

4

Néphropathies vasculaires

JEAN RIBSTEIN

Plusieurs caractéristiques font des causes vasculaires d'insuffisance rénale un sujet de préoccupation et un thème d'actualité. Mais des difficultés de tous ordres tendent à en obscurcir l'approche, dont en premier lieu l'imprécision de la terminologie et de la quantification. Selon le registre américain du United States Renal Data System (USRDS 1990), quand l'incidence de l'insuffisance rénale terminale augmentait de 5,7 % par an entre 1983 et 1987, l'accroissement de la part liée à la néphropathie hypertensive était de 8,3 % par an, ce qui en faisait la deuxième cause de « mort rénale ». Il est notoire qu'aux États-Unis, l'insuffisance rénale terminale attribuée à l'hypertension artérielle concerne avant tout une proportion excessive d'hommes noirs (Rostand 1989); mais si l'on en croit le registre de l'European Dialysis and Transplantation Association (EDTA), l'insuffisance rénale terminale était également imputée à l'hypertension artérielle dans 20 % des cas à la même époque en Europe (Brunner 1992). Or, que l'on se base sur les résultats des grands essais thérapeutiques de l'hypertension artérielle ou sur les données des rares – et pour ce qui est du long terme, anciennes – études de cohortes (Luke 1993), il ne semble pas que l'insuffisance rénale chronique progressive soit une complication fréquente de l'hypertension artérielle sans autre spécification, autrement dit essentielle ou commune. A titre d'exemple, les études cliniques descriptives des années 1950 (c'est-à-dire avant l'ère des traitements antihypertenseurs) font état d'un taux d'urémie terminale de 5 à 15 % en dehors de toute « malignisation » de l'hypertension artérielle.

Divers facteurs peuvent probablement expliquer les discordances « comptables » entre les diverses évaluations des néphropathies vasculaires assimilées aux néphropathies hypertensives, et d'abord, le fait que son diagnostic est souvent basé sur les seuls arguments cliniques, alors que l'antériorité de l'hypertension artérielle sur les témoins de l'atteinte rénale (protéinurie, élévation de la créatininémie) est rarement formelle. D'autre part, et comme cela est rappelé ailleurs, l'hypertension artérielle est un marqueur irremplaçable pour nombre de maladies rénales; dans ces cas, le rein est dit « coupable », par la néphropathie causale, autant que

« victime » de l'hypertension artérielle, cette dernière restant un des facteurs majeurs de progression de l'insuffisance rénale. A quoi il faut rajouter un petit nombre de situations, telle l'exposition au plomb (Batuman 1983), au cours desquelles hypertension artérielle et insuffisance rénale semblent avoir une cause commune, et le rein passe pour « victime » d'une hypertension artérielle considérée comme essentielle.

Il sera supposé ici que la fréquence importante et croissante des causes vasculaires d'insuffisance rénale terminale renvoie, au-delà du cadre en pratique assez vague de la néphropathie hypertensive, à un ensemble hétérogène (et peut-être incomplètement catalogué) d'atteintes touchant des vaisseaux de diverses dimensions, des plus gros (maladie rénovasculaire) à ceux de moindre calibre (néphroangiosclérose, embolies de cristaux de cholestérol, ...). Certaines de ces atteintes sont facilitées par la coexistence de pathologies autres que l'hypertension artérielle, en particulier diabète sucré et dyslipidémies. Toutes voient leur prévalence augmenter avec l'âge.

Il faut noter que, dans la littérature, le terme de néphropathie ischémique est employé selon les auteurs comme synonyme de maladie rénovasculaire proprement dite (Jacobson 1988), de néphropathie athéromateuse combinant maladie rénovasculaire et embolies de cristaux de cholestérol (Meyrier 1988), ou d'insuffisance rénale consécutive à n'importe quelle cause vasculaire (Abuelo 1995). Le terme peut ainsi évoquer un tableau clinique chronique autant qu'aigu, et faire appel à un concept physiopathologique lésionnel autant que fonctionnel.

Maladie rénovasculaire

La maladie rénovasculaire est habituellement définie par la présence d'une sténose significative d'une ou plusieurs artères rénales. Si elle représente classiquement moins de 5 % des cas d'hypertension artérielle, elle est maintenant une cause de plus en plus souvent évoquée d'insuffisance rénale (Jacobson 1988 ; Kremer Hovinga 1990 ; Rimmer 1993 ; Abuelo 1995 ; Meyrier 1996). Il faut bien admettre cependant que la plupart des affirmations concernant la maladie rénovasculaire en tant que cause d'insuffisance rénale chronique demandent encore à être établies, qu'il s'agisse des critères même de sa définition (qui restent élusifs) ou des possibilités de préservation et /ou d'amélioration de la fonction rénale par la revascularisation (qui ne sont pas quantifiées).

Mécanismes supposés de l'insuffisance rénale chronique terminale d'origine rénovasculaire

Toute réduction d'un diamètre artériel de plus de 60-70 % est susceptible de réduire de façon importante le débit sanguin d'aval. Au niveau rénal,

la réduction du débit sanguin va affecter diverses fonctions, dont le débit de filtration glomérulaire. En toute rigueur, c'est la correction de cette altération fonctionnelle après revascularisation qui devrait définir – rétrospectivement – l'insuffisance rénale ischémique, comme la normalisation de la pression artérielle par revascularisation peut définir à posteriori l'hypertension rénovasculaire.

L'insuffisance rénale d'origine rénovasculaire est logiquement le fait d'une atteinte artérielle rénale bilatérale ou sur rein fonctionnellement unique. Divers mécanismes intermédiaires, impliquant notamment des systèmes vasomoteurs, participent à l'adaptation hémodynamique intrarénale en aval des sténoses et à l'évolution de la maladie rénovasculaire. Il est ainsi admis que la stimulation du système rénine-angiotensine a pour première « finalité » de maintenir la filtration glomérulaire (en augmentant les résistances post-glomérulaires de façon à rétablir la pression de filtration, entre autres effets). De fait, c'est en bonne partie la constatation d'une relation d'allure causale entre administration de médicaments antihypertenseurs (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine en particulier) et insuffisance rénale aiguë (réversible à l'arrêt des traitements) qui a été à l'origine de la redécouverte de la néphropathie ischémique dans les années récentes (Hricik 1990).

Par ailleurs, plusieurs auteurs ont montré sur la base d'études morphologiques (radiologiques, ultrasoniques, autopsiques) qu'une atteinte artérielle rénale peut exister chez des sujets normotendus et à fonction rénale normale. De plus, une altération de la fonction rénale peut apparaître chez des patients porteurs de lésions artérielles rénales en l'absence d'hypertension. Ceci laisse penser que les conséquences intrarénales et systémiques de l'ischémie peuvent être dissociées et que des mécanismes compensatoires différents peuvent s'opposer à l'impact de la baisse du débit sanguin rénal sur le niveau de filtration glomérulaire et le contrôle de la pression artérielle systémique.

