

2m11.2852.7

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

**VALEUR PRÉDICTIVE THÉRAPEUTIQUE RELATIVE DE L'ÉCHOGRAPHIE
DOPPLER ET DE LA SCINTIGRAPHIE RÉNALE POUR
L'HYPERTENSION RÉNOVASCULAIRE**

PAR

GILLES SOULEZ

Département de médecine sociale et préventive

Faculté de Médecine

**Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade
de Maître ès sciences (M.Sc.) en sciences biomédicales (option épidémiologie clinique)**

Déposé en décembre 2000

Gilles Soulez, 2000



7525 2517

UNIVERSITÄT DE MONTREAL

7 ALLER PRÉSENTIVE THÉMATIQUE RELATIVE À L'ÉCOLOGIE
GOVERNMENT DE LA RECHERCHE REVALE POUR
L'HYPERTENSION RÉNOVÉ SCULPTURE

W
4

U58

2001

nr. 047

YAR

ELLE SOUTIEN

Éprouvées de médecine sociale et de santé

Écrits de Médecine

de plainte et actions (M.Sc.) en sciences biomédicales (pour l'éprouvée de santé
Médecine Présentive 3. In Écrits de Médecine sociale et de santé



Reçu de la Bibliothèque

Université de Montréal

PAGE D'IDENTIFICATION DU JURY

Université de Montréal

Faculté des études supérieures

Ce Mémoire intitulé :

**VALEUR PRÉDICTIVE THÉRAPEUTIQUE RELATIVE DE L'ÉCHOGRAPHIE
DOPPLER ET DE LA SCINTIGRAPHIE RÉNALE POUR
L'HYPERTENSION RÉNOVASCULAIRE**

Présenté par :

Gilles Soulez, MD

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Docteur Guy Breton

Président rapporteur

Docteur Raynald Pineault

Directeur de recherche

Docteur Pierre Bourgouin

Membre du Jury

SOMMAIRE

L'hypertension rénovasculaire se définit par une relation de cause à effet entre une sténose de l'artère rénale et une hypertension artérielle. Parmi la population des patients hypertendus seul 1 à 5 % de ces patients ont une hypertension rénovasculaire. En théorie, la correction d'une sténose de l'artère rénale chez un patient présentant une hypertension rénovasculaire devrait permettre une résolution ou une amélioration importante de l'hypertension. En pratique, parmi les patients porteurs d'une sténose athéromateuse de l'artère rénale, une réponse thérapeutique après angioplastie est observée dans seulement 50 à 60 % des cas. Récemment, plusieurs études randomisées comparant chez les patients hypertendus avec une sténose de l'artère rénale le traitement médical par médication anti-hypertensive au traitement par angioplastie transluminale n'ont pas montré de différence significative entre les deux traitements pour la réponse sur l'hypertension. Dans ces études, les patients étaient sélectionnés uniquement sur des critères cliniques et angiographiques. Il existe donc un problème important de sélection des patients avant l'angioplastie. À l'heure actuelle, la scintigraphie est l'examen le plus utilisé cliniquement pour détecter les sténoses de l'artère rénale et poser le diagnostic d'hypertension rénovasculaire. Toutefois, les données de la littérature sont très contradictoires que ce soit pour la sensibilité de cette technique dans la détection des sténoses de l'artère rénale ou la prédiction de la réponse thérapeutique après angioplastie. L'échographie-doppler des artères rénales est une technique d'apparition plus récente qui permet de dépister adéquatement les sténoses de l'artère rénale. Toutefois il existe peu ou pas de données sur la valeur de l'échographie-

doppler pour la prédiction de la réponse thérapeutique après angioplastie. Le but de cette étude est de comparer l'échographie-doppler et la scintigraphie rénale pour prédire la réponse thérapeutique après angioplastie. Il s'agit d'une étude prospective incluant 61 patients. Tous les patients ont eu avant angioplastie, une scintigraphie et une échographie-doppler des artères rénales. Après angioplastie, une évaluation clinique de la réponse clinique sur l'hypertension a été faite au troisième mois. Nous avons analysé la valeur prédictive thérapeutique des différents paramètres cliniques, scintigraphiques et échographiques. Les résultats de cette étude montrent que le seul paramètre prédictif clinique est la durée de l'hypertension avant traitement. Un examen scintigraphique postcaptopril positif et une variation de la fonction différentielle entre les deux reins sur les examens scintigraphiques pré et postcaptopril étaient également associés avec une meilleure réponse thérapeutique. La présence d'un examen doppler intra-rénal positif après captopril et surtout d'un index de résistance abaissé étaient fortement associés à une bonne réponse thérapeutique. Lors de la construction d'un modèle multivarié, le meilleur modèle pour prédire une bonne réponse thérapeutique était la présence d'un doppler intra-rénal positif et d'un index de résistance bas sur l'examen doppler. Les conclusions de cette étude sont que l'examen doppler est un bon outil de sélection des patients avant angioplastie rénale. Comme cet examen présente également une bonne sensibilité pour dépister les sténoses de l'artère rénale, il pourrait se substituer à la scintigraphie.

Mots clefs : Hypertension rénovasculaire, angioplastie rénale, Doppler rénal, scintigraphie rénale, sténose de l'artère rénale

DÉDICACE

Je dédie cet ouvrage à mon épouse et mes enfants qui ont su me supporter et m'encourager le long de ma carrière ainsi que dans la réalisation de ce projet.

TABLE DE MATIÈRES

1 Préambule	Page 1-3
2 Problématique revue de la littérature	Page 4-17
3. Raisonnement	Page 18
4. But de l'étude	Page 19
5. Matériels et Méthodes	Page 19-31
6. Analyse des données	Page 32-34
7. Considérations éthiques	Page 34
8. Résultats	Page 35-42
9. Discussion	Page 43-48
10. Conclusion	Page 49

Bibliographie	Page 50-62
Tableau 1	Page 63
Tableau 2	Page 64
Tableau 3	Page 65
Tableau 4	Page 66
Tableau 5 et 6	Page 67
Figure 1	Page 68
Schéma expérimental	Page 69

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

C max : activité corticale scintigraphique maximale

Cr : activité corticale scintigraphique résiduelle

IR : index de résistance

HTA : hypertension artérielle

HRV : hypertension rénovasculaire

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

SAR : sténose de l'artère rénale

SCVIR : society of cardiovascular and interventional radiology

Tmax : temps d'apparition du pic d'activité scintigraphique maximal

1. PRÉAMBULE

L'hypertension artérielle (HTA) touche aux États-Unis 20 % de la population adulte (1). A cause de sa prévalence et du fait que beaucoup de personnes hypertendues ne sont pas traitées, la maladie hypertensive est l'une des causes majeures de morbidité et mortalité par ses complications rénales, cardiaque et cérébrovasculaire. L'hypertension rénovasculaire (HRV) se définit par une relation de cause à effet entre une anomalie vasculaire rénale, le plus souvent une sténose de l'artère rénale (SAR), et une HTA. Parmi la population des patients hypertendus, environ 1 à 5 % ont une HRV potentiellement revascularisable (2,3). Une sténose de l'artère rénale même si elle est sévère n'est pas toujours synonyme d'une hypertension vasculaire. Seule une correction de l'hypertension après revascularisation ou éventuellement néphrectomie permet d'affirmer qu'il s'agissait bien d'une maladie rénovasculaire (4). Des études animales et récemment chez l'homme ont montré que le traitement avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) en cas de SAR unilatérale induit une diminution de la filtration glomérulaire du côté atteint avec un risque potentiel d'entraîner à terme une perte irréversible de fonction rénale (5). Initialement, la revascularisation chirurgicale était le seul moyen de revasculariser l'artère rénale (6,7). Actuellement, l'angioplastie avec ou sans insertion d'endoprothèse métallique est maintenant le traitement proposé (9,8). Historiquement sur la base de données rétrospectives, l'angioplastie était recommandée lorsqu'une hypertension rénovasculaire était suspectée pour obtenir un meilleur contrôle de la pression artérielle (5,10). Bien que

l'hypertension puisse souvent être adéquatement contrôlée par un traitement médical, l'angioplastie était recommandée chez les patients rénovasculaires car une évolution moins favorable à long terme des patients traités médicalement par rapport ceux ayant bénéficié d'une revascularisation a été rapportée dans une étude non contrôlée (5). Actuellement, le rôle de l'angioplastie rénale pour le traitement de l'hypertension rénovasculaire est controversé. Récemment, plusieurs études randomisées n'ont pas démontré, chez les patients suspects d'hypertension rénovasculaire, de bénéfice clair de l'angioplastie par rapport au traitement médical (11,12,13). Dans ces études, les patients ont été sélectionnés sur des critères cliniques : hypertension diastolique > 95 mmHg sous une médication antihypertensive incluant au moins deux drogues antihypertensives et la présence d'une SAR de plus de 50 % (11,13) ou 60% (12). Ces études permettent de soulever le problème de la sélection des patients candidats à l'angioplastie rénale. La sélection sur des critères cliniques et angiographiques apparaît insuffisante pour justifier cette procédure par rapport au traitement médical si celui-ci permet un contrôle adéquat de la pression artérielle. La scintigraphie qui était considérée comme un bon examen pour la prédiction de la réponse thérapeutique est actuellement remise en question (14-16). Ceci est confirmé dans l'étude prospective de Van Jaarsveld qui n'a pas trouvé de meilleurs résultats dans le sous-groupe des patients traités par angioplastie ayant une scintigraphie positive (11).

Le Doppler rénal est un moyen non invasif et peu coûteux d'apprécier le retentissement hémodynamique d'une sténose de l'artère rénale (coût technique et honoraire 80 \$ CND).

Il n'existe actuellement peu de données concernant la valeur prédictive thérapeutique du Doppler rénal. Deux études semblent montrer que la valeur de l'index de résistance mesuré au Doppler pourrait être corrélée à la réponse thérapeutique (17,18). Le but de cette étude est de comparer de manière prospective la scintigraphie captopril et le Doppler captopril pour la détection de la maladie réno-vasculaire et la prédiction de la réponse thérapeutique à la revascularisation.

2 PROBLÉMATIQUE : REVUE DE LA LITTÉRATURE.

2.1 PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPERTENSION RÉNOVASCULAIRE.

L'HRV a constitué un des premiers modèles expérimentaux d'HTA secondaire. En 1934, Goldblatt montrait qu'il était possible d'induire une HTA permanente en clampant une artère rénale (19). Ce modèle a été décrit chez l'animal possédant deux reins et chez l'animal uninephrectomisé. L'HRV est reliée soit à une sténose unilatérale de l'artère rénale qui stimule une sécrétion excessive de rénine induisant une élévation de l'angiotensine II agissant comme vasoconstricteur, ou à une sténose bilatérale des artères rénales induisant une hypersécrétion de rénine et une hypervolémie secondaire à l'hyperaldostéronisme (3).

Chez l'homme, le cas le plus fréquent est celui d'une sténose unilatérale avec deux reins (modèle deux reins / un clip). On observe une augmentation des résistances périphériques sans diminution du volume sanguin total. Il existe une hypersécrétion relative de rénine. Du côté sténosé, il se produit une diminution du flux sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire, la diminution de ce dernier étant proportionnellement moindre (20). Ce maintien relatif du débit de filtration glomérulaire est en rapport avec une vasoconstriction de l'artériole efférente. Du côté controlatéral, le flux sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire augmentent, cela explique que la fonction rénale globale n'est pas altérée en cas de sténose unilatérale. La mise en évidence de ces modifications a

relancé l'intérêt des techniques isotopiques dans le diagnostic de ces HTA.

2.2 HISTOIRE NATURELLE DES STÉNOSES DES ARTÈRES RÉNALES.

Une étiologie rénovasculaire est retrouvée chez environ 1 à 5 % des patients hypertendus (2). Les lésions sténosantes des artères rénales sont à l'origine de la grande majorité de ces hypertensions réno-vasculaires.

Les sténoses athéromateuses sont de loin les plus fréquentes, puisqu'elles sont retrouvées dans près de deux tiers des cas (21). Cette atteinte peut être asymptomatique ou, au contraire, être à l'origine d'une HRV(22).

L'évolutivité des sténoses athéromateuses a été démontrée (23). Elle se traduit par l'aggravation des sténoses préexistantes ou l'apparition de nouvelles sténoses. Le risque évolutif majeur est représenté par la thrombose de l'artère (23, 24). En 1974, Hunt et coll. ont comparé rétrospectivement deux groupes similaires de 100 patients traités chacun médicalement ou par chirurgie (6). Le groupe chirurgical avait un taux significativement plus bas de mortalité, d'accident vasculaire cérébral, de cardiopathie et d'insuffisance rénale. De plus malgré, un contrôle adéquat de la tension artérielle par le traitement médical beaucoup de patients évoluent vers l'insuffisance rénale (25).

