

COMMENT J'EXPLORE ... une hypertension résistante

J.-M. KRZESINSKI (1)

RÉSUMÉ : L'hypertension artérielle constitue un facteur de risque cardio-vasculaire qu'il convient de bien évaluer. Si un traitement est décidé, il faut avoir comme objectif de normaliser la pression. Ceci exige une bonne explication au patient du but recherché par la prise en charge de l'hypertension, ainsi que des facteurs de risque associés, de la nécessité des règles hygiéno-diététiques et des éventuelles associations médicamenteuses individuellement choisies. En cas de résistance au traitement, il faut d'abord vérifier la qualité de la mesure, l'adhésion au traitement et les interférences potentielles avec celui-ci. Puis seulement, il faudra envisager les formes secondaires d'hypertension, tout en se rappelant que deux gros pourvoyeurs de résistance sont l'obésité surtout récente et le syndrome d'apnée du sommeil.

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle, facteur de risque cardio-vasculaire unanimement reconnu, une fois confirmée, doit être prise en charge en tenant compte du risque pour chaque patient. Si un traitement est décidé, il faut d'abord recourir aux moyens hygiéno-diététiques et secondairement, lorsque le risque inhérent est élevé, renforcer cette approche par l'utilisation des molécules anti-hypertensives.

Le but est de tendre à normaliser le risque et, pour y arriver, il faudra viser à ramener les chiffres tensionnels vers la normale (< 140/90 mmHg, voire plus bas si diabète et/ou insuffisance rénale).

La prise en charge de l'hypertension est maintenant plus aisée, d'une part, par une meilleure compréhension des divers mécanismes sous-tendant l'élévation de la pression, et, d'autre part, par le développement de molécules antihypertensives beaucoup plus aisées à manipuler.

Cependant, malgré ces progrès, peu d'amélioration a été observée depuis quelques années en ce qui concerne le contrôle de la pression au sein de la population hypertendue.

Notre propos dans cet article est de commenter la manière de prendre en charge les formes d'hypertension dites "résistantes". La prévalence de cette résistance n'a pas non plus beaucoup changé au cours des dernières années, puisque nous écrivions dans cette même revue, il y a 5 ans que 10 % des hypertensions traitées par plusieurs molécules antihypertensives ne parvenaient pas à être corrigées (1). Ces chiffres sont

HOW TO INVESTIGATE A REFRACTORY HYPERTENSION

SUMMARY : Hypertension is a cardiovascular risk factor which needs a good evaluation before treatment. When this latter is decided, the target is to normalize high blood pressure. This requires a complete information of the patient; the latter will also receive individualized non pharmacological advices and, also, possibly different antihypertensive drugs. When blood pressure does not normalize, one must check the blood pressure measurement technique, the compliance to treatment and potential pharmacologic interferences. Secondary hypertension is only considered if resistance to therapy cannot be found. It should be remembered that obesity and sleep apnea disorders are responsible of many instances of refractory hypertension.

KEYWORDS : *Refractory hypertension - Essential hypertension - Antihypertensive drug resistance - Secondary hypertension*

toujours d'actualité et nous nous proposons donc de revoir notre approche. Cette manière de procéder nous paraît capitale car elle permettra, espérons-le, de réduire ces chiffres qui font de l'hypertension, pourtant traitée, un facteur restant majeur de risque cardio-vasculaire. Le bénéfice du traitement est essentiellement lié au niveau de PA obtenu sous thérapeutique et beaucoup moins à la valeur de pression au départ de la prise en charge.

Donc, lorsqu'un patient hypertendu est soumis à plusieurs hypotenseurs et que ses valeurs de PA restent élevées, le médecin doit alors reprendre le problème à son début et analyser à nouveau la situation clinique et les éventuelles causes de résistance au traitement.

DÉFINITION

Selon les recommandations des sociétés internationales (2), l'hypertension artérielle (HTA) résistante n'est pas nécessairement une hypertension sévère. Elle est définie par une pression artérielle (PA) qui ne peut être abaissée par une trithérapie à posologie correcte (comprenant un diurétique), appliquée au moins pendant 4 semaines :

- au-dessous de 160/100 mmHg, lorsque la PA initiale est > 180/110 mmHg,
- au-dessous de 140/90 mmHg lorsque la PA initiale est < 180/110 mmHg.