Les tenants et aboutissants de l'ischémie rénale chronique restent donc mal connus, et l'approche expérimentale de l'ischémie chronique est à ce jour rudimentaire (Kellerman 1996 ; Shanley 1996). Seules les conséquences tubulaires et vasculaires de l'hypoperfusion expérimentale aiguë ont été étudiées expérimentalement. Il a été constaté une grande hétérogénéité dans la distribution loco-régionale de l'oxygène à l'intérieur du rein et dans les réponses à l'hypoxie des différents segments du néphron. La chronicité de l'atteinte chez l'homme (l'insuffisance rénale se développe en règle générale sur plusieurs mois à années) implique que les processus de détérioration sont persistants mais limités, laissant la place à des ajustements fonctionnels et /ou structurels marqués (Shanley 1996).

L'interprétation des observations anatomiques reste aussi difficile que celle des données expérimentales. Le développement d'une circulation collatérale témoigne d'une adaptation compensatoire locale et probablement

d'une angiogenèse en réponse à un processus sténotique progressif. Mais l'atrophie tubulaire (comme la baisse de la filtration glomérulaire) peut être interprétée aussi bien comme une souffrance tissulaire que comme un processus adapté d'épargne métabolique et /ou de remodelage. Il est d'ailleurs fréquent que coexistent des lésions considérées comme atrophiques et hypertrophiques. Et c'est vraisemblablement la combinaison de processus variés (athérome, thrombose, sclérose artérielle, artériolaire ou glomérulaire, atteinte tubulo-interstitielle sévère, ...) qui conduit à la néphrosclérose cicatricielle.

S'il est considéré que l'hypertension rénovasculaire dépend de lésions artérielles rénales qui sont trois fois sur quatre de nature athéroscléreuse, c'est la quasi totalité des insuffisances rénales imputées à la maladie rénovasculaire qui touche des patients athéroscléreux. L'analyse d'ensemble des études angiographiques et ultrasonographiques des sténoses artérielles rénales significatives suggère que l'atteinte athéroscléreuse est bilatérale dans près de la moitié des cas. Lorsqu'une athérosclérose des artères rénales est patente, il existe une atteinte athéromateuse extrarénale dans plus de quatre cas sur cinq. Il est donc possible que les facteurs en cause dans la genèse et le développement de la maladie athéroscléreuse générale puissent s'ajouter aux déterminants hémodynamiques des lésions artérielles rénales pour contribuer à la progression de l'insuffisance rénale. C'est ainsi que l'hypertension artérielle (pré-existante ou secondaire) et l'embolisation de cristaux de cholestérol d'origine aortique peuvent accélérer l'évolution de la néphropathie ischémique rénovasculaire. Enfin, il est intéressant de noter qu'il existe une analogie entre les déterminants supposés de l'athérosclérose et ceux de la glomérulosclérose segmentaire et focale (lésions endothéliales, infiltrations de macrophages, hyperlipidémie, hypertension artérielle) (Diamond 1988). Quelle qu'en soit l'explication d'ailleurs, il a été rapporté que l'augmentation de la proportion de glomérulosclérose associée à l'âge est nettement majorée en présence d'athérosclérose extrarénale (Kasiske 1987).

Aspects épidémiologiques et présentation clinique

La prévalence de la maladie rénovasculaire athéromateuse dans la population générale n'est pas connue. Dans une étude autopsique déjà ancienne (Holley 1964) portant sur 295 sujets âgés de 61 ans en moyenne, une sténose de l'artère rénale est trouvée une fois sur quatre; la fréquence des lésions anatomiques augmente avec l'âge (deux fois sur trois au-delà de 70 ans) et le niveau de pression artérielle (une fois sur deux en cas d'hypertension). Ces valeurs ont été confirmées par certaines mais pas la totalité des autres séries. Une étude récente portant sur 5 194 autopsies (225 sténoses, soit une prévalence de 4,3 %) suggère que le risque de sténose est triplé en présence d'un diabète sucré non insulino-dépendant (Sawick 1991).

Dans une étude déjà ancienne portant sur environ 400 patients de plus de 50 ans explorés par aortographie (généralement pour artériopathie des membres inférieurs), une sténose de l'artère rénale est identifiée chez un tiers des normotendus et deux tiers des hypertendus (Eylar 1962). Diverses études ultérieures (Vetrovec 1989) concourent à suggérer que la prévalence des sténoses de l'artère rénale est environ de 30 % chez des patients explorés par artériographie des membres inférieurs et de 5 % à 29 % chez des patients hypertendus (avec ou sans insuffisance rénale) explorés par coronarographie. Dans la plus large et la plus récente des séries réalisées en milieu cardiologique, une sténose de plus de 50 % est notée chez 15 % (11 % de façon unilatérale et 4 % bilatérale) de 1 235 patients étudiés à l'occasion d'une coronarographie (Harding 1992); parmi les porteurs de sténose, 47 % des patients étaient normotendus et 78 % avaient une créatininémie normale, ce qui souligne l'absence de relation immédiate et nécessaire entre une anomalie de l'imagerie et une altération de la fonction rénale. De façon générale, une sténose potentiellement significative (supérieure à 50 %) de l'artère rénale est notée chez près de 20 % des patients explorés pour maladie vasculaire; du quart à la moitié de cette population pourrait avoir une créatininémie élevée (supérieure à 130 $\mu\text{mol/l}$).

Parmi les atrophies rénales unilatérales découvertes chez l'adulte, deux tiers auraient pour origine une maladie rénovasculaire athéromateuse où il peut être mis en évidence une sténose de l'artère rénale. Fait notable, une lésion artérielle controlatérale au petit rein existerait dans plus d'un tiers de ces cas (Geyskes 1988).

La maladie rénovasculaire est une maladie évolutive. L'analyse rétrospective d'explorations angiographiques répétées a permis à Schreiber et coll. (1984) d'objectiver une progression des lésions athéroscléreuses chez 37 des 85 patients suivis, allant jusqu'à l'occlusion (14/85, dont 39 % des sténoses de plus de 75 % en l'espace de 13 mois); par opposition, les lésions de fibrodysplasie étaient peu évolutives. Plusieurs études angiographiques et ultrasonographiques ultérieures ont confirmé le caractère évolutif de l'atteinte athéromateuse des artères rénales. La réduction du calibre artériel se majore de plus de 25 % chez environ un patient sur deux, et une occlusion survient chez environ un patient sur six (Rimmer 1993). De façon générale, les lésions détectées au départ progressent une fois sur deux (Tollefson 1991) et près de la moitié des artères apparemment indemnes initialement seront affectées au cours du suivi. La vitesse de progression paraît constante (environ 20 % par an) au fil des ans, peut-être plus importante pour les lésions de haut grade (Meaney 1968). Deux études ultrasonographiques prospectives du groupe de Seattle ont montré qu'une sténose estimée à moins de 60 % progressait dans 23 % et 42 % des cas, à un an et deux ans respectivement (Zierler 1994), mais qu'aucune réduction significative du volume parenchymateux rénal n'était détectable à un an (Guzman 1994); une réduction de taille de rein de 1 cm ou plus

était observée chez 19 % des patients dont la sténose était estimée à plus de 60 %.