2.3 DÉPISTAGE DE L'HYPERTENSION RÉNOVASCULAIRE ET PRÉDICTION DE LA RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE

Le dépistage de l'HRV est compliqué par le fait que la prévalence de la maladie dans la population hypertensive est faible de l'ordre de 1 à 5 % (2,10). En accord avec la théorie de Bayes, la prévalence d'HRV dans la population hypertensive sélectionnée pour être investiguée va considérablement influencer l'efficacité d'un test diagnostique. Comme la prévalence de l'HRV peut être aussi basse que 1 % dans la population hypertensive, une sélection basée sur des critères cliniques s'impose pour obtenir le meilleur rendement diagnostique et pour éviter de soumettre des patients à des investigations inutiles. Une bonne sélection sur des critères cliniques évocateurs d'hypertension rénovasculaire permet de sélectionner une population ayant une prévalence d'HRV d'environ 15-30% (26,27). Habituellement, sur la base de cette sélection clinique, les patients sont ensuite évalués par des examens d'imagerie non invasifs tels que la scintigraphie, le Doppler ou la résonance magnétique des artères rénales avant d'être référés pour une angiographie avec ou sans angioplastie. Certains tests biologiques tels que le dosage de rénine plasmatique périphérique ou dans les veines rénales ont également été proposés pour prédire l'hypertension rénovasculaire.

2.4 TESTS BIOLOGIQUES

2.4.1 DOSAGE DE RÉNINE PÉRIPHÉRIQUE APRÈS CAPTOPRIL

Plus que les taux de rénine à l'état basal, qui n'ont guère de valeur diagnostique, le test au captopril présenterait une bonne sensibilité (93-100%) et une bonne spécificité (84-95%) pour le diagnostic d'HRV (28). Toutefois ces résultats ont été contredits par une étude plus récente dans laquelle le test au captopril avait une sensibilité de 36% et une efficacité de 43% pour le diagnostic d'HRV (29).

2.4.2 DOSAGE DE RÉNINE AU SEIN DES VEINES RÉNALES

Par ce test, on obtient les niveaux de sécrétion de la rénine dans les veines rénales droite et gauche par cathétérisme. Un ratio de rénine entre les deux reins >1.5 a une valeur prédictive positive de 92% pour la prédiction de la réponse thérapeutique à la revascularisation (30-34). Toutefois, 65% des patients sans latéralisation sont améliorés par la revascularisation. Cette faible valeur prédictive négative rend le test peu contributif en pratique clinique.

2.5 EXAMEN D'IMAGERIE

2.5.1 ANGIOGRAPHIE

Jusqu'à présent, l'examen de référence pour évaluer les différentes techniques non invasives a été l'angiographie qui permet de confirmer ou non la présence d'une SAR.

Toutefois la présence d'une SAR n'est pas un critère suffisant pour sélectionner adéquatement les candidats avant angioplastie car une prévalence de 17 % de SAR de plus de 50% a été rapportée dans une série autopsique chez des patients asymptomatiques (35). Même chez les patients symptomatiques, la réponse thérapeutique après revascularisation, incluant la pose d'endoprothèse métallique, n'est que de l'ordre de 50 à 70% (8,9,36-42). Il est par ailleurs bien connu que les patients porteurs d'une lésion athéromateuse répondent moins bien que ceux porteurs d'une fibrodysplasie (43). Pour les lésions athéromateuses, les principaux facteurs cliniques prédictifs d'une bonne réponse thérapeutique sont : une faible durée de l'hypertension, une sténose bilatérale, une haute pression artérielle diastolique, le sexe masculin (44-49). Toutefois, il n'existe pas d'algorithme clinique bien établi permettant de sélectionner adéquatement les bons candidats à l'angioplastie. Il y a donc place pour une amélioration importante lors de la sélection des patients avant revascularisation d'une SAR d'origine athérosclérotique.

2.5.2 ROLE DE LA SCINTIGRAPHIE

Habituellement, un traceur radioactif excrété par le rein tel le ^{123}I -hippuran ou le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA (technectium) est utilisé. La fonction rénale peut être mesurée par une gamma caméra. Trois types de mesures peuvent être analysées sur le rénogramme: le flot rénal plasmatique, la filtration glomérulaire et la fonction tubulaire.

Le rénogramme est une courbe temps-activité de la fonction rénale, car elle mesure le temps de passage de l'agent radiopharmaceutique dans le rein. C'est un index du flot

sanguin rénal, de la filtration glomérulaire et de la fonction tubulaire. Le rénogramme consiste en 3 phases: 1. La phase vasculaire, 2. La phase tubulaire, et 3. La phase excrétoire. La première phase dure environ 1 minute et représente la captation du produit de contraste par le rein. Elle se traduit par une montée rapide de l'activité isotopique. Durant la seconde phase, une montée plus lente de l'activité survient 3 à 5 minutes après l'injection. Pendant cette phase, la phase vasculaire, l'activité vasculaire initiale décroît pour être remplacée par l'activité parenchymateuse. Dans la phase finale, il y a une diminution progressive de l'activité due à l'excrétion du produit de contraste dans le parenchyme et les tubules. Une sténose de l'artère rénale prolonge le temps d'obtention du pic d'activité, mais des anomalies parenchymateuses peuvent donner des anomalies similaires. Ceci explique la faible spécificité de ce test pour la détection de la l'HRV (5).

Chez les patients avec une SAR unilatérale, il a été démontré que des modifications de la filtration glomérulaire sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent être mises en évidence lors d'une scintigraphie isotopique (50). Ces changements ne sont pas observés chez les patients ayant une sténose rénale non significative et ceux ayant des artères normales (51). Chez ces patients, l'administration de 25 mg de captopril induit des changements significatifs des courbes temps-activité du côté du rein sténosé suggérant une perte de la fonction excrétrice alors que la fonction du rein controlatéral est préservée. Toutefois, la sensibilité pour la détection d'une SAR > 70% est variable selon les séries, elle varie entre 51 et 96% (52). Les sensibilités et spécificités de la scintigraphie captopril avec différents radio-traceurs pour la détection des sténoses angiographiques ainsi que pour

la détection de l'HRV sont détaillées dans les tableaux 1 à 4 (52). Malgré une prévalence très élevée d'HRV (n=54%), les résultats concernant la prédiction d'HRV sont plus hétérogènes. En utilisant les changements post captopril comme critère diagnostique, la scintigraphie-captopril au DTPA a une haute spécificité mais une sensibilité moyenne de seulement 76%. Si on considère uniquement une scintigraphie post captopril anormale sans comparaison avec le test de base, on obtient une bonne sensibilité (90%) mais au détriment d'une mauvaise spécificité (66%). Une étude post-captopril seule est valable pour exclure une SAR et ou une HRV si celle-ci est normale. Si le test est positif, une scintigraphie de base est nécessaire pour évaluer les changements dus au captopril et discriminer une HRV d'autres maladies rénales donnant des manifestations similaires (52). Lorsque l'on utilise des radio-traceurs à excrétion tubulaire (^{131}I OH-Hippuran, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mercaptoacetyltriglycine (MAG3)), on obtient des caractéristiques relativement similaires. En cas d'insuffisance rénale, il semble que les radio-traceurs à excrétion tubulaire donnent de meilleurs résultats (53). Le plus pratique à utiliser est le MAG3 car il contient du Technétium et délivre moins de radiation (54).

Les résultats concernant la prédiction d'HRV sont également hétérogènes. En utilisant les changements post captopril comme critère diagnostique, la scintigraphie-captopril au DTPA a une haute spécificité mais une sensibilité moyenne de seulement 76% (52). Pour d'autres auteurs, la scintigraphie n'a pas de valeur prédictive thérapeutique (11,15,55). De plus, la sensibilité médiocre de la scintigraphie pour la détection des SAR et de l'hypertension rénovasculaire en diminue considérablement l'intérêt en raison d'un

nombre important de faux négatifs. D'ailleurs, pour certains auteurs, la scintigraphie n'est pas supérieure à un algorithme clinique pour la prédiction d'une sténose de l'artère rénale (16). Dans ce contexte, nous estimons que la place de la scintigraphie pour la détection et la prédiction de l'HRV reste limitée.

2.5.3 LA RÉSONANCE MAGNÉTIQUE DES ARTÈRES RÉNALES

La résonance magnétique avec injection de gadolinium en bolus et reconstruction tridimensionnelle a une excellente sensibilité (90 à 95%) pour la détection des SAR (56-60). Cet examen, par sa grande sensibilité permet, lorsqu'il est négatif, d'exclure avec une quasi-certitude la possibilité d'une SAR. En cas d'examen positif, ces patients seront candidats à l'angiographie et à l'angioplastie. Donc le problème de sélection des candidats porteurs d'une SAR avant angioplastie reste le même. En fait, à l'heure actuelle, le principal avantage de la résonance magnétique est d'éviter des examens angiographiques inutiles chez des patients qui n'ont pas de sténose de l'artère rénale. L'évaluation fonctionnelle de la maladie rénovasculaire par la résonance magnétique est en développement que ce soit pour la quantification de flot par des séquences en contraste de phase ou les études de perfusion rénale (61). Toutefois, il n'existe pas encore de données cliniques concluantes sur sa potentielle valeur prédictive. Une des limitations du gadolinium, lors des études de perfusion, est que cet agent a une filtration glomérulaire de l'ordre de 40%, ce qui fait qu'il peut être difficile de différencier une maladie parenchymateuse d'une maladie rénovasculaire. D'autre part, la résonance est un examen

coûteux dont la disponibilité au Canada est limitée.

2.5.4 DOPPLER RÉNAL

2.5.4.1 Doppler rénal comme examen de dépistage de la sténose de l'artère rénale

L'échographie Doppler rénal est un moyen non invasif et peu coûteux de dépister les SAR. Les résultats rapportés dans la littérature sont contradictoires. Deux approches complémentaires sont décrites : l'étude de l'artère rénale proximale qui consiste à rechercher une augmentation de la vitesse directement dans la sténose et l'étude transrénale qui consiste à évaluer les répercussions hémodynamiques en aval de la sténose tel qu'une diminution de l'accélération précoce ou de l'index de résistance. Certaines équipes privilégient l'étude directe de l'artère rénale proximale avec une mesure de la vitesse systolique au site de la sténose ou du ratio entre la vitesse systolique dans la sténose et la vitesse systolique aortique (62-67). En utilisant cette approche, des sensibilités variant de 70 à 95% ont été rapportées. La principale limitation est l'impossibilité de visualiser adéquatement l'artère rénale principale dans 25 % des cas (67). La venue des agents de contraste permet maintenant d'obtenir un taux de succès technique variant de 90 à 98%, notamment lorsque l'on utilise l'imagerie Doppler en seconde harmonique, ce qui permet d'augmenter le rapport signal sur bruit (68-71). De nombreux auteurs privilégient l'analyse du flux intrarénal distalement à la sténose par voie transrénale (72-77). Le principal type d'altération constatée consiste en une onde anormale avec une montée systolique retardée

et prolongée appelée pulsus tardus et parvus. Pour certains, la diminution de l'accélération semble être le meilleur critère, avec des sensibilités variant de 60 à 100 % pour la détection des SAR (72-74, 77). Toutefois, la détection de sténoses modérées (50-75%) est médiocre (73,74 ,77). Il semble que l'étude directe, lorsqu'elle est possible, présente une meilleure sensibilité que l'approche transrénale pour la détection des SAR (78,79). La meilleure stratégie étant probablement de combiner les deux approches (80).

Notre équipe a rapporté récemment une importante augmentation de sensibilité du Doppler notamment pour la détection des sténoses modérées après ingestion de captopril lors de l'analyse morphologique et quantitative de l'onde systolique intrarénale (81,82). Cet effet du captopril peut être expliqué par l'abaissement des résistances périphériques dues à la levée de la vasoconstriction de l'artère efférente. Cette baisse de la résistance périphérique en aval d'une sténose va accentuer le phénomène du pulsus tardus. De plus, il existe une action vasodilatatrice directe sur l'artère rénale par l'intermédiaire des quinines et des prostaglandines (83,84), ceci augmente donc la compliance artérielle et diminue la montée systolique (85,86). Nous avons observé une diminution significative de l'index de résistance doppler après l'administration de captopril (81,82), ceci justifie l'utilisation du captopril pour améliorer la détection de la démodulation intra rénale.

2.5.4.2 Doppler comme outil de prédiction de la réponse thérapeutique après angioplastie.

Il existe à l'heure actuelle peu de données sur la valeur prédictive thérapeutique du Doppler rénal. Pour plusieurs auteurs, la mesure de l'index de résistance semble être un indicateur de la réponse thérapeutique. Frauchiger a démontré que les patients avec un index de résistance au dessus de 0.70 avait un taux d'échec clinique plus important, par contre un index en dessous de 0.70 n'avait pas de signification pronostique particulière pour prédire le succès thérapeutique (18). Par contre pour Cohn, l'index de résistance était significativement plus bas chez les patients avec une bonne réponse thérapeutique post-revascularisation (17). Les patients qui présentent une maladie rénale distale de type néphro-angiosclérose ont en général un index de résistance élevé avec une montée systolique rapide. Ces patients, qui ne sont pas des candidats à la revascularisation, peuvent être faussement positif en scintigraphie mais ont en général des Doppler normaux (mis à part l'augmentation de l'index de résistance). L'index de résistance est une mesure indirecte de plusieurs phénomènes : la résistance périphérique, la compliance de l'artère et la pulsatilité artérielle (85,86,87). Pour certains auteurs, l'index de résistance est essentiellement le reflet de la résistance périphérique, tel que démontré sur des modèles animaux après embolisation (88,89). Pour d'autres, à partir de modèles animaux avec manipulation pharmacologique, il semble que la corrélation entre l'index de résistance et la résistance périphérique soit faible et que l'index de résistance est surtout relié à la compliance de l'artère et à la pulsatilité artérielle (90). Ceci pourrait expliquer l'augmentation de l'index de résistance avec l'âge en raison de la progression de la sclérose vasculaire et l'augmentation de la pulsatilité dans cette population (90). On peut donc conclure que la mesure de l'index de résistance est dépendante de plusieurs facteurs

intrinsèques et extrinsèques à l'hémodynamie rénale et qu'il s'agit d'une mesure relativement indirecte pour caractériser la maladie rénovasculaire réversible après angioplastie ou la néphroangiosclérose qui constitue le stade irréversible de la maladie rénovasculaire.

