <li>Âge</li> <li>Sexe masculin</li> <li>Obésité</li> <li>SAOS</li> <li>Diabète</li> <li>Hyperaldostéronisme primaire</li> <li>Phéochromocytome</li> <li>Syndrome de Cushing</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Retard de fonction du greffon rénal</li> <li>Hypervolémie</li> <li>Dysfonction chronique du greffon rénal</li> <li>Activation du système rénine-angiotensine</li> <li>Activation du système nerveux sympathique</li> <li>Reins natifs ischémiques</li> <li>Sécrétion accrue d'érythropoïétine (kystes rénaux)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Médicaments immunosuppresseurs (CNI, corticostéroïdes)</li> <li>Disparité taille/poids entre donneur et receveur</li> <li>Sténose de l'artère rénale</li> <li>Compression extrinsèque du greffon et/ou de l'axe vasculaire</li> <li>Rejet aigu cellulaire ou humoral</li> <li>Rejet humoral chronique</li> <li>Microangiopathie thrombotique</li> <li>Présence d'anticorps anti-récepteur AT2</li> </ul>

AT2: angiotensine 2; CNI: inhibiteurs de la calcineurine; SAOS: syndrome d'apnées obstructives du sommeil.

**FIG 1** Étiologies et investigations d'une HTA après transplantation rénale

CNI: inhibiteurs de la calcineurine; MAPA: mesure ambulatoire de la pression artérielle; SAOS: syndrome d'apnées obstructives du sommeil.



hyperréactivité sympathique et les comorbidités peuvent être responsables d'un profil hypertendu. La prise pondérale durant la première année après une greffe rénale est de 5 à 10 kg et l'obésité post-transplantation (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) est associée à l'HTA.<sup>12</sup> Une HTA secondaire, comme l'hyperaldostéronisme primaire, peut être évoquée en cas d'HTA résistante et/ou d'hypokaliémie. Finalement, les reins natifs, bien que non fonctionnels, peuvent activer le système rénine-angiotensine-aldostérone en réponse à une ischémie relative.

### Médicaments immunosuppresseurs

La plupart des immunosuppresseurs peuvent influencer l'équilibre électrolytique et/ou le bilan métabolique, et ainsi favoriser une HTA. L'utilisation des corticostéroïdes est associée à une surcharge hydrosodée. Les CNI sont connus pour leur effet hémodynamique, avec une augmentation des résistances vasculaires systémiques et une vasoconstriction de l'artériole glomérulaire afférente. Ils peuvent aussi engendrer une rétention hydrosodée par l'activation du cotransporteur Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> sensible aux diurétiques thiazidiques (NCC) présent dans le tube contourné distal. Ceci s'accompagne d'une hyperkaliémie, d'une acidose métabolique hyperchlorémique et d'une hypercalciurie; autres effets secondaires associés aux CNI.<sup>13</sup> Par ailleurs, l'utilisation chronique de ces derniers se complique d'une artériopathie qui compromet la micro-perfusion du rein greffé, à l'origine d'une insuffisance rénale progressive et d'une HTA. Plus rarement, les CNI et les inhibiteurs de Mammalian Target of Rapamycin (mTOR; évérolimus, sirolimus) peuvent être à l'origine d'une micro-angiopathie thrombotique avec HTA secondaire.

### HTA rénovasculaire

La sténose de l'artère du greffon peut compromettre la fonction rénale, s'associe à une HTA difficile à contrôler et nécessite une prise en charge multidisciplinaire (figure 2). Son incidence est estimée entre 1 et 23%, survenant le plus souvent immédiatement après la greffe sur l'anastomose chirurgicale ou par malposition avec une compression extrinsèque de l'artère. Une sténose peut aussi se développer plus tardivement sur l'anastomose ou sur l'axe artériel en amont, comme conséquence d'une athérosclérose. Le diagnostic peut être fait à l'écho Doppler en présence d'une vitesse accélérée au niveau de l'anastomose artérielle (> 200 cm/s) et/ou des index de résistance intraparenchymateux abaissés. La scintigraphie

rénale avec test au captopril peut aider à confirmer une sténose mais le gold standard reste l'angiographie sélective. La prise en charge thérapeutique implique une angioplastie percutanée, une revascularisation chirurgicale ou un repositionnement du greffon selon le type, la localisation et la sévérité de la sténose.<sup>14</sup>

## PRISE EN CHARGE DE L'HTA CHEZ LES PATIENTS TRANSPLANTÉS

### Cibles de tension artérielle

Les cibles tensionnelles restent < 130/80 mmHg selon les recommandations récentes,<sup>15,16</sup> ce qui rejoint les nouvelles cibles pour la population générale.<sup>17</sup> Elles reposent essentiellement sur des données observationnelles qui montrent une association entre l'HTA post-transplantation et la survie du greffon,<sup>7,8</sup> mais elles sont souvent difficiles à atteindre comme cela a été documenté, dans une étude, chez 69% des patients.<sup>18</sup> Des mesures d'hygiène de vie doivent faire partie intégrante de la stratégie thérapeutique, comprenant un régime hyposodé, une activité physique régulière et la perte pondérale en cas d'excès. Dans certaines situations, des protocoles d'immunosuppression limitant les corticostéroïdes sont utilisés pour diminuer les complications cardiovasculaires et métaboliques.