Il reste que la connaissance de la prévalence des lésions artérielles rénales dans ces populations et la démonstration de leur évolutivité ne suffit pas à définir la place de la néphropathie ischémique parmi les causes d'insuffisance rénale terminale. Dans une petite étude prospective, la réalisation (quasi-systématique) d'une angiographie au moment de la prise en charge en dialyse a permis d'identifier une maladie rénovasculaire chez 10 sujets (14 %) de plus de 50 ans (Scoble 1989). Dans une autre étude britannique, 85 des 530 (soit 16 %) nouveaux cas d'insuffisance rénale (aiguë ou chronique) étaient imputés à une maladie rénovasculaire (Kalra 1990). Une série américaine portant sur 185 nouvelles prises en charge au début des années 1980 estimait à 16,5 % la prévalence de la maladie rénovasculaire, une valeur nettement supérieure à celle (6,7 %) observée dans le même centre au cours des dix années antérieures (Mailloux 1988); les auteurs attribuent cette différence au vieillissement de la population parvenant au stade ultime. Dans une étude récente portant sur 53 prises en charge consécutives chez des patients de plus de 50 ans, l'exploration ultrasonographique (qui était possible chez cinq patients sur six) permettait de constater une sténose de plus de 60 % dans 10 cas (soit 22 % des cas explorés), tous blancs (soit une prévalence de 40 % dans ce groupe) et presque tous (9/10) fumeurs (Appel 1995).

Détection et diagnostic

Quelle qu'en soit l'incidence, l'origine rénovasculaire d'une insuffisance rénale (une néphropathie ischémique) mérite d'être reconnue parce qu'il s'agit d'une maladie évolutive et d'une des rares causes potentiellement accessibles à un traitement. La survenue d'une insuffisance rénale aiguë après administration d'un antagoniste du système rénine-angiotensine, notamment inhibiteur de l'enzyme de conversion (Hricik 1990), et à un moindre degré d'un autre antihypertenseur (Ying 1984), est un mode de révélation qui n'est pas exceptionnel (Conolly 1994). Dans les cas les plus typiques, la dégradation de la fonction rénale (majoration de la créatininémie de plus de 150 $\mu\text{mol/l}$) survient dans un délai de 2 jours à 2 semaines après le début du traitement, elle est potentialisée par la déplétion sodée, et en règle générale réversible après suppression du médicament. La suspicion de maladie rénovasculaire est particulièrement grande quand la créatininémie s'élève sans que la pression artérielle systémique ne baisse de façon significative après administration d'un inhibiteur du système rénine-angiotensine. La survenue d'une insuffisance rénale aiguë touche jusqu'à un tiers des patients porteurs d'une sténose artérielle rénale significative ; inversement, l'absence de dégradation de la fonction ne permet pas d'exclure l'existence d'une sténose artérielle rénale significative.

Présentation clinique de l'insuffisance rénale ischémique

- Insuffisance rénale aiguë après administration d'un traitement antihypertenseur (notamment par antagoniste du système rénine-angiotensine)
 - Rétention azotée progressant chez un patient avec hypertension artérielle rénovasculaire formelle ou probable
 - Œdème aigu du poumon associé à une hypertension artérielle mal contrôlée et une insuffisance rénale
 - Insuffisance rénale chez un sujet âgé et athérosclérotique (maladie coronarienne, artériopathie chronique des membres inférieurs)
 - Insuffisance rénale chez un sujet âgé hypertendu récent et /ou mal contrôlé
 - Insuffisance rénale inexpliquée chez un sujet âgé
-

La survenue ou l'aggravation progressive d'une insuffisance rénale chez un patient avec hypertension artérielle rénovasculaire formelle ou probable évoque la progression de la néphropathie ischémique. L'analyse angiographique rétrospective (Schreiber 1984) ou prospective (Dean 1981) et le suivi ultrasonographique (Strandness 1994) de tels patients recevant un traitement médical montrent que la progression des lésions vasculaires est associée à une réduction de taille des reins en aval et /ou une élévation de la créatininémie. Mais la progression (angiographique) des lésions artérielles est mal corrélée avec le niveau de pression (spontané ou sous traitement antihypertenseur) (Schreiber 1984). La pression artérielle ne semble donc pas être en soi un facteur important de progression, elle n'est peut-être même pas un marqueur intéressant dans le suivi de la néphropathie ischémique par maladie rénovasculaire. L'analyse rétrospective d'une cohorte de patients chez qui est survenue une occlusion artérielle rénale unilatérale suggère que l'effet de l'occlusion sur la pression artérielle est très modeste; l'occlusion passe volontiers inaperçue (Postma 1989). Mais dans certains cas, la thrombose d'une artère rénale peut s'accompagner d'une protéinurie éventuellement massive, sensible à la suppression du système rénine et à la néphrectomie (Zimble 1987); quelques observations privilégiées et l'analogie avec des modèles animaux suggèrent que l'angiotensine pourrait avoir un effet toxique sur le rein non thrombosé.

Les présentations cliniques de la néphropathie ischémique étant diverses et peu spécifiques dans l'ensemble, une attitude systématique doit la faire rechercher à partir de critères de suspicion (Greco 1996) : âge avancé; présence d'une athérosclérose extrarénale, d'un souffle abdominal; faible durée, mauvais contrôle ou évolution accélérée d'une hypertension artérielle; récurrence d'œdèmes aigus du poumon en présence d'une hypertension artérielle mal contrôlée, d'une insuffisance rénale et d'une fonction ventriculaire gauche peu compromise.

La suspicion de néphropathie ischémique reste essentiellement clinique et ne peut guère être renforcée par la mise en évidence de critères complémentaires simples, si ce n'est une asymétrie de taille des reins (en l'absence d'uropathie) qui doit être objectivée par une étude ultrasonographique soigneuse. La fonction globale de la masse résiduelle rénale doit être étudiée par clairance de la créatinine ou mieux, de marqueurs plus précis (inuline, isotopes ou autres) de la filtration glomérulaire. L'évaluation de l'évolution de la taille des reins et de la fonction rénale est un élément important de la décision de poursuite des investigations plus invasives et / ou onéreuses.