2.6 ANGIOPLASTIE RÉNALE

La réponse thérapeutique après angioplastie rénale était jusqu'à récemment évaluée par des études non contrôlées (10). Le taux de réponse thérapeutique varie entre 36 et 100% avec les meilleurs taux de succès attribuables aux patients porteurs de lésion de fibrodysplasie (10). Avant l'arrivée des endoprothèses métalliques, l'angioplastie était limitée par un haut taux de resténose (25-45%) notamment dans les sténoses athérosclérotiques ostiales (91). Les stents métalliques ont permis d'augmenter significativement le taux de succès technique qui est maintenant proche de 95% et également de diminuer le taux de resténose qui varie entre 10 et 20% des cas (8,9). Toutefois, malgré une meilleure perméabilité, les stents métalliques ne semblent pas avoir amélioré la réponse thérapeutique sur l'HTA (91).

Récemment, plusieurs études randomisées n'ont pas démontré de bénéfice clair de l'angioplastie par rapport au traitement médical chez les patients suspects d'hypertension rénovasculaire (11-13). Dans ces études, les patients ont été sélectionnés sur des critères cliniques : hypertension diastolique > 95 mmHg sous une médication antihypertensive

incluant au moins deux drogues antihypertensives et la présence d'une SAR de plus de 50 % (11,13) ou 60% (12). Une étude n'incluait que les patients avec sténoses unilatérales (12) alors que les deux autres n'incluaient que les sténoses bilatérales. Les trois études ne démontraient pas de bénéfice de l'angioplastie par rapport au traitement médical pour le contrôle de la pression. Par contre, il semble que l'angioplastie permettait une diminution du nombre de drogues antihypertensives (11-13). L'angioplastie était bénéfique dans le groupe des patients avec sténoses bilatérales dans l'étude de Webster(13), ce qui n'a pas été confirmé dans celle de Van Jaarsveld (11). Les critères d'inclusion ont été uniquement basés dans les trois études sur des critères cliniques et angiographiques. Van Jaarsveld a spécifiquement corrélé la scintigraphie pré-randomisation avec la réponse thérapeutique. Il n'a pas trouvé d'association entre une scintigraphie positive et un meilleur bénéfice thérapeutique après revascularisation (11).

Plusieurs problèmes sont communs à ces trois études. Pour deux d'entre elles, le degré de sténose angiographique n'était probablement pas assez élevé pour expliquer une potentielle hypertension rénovasculaire car le seuil d'inclusion était fixé à 50%. De plus, il semble que 10 % des patients inclus dans l'étude de Van Jaarsveld avait en fait une SAR < 50% (11). Dans cette même étude, il y a aussi un haut taux de patients traités médicalement qui ont été transférés dans le groupe des dilatations face à une hypertension mal contrôlée (50%), ce qui pourrait impliquer que le traitement médical n'est pas toujours suffisant. Dans aucune de ces études, le degré de significativité de la sténose n'a été authentifiée par la prise des gradients trans-sténotique (11-13). De plus, très peu de patients ont bénéficié

lors de l'angioplastie de la pose de stents métalliques. Ce qui explique le taux de 46% de resténose observé à un an. Même si la relation entre la pose de stent et le succès thérapeutique n'est pas démontrée, il est préférable lorsque l'on évalue une procédure de revascularisation de minimiser au maximum la survenue d'une resténose qui pourrait influencer défavorablement l'évolution thérapeutique.

Ces études permettent de poser le problème de la sélection des patients avant angioplastie rénale. Dans cette perspective la comparaison des valeurs prédictives thérapeutique de la scintigraphie et de l'échographie Doppler rénal revêt toute son importance. Si la scintigraphie semble pour certains auteurs avoir une certaine utilité pour prédire la réponse thérapeutique, il existe encore peu de données sur la valeur de l'échographie Doppler.

3. RAISONNEMENT

1. Il ne semble pas exister de bénéfice clair de l'angioplastie par rapport au traitement médical si les patients sont sélectionnés seulement sur des critères cliniques et angiographiques.
2. Les études contrôlées disponibles dans la littérature sont limitées par le fait que les patients n'ont pas bénéficié de la pose de stent et que la sélection des patients ne se soit faite que sur des critères cliniques et angiographiques peu restrictifs.
3. L'index de résistance Doppler avant administration de captopril pourrait être un prédicteur de la bonne réponse thérapeutique après angioplastie
4. Les résultats de la scintigraphie pour la détection de SAR ainsi que pour la prédiction de la réponse thérapeutique sont variables et ne sont pas nécessairement reproductible dans une population ayant une moins forte prévalence de la maladie ni en cas d'insuffisance rénale ou de sténose bilatérale. De plus il s'agit d'un examen relativement coûteux (480\$).
5. Le Doppler est un examen peu coûteux (90\$) et facilement accessible (2 à 3 semaines de liste d'attente).
6. Il n'existe pas de données comparatives sur la valeur prédictive thérapeutique du Doppler et de la scintigraphie pour l'HRV.
7. Une étude prospective intra-patient est nécessaire pour comparer objectivement la corrélation de la scintigraphie captopril et du Doppler Captopril avec l'HRV chez les patients porteurs de SAR et ultimement améliorer la sélection des patients avant

angioplastie rénale.

4. BUT DE L'ÉTUDE

Évaluer et comparer la valeur prédictive thérapeutique de la scintigraphie captopril et du Doppler captopril chez les patients porteurs d'une SAR et ayant bénéficié d'une revascularisation.

5. MATÉRIELS ET MÉTHODES

5.1 SÉLECTION DES PATIENTS

Entre avril 1998 et mai 2000, 90 patients avec suspicion de sténose de l'artère rénale et un contexte clinique d'HRV nécessitant une angioplastie ont été recrutés de manière prospective dans l'étude.

Parmi ces patients, 19 n'avaient pas de sténose significative lors de l'examen angiographique et n'ont pas eu d'angioplastie et ont été exclus de l'étude. Six patients ont été exclus par leur médecin référent avant l'angiographie, en raison d'une insuffisance rénale dont les caractéristiques cliniques et paracliniques (résultats du doppler et de la scintigraphie) laissaient présager peu de bénéfice d'une éventuelle angioplastie. Quatre patients ont refusé l'examen angiographique. Donc 61 patients ont eu une investigation complète (échographie-doppler, scintigraphie, angiographie) dans le cadre de l'étude,

parmi ces 61 patients, trois ont été perdus au follow-up, donc la population analysable était de 58 patients.

Les patients ont été recrutés selon des critères de suspicion clinique d'HRV chez des patients hypertendus. L'hypertension était définie par des chiffres tensionnels avant traitement supérieurs ou égaux à 160 / 90 mmHg. Les cliniciens ont référé au protocole les patients qui présentaient un des critères cliniques suivants (15,27):

1. HTA et souffle en projection des artères rénales.
2. HTA accéléré ou maligne (rétinopathie grade III ou IV).
3. HTA et petit rein unilatéral découvert lors d'une investigation clinique
4. HTA nouvelle chez un patient porteur d'une maladie artérielle occlusive, cardiaque, cérébrale ou périphérique.
5. HTA nouvelle chez un patient de plus de 50 ans.
6. Aggravation ou apparition soudaine d'une HTA à n'importe quel âge.
7. HTA réfractaire malgré une thérapie avec au moins trois agents anti-hypertenseurs à posologie efficace.
8. HTA avec détérioration progressive et inexplicée de la fonction rénale.
9. HTA avec détérioration réversible de la fonction rénale induit par des ICE.
10. HTA et hypokaliémie disproportionnée.

Les critères d'exclusion étaient :

1. Âge <18 ans ou > 80 ans.

2. Refus de signer le consentement.
3. Le patient refuse l'examen angiographique.
4. Allergie sévère au contraste iodé.
5. Trouble de la coagulation non corrigible.
5. Patient dont la fonction rénale ou l'état clinique contre indique l'examen angiographique en raison du peu de bénéfice potentiel d'une éventuelle revascularisation.
6. Sténose carotidienne > 80% de diamètre.
7. Patient enceinte ou susceptible de l'être

5.2 JUSTIFICATION DE LA TAILLE DE L'ÉCHANTILLON

L'objectif principal de l'étude est d'établir si le Doppler est supérieur à la scintigraphie pour la prédiction de la réponse thérapeutique après angioplastie. Les estimations ont en outre été établies en prenant en compte des possibilités maximales de recrutement au sein des populations cliniques fréquentant nos services.

En considérant :

1. Un niveau de sensibilité (Sb) de 80 % pour la scintigraphie;
2. Une zone d'incertitude de 15% entre les deux valeurs de Sb;
3. Un seuil alpha biicaudal de .05;
4. Des possibilités de recrutement permettant d'assembler un échantillon comptant

70 patients revascularisés sur une période de 2 ans.

5. Si on prévoit une perte de follow-up à 3 mois d'environ 10%, 63 patients devraient être analysables.

On peut établir qu'un échantillon de 63 patients revascularisés avec suivi clinique permettra de s'assurer d'un niveau de puissance de .80. Nous avons prévu une perte de follow-up et ou d'abandon en cours d'étude d'environ 20%, en conséquence nous avons prévu de recruter 90 patients pour s'assurer un peu plus de 60 patients analysables.

5.3 SCHÉMA EXPÉRIMENTAL (Figure 2)

Les patients répondant aux critères cliniques d'inclusion ont tous eu, une évaluation de leur pression artérielle et de leur fonction rénale puis un examen doppler et scintigraphique avant l'angioplastie. Par la suite les patients ont eu une angiographie rénale, si les patients répondaient aux critères angiographiques d'angioplastie rénale, une angioplastie était réalisée au cours de la même procédure. Par la suite tout les patients ont eu une évaluation de leur pression artérielle et fonction rénale trois mois après angioplastie.

5.4 SÉQUENCE D'INVESTIGATION.

L'enrôlement des patients s'est fait sur une base clinique (critères d'inclusion) auprès des départements de médecine interne, de médecine vasculaire, de néphrologie et d'hypertension des 2 centres concernés.

Les patients répondant aux critères se sont vus proposer le protocole.

Les examens Dopplers et scintigraphiques ont été faits de manière aveugle. Seules les données cliniques pertinentes étaient inscrites sur la requête, il n'a pas été fait de mention des résultats antérieurs d'un éventuel examen scintigraphique, Doppler ou artériographique antérieur. Les examens de médecine nucléaire ont été réalisés à l'Hotel-Dieu de Montréal par un de deux opérateurs (Sophie Turpin, Raymond Lambert) alors que les examens Doppler ont été réalisés à l'Hôpital Notre Dame par un de trois opérateurs (Vivianne Nicolet, Vincent Oliva, Gilles Soulez) pour minimiser le risque de biais. Il n'y a pas eu de randomisation des examens car ceci était trop complexe sur le plan organisationnel. Toutefois les examens scintigraphiques et échographiques ont été fait dans des pavillons différents, ce qui minimise le risque de biais. L'examen angiographique a toujours été réalisé en dernier.

L'examen angiographique était réalisé sur l'un des deux pavillons lorsque le Doppler et la scintigraphie étaient complétés par un de 3 opérateurs (Gilles Soulez, Vincent Oliva, Eric Therasse). En aucun cas, la personne qui a réalisée l'examen Doppler n'était impliquée dans l'examen angiographique.

5.5. MESURE DES PRESSIONS ARTÉRIELLES ET ÉVALUATION DU

TRAITEMENT ANTIHYPERTENSEUR :

Les pressions artérielles étaient mesurées après une période de repos de 10 minutes en position assise. Trois mesures étaient prises successivement. La moyenne des deux dernières mesures était retenue. La pression était mesurée si possible à 3 jours différents lors de la scintigraphie, du Doppler et de l'examen angiographique pour s'assurer de la stabilité de la pression. Le nombre et les posologies des médications à visée anti-hypertensive était notée. Une visite de follow-up a été faite trois mois après revascularisation, la mesure des pressions artérielles et le relevé du traitement antihypertenseur se fera selon le même protocole qu'avant angioplastie.

Tous les dossiers pharmacologiques ont été revus par un néphrologue spécialisé en hypertension afin de déterminer l'évolution du nombre de drogues administrées ainsi que la posologie avant et après angioplastie.

5.6. DOPPLER CAPTOPRIL

5.6.1. PRÉPARATION

Le patient était à jeun depuis au moins 4 heures mais poursuivait une hydratation orale. Si son traitement anti-hypertenseur inclus des IEC autre que du captopril, ceux-ci ont été arrêtés et substitués à une médication de remplacement par du captopril selon le protocole suivant :

Bénazépril (Lotensin) 3 jours avant l'examen

Enalapril (Vasotec), 3 jours avant l'examen

Fosinopril (Monopril), 3 jours avant l'examen.