### Antihypertenseurs

La prise en charge médicale de l'HTA après transplantation nécessite le plus souvent une combinaison d'antihypertenseurs. Une récente méta-analyse exhaustive, incluant 71 études randomisées (6832 individus) comparant les classes d'antihypertenseurs, permet de mieux analyser leurs effets.<sup>19</sup> En résumé, les anticalciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA; sartans) ont été les mieux étudiés et montrent un bénéfice sur la survie du greffon mais pas sur la mortalité ni les événements cardiovasculaires. Les données sur les autres classes d'antihypertenseurs sont nettement plus limitées.

#### Anticalciques

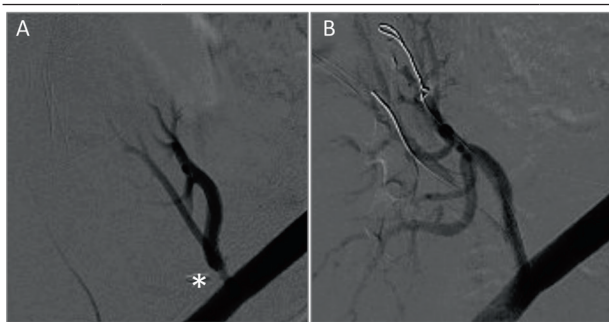
L'effet vasodilatateur des anticalciques contribue à contrecarrer l'effet vasoconstricteur systémique et rénal des CNI. Leur utilisation devrait donc être favorisée en transplantation. Les anticalciques de type non dihydropyridine (diltiazem, vérapamil) sont des puissants inhibiteurs enzymatiques des cytochromes (CYP) P450 (en particulier le CYP3A4 qui détermine le métabolisme des CNI) et augmentent ainsi les taux résiduels des CNI. Ils sont donc à utiliser avec grande prudence et en adaptant la posologie des CNI. Les anticalciques de type dihydropyridine (amlodipine, nifédipine, félodipine) n'interagissent que peu sur le système des cytochromes, rendant leur utilisation plus maniable. Ce sont les antihypertenseurs de premier choix.

#### IECA/sartans

Alors que le bénéfice cardiovasculaire et rénal de ces antihypertenseurs est clairement démontré dans la population générale, leur rôle après transplantation rénale a été longtemps débattu. La récente méta-analyse de Pisano et coll.<sup>19</sup> est toutefois en faveur de leur utilisation pour protéger le greffon. Ils sont néanmoins prescrits avec réticence dans les

**FIG 2** Sténose ostiale de l'artère du greffon

A. Avant angioplastie; B. Après angioplastie.



premiers mois postgreffe afin de ne pas confondre leur effet hémodynamique rénal avec une dysfonction du greffon d'une autre origine, en particulier un rejet aigu qui nécessiterait une prise en charge appropriée rapide. Associés aux immunosuppresseurs, les effets secondaires principaux des IECA/sartans sont l'hyperkaliémie et le risque d'insuffisance rénale aiguë en cas d'hypovolémie.

#### Diurétiques de l'anse et thiazidiques

L'hypervolémie est une cause fréquente d'HTA dans les premières semaines post-transplantation et peut être contrôlée par les diurétiques de l'anse. Au long cours, leur utilisation doit être individualisée selon le profil hémodynamique, la fonction cardiaque et celle du greffon rénal. Sur le plan physiopathologique, les thiazidiques seraient mieux adaptés, en opposant directement l'effet des CNI au niveau du canal NCC. Néanmoins, une mise en garde a été récemment émise par Swissmedic concernant leur utilisation chez les sujets transplantés, au vu d'une association avec les cancers cutanés de type non mélanome qui concernait l'hydrochlorothiazide. Leur prescription devrait donc être réservée aux patients à faible risque (phénotype cutané, cumul d'immunosuppression) et en l'absence d'alternative.

#### Autres antihypertenseurs

Quelques études suggèrent un effet bénéfique global des bêtabloquants pour la survie du patient transplanté rénal.<sup>20</sup> Les effets protecteurs cardiovasculaires et rénaux des antagonistes du récepteur des minéralocorticoïdes seraient utiles après transplantation, mais l'hyperkaliémie limite souvent leur utilisation. Concernant les antagonistes alpha et les agonistes centraux, vu l'absence d'effet cardiovasculaire bénéfique dans la population générale, ils ne devraient être utilisés que comme traitement adjuvant.