L'asymétrie de fonction peut être suggérée par l'aspect de la néphrographie isotopique (Hippuran ou Mag) (Wilcox 1996). Mais, à la différence de ce qui est rapporté pour l'hypertension rénovasculaire par sténose unilatérale (où le rein controlatéral fait référence), la valeur de ce type d'exploration fonctionnelle reste pauvre dans le cas de l'insuffisance rénale, que l'exploration s'accompagne ou non d'une mesure de la rénine et /ou d'une administration aiguë de captopril, de furosémide, d'aspirine ou d'un effort. Aucune épreuve fonctionnelle n'a été évaluée pour sa capacité à prédire le résultat de la revascularisation sur la fonction rénale.

Enfin, seules sont disponibles actuellement les premières évaluations de quelques méthodes d'imagerie peu ou non invasives : angiographie par tomodensitométrie spiralée (qui permet une visualisation en trois dimensions du lit vasculaire et de la masse rénale mais nécessite un contraste iodé), angiographie par résonance magnétique (dont les développements sont à faire), et surtout ultrasonographie (appréciant des critères directs, au niveau des artères rénales, et surtout indirects, au niveau du parenchyme, et bénéficiant de diverses améliorations récentes comme les variantes doppler couleur ou énergie et l'administration de produits de contraste de type microbulles). Mais là encore, il faut souligner qu'aucune technique ultrasonographique n'a été évaluée prospectivement dans le cadre précis de la néphropathie ischémique.

Intervention de revascularisation

La justification de la revascularisation comme moyen de prévention de l'insuffisance rénale ischémique ou de récupération d'une fonction altérée reste à établir. Plus précisément, aucune étude prospective avec répartition au hasard des groupes comparés n'a à ce jour démontré de supériorité de la revascularisation sur le traitement médical conservateur. Cependant, une étude datant de plus de vingt ans suggère que les patients traités chirurgicalement survivent mieux que les patients traités médicalement (Hunt 1974). Plusieurs autres arguments indirects suggèrent un bénéfice de la revascularisation qui est le traitement logique (en même temps qu'il est le critère de référence pour l'établissement du diagnostic). Ainsi, il est

démonstré que le traitement médical antihypertenseur ne peut entièrement prévenir la progression des lésions athéroscléreuses rénales (Dean 1981). Le traitement antihypertenseur peut même parfois, au moins chez l'animal, aggraver l'atrophie rénale, par majoration de l'hypoperfusion (probablement) et par effet antitrophique (éventuellement). Deux courtes séries cliniques (Novick 1996), dont il est difficile d'identifier les biais, laissent penser qu'une revascularisation peut rétablir une fonction suffisante pour interrompre la dialyse chez des patients parvenus au stade ultime par néphropathie ischémique, un résultat d'autant plus intéressant que le pronostic vital de ces patients est particulièrement mauvais par rapport à l'ensemble des prises en charge (Mailloux 1988). De même, quelques observations privilégiées font état de récupération de fonction chez des patients se présentant avec une occlusion artérielle rénale totale. Mais les mêmes auteurs tendent à dire que la récupération de fonction est rare au-delà de 350 $\mu\text{mol/l}$ de créatininémie (Novick 1996).

Une analyse d'ensemble de plusieurs séries de revascularisations, portant sur environ 350 patients suggère que la revascularisation chirurgicale permet une amélioration de la fonction rénale (estimée par une diminution de la créatininémie de plus de 50 $\mu\text{mol/l}$) dans un peu plus d'un cas sur deux, une aggravation (estimée par une majoration de la créatininémie de même amplitude) dans un cas sur cinq, et une stabilisation (à un an) dans le reste des cas. La mortalité opératoire globale varie de 2 à 6 % selon les séries. Les résultats de l'angioplastie, portant sur des patients en nombre similaire mais avec des fonctions rénales sensiblement moins altérées, sont un peu moins favorables en termes d'amélioration de fonction. Un progrès sensible, encore en cours d'évaluation cependant, est apporté par l'utilisation des prothèses endo-luminales (stents), qui permettent de réduire l'incidence des réocclusions après dilatation de sténoses athéromateuses notamment proximales, c'est-à-dire sous-tendues par des plaques aorto-rénales. L'impact de ce progrès sur les récupérations de fonction rénale reste controversé, une amélioration étant notée dans 8/22 (Van de Ven 1995) à 4/16 (MacLeod 1995) des cas. Lorsque les lésions sont complexes, ce qui est assez fréquent chez les patients athéromateux, la chirurgie est probablement plus adaptable. Cependant, l'angioplastie est mieux acceptée par les patients (Ribstein 1993) et, sur la base d'une évaluation économique dans le traitement de l'hypertension rénovasculaire, discrètement moins coûteuse que la chirurgie (Weibull 1991). Par ailleurs, les échecs (thrombose, réocclusion), et les accidents (athéroemboliques surtout) sont en partie communs aux deux options de revascularisation.

Quelle que soit la technique, il semble que l'évolutivité clinique, radiologique/sonographique et/ou biologique observée avant intervention soit le meilleur gage d'une amélioration après revascularisation (Dean 1991). Il est proposé par certains, sur la base d'un niveau de preuves III/IV (Sackett 1995), c'est-à-dire faible, de tenter une revascularisation chez

des patients avec insuffisance rénale avancée et maladie rénovasculaire de tous grades, des patients avec insuffisance rénale légère à modérée et maladie rénovasculaire sévère (≥ 85 ou 90%) bilatérale ou sur rein fonctionnel unique. Pour les patients dont la fonction rénale est peu altérée et la sténose bilatérale mais modérée, en plus grand nombre, le choix thérapeutique reste encore moins tranché. Mais il est important de souligner que les chiffres retenus pour estimer les risques coûts et bénéfices de ces interventions renvoient aux résultats d'équipes rompues aux techniques de diagnostic et de traitement de la maladie rénovasculaire; ils ne sont donc pas directement généralisables.

Conclusion Une logique intuitive et un ensemble d'arguments indirects plaident en faveur de la revascularisation rénale pour prévenir et rétablir la fonction rénale compromise par la progression de la néphropathie ischémique. Mais le bénéfice des techniques de revascularisation n'a pas été établi formellement, le niveau de preuve pouvant être considéré comme pauvre - c'est-à-dire III-IV (Sackett 1995) - en l'absence d'essai randomisé¹. Les facteurs prédictifs de succès/échec, permettant de définir les sous-populations susceptibles d'en bénéficier au mieux, n'ont pas été clairement identifiés. Il n'est donc pas légitime que se généralise une pratique de « revascularisation à visée néphro-protectrice », comme il n'est pas totalement justifié que se multiplient les explorations vasculaires rénales. Il paraît, à contrario, impératif de promouvoir un programme de recherche clinique sur les moyens de diagnostic et de pronostic ainsi que les choix techniques vis-à-vis de la néphropathie ischémique.