Lisinopril (Prinzide, Zestoric), 3 jours avant l'examen

Lortasan (Cozaar), 3 jours avant l'examen

Cilazapril (Inhibace), 7 jours avant l'examen

Perindopril (Coversyl), 7 jours avant l'examen

Quinapril (Accupril), 7 jours avant l'examen

Ramipril (Altace), 7 jours avant l'examen

Le captopril était arrêté la veille de l'examen. Une hydratation orale était entreprise une heure avant l'examen et poursuivi une heure après l'examen.

La pression artérielle était monitorée après l'ingestion de captopril toutes les 30 minutes pendant 1 heures.

5.6.2 TECHNIQUE

Les examens doppler ont été fait sur une Doppler couleur (Spectra, Dasonics, Milpitas, Calif). L'étude comprenait un examen avant ingestion de captopril. L'examen débutait par la mesure de la taille des reins. Puis le rein était examiné par une approche postéro-latérale en Doppler couleur pour repérer les artères segmentaires. Par la suite, une étude des artères segmentaires par Doppler pulsé était effectuée après correction de l'angle.

Des tracés étaient obtenus au 1/3 supérieur, 1/3 moyen et au 1/3 inférieur du rein. La courbe la plus représentative était sélectionnée par l'opérateur. Celle-ci était analysée comparativement à un panel de 9 courbes pré-établies, dont la classification est basée sur l'accélération systolique précoce (82) (Figure 1). L'accélération était mesurée à partir du début de la montée systolique jusqu'au point d'inflexion de celle-ci. Si une inflexion survenait avant la fin de la montée ou un éventuel pic systolique, c'est le point d'inflexion et non le pic systolique qui servait à mesurer l'accélération. Il s'agissait d'une accélération tangentielle (82). Une mesure du temps d'accélération était effectuée de la même manière ainsi qu'une mesure de l'index de résistance. L'échantillonnage des courbes Doppler était répété une heure après l'ingestion de 25 mg de captopril per os. La durée totale de l'examen, le degré de confiance de l'opérateur ainsi que le taux d'échec technique ont été notés.

5.6.3 CRITÈRES DOPPLER

Comme le but de l'étude est d'analyser la réponse thérapeutique et non la présence ou non d'une sténose de l'artère rénale, nous n'avons analysé que l'onde intrarénale qui représente la répercussion hémodynamique de la sténose située habituellement sur l'artère proximale. Étant donné qu'il n'y a pas d'autres données dans la littérature sur le Doppler intra rénal après captopril, nous avons utilisé les critères que nous avons déterminés récemment (82).

1. Analyse morphologique (Figure 1). Les courbes 1 à 6 sont considérées comme normales, les courbes 7 à 9 sont considérées comme pathologiques. Si, il y a divergence entre les courbes pré et post captopril, on retiendra la courbe post-captopril. Si, il existe une différence entre les courbes en provenance de segments différents du rein, on considérera le segment le plus pathologique en raison de la possibilité d'artères rénales multiples ou de sténose des artères segmentaires.

2. Analyse quantitative. Le seuil d'accélération considéré comme suspect avant captopril était de 470 cm/s, après captopril de 440 cm/s. En cas de discordance entre les résultats pré-post captopril, on a retenu les valeurs post-captopril. L'index de résistance avant et après administration de captopril était noté.

3. Si, il y a divergence entre l'analyse morphologique et quantitative on a retenu l'analyse morphologique.

5.7 SCINTIGRAPHIE

5.7.1 TECHNIQUE D'EXAMEN

Le patient était à jeun depuis au moins 4 heures mais poursuivait une hydratation orale. S'il prenait des inhibiteurs de l'enzyme de conversion autre que du captopril, ceux-ci ont été arrêtés et substitués à une médication de remplacement par du captopril selon le même protocole que dans la section 5.6.1.

L'examen de base et post captopril étaient réalisés le même jour (50).

L'acquisition scintigraphique s'est faite à l'aide d'une caméra grand champ avec un collimateur basse énergie tout usage (DST,Sopha Medical)). Le patient est positionné en décubitus dorsal, la caméra sous le patient, reins et vessie dans le champ. L'étude est acquise avec une matrice de 128X128. On procède d'abord à l'étude du flot au rythme de 1 cadre 1 seconde pendant 30 secondes puis on enchaîne avec l'étude dynamique 60 cadres de 30 secondes à l'ordinateur et 10 cadres de 3 minutes sur les clichés analogiques. Des courbes de rénogramme sont générées sur les reins entiers et sur le cortex. On mesure la fonction relative de chaque rein, le temps de survenu du pic maximal d'activité et la $T^{1/2}$ de l'élimination de l'activité.

L'examen de base est réalisé avec 3 mCi de Tc99m MAG3. Après un délai de 2 heures, on procède à une première prise de la TA alors qu'il est au repos depuis au moins 15 minutes. On administre alors 25 mg de captopril, P.O. avec 750 ml d'eau. Le patient demeure au repos la TA est contrôlée au 15 minutes. Une heure plus tard on contrôle la Ta puis on débute l'examen post captopril avec 10mci de Tc99m MAG3.

5.7.1 INTERPRÉTATION DE L'EXAMEN :

Le patient était considéré comme porteur d'une maladie réno-vasculaire s'il présentait au moins un des critères de la conférence de consensus sur la scintigraphie avec

captopril pour la détection des maladies réno-vasculaires (50) :

- a. Augmentation de Cr/Cmax de 15% entre l'examen de base et celui au captopril
- b. Augmentation de 2 minutes de Tmax entre l'examen de base et celui au captopril
- c. Variation ≥ 10 % de la fonction différentielle entre les deux examens

5.8 ANGIOGRAPHIE

L'examen angiographique était effectué selon les standards habituels sur une unité Toshiba, DFP 2000. Une attention particulière était portée à l'hydratation des patients et à l'utilisation de contraste à basse osmolarité en cas d'insuffisance rénale. Les mesures de sténoses étaient effectuées en diamètre. Les sténoses étaient classées comme ostiales (en dedans de 5 mm de l'ostium), post ostiales (plus de 5 mm de l'ostium, 1/3 proximal de l'artère), distales (1/3 distal de l'artère, sténoses intra- rénales). En cas d'artères rénales multiples, le rein était classifié selon l'artère la plus sténosée.

Le degré d'infiltration athéromateuse de l'aorte abdominale a été classée selon les critères suivants : 0 Pas d'infiltration, 1 Infiltration légère, 2 Infiltration modérée, 3 Infiltration sévère

5.9. ANGIOPLASTIE

5.9.1 SÉLECTION DES PATIENTS ET MODE DE REVASCULARISATION.

La sélection des patients à revasculariser s'est faite sur les données de la clinique (critères d'inclusions) et la présence d'une SAR > 60% ou d'une occlusion proximale à l'angiographie et de la taille du rein (> 7cm). La décision thérapeutique ne devra pas prendre en compte les données de la scintigraphie ou du Doppler.

La revascularisation a été faite par angioplastie. En cas d'échec immédiat de l'angioplastie par dissection ou sténose résiduelle la pose d'une endoprothèse métallique était pratiquée notamment en cas de sténose ostiale.

5.9.2.2 CRITÈRES DE REVASCULARISATION TECHNIQUEMENT ADÉQUATE

Pour l'angioplastie, les critères attestant une revascularisation adéquate étaient:

1. Sténose résiduelle <30%,
2. gradient résiduel < 10mm hg.

5.10. ÉVALUATION DE LA RÉPONSE CLINIQUE À LA REVASCULARISATION.

La réponse clinique sur la pression diastolique et systolique était appréciée après 3 mois. Nous avons utilisé les critères de la Cooperative study on Renovascular Hypertension Criteria modifiés par la Society of Cardiovascular and Interventional Radiology (92,93). Ces critères ne sont applicables qu'à l'hypertension diastolique or il apparaît de

plus en plus important de traiter également l'hypertension systolique. Nous avons donc adapté ces critères pour étudier l'analyse sur l'hypertension systolique et diastolique comme suit :

Le patient était considéré guéri si la pression systolique est < 140 et la pression diastolique est < 90 mm Hg sans aucune médication hypertensive.

Le patient était considéré amélioré si la pression systolique est < 140 et la pression diastolique est < 90 mm Hg et une diminution d'au moins 15 % de la pression systolique ou diastolique sans changement (ou une réduction) de la médication anti-hypertensive.

La pression systolique est < 140 et la pression diastolique est < 90 mm Hg et une diminution de la médication anti-hypertensive

Une pression systolique comprise entre 140 et 160 et une pression diastolique comprise entre 90 et 110 mm Hg et une diminution de la pression systolique ou diastolique d'au moins 15 % sans changement (ou une réduction) de la médication anti-hypertensive.

En utilisant ces critères nous avons analysé la réponse globale sur l'hypertension incluant la composante systolique et diastolique. Des analyses séparées pour la réponse sur la pression systolique et diastolique ont également été faites en utilisant les critères spécifiques à la diastole et à la systole de cet algorithme.

6. ANALYSE DES DONNÉES

La réponse clinique sur l'HTA après revascularisation des patients porteurs d'une sténose rénale a été corrélée aux résultats de la scintigraphie et du Doppler. La sensibilité, spécificité et les valeurs prédictives positives et négatives des deux techniques pour la prédiction de l'HRV ont été calculées.

Par la suite, une analyse univariée a été faite pour comparer les paramètres suivants dans les groupes succès et échec :

Données démographiques et cliniques : Age, sexe, durée de l'hypertension

Doppler :

Critères de démodulation de l'onde intrarénale avant captopril

Critères de démodulation de l'onde intrarénale après captopril

Taille du rein

Index de résistance avant administration de captopril

Index de résistance après administration de captopril

Variation de l'index de résistance avant et après captopril

Accélération Doppler pré captopril

Accélération Doppler post captopril

Scintigraphie :

Critères de sténose sur la scintigraphie pré captopril

Critères de sténose sur la scintigraphie post captopril

Fonction rénale différentielle sur la scintigraphie pré captopril
Fonction rénale différentielle sur la scintigraphie post captopril
Variation de la fonction rénale différentielle pré-post captopril
Activité corticale résiduelle sur activité corticale maximale (Cr/Cmax) sur la scintigraphie pré captopril
Cr/Cmax sur la scintigraphie post captopril
Variation du Cr/Cmax scintigraphie pré-post captopril
Temps d'apparition du pic d'activité maximum (T max) scintigraphie précaptopril
T max scintigraphie post captopril
Variation T max scintigraphie pré-post captopril
Type de courbes sur la scintigraphie pré captopril
Type de courbes sur la scintigraphie post-captopril
Variation du type de courbe sur la scintigraphie pré-post captopril

Angiographie :

Degré de sténose en angiographie
Sténose athéromateuse ou de type fibrodysplasique
Gradation athéromateuse à l'angiographie
Pose d'un stent
Mesure des gradients de pression trans-sténotiques (systole, moyenne, diastole)

Des tests de Chi carré ont été faits pour les valeurs catégorielles et t de student pour les valeurs paramétriques. Des test de Wilcoxon ont été faits pour les valeurs paramétriques dont la distribution n'était pas normale.

Par la suite une analyse multivariée de type régression logistique a été conduite en incluant toutes les variables ayant un seuil de significativité en dedans de 0.10 sur l'analyse univariée. De plus certaines variables démographiques telles que le sexe et l'âge ainsi que la présence d'une sténose athéromateuse versus fibrodysplasie car il s'agit de variables potentiellement confondantes ont été forcées dans le modèle. La construction du modèle s'est faite pas à pas (procédure stepwise), c'est à dire qu'à chaque étape, la variable la plus pertinente parmi toutes les variables potentielles est incluse dans le modèle. La procédure cesse quand plus aucune variable n'apporte d'information supplémentaire.

7 CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES

Un formulaire de consentement a été fourni au patient. Le patient pouvait se retirer en tout temps de l'étude sans préjudice aucun sur la qualité des soins qui lui étaient prodigués. Les cas de morbidité significative et de mortalité étaient évalués par le comité d'éthique de l'institution.

8. RÉSULTATS

8.1 STATISTIQUES DESCRIPTIVES

L'âge moyen de notre population était de 65 ± 9 ans. Le sexe ratio était de 32 femmes (56%) pour 26 hommes (44%). La durée moyenne de l'hypertension avant angioplastie dans notre population était de 10 ± 11 ans. La sténose rénale était en rapport avec une lésion athéromateuse chez 53 patients et une fibrodysplasie chez 5 patients. Une angioplastie simple a été pratiquée chez 20 patients alors que 38 patients ont eu l'insertion d'un stent en raison d'un gradient résiduel ou d'une sténose résiduelle. Seize patients avaient une sténose bilatérale (28%) alors que 42 avaient une sténose unilatérale (72%).

Parmi nos 58 patients hypertendus, 57 avaient une hypertension systolique et 36 une hypertension diastolique. En conséquence un seul patient avait une hypertension diastolique sans composante systolique alors que 21 avaient une hypertension systolique sans composante diastolique.