S'il s'agit d'une hypertension systolique isolée, la PA systolique reste, sous traitement, au-dessus de 160 mmHg.

Il ne faut donc pas poser trop vite le diagnostic d'HTA résistante devant un échappement thérapeutique quand moins de 3 molécules antihypertensives appartenant à des familles différentes sont utilisées.

(1) Professeur de Clinique, Agrégé de Faculté, Agrégé du Service de Néphrologie et Hypertension artérielle (Pr. G. Rorive), Département de Médecine Interne, CHU Liège, Chef de Service Médecine interne CHU Ourthe-Amblève.

FAUSSES HYPERTENSIONS RÉSIDANTES

Avant d'envisager les causes d'HTA résistante, il convient d'abord de veiller à l'adéquation de la longueur du brassard à la taille du bras (si la circonférence du bras dépasse 33 cm, il est nécessaire de recourir à un brassard plus large sous peine de surestimation de la PA (fig. 1), de penser aux sujets âgés et/ou diabétiques avec médiacalcosse des artères humérales (détection par la réalisation de la manœuvre d'Osler, c'est-à-dire la persistance du pouls palpé sous le brassard pourtant gonflé au-dessus du niveau de PA systolique) et d'éliminer la possibilité d'un effet "blouse blanche" par l'automesure tensionnelle ou la mesure ambulatoire sur 24 h (3, 4). Il convient aussi d'envisager des facteurs psychosociaux éventuels qui, directement ou non, participent souvent à la résistance aux médicaments (anxiété, tendance dépressive, nervosité, douleurs) (5).

HYPERTENSIONS ARTÉRIELLES RÉSIDANTES AUTHENTIQUES

Après ce préambule important, si la pression élevée sous traitement ne peut être expliquée par ces erreurs de détermination barométrique, il faut envisager les différentes causes des vraies HTA tenaces (tableau I).

La première cause, la plus fréquente, est la mauvaise observance du traitement. La relation médecin/patient est à ce niveau déterminante. Dans l'HTA, on estime en effet que seulement

TABEAU I. HYPERTENSIONS RÉSIDANTES AUTHENTIQUES

1. Non-observance des prescriptions (facteurs liés : - au patient)
- aux médicaments)
- au médecin)
2. Traitement inadéquat (classes, doses, associations)
3. Obésité abdominale et insulino-résistance
4. Substances exogènes (NaCl, AINS, sympathicotoniques, alcool, ...)
5. Syndrome Apnée – Hypopnée du Sommeil (SAHOS)
6. Hypertensions secondaires

50 à 70 % des patients prennent 80 à 100 % des médicaments prescrits. Des facteurs en rapport avec le patient (souvent asymptomatique, insuffisamment informé sur l'HTA, parfois déprimé, isolé), avec le traitement (coûteux, complexe, engendrant des effets secondaires altérant la qualité de la vie) ou liés au médecin (explication insuffisante, choix des médicaments non adaptés, objectif non clair, rendez-vous difficiles à obtenir) sont responsables de cette mauvaise adhérence au traitement.

Après ce préliminaire indispensable, il est nécessaire de reconstituer l'histoire clinique du patient.

- Soit il est constaté qu'aucun médicament n'a été réellement efficace. Mais les doses prescrites ont-elles été correctes ? les associations judicieuses (familles différentes, mécanismes d'action complémentaires) ? Le médicament n'a peut-être pas eu le temps de démontrer sa pleine efficacité suite à son arrêt précoce pour effets secondaires. Cet arrêt était-il pleinement justifié ?