Embolies de cholestérol

La pathologie liée à l'embolisation de cristaux de cholestérol, reconnue dès 1844 et bien définie en 1945 par CM Flory, correspond à l'occlusion d'artérioles (diamètre 50-500 μm) par des cristaux provenant de plaques athéromateuses ulcérées situées en amont (Saleem 1996). Le terme d'athéro-embolie, parfois utilisé dans la littérature anglo-saxonne, reste ambigu dans la mesure où certains auteurs entendent par là une obstruction de vaisseaux de plus gros calibre alors que d'autres en font l'équivalent strict des embolies de cholestérol (Thadhani 1995).

Sa fréquence réelle reste inconnue. La mise en place d'un fichier exhaustif des analyses anatomo-pathologiques aux Pays-Bas montre que ce diagnos-

1. Une tentative ancienne n'a pas été menée à son terme (Dean 1981), un essai est actuellement en cours aux États-Unis (Pohl 1991).

tic est retenu sur 3,1‰ autopsies (lesquelles concernent 7 % de la population) et 0,07‰ biopsies, soit une incidence de 6,2 par million et par an (Moolenaar 1994). La comparaison de séries basées sur la clinique et sur l'histologie montre d'importantes discordances (Fine 1987), et la fréquence de cette pathologie est en tout état de cause sous-estimée dans la pratique.

Les embolies de cholestérol surviennent électivement dans un contexte d'athérome aorto-rénal (typiquement chez un homme blanc âgé de plus de 60 ans), mais les facteurs déclenchants restent incertains; toute approche vulnérante sur le plan vasculaire (chirurgie ou cathétérisme), comme la mise en route d'un traitement anticoagulant (antivitamine K) ou fibrinolytique, peut être associée (dans un délai de une à plusieurs semaines) à la survenue de symptômes cutanés (livedo, orteils bleus), musculaires, digestifs et d'une altération insidieuse de la fonction rénale. L'atteinte rénale – plus insidieuse et plus tardive que l'atteinte liée à la néphrotoxicité des produits de contraste (Rudnick 1994) – prédomine dans la plupart des séries. L'existence d'un syndrome inflammatoire marqué, d'une éosinophilie et /ou éosinophilurie est inconstante.

Aucun traitement n'a montré son efficacité. L'évolution tend à se prolonger sur un à deux mois, parfois plus, sans facteur prédictif évident. La fonction rénale peut se détériorer jusqu'au stade ultime ou récupérer, au moins partiellement (Manesse 1991). La mortalité reste significative. Aucune mesure préventive simple n'est actuellement identifiable. Il convient d'évaluer au mieux l'incidence exacte d'une pathologie que l'on peut considérer comme essentiellement iatrogène, et qui survient de façon retardée (donc potentiellement inapparente) par rapport à des interventions médicales (imagerie, angioplastie) qui devraient continuer à se multiplier dans les prochaines années.

Néphroangiosclérose

Comme il a été dit plus haut, les statistiques globales assimilent la néphropathie hypertensive à la néphrosclérose. Les problèmes soulevés par les vascularites, les atteintes vasculaires de la sclérodémie, ... ne sont pas strictement superposables à ceux liés à la néphroangiosclérose maligne, mais leur relative rareté permet de les négliger ici.

Néphroangiosclérose maligne

Dans les années 1950, c'est-à-dire avant l'ère des traitements antihypertenseurs efficaces, l'hypertension artérielle accélérée ou maligne était cause d'urémie chez plus de 5 % des sujets hypertendus. Ainsi était désignée une

présentation clinique avec valeurs élevées de pression (diastolique > 130mmHg) et atteinte des petits vaisseaux identifiable au fond d'œil (stades III et IV de la classification de Keith, Wagener et Barker) ou sur une biopsie (éventuellement rénale). Il est bien établi qu'un traitement antihypertenseur précoce peut enrayer la progression de ce type d'atteinte rénale, et même faire régresser une insuffisance rénale déjà avancée dans un nombre non négligeable de cas. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont particulièrement efficaces, même si leur manie- ment n'est pas simple. Malgré quelques suggestions discordantes, la gé- néralisation des traitements antihypertenseurs semble avoir réduit de façon majeure l'incidence de la néphroangiosclérose maligne.

Néphroangiosclérose bénigne

Comme cela a été souligné ailleurs, la néphroangiosclérose ne résume pas la néphropathie hypertensive des registres et séries statistiques. Les lésions vasculaires caractéristiques de la néphrosclérose bénigne (hypertrophie myo-intimale des artères interlobulaires, hyalinose / sclérose des arté- rioles afférentes) ne semblent pas précoces au cours de l'hypertension arté- rielle essentielle, et sont volontiers associées à une atteinte glomérulaire hétérogène d'allure ischémique et une fibrose interstitielle (Kashgarian 1995). Sur la base d'études nord-américaines anciennes (Sommers 1990), il est admis que l'incidence et la sévérité des lésions augmentent avec la durée et la sévérité de l'hypertension artérielle. Une étude autopsique sug- gère que l'artériolosclérose est mieux corrélée avec les niveaux de pression au cours des derniers mois de vie qu'avec les niveaux antérieurs (Tracy 1981). Mais l'efficacité du traitement antihypertenseur dans la prévention de la néphrosclérose reste controversée (Ruilope 1990 ; Birkenhäger 1992 ; Hannedouche 1992). Plusieurs raisons, non mutuellement exclusi- ves, ont été avancées pour expliquer les échecs du traitement (Luke 1991 ; Weisstuch 1992) : traitement mal suivi, trop tardif, niveau de pression artérielle sous traitement trop élevé, persistance d'une hypertension intra- glomérulaire, effet paradoxal de la protection contre les accidents corona- riens et cérébrovasculaires, existence d'une anomalie intrarénale primi- tive. De plus, la place des atteintes liée à l'hypertension et /ou à l'hyper- perfusion glomérulaires dans l'initiation ou surtout la progression de la néphrosclérose reste imprécise, malgré l'importance théorique de cette question sur le plan thérapeutique. Il est intéressant de noter que chez le rat spontanément hypertendu, modèle expérimental le plus proche de l'hypertension artérielle humaine, le traitement est également incapable de prévenir la survenue de l'atteinte rénale (Feld 1981).

De fait, des aspects histologiques très voisins sont observés dans le cadre de diverses néphropathies, en particulier de nombre d'insuffisances rénales terminales (Luke 1991). Quelques arguments morphologiques laissent pen- ser que les lésions de la néphrosclérose hypertensive pourraient être dis-

tinguées de celles qui sont liées à l'âge (Tracy 1988). Mais il existe de nombreuses circonstances au cours desquelles le développement de la néphroangiosclérose est clairement dissocié de toute histoire antérieure d'hypertension artérielle comme du niveau de pression (Meyrier 1996). Il a donc été suggéré que des mécanismes locaux, dont les processus de l'inflammation, et divers types d'agressions vasculaires directes pourraient être impliqués dans la survenue de la néphrosclérose (Alexander 1995 ; Freedman 1995).