8.2 TAUX DE SUCCÈS TECHNIQUE ET RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE

Le taux de succès technique était de 98%. Deux patients avaient en fin de procédure une sténose résiduelle de plus de 30% et n'ont pas eu d'insertion de stent métallique en raison de l'absence de gradient trans-sténotique significatif. Les valeurs de TA systolique et diastolique avant traitement étaient de 167 ± 22 mm Hg et 86 ± 12 mm Hg. Un abaissement significatif des valeurs de TA était observé au suivi clinique 3 mois après angioplastie :

systolique 155 ± 15 mm Hg ($p=0.0001$) et 80 ± 10 mm Hg ($p=0.0004$). Par contre, en utilisant les critères cliniques modifiés de la SCVIR qui combinent l'évolution des chiffres de pression artérielle systoliques et diastoliques et la thérapie médicale antihypertensive, la réponse thérapeutique sur l'hypertension telle qu'évaluée au troisième mois post traitement était la suivante : succès 45% dont guérison 6/58 (10%) et amélioration 20/58 (35%), échec 32/58 (45%). En conséquence, chez un grand nombre de patients, l'amélioration clinique pouvait être attribuable au traitement médical et non seulement à l'angioplastie. Le taux de succès pour la réponse sur l'hypertension systolique était également de 45% alors qu'il était de 53% pour la réponse sur l'hypertension diastolique.

8.3 SENSIBILITÉ DU DOPPLER ET DE LA SCINTIGRAPHIE POUR LA DÉTECTION D'UNE SAR.

Bien que notre population était hautement sélectionnée car il s'agissait de patients qui avaient tous une SAR significative. Les chiffres de sensibilité pour la détection d'une SAR sur le rein ciblé (rein revascularisé) étaient les suivants :

Scintigraphie pré-captopril (35%), scintigraphie post captopril (52%)

Doppler pré-captopril (70%), Doppler post-captopril (83%)

8.4 VALEUR PRÉDICTIVE POSITIVE ET NÉGATIVE GLOBALE DU DOPPLER ET DE LA SCINTIGRAPHIE POUR LA PRÉDICTION DE LA RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE

Les sensibilités, spécificité et valeurs prédictives positives et négatives du Doppler et de la scintigraphie pré-post captopril pour un examen positif ou négatif étaient les suivantes :

	Doppler pré-captopril	Doppler post-captopril	Scintigraphie pré-captopril	Scintigraphie post-captopril
Sensibilité	81%	96%	35%	68%
Spécificité	40%	28%	65%	61%
VPP	54%	52%	42%	59%
VPN	71%	90%	57%	70%

En résumé, le doppler apparaît nettement plus sensible que la scintigraphie pour la prédiction de l'HRV mais est par contre moins spécifique. Par ailleurs, les valeurs prédictives positives étaient relativement comparables entre les deux modalités mais la valeur prédictive d'un doppler négatif notamment après captopril était supérieure à celle de la scintigraphie. Étant donné que notre taux de réponse thérapeutique se situe plutôt dans les valeurs inférieures de celles rapportées dans la littérature, il ne nous a pas semblé nécessaire de corriger les valeurs prédictives avec l'incidence observée dans la littérature.

8.5 ANALYSE UNIVARIÉE POUR LA PRÉDICTION DE LA RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE

Les paramètres démographiques, cliniques et paracliniques étudiés lors de l'analyse univariée étaient les suivants :

DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES

	Succès	échec	p
Age (années)	63±11	65±9	0.6433
Sexe H/F	13/13	13/19	0.475
Durée de l'hypertension (années)	7.9±9	13±2	0.00723
Athérome vs fibrodysplasie (A/F)	3/23	2/30	0.475

ÉCHOGRAPHIE-DOPPLER

	Succès	échec	p
Démodulation pré captopril +/-	21/5	18/12	0.092
Démodulation post captopril +/-	25/1	23/9	0.015
Taille du rein (cm)	9.8±1.9	9.7±2.2	0.6354
Index de résistance pré captopril	0.59±0.12	0.67±0.09	0.0098
Index de résistance post captopril	0.56±0.10	0.62±0.10	0.0565
Index de résistance pré-post captopril (variation pré-post)	0.02±0.097	0.05±0.096	0.3347
Accélération précaptopril (cm/s ²)			0.0658
Accélération postcaptopril (cm/s ²)			0.8328

SCINTIGRAPHIE

	Succès	échec	p
Scinti précaptopril positive (+/-)	8/15	11/20	0.957
Scinti post captopril positive (+/-)	17/8	12/19	0.029
Fonction rénale différentielle scinti pré captopril	0.469±0.199	0.458±0.21	0.8483
Fonction rénale différentielle scinti post captopril	0.473±0.198	0.446±0.213	0.6327
Fonction rénale différentielle rénale pré-post captopril (variation)	-0.011±0.044	0.0126±0.0407	0.00436
Activité corticale résiduelle/activité corticale maximale pré captopril			0.263
Activité corticale résiduelle/activité corticale maximale postcaptopril			0.7461
Activité corticale résiduelle/activité corticale maximale pré- postcaptopril (variation)			0.1696
Temps apparition du pic d'activité maximum précaptopril			0.6564
Temps apparition du pic d'activité maximum postcaptopril			0.8704

Temps apparition du pic d'activité maximum pré-postcaptopril (variation)			0.6207
Type de courbe scintigraphique précaptopril			0.4926
Type de courbe scintigraphique post captopril			0.5747
Variation du type de courbe pré-post captopril			0.2120

ANGIOGRAPHIE

	Succès	échec	p
Degré de sténose %	70.5±0.09	73.1±0.12	0.3721
Infiltration athéromateuse Grade 0-1/2-3	7/17	11/19	0.561
Infiltration athéromateuse Grade 0-1-2/3	16/8	18/12	0.614
Pose de stent (oui/non)	15/11	23/9	0.258
Gradient systolique transsténotique mm Hg	111±44	102±44	0.4939

Gradient diastolique transsténotique	35±22	24±19	0.108
Gradient moyen transsténotique	55±29	50±27	0.5609

En résumé les paramètres significatifs étaient le nombre d'années de durée de l'hypertension avant traitement, la présence d'un doppler positif après administration de captopril, la présence d'un index de résistance bas avant administration de captopril. La valeur de l'index de résistance après administration de captopril était associée de manière moins significative avec le succès lorsque comparé aux données avant captopril. Pour la scintigraphie, les paramètres significatifs étaient la présence d'un examen positif après administration de captopril selon les critères établis dans la littérature et la variation de la fonction différentielle pré-postcaptopril.

Pour l'analyse de la réponse sur la seule hypertension systolique, la durée de l'hypertension n'était plus un facteur significatif ($p=0.0752$). La présence d'un doppler précaptopril positif était prédictive ($p=0.002$) alors qu'après captopril l'association était moins forte ($p=0.081$). La valeur de l'index de résistance doppler avant captopril était toujours fortement associée à un meilleur succès thérapeutique ($p=0.0005$). L'association était présente mais moins marquée après administration de captopril ($p=0.039$). La mesure de l'accélération avant administration de captopril était un marqueur significatif ($p=0.0085$) ce qui n'était plus vrai après captopril. Le seul critère scintigraphique positif était la présence d'une sténose sur l'examen scintigraphique postcaptopril selon les critères prédéfinis ($p=0.012$).

Pour ce qui est de la réponse sur l'hypertension diastolique, la présence d'un doppler positif après captopril ($p=0.023$) et la variation de la fonction différentielle pré-post captopril ($p=0.0076$) étaient les seuls paramètres significatifs. On notait une tendance vers un index de résistance doppler précaptopril plus bas dans le groupe succès mais ceci n'était pas significatif ($p=0.13$), toutefois l'analyse manquait de puissance car seuls 36 patients étaient présents dans ce groupe.

8.6 ANALYSE MULTIVARIÉE POUR LA PRÉDICTION DE LA RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE

Nous avons construit un modèle multivarié qui incluait tous les paramètres cliniques, scintigraphiques et Doppler au seuil de significativité de 0.10. Nous avons essayé également d'inclure de manière forcée, le sexe et l'âge dans ce modèle car il s'agissait de facteurs potentiellement confondants. Il apparaissait que le meilleur modèle associait la présence d'un index de résistance bas en dessous de 0.63 (odds ratio 17.7, IC 2.06-437.47) et la présence d'une démodulation de l'onde Doppler en intra-rénal (odds ratio -0.136, IC 0.025-0.553) ainsi qu'une augmentation de la fonction différentielle après captopril (la fonction différentielle étant une valeur continue, nous n'avons pas calculé de odds-ratio). Les variables sexe, âge, fibrodysplasie n'étant pas contributive au modèle nous les avons retirées.

Nous avons simulé différents seuils d'index combinés ou non avec la présence d'une démodulation du Doppler intra-rénal après captopril. Nous avons calculé, à partir de

notre échantillon, le pourcentage de patients qui répondaient à ces critères ainsi que la proportion théorique de réponses favorables dans cette même population en appliquant ces critères.

	RI< 0.65	RI<0.70	RI<0.65 Doppler post +	RI<0.70 Doppler +
% patient	41	67	36	57
% succès (total série=45%)	65	54	75	61

Le taux de réponse favorable dans notre série était de 45 %, en appliquant les critères les plus sélectifs (RI<0.65 et Doppler +), le taux de réponse aurait pu être de 75% mais seulement 36 % de la population aurait été éligible. Par contre, en appliquant le critère le moins sélectif (RI<0.70), le taux de réponse est de 54% avec 67% des patients éligibles.

9. DISCUSSION

Dans notre étude, le taux de réponse favorable après angioplastie est relativement décevant, il se situe dans les valeurs inférieures des séries rapportées dans la littérature (tableau 5 et 6). Ceci peut être expliqué par le fait que nous avons adopté strictement les critères que nous avons définis pour attribuer spécifiquement la guérison à l'angioplastie et non au traitement médicamenteux. D'ailleurs, nous avons observé une baisse très significative de la pression artérielle dans notre population après angioplastie. Mais après étude des dossiers par un néphrologue beaucoup de ces améliorations pouvaient être attribuées au seul traitement médicamenteux. Il est possible que dans la littérature beaucoup d'études aient été influencées par ce biais. Nos résultats confirment que l'angioplastie rénale pour le traitement de l'hypertension rénovasculaire n'est pas d'un grand bénéfice si les patients ne sont sélectionnés que sur les données de la clinique et de l'angiographie. C'est pourquoi plusieurs études randomisées ont récemment mises en doute le bénéfice de l'angioplastie rénale pour le traitement de l'hypertension rénovasculaire lorsqu'elle est appliquée à une population avec une hypertension non réfractaire au traitement médicamenteux et sélectionnée sur la base de l'angiographie (13-15).

Notre étude montre que la scintigraphie et le Doppler ont tous les deux une valeur prédictive chez les patients candidats à l'angioplastie rénale alors que l'angiographie n'a pas de valeur prédictive. Les paramètres les plus importants étant l'index de résistance doppler avant captopril, la présence d'un doppler post captopril positif et la présence d'une variation de la fonction différentielle sur l'examen scintigraphique pré-post-captopril.

Indépendamment de la prédiction de la réponse thérapeutique, il est important de noter que le Doppler était plus sensible pour détecter la présence d'une SAR que la scintigraphie. D'ailleurs, dans notre expérience (CRM MA1525), la sensibilité de la scintigraphie pour le diagnostic d'une SAR de plus de 50% et 70% était aussi très médiocre de l'ordre de 41% et 56 % respectivement alors que pour l'échographie-doppler, les sensibilités étaient respectivement de 69% et 87.5% (96). Ceci peut expliquer l'hétérogénéité des résultats de la scintigraphie pour la détection des SAR dans la littérature (54). Toutefois la scintigraphie est encore utilisée en pratique clinique malgré sa mauvaise sensibilité car cet examen permettait de sélectionner les patients ayant une bonne réponse thérapeutique. Nos résultats indiquent qu'il y a effectivement un lien entre la réponse thérapeutique et la modification de l'activité du radiotracer après administration de captopril. Toutefois, ce lien est moins fort que lorsque comparé au Doppler. La sensibilité du Doppler est supérieure à celle de la scintigraphie même si cela se fait au détriment d'une spécificité moins bonne. Lorsque l'on compare les valeurs prédictives positive et négative d'un examen Doppler ou scintigraphique et scintigraphique positif ou négatif, on constate que le doppler a une meilleure valeur prédictive négative que la scintigraphie. Il semble donc qu'il n'est pas nécessaire de proposer une angioplastie à un patient qui n'a pas de démodulation de l'onde doppler intra-rénale. Alors qu'une proportion non négligeable de patients avec une scintigraphie négative a tout de même une réponse clinique favorable à l'angioplastie. Ceci pourrait être expliqué par la mauvaise sensibilité de la scintigraphie pour détecter les SAR.

En combinant la présence d'un doppler intrarénal post captopril positif et une valeur

seuil de l'index de résistance, on arrive à sélectionner une population avec un taux plus important de bonne réponse thérapeutique. Les meilleurs critères d'inclusions pourraient être un seuil de RI < 0.70 combiné à un Doppler post captopril + pour maximiser les chances de succès sans exclure trop de patients qui pourraient éventuellement bénéficier d'une revascularisation rénale. De plus, la combinaison de ces deux paramètres représente d'une part la significativité de la sténose (Doppler + post captopril) et d'autre part, le degré de néphroangiosclérose ; même s'il s'agit d'une mesure indirecte (index de résistance intrarénal).