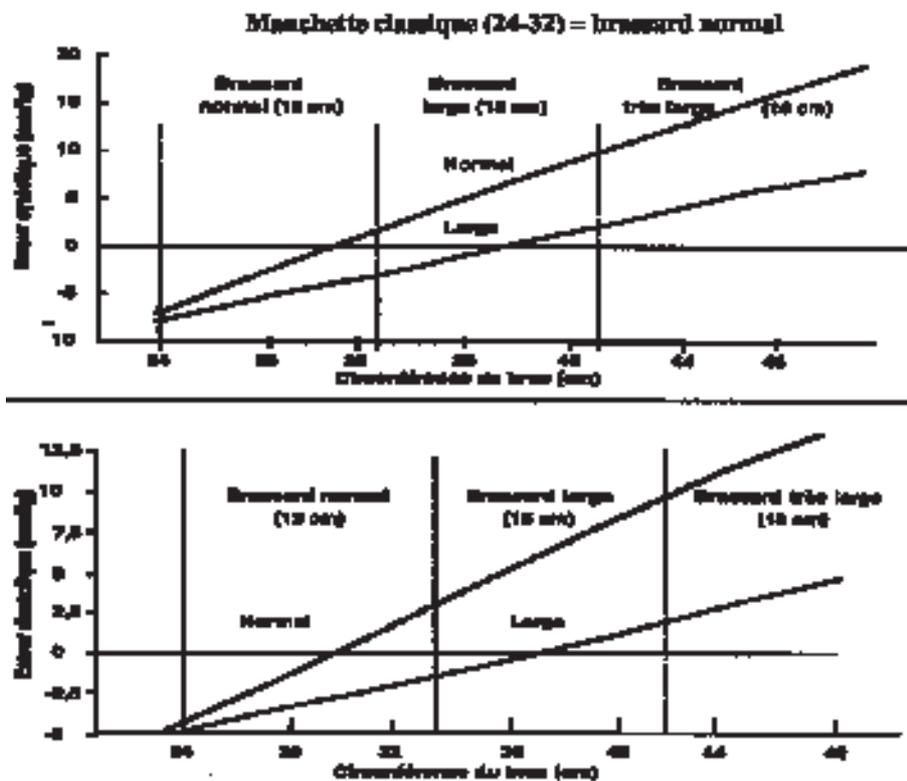


Fig. 1. Relation entre circonférence du bras, taille du brassard et erreur dans la détermination des pressions artérielles systoliques et diastoliques.

- Soit le patient consomme des quantités de sodium importantes réduisant l'efficacité des médicaments. Ces HTA résistantes sont en effet particulièrement dépendantes du sodium, une conséquence des médicaments prescrits et de l'apparition de contre-régulations tensionnelles, notamment au niveau rénal. Nous avons bien illustré par ailleurs que, si chez le patient hypertendu obèse sans médicament antihypertenseur, la perte de poids est le facteur hygiéno-diététique le plus efficace dans le contrôle tensionnel, chez l'hypertendu traité par médicaments, la restriction sodée, même chez l'obèse, est particulièrement efficace dans la réponse aux agents antihypertenseurs (fig. 2) (6).

- Soit le patient a pris du poids, particulièrement au niveau abdominal (le rapport du tour de taille sur la circonférence des hanches > 0,80 chez la femme, > 0,95 chez l'homme renseigne parfaitement sur cette adiposité centrale). Cette adiposité s'accompagne de résistance à l'action de l'insuline, avec hyperinsulinisme réactionnel responsable de stimulation orthosympathique, de rétention sodée et de résistance au traitement (7). La posologie des médicaments est bien sûr à adapter proportionnellement à l'excès de poids.

- Soit le patient consomme plus de 2 verres d'alcool par jour. Il est établi que cette consommation alcoolique diminue la fréquence du traitement, de son efficacité et de son observance (tableau II) (8).

- Soit le patient présente un syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil. Il s'agit surtout d'obèses de sexe masculin de moins de 50 ans qui se plaignent de somnolence diurne, de ronflement nocturne. La mesure ambulatoire de la pression artérielle objective l'absence de chute nocturne de PA. L'intensité du syndrome est corrélée avec la sévérité de l'HTA. Participe à cette résistance la stimulation orthosympathique accompagnant chaque fin d'apnée (9).