Conclusion Le risque fonctionnel rénal lié à la néphro(angio)-sclérose demande à être réévalué, notamment en ce qui concerne le risque lié à l'hypertension artérielle essentielle (qui n'est pas quantifié dans les études de population) et les critères du diagnostic (qui reste imprécis). Il est intéressant de noter que dans une étude prospective incluant 56 patients avec insuffisance rénale progressive sans autre cause apparente qu'une hypertension artérielle ancienne, le diagnostic de néphrosclérose d'origine hypertensive n'était confirmé que dans 26 cas (Zucchelli 1994); une maladie rénovasculaire était retrouvée dans 19 cas.

Vieillessement rénal

Comme cela a été souligné à diverses reprises au long de cette expertise, les tranches d'âge élevé sont en expansion. Malgré les difficultés qu'il peut y avoir à étudier les caractères physiologiques du vieillissement rénal en l'absence de pathologie(s) spécifique(s) surajoutée(s), il est admis que l'avancée en âge s'accompagne d'une réduction de la masse fonctionnelle rénale et de modifications de la microvascularisation rénale, associées à une réduction du flux sanguin rénal et, bien que de façon très variable d'un sujet à l'autre, de la filtration glomérulaire (Levi 1993 ; Baylis 1996). L'allongement de la durée de vie associée à l'importance de la prise en charge médicale entraînent une augmentation du nombre de malades à traiter, et parmi eux une proportion de sujets atteints de plusieurs maladies qui croît avec leur âge. D'ailleurs, cette avancée en âge peut permettre la progression de maladies lentement évolutives parmi lesquelles certaines formes d'insuffisance rénale chronique. De plus, il est possible que l'hyperfiltration puisse accélérer la progression de la glomérulosclérose dans le rein vieillissant (Anderson 1986). Enfin, une caractéristique de la population âgée est la grande variabilité inter-individuelle, entre les sujets à grande longévité et ceux qui survivent à des pathologies autrefois plus souvent mortelles. Il est ainsi possible qu'une meilleure prise en charge des maladies coronariennes et une prévention plus efficace des accidents

vasculaires cérébraux favorisent de façon paradoxale le développement des atteintes rénales liées à la maladie athéromateuse. Il n'est pas inconcevable d'un autre côté que l'administration d'agents hypolipidémiants puisse avoir un impact favorable sur l'évolution des lésions et de la fonction rénale chez l'homme, comme cela a été démontré chez le rat obèse Zucker, qui présente plusieurs analogies avec le diabète sucré non insulino-dépendant (Schmitz 1989).

En pratique, la baisse de filtration glomérulaire communément associée à l'avancée en âge ne s'exprime pas par une augmentation de la créatininémie, du fait de la réduction concomitante de la masse musculaire, et la fonction rénale est communément surestimée par la créatininémie s'il n'est pas fait appel au calcul d'une clairance corrigée de la créatinine (par la formule de Cockcroft et Gault, par exemple) (Cockcroft 1976). Ce calcul est impératif pour ajuster la posologie des médicaments à élimination rénale, d'autant plus que des observations cliniques et expérimentales suggèrent une prédisposition du rein âgé aux atteintes toxiques comme aux atteintes ischémiques.

Outre les fausses réassurances découlant des valeurs peu élevées de créatininémie, le médecin qui veut aborder l'insuffisance rénale chronique du sujet âgé, doit savoir que sa présentation clinique peut être trompeuse (défaillance viscérale extrarénale par décompensation d'une pathologie pré-existante par exemple), et, qu'au-delà des atteintes vasculaires, ses causes sont multiples, parmi lesquelles le diabète sucré, l'adénome de la prostate et les uropathies obstructives, peut-être les infections urinaires torpides.

Propositions

Constataions générales

Tout porte donc à penser que dans une population dont la fraction âgée est en expansion, la part des néphropathies liées à une pathologie vasculaire va continuer à croître (NHBP HCRF 1991 ; Oldrizzi 1993). De nombreuses incertitudes empêchent de quantifier et hiérarchiser de façon définitive les rôles respectifs des facteurs hémodynamiques, métaboliques, génétiques, et des mécanismes propres (?) du vieillissement. Citons parmi les nombreux points qui demandent à être précisés, la place de l'hypertension artérielle en soi, les mécanismes de l'ischémie chronique, la synergie entre les différents facteurs hémodynamiques ou métaboliques et la iatrogénie.

Sur un plan pratique, il est peut-être temps de mettre en avant la notion de risque (et donc de facteurs de risque) d'insuffisance rénale pour appréhender dans son ensemble une pathologie clairement multifactorielle et pour dégager les perspectives destinées à permettre des actions d'envergure en terme de prévention.

Pratique clinique. Besoins de recherche

La suspicion de néphropathie ischémique est de nature clinique; le degré de conviction, basé essentiellement sur la clinique (probabilité, évolutivité apparente) est actuellement le critère décisif pour rechercher l'origine vasculaire éventuelle à une insuffisance rénale.

La rentabilité diagnostique d'un examen échodoppler des artères rénales dépend, avant tout, de la probabilité à priori de l'existence d'une maladie rénovasculaire (donc d'une présélection clinique) et de l'expérience de l'examineur.

Il est nécessaire d'obtenir les résultats d'une étude contrôlée (au moins) pour faire des recommandations thérapeutiques en ce qui concerne les patients avec une sténose bilatérale modérée et une altération légère ou conservation de la fonction; les recommandations diagnostiques (chez qui chercher, et comment) ne pourront être modifiées qu'ultérieurement; l'utilisation de stents doit être considérée comme appartenant au domaine de la recherche clinique et, compte tenu des coûts, pourrait faire l'objet d'une sorte d'évaluation permanente (registre avec suivi?).

L'éventualité d'une embolie de cholestérol doit être anticipée (au même titre que le risque de néphrotoxicité des produits de contraste) au moment de toute mise en œuvre de manœuvre vasculaire vulnérante.

Le cadre d'interprétation de la néphro(angio)sclérose doit être réexploré en intégrant une évaluation précise de la pression artérielle systémique et des éléments du système rénine-angiotensine (y compris les polymorphismes des gènes impliqués), ainsi que des déterminants plus récents (stress oxydatif, inflammation, ...) des atteintes vasculaires.

Une recherche clinique imaginative doit être promue en ce qui concerne les facteurs de risque vasculaire de l'insuffisance rénale chronique du sujet âgé. Mais dès à présent, un travail éducatif destiné aux généralistes et gériatres (diplômés ou occasionnels) est justifié en ce qui concerne la nécessité d'évaluer la fonction rénale et de rechercher les témoins simples de lésions rénales chez le sujet âgé.