Dans ce contexte, le Doppler pourrait se substituer à la scintigraphie car il est plus sensible pour le dépistage des SAR et semble meilleur pour prédire la réponse thérapeutique que la scintigraphie. Le problème de l'échographie-doppler reste qu'il s'agit d'un examen qui est très opérateur dépendant et qu'il faut un échographiste expérimenté pour reproduire de bons résultats (81)

Dans notre étude, il apparaissait que la présence d'un Doppler intrarénal positif après administration de captopril était aussi associé à une meilleure réponse thérapeutique ($p= 0.037$). Ceci signifie qu'il y a une association entre la présence d'une démodulation de l'onde Doppler intra-rénale en aval de la sténose et la réponse thérapeutique. Ceci n'est pas étonnant car cela traduit indirectement que la sténose est assez sévère pour donner une atténuation en aval après sensibilisation par le captopril. La présence d'une démodulation intra-rénale avant administration de captopril n'était pas un facteur prédictif significatif ($p=0.06$) mais on notait une tendance pour une meilleure réponse dans ce groupe. Il semble

donc que le captopril maximise la démodulation de l'onde intrarénale comme nous l'avons prouvé lors d'études antérieures (83,84). Nous avons aussi démontré auparavant que l'administration de captopril diminue significativement les valeurs d'index de résistance doppler (83,84). Étonnamment, la mesure de d'index de résistance avant administration de captopril présente une meilleure association avec la réponse thérapeutique que la mesure de l'index de résistance après captopril. Il y a donc un effet inverse du captopril sur la performance du doppler comme outil de prédiction thérapeutique. Le captopril améliore la valeur de prédiction lorsque l'on analyse la morphologie de la courbe doppler alors qu'il semble diminuer la valeur de la prédiction lorsque l'on analyse les valeurs d'index de résistance. L'index de résistance est une mesure qui intègre plusieurs paramètres, la compliance artérielle et la résistance périphérique (97). Le captopril agissant sur les deux paramètres, il est possible que la mesure de l'index de résistance avant l'administration de captopril soit un meilleur indicateur de l'angiosclérose périphérique.

Si nos résultats permettent de conclure que le doppler est un bon outil pour prédire la réponse thérapeutique lorsque comparé à la scintigraphie, il faudrait maintenant évaluer si la pratique d'une sélection des patients par un doppler avant angioplastie rénale a aussi un impact sur l'évolution clinique de ces patients. On sait actuellement que le bénéfice de l'angioplastie rénale est douteux lorsque les patients sont sélectionnés sur des critères cliniques et angiographique. Il faut donc maintenant démontrer si une présélection de nos patients par les critères doppler que nous avons identifiés ($RI < 0.70$ avant captopril et démodulation de l'onde intrarénale après captopril) permet de démontrer un bénéfice de

l'angioplastie rénale par rapport au traitement médical. Dans ce contexte, il faudrait conduire une étude randomisée comparant le traitement médical à l'angioplastie chez les patients présentant une HTA potentiellement rénovasculaire répondant aux critères doppler mentionnés ci-haut et comparer les valeurs de pression artérielles entre les deux groupes ainsi que l'évolution de la fonction rénale.

8. CONCLUSION

Notre étude démontre que le doppler et la scintigraphie permettent dans une certaine mesure de prédire la réponse thérapeutique sur l'hypertension artérielle après angioplastie rénale. Il semble que le doppler est un meilleur outil de prédiction que la scintigraphie surtout lorsque l'on combine les critères de démodulation de l'onde intrarénale après captopril et la valeur de l'index de résistance. D'autre part nous savons que le doppler est plus sensible pour détecter une sténose de l'artère rénale que la scintigraphie. Dans ce contexte nous pensons que le doppler rénal pourrait se substituer à la scintigraphie pour la détection des sténoses de l'artère rénale ainsi que la sélection des patients avant l'angioplastie rénale. Il reste maintenant à démontrer par une étude randomisée comparant le traitement médical à l'angioplastie chez les patients sélectionnés par les critères doppler que nous avons définis si l'angioplastie est réellement bénéfique pour le patient.

BIBLIOGRAPHIE

1. Subcommittee on definition and prevalence of the 1984 Joint National Committee. *Hypertension prevalence and the status of awareness, treatment, and control in the United States* (final report). *Hypertension* 1985;7 :457-468.
2. Working group on renovascular Hypertension. *Final report of the Working Group on renovascular hypertension*. *Arch Intern Med* 1987;147:820-829.
3. **Mann SJ, Pickering TG.** *Detection of renovascular hypertension-State of the art:1992*. *Ann Intern Med* 1992;117:845-853.
4. **Hillman BJ.** *Imaging advances in the diagnosis of renovascular hypertension*. *AJR* 1989;153:5-14.
5. **Ram CV, Clagett GP, Radford LR.** *Renovascular hypertension*. *Seminars in Nephrology* 1995; 15:152-74.
- 8 **Hunt JC, Sheps SG, Harrison EG et al:** *Functional characteristics of renovascular hypertension: A reasoned approach to diagnosis and management*. *Arch Intern Med* 1974; 133:988-999.
- 9 **Foster JH, Maxwell MH, Franklin SS, et al.** *Renovascular occlusive disease : results of operative treatment*. *JAMA*1975 ;231 :1043-8.
- 10 **Blum U, Krumme B, Flugel P, et al.** *Percutaneous transluminal angioplasty in patients with renal artery stenosis with vascular endoprosthesis after unsuccessful balloon angioplasty*. *N Engl J Med* 1997;336 :459-65.

- 11 **White CJ, Ramee SR, Collins TJ, Jenkins JS, Escobar A, Shaw D** : *Renal artery stent placement : Utility in lesions difficult to treat with balloon angioplasty* : J Am Coll Cardiol 1997;30 :1445-1450.
- 12 **Ramsay LE, Waller PC**. *Blood pressure response to percutaneous transluminal angioplasty for renovascular hypertension :an overview of published series*. BMJ 1990;300 :569-72.
- 13 **Van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, Derkx FHM, Deinum Jaap, Postma CT, Dees AD, Woittiez AJJ, Bartelink AKM, Man in't Veld AJ, Scalemkamp ADH**. *The effect of ballon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis*. N Engl J Med 2000 :342 :1007-14.
- 14 **Plouin PF, Chatelier G, Darné B, Raynaud A**. *Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis : a randomized triaql*. Hypertension 1998 ;31 :823-9.
- 15 **Webster J, Marshall F, Abdalla M, Dominiczak A, Edwards R, Isles CG, Loose H, Main J, Padfield P, Russel IT, Walker B, Watson M, Wikinson R**. *J Hum Hypertension* 1998 ;12 :329-335.
- 16 **Postma CT, van Oijen AH, Barentsz JO, de Boo T, Hoefnagels WH, Corstens FH, Thien T**. *The value of tests predicting renovascular hypertension in patients with renal artery stenosis treated by angioplasty*. Arch Intern Med 1991;151:1531-1536.

- 17 **Svetkey LP, Himmelstein SI, Dunnick NR, Wilkinson RH Jr, Bollinger RR, McCann RL.** *Prospective analysis of strategies for diagnosing renovascular hypertension.* Hypertension 1989;14 :247-257.
- 18 **Krijnen P, Van Jaarsveld BC, Steyeberg EW, Man in't Veld AJ, Schalekamp MA, Habbema JD.** *A clinical prediction rule for renal artery stenosis.* Ann Intern Med 1998;129 :705-711.
- 19 **Cohn EJ, Benjamin ME, Sandager GP, Lilly MP, Killewich LA, Flinn WR.** *Can intrarenal duplex waveform analysis predict successful renal artery revascularization ?* J Vasc Surg 1998;28 :471-481.
- 20 **Frauchiger B, Zierler R, Bergelin RO, Isaacson JA, Strandness DE.** *Prognostic significance of intra renal resistance indices in patients with renal artery interventions : a preliminary duplex sonographic study.* Cardiovasc Surg 1996;4 :324-330.
- 21 **Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW.** *Studies on experimental hypertension. The product of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia.* J Exp Med 1934;59:347-79.
- 22 **Steiner RW, Tucker BJ, Guschwa LC et al.** *Glomerular hemodynamics in moderate Goldblatt hypertension in the rat.* Hypertension 1982;4:51-57.
- 23 **Hillman BJ.** *Disorders of the renal arterial circulation and renal vascular hypertension.* In Pollack HM, eds. Clinical Urography. Philadelphia: WB Saunders Company 1986: 457-461.

- 24 **Raynaud A.** *Pathologie rénovasculaire et pathologie de la transplantation rénale.*
In: GauxJC, eds. *Imagerie du coeur et des vaisseaux.* Paris: Flammarion Médecine-
Science 1992:411-438.
- 25 **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;19:250-258.
- 26 **Cragg AH, Smith TP, Thompson BH et al.** *Incidental fibromuscular dysplasia in potential renal donors: long-term clinical follow-up.* *Radiology* 1989;172:145-7.
- 27 **Zucchelli P, Chiarini C, Zuccala A, Degli EE.** *Renal ischemia is the real problem in renovascular hypertension.* In: Glorioso N et al. eds. *Renovascular hypertension.* Raven Press. New York:1987; 273-280.
- 28 **Prigent A.** *The diagnosis of renovascular hypertension: the role of captopril renal scintigraphy and related issues.* *Eur J Nucl Med* 1993 20: 625-644.
- 29 **Kaplan NM.** *Renal vascular hypertension.* In: Kaplan NM, ed. *Clinical hypertension.* Baltimore : William and Wilkins;1990 :303-324.
- 30 **Derkx FMH et al.** *Captopril test for diagnosis of renal artery stenosis.* In: *Renovascular hypertension.* New York: Raven press, 1987.
- 31 **Postma CT, van Oijen AH, Barentsz JO, de Boo T, Hoefnagels WH, Corstens FH, Thien T.** *The value of tests predicting renovascular hypertension in patients with renal artery stenosis treated by angioplasty.* *Arch Intern Med* 1991;151:1531-1536.

- 32 **Rudnick MR, Maxwell MH.** *Diagnosis of renovascular hypertension: limitations of renin assays.* In: Narins R, ed. *Controversies in nephrology and hypertension.* New York:Churchill-Livingstone;1984:123-142.
- 33 **Havey RJ.** *Screening for renovascular HTA is renal digital subtraction angiography the preferred non invasive test?* JAMA 1985;254:388-393.
- 34 **Thornbury JR, Stanley JC, Fryback DG.** *Hypertensive urogram: A non discriminatory test for renovascular hypertension.* Am J Roentgenol 1982;138:43-49.
- 35 **Joffre F, Rousseau H, Bartoli JM.** *Imagerie de l'hypertension rénovasculaire.* Edition Techniques-Encycl Méd Chir (Paris-France), Radiodiagnostic-Urologie-Gynecologie, 34-167-A-10, 1993, 11p.
- 36 **Raynaud A, Gaux JC.** *Artériographie rénale.* In *gaux JC, ed. Maladies du cœur et des vaisseaux.* Paris:Flammarion Médecine-Sciences 1992:70-100.
- 37 **Holley KE, Hunt JC, Brown AL, Kincaid OW, Sheps SG.** *Renal artery stenosis : a clinical-pathologic study in normotensive and hypertensive patients.* Am J Med 1964;37 :14-22.
Rees CR, Plamaz JC, Becker GJ, Ehrman KO, Richter GM, Noeldge G, Katzen BT, Dake MD, Schwarten DE. *Palmaz stent in atherosclerotic stenoses involving the ostia of the renal arteries : Preliminary report of a multicenter study.* Radiology 1991;181 :507-514.

- 39 **Graor RA.** *New techniques for percutaneous renal revascularization : atherectomy and stenting.* Urol Clin North Am 1994 ;21 :245-253.**Harden PN, MacLeod MJ, Rodger RSC, Baxter GM, Connell JM, Dominiczak AF, Junor BJR, Briggs JD, Moss JG.** *Effect of renal-artery stenting on progression of renovascular renal failure.* Lancet 1997;349 :1133-1136.
- 41 **Iannone LA, Underwood AN, Tannenbaum MA, Ghali MGH, Clevenger LD.** *Effect of primary balloon expandable renal artery stents on long-term patency, renal function and blood pressure in hypertensive and renal insufficient patients with renal artery stenosis.* Catheterization Cardiovasc Diagn 1996;37 :243-250.
- 42 **Hennequin LM. Joffre FG. Rousseau HP. Aziza R. Tregant P. Bernadet P. Salvador M. Chamontin B.** *Renal artery stent placement: long-term results with the Wallstent endoprosthesis.* Radiology 1994.191:713-719.
- 43 **Dorros G, Prince C, Mathiak L.** *Stenting of a renal artery stenosis achieves better relief of the obstructive lesion than balloon angioplasty.* Catheterization Cardiovasc Diagn 1993;29 :191-198.**C Boisclair, E Therasse, V L Oliva, G Soulez, B T Bui, S Quérin, P Robillard.** *Treatment of renal angioplasty failure by percutaneous renal artery stenting with the palmaz stent: midterm technical results.* AJR 1997 ;168 :245-251.
- 45 **Tegtmeyer C, Selby J, Hartwell G.** *Results and complications of angioplasty in fibromuscular disease.* Circulation.Suppl I 1991;83:155.