#### Néphrectomie, dénervation des reins natifs

Finalement, dans les situations d'HTA réfractaire postgreffe, la néphrectomie des reins natifs peut contribuer au contrôle tensionnel, notamment chez les patients atteints d'une

polykystose hépatorenale ou en cas de sténose natives des artères rénales. La dénervation des reins natifs, qui interrompt la composante de stimulation du système nerveux sympathique, présente une alternative à la néphrectomie. Cette approche a permis une baisse significative de la pression artérielle dans certaines études,<sup>21</sup> et l'efficacité en termes de baisse tensionnelle semble même plus marquée chez les greffés que dans la population générale.

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'HTA est fréquente après transplantation rénale et associée à une moins bonne survie des greffons et des patients à long terme. Des études randomisées et contrôlées sont nécessaires pour définir les cibles tensionnelles optimales et la meilleure combinaison d'antihypertenseurs après une greffe rénale.

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

### IMPLICATIONS PRATIQUES

- La cible tensionnelle préconisée après greffe rénale est < 130/80 mmHg au cabinet
- Une mesure ambulatoire de la pression artérielle devrait être réalisée, car l'hypertension masquée est très fréquente chez les greffés rénaux
- L'hypertension artérielle (HTA) post-transplantation dépend de facteurs en lien avec le receveur, le donneur, et la fonction du greffon rénal
- Des mesures d'hygiène de vie font partie intégrante de la prise en charge thérapeutique de l'HTA postgreffe rénale
- Passés les premiers mois après la greffe, les anticalciques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine/antagonistes des récepteurs de l'angiotensine sont les antihypertenseurs à utiliser en première intention

1 Awan AA, et al. Trends in the Causes of Death among Kidney Transplant Recipients in the United States (1996-2014). *Am J Nephrol* 2018;48:472-81.

2 Halimi JM, et al. Optimizing Hypertension Management in Renal Transplantation: A Call to Action. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:1959-62.

3 Kuźmiuk-Glembin I, et al. Treatment of Hypertension in Renal Transplant Recipients in Four Independent Cross-Sectional Analyses. *Kidney Blood Press Res* 2018;43:45-54.

4 Stergiou GS, et al. 2021 European Society of Hypertension Practice Guidelines for Office and out-of-Office Blood Pressure Measurement. *J Hypertens* 2021;39:1293-302.

5 \*\*Ahmed J, et al. Ambulatory vs Office Blood Pressure Monitoring in Renal Transplant Recipients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2015;17:46-50.

6 \*\*Pisano A, et al. Blood Pressure Monitoring in Kidney Transplantation: A Systematic Review on Hypertension and Target Organ Damage. *Nephrol Dial*

*Transplant* 2021;gfab076.

7 \*Mange KC, et al. Arterial Hypertension and Renal Allograft Survival. *JAMA* 2000;283:633-8.

8 Mange KC, et al. Blood Pressure and the Survival of Renal Allografts from Living Donors. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:187-93.

9 Giral M, et al. Kidney and Recipient Weight Incompatibility Reduces Long-Term Graft Survival. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1022-9.

10 Dragun D, et al. Angiotensin II type 1-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection. *N Engl J Med* 2005;352:558-69.

11 \*Weir MR, et al. Assessment and Management of Hypertension in Transplant Patients. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1248-60.

12 Beckmann S, et al. Evolution of Body Weight Parameters up to 3 Years after Solid Organ Transplantation: The Prospective Swiss Transplant Cohort Study. *Clin Transplant* 2017;31.

13 Luft FC. How Calcineurin Inhibitors

Cause Hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:473-5.

14 Patel U, et al. Long-Term Graft and Patient Survival after Percutaneous Angioplasty or Arterial Stent Placement for Transplant Renal Artery Stenosis: A 21-Year Matched Cohort Study. *Radiology* 2019;290:555-63.

15 Whelton PK, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018;71:1269-324.

16 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021;99:S1-87.

17 SPRINT Research Group, et al. A Randomized Trial of Intensive versus

Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.

18 Carpenter MA, et al. Inadequacy of Cardiovascular Risk Factor Management in Chronic Kidney Transplantation – Evidence from the FAVORIT Study. *Clin Transplant* 2012;26:E438-46.

19 \*\*Pisano A, et al. Comparative Effectiveness of Different Antihypertensive Agents in Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:878-87.

20 Aftab W, et al. Beta and Angiotensin Blockades Are Associated with Improved 10-Year Survival in Renal Transplant Recipients. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000091.

21 Schneider S, et al. Impact of Sympathetic Renal Denervation: A Randomized Study in Patients after Renal Transplantation (ISAR-Denerve). *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1928-36.

\* à lire

\*\* à lire absolument