RÉFÉRENCES

ABUELO JG. Diagnosing vascular causes of renal failure. *Ann Intern Med* 1995 **123** : 601-614.

ALEXANDER RW. Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis, oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response : a new perspective. *Hypertension* 1995 **25** : 155-161.

ANDERSON S, BRENNER BM. Effect of aging on the renal glomerulus. *Am J Med* 1986 **80** : 435-442.

APPEL RG, BLEYER AJ, REAVIS S *et al.* Renovascular disease in older patients beginning renal replacement therapy. *Kidney Int* 1995 **48** : 171-176.

- BATUMAN V, LANDY E, MAESAKA JK *et al.* Contribution of lead to hypertension with renal impairment. *N Engl J Med* 1983 **309** : 17-21.
- BAYLIS C, SCHMIDT. The aging glomerulus. *Semin Nephrol* 1996 **16** : 265-276.
- BIRKENHÄGER WH, DE LEEUW PW. Hypertension, antihypertensive treatment, and the kidney. *High Blood Press* 1992 **1** : 201-207.
- BRUNNER FP, SELWOOD HH, on behalf of the EDTA Registration Committee. Profile of patients in RRT in Europe and death rates due to major causes of death groups. *Kidney Int* 1992 **42** (Suppl. 38) : s4-s15.
- COCKROFT DW, GAULT MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976 **16** : 31-41.
- CONOLLY JO, HIGGINS RM, WALTERS HL *et al.* Presentation, clinical features and outcome in different patterns of atherosclerotic renovascular disease. *Q J Med* 1994 **87** : 413-421.
- DEAN RH, KIEFFER RW, SMITH BL *et al.* Renovascular hypertension : anatomic and renal function changes during drug therapy. *Arch Surg* 1981 **116** : 1408-1415.
- DEAN RH, TRIBBLE RW, HANSEN KJ *et al.* Évolution of renal insufficiency in ischemic nephropathy. *Ann Surg* 1991 **213** : 446-456.
- DIAMOND JR, KARNOVSKY MJ. Focal and segmental glomerulosclerosis : analogies to atherosclerosis. *Kidney Int* 1988 **33** : 917-24.
- EYLER WR, CLARK MD, GARMAN JE *et al.* Angiography of the renal areas including a comparative study of renal arterial stenoses in patients with and without hypertension. *Radiology* 1962 **78** : 879-891.
- FELD LG, VAN LIEW JB, BRENTJENS JR *et al.* Renal lesions and proteinuria in the spontaneous hypertensive rat made normotensive by treatment. *Kidney Int* 1981 **20** : 606.
- FINE MJ, KAPOOR W, FALANGA V. Cholesterol crystal embolization : a review of 221 cases in the english literature. *Angiology* 1987 **38** : 769-784.
- FREEDMAN BI, ISKANDAR SS, APPEL RG. The link between hypertension and nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1995 **25** : 207-221.
- GEYSKES GG, OEI HY, KLINGE J *et al.* Renovascular hypertension : the small kidney updated. *Q J Med* 1988 **66** : 203-217.
- GRECO BA, BREYER JA. Natural history of renal artery stenosis : who should be evaluated for suspected ischemic nephropathy? *Semin Nephrol* 1996 **16** : 2-11.
- GUZMAN RP, ZIERLER RE, ISAACSON JA *et al.* Progressive renal atrophy with renal artery stenosis : a prospective evaluation with duplex ultrasound. *Hypertension* 1994 **23** : 346-350.
- HALIMI JM, RIBSTEIN J, DUCAILLAR G *et al.* Albuminuria predicts renal functional outcome after intervention in atheromatous renovascular disease. *J Hypertens* 1995 **13** : 1335-1342.
- HANNEDOUCHE T, ALBOUZE G, CHAUVEAU P *et al.* Effects of blood pressure and antihypertensive treatment on progression of advanced chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1993 **21** (Suppl.2) : 131-137.
- HARDING MB, SMITH LR, HIMMELSTEIN SI *et al.* Renal artery stenosis : prevalence and associated risk factors in patients undergoing routine cardiac catheterization. *J Am Soc Nephrol* 1992 **2** : 1608-1616.

- HOLLEY KE, HUNT JC, BROWN AL *et al.* Renal artery stenosis, a clinical-pathologic study in normotensive and hypertensive patients. *Am J Med* 1964 **37** : 14-22.
- HRICK D, DUNN MJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced renal failure : causes, consequences, and diagnostic use. *J Am Soc Nephrol* 1990 **1** : 845-858.
- HUNT JC, SHEPS SG, HARRISSON EG *et al.* Renal and renovascular hypertension : a reasoned approach to diagnosis and management. *Arch Intern Med* 1974 **133** : 988-999.
- JACOBSON HR. Ischemic renal disease : an overlooked clinical entity? *Kidney Int* 1988 **34** : 729-43.
- KALRA PA, MOMTORA H, HOLMES AM *et al.* Renovascular disease and renal complications of angiotensin converting enzyme inhibitor therapy. *Q J Med* 1990 **77** : 1013-1018.
- KASHGARIAN M. Hypertensive disease and kidney structure. In Laragh JH, Brenner BM (eds.) : *Hypertension : pathophysiology, diagnosis, and management*. New York, Raven Press, 1995 pp. 433-443.
- KASISKE BL. Relationship between vascular disease and age-associated changes in the human kidney. *Kidney Int* 1987 **31** : 1153.
- KELLERMAN PS. Cellular and metabolic consequences of chronic renal ischemia on kidney function. *Semin Nephrol* 1996 **16** : 33-42.
- KINCAID-SMITH P. Malignant hypertension. *J Hypertens* 1991 **9** : 839-899.
- KREMER HOVINGA TK, DE JONG PE, VAN DER HEM GK *et al.* Relief of renal artery stenosis : a tool to improve or preserve renal function in renovascular disease? *Nephrol Dial Transplant* 1990 **5** : 481-488.
- LEVI M, ROWE JW. Aging and the kidney. In Schrier RW & Gottschalk CW (eds.) : *Diseases of the kidney*. Boston, Little, Brown & Co, 1993 pp. 2405-2432.
- LUKE RG. Can renal failure due to hypertension be prevented? *Hypertension* 199 **18** (Suppl. I) : 139-142.
- LUKE RG. Nephrosclerosis. In Schrier RW & Gottschalk CW (eds.) : *Diseases of the kidney*, Boston, Little, Brown & Co, 1993 pp. 1433-1450.
- MACLEOD M, TAYLOR AD, BAXTER G *et al.* Renal artery stenosis managed by Palmaz stent insertion : technical and clinical outcome. *J Hypertens* 1995 **13** : 1791-1795.
- MAILLOUX LU, BELLUCCI AG, MOSSEY RT *et al.* Predictors of survival in patients undergoing dialysis. *Am J Med* 1988 **84** : 855-862.
- MANESSE CK, BLANKESTIJN PJ, MAN IN'T VELD AJ *et al.* Renal failure and cholesterol crystal embolization : a report of 4 surviving cases and a review of the literature. *Clin Nephrol* 1991 **36** : 240-245.
- MEANEY TF, DUSTAN HP, MCCORMACK LJ. Natural history of renal artery disease. *Radiology* 1968 **9** : 877-87.
- MEYRIER A, BUCHET P, SIMON P *et al.* Atheromatous renal disease. *Am J Med* 1988 **85** : 139-46.
- MEYRIER A, SIMON P, MONTSENY JJ *et al.* Néphropathies artérielles et néphroangiosclérose. Épidémiologie et physiopathologie. *Actual Néphrol* 1996 : 145-183.
- MOOLENAAR W, LAMERS CBHW. Cholesterol crystal embolization in the Netherlands. A review of 842 cases filed in the Dutch National Pathology Information System from 1973 through 1994. *Arch Intern Med* 1996 **156** : 653-657.