- 46 **Rocha-Singh KJ, Mishkel GJ, Katholi RE, Ligon RA, Armbruster JA, Mc Shane KJ, Zeck KJ.** *Clinical predictors of improved long-term blood pressure control after successful stenting of hypertensive patients with obstructive renal artery atherosclerosis.* Cathet Cardiovasc Intervent 1999;47:167-172.
- 47 **Barri YM, Davidson RA, Senler S, et al.** *Prediction of cure of hypertension in atherosclerotic renal artery stenosis.* South Med J 1996; 89:679-683.
- 48 **Davidson RA, Barri Y, Wilcox CS.** *Predictors of cure of hypertension in fibromuscular renovascular disease.* Am J Kidney Dis 1996; 28:334-338.
- 49 **Rodriguez-Pérez JC, Plaza C, Reyes R, et al.** *Treatment of renovascular hypertension with percutaneous transluminal angioplasty: Experience in Spain.* JVIR 1994; 5:101-109.
- 50 **Losinno F, Zuccalà A, Busato F, Zucchelli P.** *Renal artery angioplasty for renovascular hypertension and preservation of renal function: Long-term angiographic and clinical follow-up.* AJR 1994; 162:853-857.
- 51 **MF Giroux, G Soulez, E Thérasse, V Nicolet, D Froment, M Courteau, C Pichette,VL. Oliva.** *Percutaneous renal artery revascularization: predictors of outcome.* JVIR 2000;11:713-720.
- 52 **Taylor A, Nally M, Blafox et al.** *Consensus report on ACE inhibitor renography for detecting renovascular hypertension.* J Nucl Med 1996 :1876-1882.
- 53 **Blafox MD.** *Captopril renography. Considerations in the selection of radiopharmaceuticals, provocative agents, and hypertensive subjects.* Am J Hypertens 1991;4:675s-677s.

- 54 **Prigent A.** *The diagnosis of renovascular hypertension: the role of captopril renal scintigraphy and related issues.* Eur J Nucl Med 1993 20: 625-644.
- 55 **Mc Lean AG, Hilson AJ, Scoble JE et al.** *Screening for renovascular disease with captopril-enhanced renography.* Nephrol Dial Transplant 1992;7:211-215.
- 56 **Pedersen EB.** *Angiotensin-converting enzyme inhibitor renography. Pathophysiological, diagnostic and therapeutic aspects in renal artery stenosis.* Nephrol Dial Transplant 1994;9:482-92.
- 57 **Elliott WJ, Martin WB, Murphy MB.** *Comparison of two non invasive screening tests for renovascular hypertension.* Arch Intern Med 1993;153 :755-764.
- 58 **Steffens JC, Link J, Grassner J, et al.** *Contrast-enhanced, K-space-centered, breath-hold MR angiography of the renal arteries and the abdominal aorta.* J Magn Reson Imaging 1997;7:617-22.
- 59 **Wilman AH, Riederer SJ, King BF, Debbins JP, Rossman PJ, Ehman RL.** *Fluoroscopically triggered contrast-enhanced three-dimensional MR angiography with elliptical centric view order: application to the renal arteries.* Radiology 1997;205:137-46.
- 60 **Bakker J, Beek FJ, Beutler JJ, et al.** *Renal artery stenosis and accessory renal arteries: accuracy of detection and visualization with gadolinium-enhanced breath-hold MR angiography.* Radiology 1998;207:497-504.
- 61 **Gilfeather M, Yoon HC, Siegelman ES, et al.** *Renal artery stenosis: evaluation with conventional angiography versus gadolinium-enhanced MR angiography.* Radiology 1999;210:367-72.

- 62 **Schoenberg SO, Bock M, Knopp MV, et al.** *Renal arteries: optimization of three-dimensional gadolinium-enhanced MR angiography with bolus-timing-independent fast multiphase acquisition in a single breath hold.* Radiology 1999;211:667-79.
- 63 **Schoenberg SO, Knopp MV, Bock M, Kallinowski F, Just A, Essig M, Hawighorst H, Schad L, Van Kaick G.** *Renal artery stenosis: grading of hemodynamic changes with cine phase-contrast MR blood flow measurements.* Radiology 1997;203:45-53.
- 64 **Kohler TR, Ziegler RE, Martin RL, et al:** *Non invasive diagnosis of renal artery stenosis by ultrasonic duplex scanning.* J Vasc Surg 1986;4:450-456.
- 65 **Strandness DE.** *Duplex imaging for the detection of renal artery stenosis.* Am J Kydney disease 1994; 4:674-678.
- 66 **Miralles M, Cairois M, Cotillas J, Gimenez A, Santiso A.** *Value of Doppler parameters in the diagnosis of renal artery stenosis.* J Vasc Surg 1996;23 :428-435.
- 67 **Berland LL, Koslin DB, Routh WD, Keller FS.** *Renal artery stenosis: evaluation with color Doppler flow imaging.* Radiology 1990; 177: 749-753.
- 68 **Desberg AL, Paushter DM, Lammert GK, Hale JC, Troy RB, Novick AC, Nally JV, Weltevreden AM.** *Renal artery stenosis: Evaluation with color Doppler flow imaging.* Radiology 1990; 177: 749-753.
- 69 **Helenon O, Rody FE, Correias JM, Chauveau D, Chrétien Y, Moreau JF.** *Color Doppler US of Renovascular disease in native kydneyes.* Radiographics 1995;15:833-854.

- 70 **Calliada F, Bottinelli O, Campani R, Sala G, Corradi B, Draghi F.** *Optimization of color and spectral Doppler scanning of the renal arteries using a US contrast agent and second harmonic imaging.* Radiology 1997;205 (p):241.
- 71 **Claudon M, Rohban T.** *Levovist (SH U 508 A) in the diagnosis fo renal artery stenosis: results of controlled mulitcentre study.* Radiology 1997;205 (p) : 242.
- 72 **Constantinos GM, Clare MA, Balen FG, Buckenham T, Lees WR, Mac Gregor GA.** *Non-invasive screeing for renal artery stenosis with ultrasound contrast-enhancement.* J Hypert 1996:519-524.
- 73 **Melany ML, Grant EG, Duerinckx AJ, Watts TM, Levine BS.** *Ability of a phase shift US contrast agent to improve imaging of the main renal arteries.* Radiology 1997;205:147-52.
- 74 **Handa N, Kamada T.** *Efficacy of echo-Doppler examination for the evaluation of renovascular disease.* Ultrasound Med Biol 1988; 14: 1-5.
- 75 **Kliwer MA, Tupler RH, Carroll BA, Paine SS, Kriegshauser JS, Hertzberg BS, Svetkey LP.** *Renal artery stenosis: analysis of Doppler waveform parameters and tardus-parvus pattern.* Radiology 1993; 189: 779-787.
- 76 **Patriquin H, Lafortune M, JJquier JC, O'Reagan S, Garel L, Landriault J, Fontaine A, Filiatrault D.** *Stenosis of the renal artery: assessment of slowed systole in the downstream circulation with Doppler sonography.* Radiology 1992; 184: 479-485.

- 77 **Stavros AT, Parker SH, Yakes WF, Chantelois AE, Burke BJ, Meyers PR, Schenck JJ.** *Segmental stenosis of the renal artery: pattern recognition of tardus and parvus abnormalities with duplex sonography.* Radiology 1992; 184: 487-492.
- 78 **Kotval PS.** *Doppler waveform parvus and tardus: a sign of proximal flow obstruction.* J Ultrasound Med 1989; 8: 435-440.
- 79 **Lafortune M, Patriquin H, Demeule E, Trinh BC, Dufresne MP, Legault L, Raymond J.** *Renal arterial stenosis: slowed systole in the downstream circulation-experimental study in dogs.* Radiology 1992; 184: 475-478.
- 80 **House MK, Dowling RJ, King P, Gibson RN.** *Using Doppler sonography to reveal renal artery stenosis: an evaluation of optimal imaging parameters.* AJR 1999;173:761-765.
- 81 **Malatino LS, Polizzi G, Garozzo M, Rapisarda F, Fatuzzo P, Bellanuova I, Cataliotti A, Brozzetti A, Neri S, Malfa PA, Cotroneo GB.** *Diagnosis of renovascular disease by extra-and intrarenal Doppler parameters.* Angiology 1998;49:707-721.
- 82 **Krumme B, Blum U, Schwertfeger E, Flügel P, Höllstin F, Scollmeyer P, Rump LC.** *Diagnosis of renovascular disease by intra-and extrarenal Doppler scanning.* Kidney intern 1996:1288-1292.
- 83 **René PC, Oliva VL, Bui BT, Froment D, Harel C, Nicolet V, Courteau M, Carignan L.** *Renal artery stenosis : evaluation of Doppler US after inhibition of angiotensin-converting enzyme with Captopril.* Radiology 1995 ;196 :675-679.

- 84 **Oliva VL, Soulez G, Lesage D , Nicolet V, Roy MC, Courteau M, Froment D, René P, Carignan L.** *Qualitative and quantitative analysis of the Doppler early systolic waveform before and after captopril administration for the detection of renal artery stenosis.* AJR 1998;170 :169-175.
- 85 **Emond C, Bascands JL, Rakotoarivony J, Praddaude F, Bompard G, Pecher C, Ader JL, Girolami JP.** *Glomerular B2-kininbinding sites in two-kidney, one-clip hypertensive rats.* Am J Physiol 1991;260:F626-F634.
- 86 **Mattson DL, Roman RJ.** *Rôle of kinins and angiotensin II in the renal hemodynamic response to captopril.* Am J Physiol 1991;260:F670-F679.
- 87 **Bude RO, Rubin JM, Platt JF, Fechner KP, Adler RS.** *Pulsus Tardus: Its cause and potential limitations in detection of arterial stenosis.* Radiology 1994; 190: 779-784.
- 88 **Halpern EJ, Deane CR, Needleman L, Merton DA, East SA.** *Normal renal artery spectral Doppler waveform: a closer look.* Radiology 1995;196:667-673.
- 89 **Halpern EJ, Merton DA, Forsberg F.** *Effect of distal resistance on Doppler US flow patterns.* Radiology 1998;206:761-766.
- 90 **Norris CS, Pfeiffer JS, Rittgers SE, Barnes RW.** *Non invasive evaluation of renal artery stenosis and renovascular resistance. Experimental and clinical studies.* J Vasc Surg 1984;1 :192-201.
- 91 **Rittenhouse EA, Maixner W, Burr JW et al.** *Directional arterial velocity : A sensitive index of changes in peripheral resistance.* Surgery 1976;79 :350-355.

- 92 **Tublin ME, Tessler FN, Murphy ME.** *Correlation between renal vascular resistance, pulse pressure, and the resistive index in isolated perfused rabbit kidneys.* Radiology 1999;213 :258-264.
- 93 **Van de ven PJG, Kaatee, Beutler JJ, Beek FJA, Woittiez AJJ, Buskens E, Koomans HA, Mali WP.** *Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease : a randomised trial.* Lancet 1999;353 :282-86.
- 94 **Maxwell MH, Bleifer KH, Franklin SS, Varady PD.** *Cooperative Study of Renovascular Hypertension: Demographic analysis of the study.* JAMA 1972; 220:1195-1204
- 95 Standards of Practice Committee of the Society of Cardiovascular and Interventional Radiology. *Guidelines for percutaneous transluminal angioplasty.* Radiology 1990; 177:619-626.
- 96 **S D. Qanadli*, Gilles Soulez, Eric Therasse, Viviane Nicolet, Sophie Turpin, Daniel Froment, Maryse Courteau, Marie-Claude Guertin, Vincent L. Oliva.** *Noninvasive Detection of Renal Artery Stenosis: Prospective comparison of Captopril Doppler Ultrasound, Captopril Renal Scintigraphy and MR Angiography.* Soumis pour publication American Journal of Radiology.
97. **Bude RO.** *Detection of renal artery stenosis with doppler sonography : it is more complicated than originally thought.* Radiology 1995;196 :612-613.