- Soit le patient prend de façon régulière des anti-inflammatoires non stéroïdiens qui dimi-

TABLEAU II. ALCOOL ET QUALITÉ DU CONTRÔLE TENSIONNEL DES HYPERTENDUS*

Consommation d'alcool (verres/jour)	Patients traités	Patients contrôlés	Patients observants
0	43%	19%	73%
1 à 2	40%	17%	73%
3 à 5	31%	12%	58%
6 et plus	19%	4%	35%

*Etude réalisée au sein d'une population de salariés de la région parisienne
Adapté de Lang et al., J Chron Dis, 1987, 40.

nent l'efficacité de la majorité des agents antihypertenseurs excepté celle liée aux antagonistes calciques (10). Cette prise d'agents anti-inflammatoires est responsable d'une augmentation de 5 mmHg de la pression moyenne et annule partiellement l'efficacité des diurétiques, inhibiteurs du système rénine-angiotensine et de certains bêtabloquants.

- Soit, en dépit de doses et d'associations valables, en l'absence de facteurs évidents d'atténuation d'efficacité passés en revue plus haut, la pression reste fort élevée. Il faudra en dernier lieu soupçonner une hypertension secondaire qui aurait échappé aux premiers examens ou qui s'est développée ensuite. Les 3 causes les plus fréquentes sont, par ordre décroissant, une HTA dans un contexte d'insuffisance rénale (utiliser la formule de Cockcroft et Gault pour apprécier la clairance de créatinine), une HTA rénovasculaire par exemple chez un fumeur souffrant d'athérosclérose connue et qui voit son hypertension rapidement s'aggraver, et l'hyperaldostérionisme primaire. L'hypokaliémie ne s'observe pas toujours dans cette dernière pathologie et est mieux révélée lors du suivi d'un régime enrichi en sodium. Le calcul du rapport dosage d'aldostérone / dosage de rénine plasmatiques et l'analyse de l'aldostérone mesurée sur les urines de 24 heures peuvent être proposés dans ce cadre d'une hypertension tenace.

- Viennent ensuite les étiologies plus rares qui relèveront d'une exploration spécialisée (phéo-

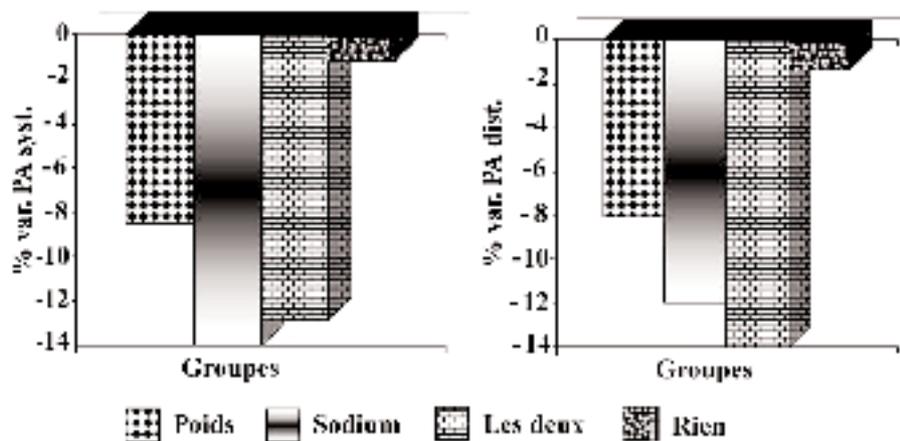


Fig. 2. Effet d'un régime hypocalorique, hyposodé, ou les deux par rapport au simple suivi sur la pression artérielle après 3 mois chez 32 hypertendus recevant des médicaments antihypertenseurs.

TABLEAU III. SUBSTANCES EXOGÈNES RESPONSABLES D'HYPERTENSION RÉFRACTAIRE

Substances	Augmente la PA	Interfère avec le traitement
Stéroïdes anabolisants	+	-
Caféine	+	-
Cocaïne	+	+ (β-bloquant)
Alcool	+	+
Nicotine	+	-
Chlorure sodique	±	+
Agents sympathomimétiques	+	+
Agents anti-inflammatoires non stéroïdiens	+	+
Chlorpromazine	+	- (rétention hydrosaline)
Corticostéroïdes	±	+
Cyclosporine	+	-
Inhibiteurs de monoamine oxydase	+	-
Antidépresseurs tricycliques	+	- (oui avec clonidine et méthyl dopa)
Contraceptifs oraux	+	-

+ : effet positif - : pas d'effet ± : effet variable selon le sujet

chromocytome, Cushing, acromégalie, dysthyroïdie,...) ou l'association avec d'autres facteurs plus exceptionnels contrecarrant aussi l'efficacité des molécules antihypertensives (tableau III) (prise de cocaïne, d'agents vasoconstricteurs, de corticostéroïdes, de réglisse,...) (11).