- National High Blood Pressure Education Program Working Group. Report on Hypertension and chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1991 **151** : 1280-1287.
- NOVICK AC. Options for therapy of ischemic nephropathy : role of angioplasty and surgery. *Semin Nephrol* 1996 **16** : 53-60.
- OLDRIZZI L, RUGIU C, DEBIASE V *et al.* The place of hypertension among the risk factors for renal function in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1993 **21** (Suppl. 2) : 119-123.
- POHL MA, HORNER C, GOORMASTIC M *et al.* Does renal revascularization preserve renal function in patients with atherosclerotic renal artery stenosis? An ongoing prospective study. *J Am Soc Nephrol* 1991 **2** : 242 (abstract).
- POSTMA CT, HOEFNAGELS WHL, BARENTSZ JO *et al.* Occlusion of unilateral stenosed renal arteries-relation to medical treatment. *J Hum Hypertens* 1989 **3** : 185-190.
- RIBSTEIN J, ENNOUCHI JM, MIMRAN A. L'angioplastie transluminale percutanée peut-elle aider à préserver la fonction rénale? *Sang Thromb Vaisseaux* 1993 **5** : 393-402.
- RIMMER JM, GENNARI FJ. Atherosclerotic renovascular disease and progressive renal failure. *Ann Intern Med* 1993 **118** : 712-719.
- ROSTAND SG, BROWN G, KIRK KA *et al.* Renal insufficiency in treated essential hypertension. *N Engl J Med* 1989 **320** : 684-688.
- RUDNICK MR, BERNS JS, COHEN RM *et al.* Nephrotoxic risks of renal angiography : contrast media-associated nephrotoxicity and atheroembolism – a critical review. *Am J Kidney Dis* 1994 **24** : 713-727.
- RUILOPE LM, ALCAZAR JM, HERNANDEZ E *et al.* Does an adequate control of blood pressure protect the kidney in essential hypertension? *J Hypertens* 1990 **8** : 525-531.
- SACKETT DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1995 **95** (Suppl) : 2s-4s.
- SALEEM S, LAKIS FG, MARTINEZ-MALDONADO. Atheroembolic renal disease. *Semin Nephrol* 1996 **16** : 309-318.
- SAWICKI PT, KAISER S, HEINEMANN L *et al.* Prevalence of renal artery stenosis in diabetes mellitus – an autopsy study. *J Int Med* 1991 **229** : 489-492.
- SCHMITZ PG, KASISKE BL, O'DONNELL MP. *et al.* Lipids and progressive renal injury. *Semin Nephrol* 1989 **9** : 354.
- SCHREIBER MJ, POHL MA, NOVICK AC. The natural history of atherosclerotic and fibrous renal artery disease. *Urol Clin North Am* 1984 **11** : 383-392.
- SCOBLE JE, MAHER ER, HAMILTON G *et al.* Atherosclerotic renovascular disease causing renal impairment – a case for treatment. *Clin Nephrol* 1989 **31** : 119-122.
- SHANLEY PF. The pathology of chronic renal ischemia. *Semin Nephrol* 1996 **16** : 21-32.
- SOMMERS SC, MELAMED J. Renal pathology of essential hypertension. *Am J Hypertens* 1990 **3** : 583-587.
- STRANDNESS DE. Natural history of renal artery stenosis. *Am J Kidney Dis* 1994 **24** : 630-635.
- THADHANI RI, CAMARGO CA, XAVIER RJ *et al.* Atheroembolic renal failure after invasive procedures. Natural history based on 52 histologically proven cases. *Medicine* 1995 **74** : 350-358.
- TOLLEFSON DFJ, ERNST CB. Natural history of atherosclerotic renal artery stenosis associated with aortic disease. *J Vasc Surg* 1991 **14** : 327-331.

TRACY RE, VELEZ-DURAN M, HEIGLE T *et al.* Two variants of nephrosclerosis separately related to age and blood pressure. *Am J Pathol* 1988 **131** : 270-282.

TRACY RE. Hypertension and arteriolar sclerosis of the kidney, pancreas, adrenal gland and liver. *Virchows Arch* 1981 **91** : 91.

United States Renal Data System. *USRDS 1990 Annual data report. The National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, Bethesda, 1990.*

VAN DE VEN PJG, BEUTLER JJ, KAATEE R. *et al.* Transluminal vascular stent for ostial atherosclerotic renal artery stenosis. *Lancet* 1995 **346** : 672-674.

WEIBULL H, BERGQVIST D, JENDTEG S *et al.* Clinical outcome and health care costs in renal revascularization - percutaneous transluminal renal angioplasty versus reconstructive surgery. *Br J Surg* 1991 **78** : 620-624.

WEISSTUCH JM, DWORKIN LD. Does essential hypertension cause end-stage renal disease? *Kidney Int* 1992 **41** (Suppl. 36) : 33-37.

WILCOX CS. Ischemic nephropathy : noninvasive testing. *Semin Nephrol* 1996 **1** : 43-52.

YING CY, TIFFT CP, GAVRAS H *et al.* Renal revascularization in the azotemic hypertensive patient resistant to therapy. *N Engl J Med* 1984 **311** : 1070-1075.

ZIERLER RE, BERGELIN RO, ISAACSON JA *et al.* Natural history of atherosclerotic renal artery stenosis : a prospective study with duplex ultrasonography. *J Vasc Surg* 1994 **19** : 205-208.

ZIMBLER MS, PICKERING TG, SOS TA *et al.* Proteinuria in renovascular hypertension and the effects of renal angioplasty. *Am J Cardiol* 1987 **59** : 406-8.

ZUCHELLI P, ZUCCALA. Primary hypertension - how does it cause renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 1994 **9** : 223-225.