TABLEAU 1

Caractéristiques des examens scintigraphiques post captopril avec DTPA dans SAR diagnostique

Auteurs année	Total des patients (prévalence, %)	Définition SAR	Critères scintigraphiques	Sensibilité (%)		Spécificité (%)	
				Chgt	Post	Chgt	Post
Fommei et al., 1987	39 (31)	?	F	83	-	85	-
Dondi et al., 1989	105 (35)	> 50 %	R	92	-	97	-
Chen et al., 1990	50 (46)	≥ 75 % ^c	F + E	-	91	-	93
Svetkey et al., 1991	140 (22)	≥ 50 %	F	-	74	-	44
Setaro et al., 1991	113 (51)	≥ 75 %	F + E	-	91	-	87
Mann et al., 1991	55 (64)	> 70 %	F + E	51	94	100	95
MacLean et al., 1992	104 (26)	?	F + E + R	93	-	70	-
European Multicentre Study, 1992	380 (33)	≥ 70 %	F + E + R	62	86	98	93
Pedersen et al. , 1992	42 (62)	> 80 % ^d	F + E	96	-	100	-
Valeurs moyennes	36 %			73 %	85 %	90 %	83 %

SAR : sténose de l'artère rénale

F : étude de flot

R : rénogramme

E : Excrétion

TABLEAU 2

Caractéristiques des examens scintigraphiques post captopril avec DTPA dans le diagnostic de HRV

Auteurs année	Total des patients (prévalence, SAR %)	Critères scintigraphiques	Sensibilité (%)		Spécificité (%)	
			Chgt	Post	Chgt	Post
Geykes et al. , 1987	34 (44)	F	86	80	89	50
Sfakianakis et al., 1987	36 (50)	F + R	48	100	100	73
Svetkey et al. , 1989	50 (22)	F	-	91	-	50
Setaro et al., 1991	40 (50)	F + E	80	-	85	-
Postma et al., 1991	22 (45)	F	60	-	100	-
European Multi-centre Study, 1992	54 (78)	F + E + R	67	95	100	75
Dondi et al., 1992	51 (73)	F + E	87	-	93	-
Données personnelles (36)	21 (62)	F + E	69	-	75	-
Valeurs moyennes	54%		76%	90%	92%	66%

SAR : sténose de l'artère rénale

F : étude de flot

R : rénogramme

E : Excrétion

TABEAU 3

Caractéristiques des examens scintigraphiques post captopril avec MAG et OIH dans SAR diagnostique

Auteurs année	Total des patients (prévalence, SAR %)	Définition SAR	Marqueur	Critères scintigraphiques	Sensibilité (%)		Spécificité (%)	
					Chgt	Post	Chgt	Post
Svetkey et al. 1991	140 (22)	≥ 50 %	OIH	F	-	71	-	41
Mann et al. 1991	55 (64)	> 70 %	OIH	F + E	43	83	90	85
Kahn et al. 1991	14 (?)	≥ 50 %	MAG	F + R	54	-	100	-
Lepage et al. 1991	45 (44)	≥ 50 %	MAG	?	-	83	-	76
Nitzsche et al. 1991	71 (38)	?	MAG	F + R	89	-	88	-
European Multicentre Study. 1992	74 (38)	≥ 70 %	MAG	F + E + R	-	83	-	100
Tiel-van Buul et al. 1992	60 (?)	?	MAG	?	47	-	97	-

OIH, ¹³¹I[-ortho-iodohippurate); MAG, ^{99m}Tc-mercaptoacetyltriglycine

SAR : sténose de l'artère rénale

F : étude de flot

R : rénogramme

E : Excrétion

TABLEAU 4

Caractéristiques des examens scintigraphiques post captopril avec MAG et OIH dans HRV diagnostique.

Auteurs année	Total des patients (prévalence de SAR %)	Marqueur	Critères scintigraphiques	Sensibilité (%)		Spécificité (%)	
				Chgt	Post	Chgt	Post
Geyskes et al., 1987	34 (44)	OIH	E	87	93	89	79
Sfakianakis et al., 1987	36 (50)	OIH	R	67	-	100	-
Svetkey et al., 1989	56 (18)	OIH	F	-	80	-	42
Mann et al., 1991	25 (76)	OIH	F + E	47	-	66	-
Erbsloh-Moller et al., 1991	50 (56)	OIH	E	-	96	-	95
Geyskes and DeBruyn, 1991	77 (75)	OIH + MAG	R	-	91	-	68

OIH, ^{131}I -[ortho-iodohippurate); MAG, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mercaptoacetyltriglycine

SAR : sténose de l'artère rénale

F : étude de flot

R : rénogramme

E : Excrétion

TABLEAU 5

Résultats clinique de l'angioplastie rénale avant l'apparition du stent rénal

Auteur	Patients	Guérison %	Amélioration %	Bénéfice total %
Sos ⁸	51	14	20	34
Tegtmeyer ⁹	65	23	71	94
Martin ⁷⁶	60	15	50	65
Miller ⁶¹	43	15	49	64
Canzanello ⁶⁷	100	4	29	43
Klinge ⁶⁶	134	10	68	78
Weibull ⁶⁴	65	15	75	90
Martin ⁷⁰	94 (non ostial)	22	46	68
Martin ⁷⁰	110 (ostial)	10	48	58
Weibull ⁶⁴	29	12	71	83
Total	742	11.9	52.7	67.7

TABLEAU 6

Séries d'angioplastie rénale avec stent

Série	N patients	Succès technique (%)	Resténose (%)	Réponse sur HTA (%)	Amélioration ou stabilisation de la fonction rénale (%)
Rees C ⁸⁹	28	27/28 (96)	7/18 (39)	18/28 (64)	10/14 (71)
Harden PN ⁹²	32	32/32 (100)	3/24 (12)	?	22/32 (69)
Blum	68	100	8/74 (11)	53/68 (78)	
Iannone ⁹³	63	62/63 (99)	10/83 (12)	21/54(38.9)	18/29 (80)
Hennequin ⁹⁴	21	100	4/20 (20)	21/21 (100)	
Dorros 95 ⁹⁵	76	100		34/58 (59)	
Boisclair ⁹⁶	33	100		22/33 (66)	13/17(76)
White ⁹⁰	100	132/133 (99)	15/67 (19)	(76)	

Figure 1

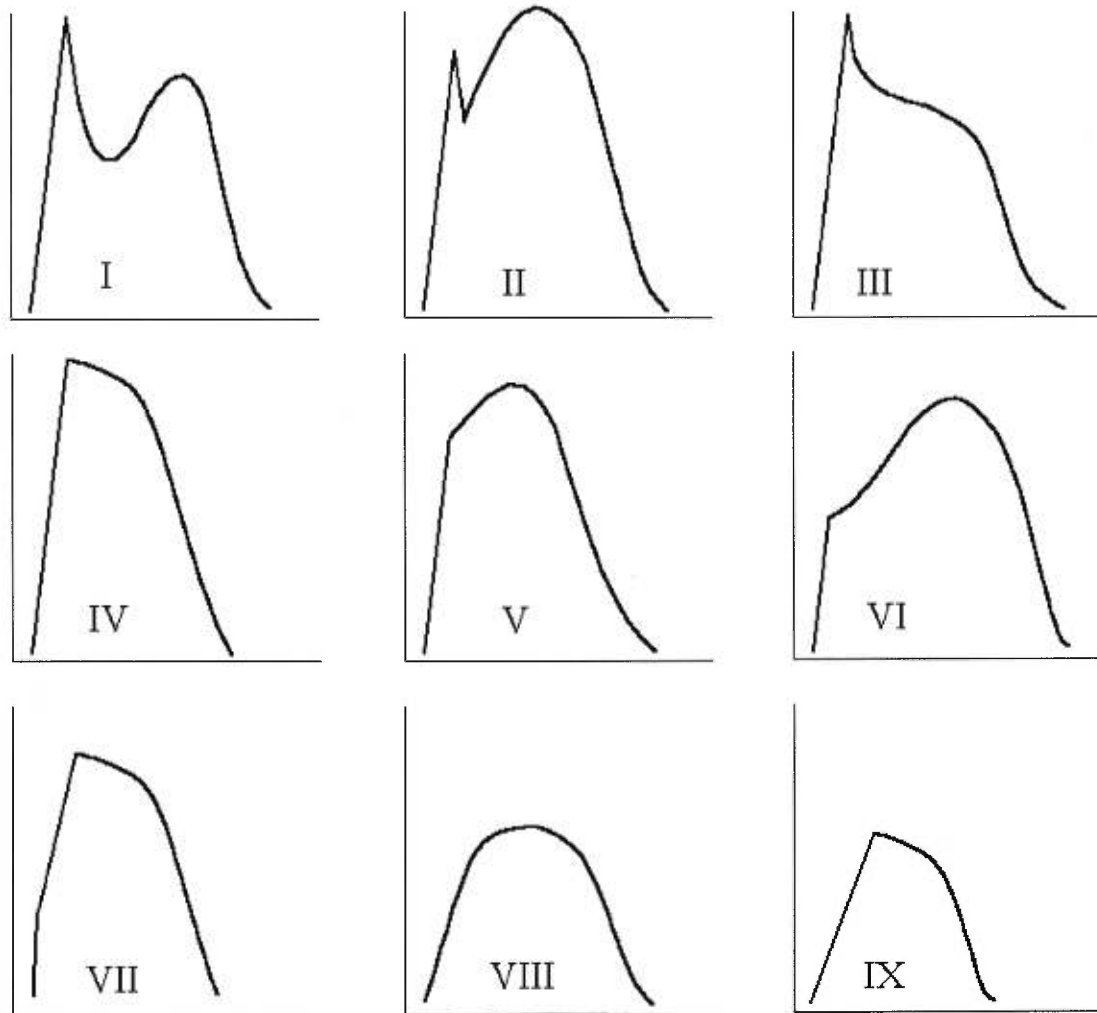
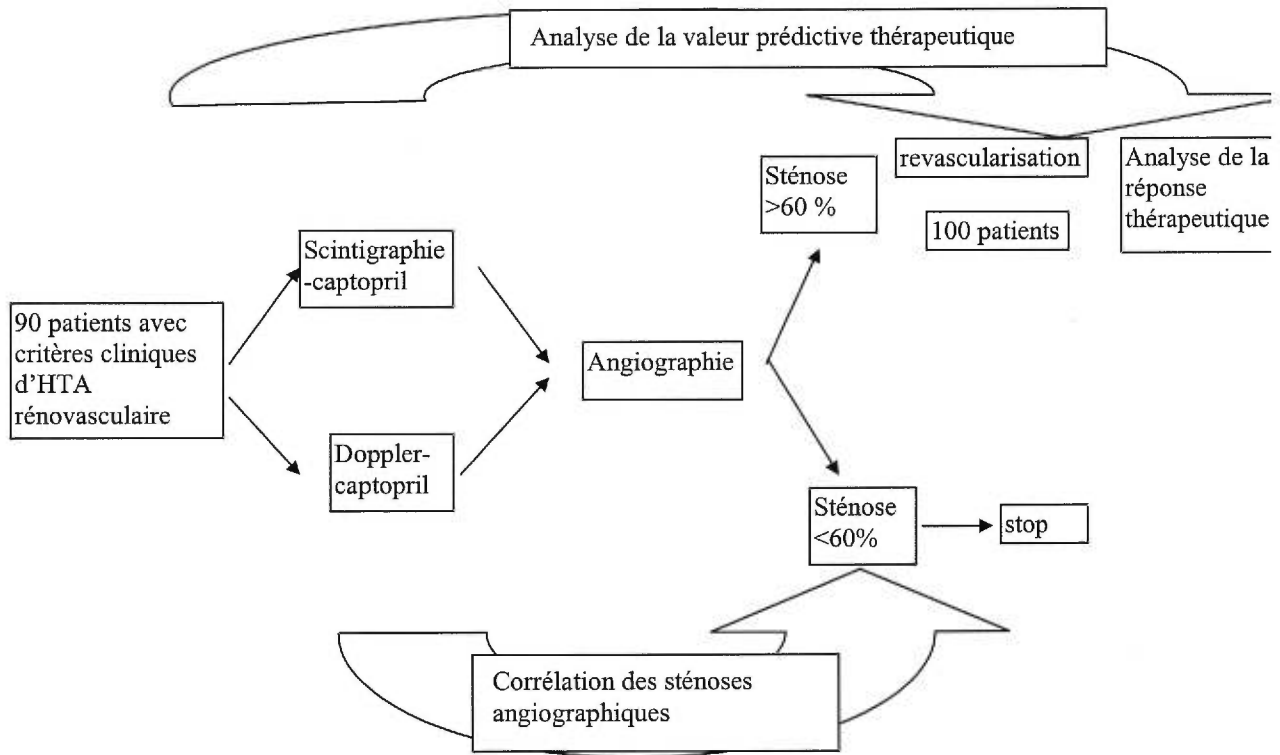


Fig. 1.— Aspects des spectres Doppler. Les courbes 1 à 6 sont considérées normales. Les courbes 1 à 3 démontrent un pic à la fin de la montée systolique. Les courbes 4 à 6 ne présentent pas de pic mais la montée systolique reste normale. On note que la courbe 6 est considérée normale malgré un pic de compliance retardé. Ce type de courbe est souvent rencontré chez les jeunes patients. Les courbes 7 à 9 sont des courbes anormales avec une inflexion de la montée systolique précoce.

Figure 2 :

Schéma expérimental



REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier chaleureusement le docteur Raynald Pineault pour son soutien et ses conseils éclairés lors de la réalisation de ce travail. Je tiens également à remercier les docteurs Vincent Oliva et Salah Qanadli, Sophie Turpin et Viviane Nicolet ainsi que docteur Eric Therasse. Ils ont tous contribué à la réalisation de ce projet que ce soit pour faire des examens cliniques ou des lectures de ces examens. Ils ont été aussi de précieux conseils dans les différentes étapes de la réalisation de ce projet. Je suis très reconnaissant à Marie Claude Guertin pour son aide inestimable pour l'analyse statistique. Enfin, je remercie infiniment mon infirmière de recherche Andrée Cliche sans laquelle ce projet n'aurait jamais pu être réalisé.

Ce projet a également été possible grâce aux soutiens du FRSQ (programme FRSQ – Université de Montréal) et au CRM (programme de recherche clinique).