Parfois, heureusement dans une large minorité de situations, aucune raison n'est trouvée pour expliquer la résistance au traitement. Dans ce cas, il sera particulièrement important de tenter de corriger d'autres facteurs de risque vasculaire et de suivre le patient pour une prise en charge rapide des lésions potentielles au niveau des organes cibles tout en tentant une quadrithérapie.

A QUOI PENSER EN CAS D'HYPERTENSION TENACE ?

1. La PA a-t-elle été bien mesurée ?
2. S'agit-il d'une hypertension de la blouse blanche ?
3. Le patient suit-il correctement le régime hyposodé ?
4. Y a-t-il une prise de poids récente, une consommation d'alcool élevée ?
5. Le patient prend-il bien ses médicaments ?
6. Les associations d'antihypertenseurs s'imposant logiquement ont-elles été prescrites et à la posologie maximale ?
7. Est-il question d'interaction médicamenteuse indésirable (par exemple les AINS) ?
8. N'y a-t-il pas un trouble du sommeil (SAHOS) ?
9. Est-il question d'insuffisance rénale ?
10. Est-il question d'une hypertension secondaire ?

CONCLUSION

Une HTA résistante au traitement nécessite, dans un premier temps, une enquête approfondie sur la réalité des chiffres tensionnels, l'observance du traitement, les divers facteurs modifiant l'efficacité de ce dernier, l'existence d'une HTA secondaire méconnue. Au terme de cette démarche méthodique, il est souvent possible d'arriver à une solution thérapeutique plus efficace pour un bon contrôle tensionnel, gage d'un pronostic cardio-vasculaire plus favorable. Cette approche permet souvent aussi une prise en charge plus réfléchie des autres facteurs de risque accompagnant l'élévation tensionnelle.

BIBLIOGRAPHIE

1. Krzesinski J-M.— Comment je traite ... les hypertensions réfractaire. *Rev Med Liège*, 1997, **52**, 2-6.
2. Krzesinski J-M.— Actualisation de la prise en charge de l'hypertension artérielle. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 683-687.
3. Krzesinski J-M.— Mesure ambulatoire de la pression artérielle, son utilité en pratique quotidienne. *Rev Med Liège*, 1994, **49**, 475-480.
4. Krzesinski J-M.— Comment intégrer l'automesure de la pression artérielle dans la mise au point de l'hypertendu ? *Rev Med Liège*, 2000, **56**, 552-556.
5. Isaksson H, Danielson M, Rosenhamer G, et al.— Characteristics of patients resistant to antihypertensive drug therapy. *J Int Med*, 1991, **229**, 421-426.
6. Krzesinski J-M, Janssens M, Vanderspeeten F, Rorive G.— Importance of weight loss and sodium restriction in the treatment of mild and moderate essential hypertension. *Acta Clin Belg*, 1993, **48**, 234-245.
7. Geronooz I, Krzesinski J-M.— Obésité et hypertension artérielle : de la physiopathologie au traitement. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 921-928.
8. Lang T, Degoulet P, Aime F, et al.— Relationship between alcohol consumption and hypertension prevalence and control in a French population. *J Chron Dis*, 1987, **40**, 713-720.
9. Lavie P, Hoffstein V.— Sleep apnea syndrome : a possible contributing factor to resistant hypertension. *Sleep*, 2001, **24**, 721-725.
10. Polónia J, Boaventura I, Gama G, et al.— Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on renal function and 24h ambulatory blood pressure-reducing effects of enalapril and nifedipine gastrointestinal therapeutic system in hypertensive patients. *J Hypertens*, 1995, **13**, 925-931.
11. Vidt D.— Resistant hypertension - Oparil s. - Weber M., in *Hypertension : a comparison to Brenner and Rector's The Kidney*. Ed Saunders, 2000, 564-572.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J.M. Krzesinski, Service de Néphrologie-Hypertension, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.