

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Hypertension artérielle : quoi de neuf ?



→ X. GIRERD

Unité de Prévention cardiovasculaire,
Pôle Cœur Métabolisme,
Groupe hospitalier universitaire
Pitié-Salpêtrière, PARIS.

Comparaison des recommandations ESH/ESC, JNC 8 et SFHTA pour la prise en charge de l'HTA.

Au cours de la dernière année, plusieurs mises à jour des recommandations sur la prise en charge de l'HTA ont été publiées. Les instances qui ont réalisé ces travaux ont été des sociétés savantes ou des groupes d'experts. En France, la HAS qui avait annoncé en 2011 la mise en place d'un groupe de travail pour la mise à jour des recommandations ne l'a pas fait, la principale raison a été l'impossibilité de constituer un groupe de professionnels ayant une vraie expertise mais n'ayant pas de "conflits d'intérêts" selon les règles actuelles. Pour palier à cette situation de blocage, la Société Française d'HTA a réalisé un travail d'expertise selon

les règles reconnues pour la rédaction d'une recommandation conduisant à la publication de "*recommandations pour la prise en charge de l'HTA de l'adulte*" [1].

Ce texte a été conçu pour être utile à la pratique dans une forme synthétique afin de permettre sa bonne lisibilité. Ces recommandations comportent 15 conseils à appliquer au cours des trois périodes de la prise en charge : avant de débuter le traitement, la période d'initiation et d'adaptation du traitement des 6 premiers mois, la période de suivi chronique. Une confirmation de l'HTA devrait toujours être obtenue avant de débuter le traitement médicamenteux par la réalisation d'une automesure ou d'une MAPA.

La stratégie recommandée est de débiter par une monothérapie pour 1 mois, en préférant une classe thérapeutique ayant la meilleure persistance (AA2 ou IEC) puis, en cas d'objectif tensionnel non atteint, de prescrire une bithérapie fixe. Le doublement des doses est à réaliser au stade de la bithérapie avant de passer à une trithérapie qui devrait comporter : un bloqueur du SRA (AA2 ou IEC), un antagoniste calcique et un diurétique thiazidique.

Aux États-Unis, c'est un comité d'expert indépendant du *National Institute of Health*, le JNC, qui a publié son rapport n° 8. La méthode pour établir ces recommandations a été d'analyser les résultats d'essais randomisés conçus pour démontrer les bénéfices de traitements évalués chez des sujets exclusivement hypertendus [2]. Le critère de jugement n'était pas uniquement la baisse de la pression artérielle mais

la prévention des complications de morbi-mortalité. Par cette méthodologie, le JNC 8 a voulu proposer des recommandations indiscutablement basées sur les données scientifiques issues de "*evidence-based medicine*". Ce texte donne 9 recommandations. Elles permettent de connaître selon l'âge du sujet les niveaux de tension qui justifient la mise en route d'un traitement antihypertenseur. Elles donnent plusieurs choix pour la classe pharmacologique initiale qui seront faits selon les caractéristiques cliniques du patient (diabétique, insuffisant rénal, couleur de la peau). Enfin, deux stratégies pour l'usage initial et l'adaptation des anti-hypertenseurs sont décrites : monothérapie pendant 1 mois puis bithérapie, ou monothérapie pendant 1 mois puis doublement de la première dose avant la bithérapie. Le choix de la stratégie est laissé au médecin.

En Europe, l'ESH/ESC a publié un nouveau texte intitulé "*Guidelines for the management of arterial hypertension*" [3]. Pour réaliser ce texte de 77 pages, quelques experts de renommée internationale ont rédigé une mise au point sur l'HTA et ses traitements, actualisée par les données récentes de la littérature médicale. Le texte propose 17 tables et 22 tableaux de recommandations avec niveau de gradation et 18 thèmes apportant des changements pour la pratique. Ces *guidelines* proposent 54 "recommandations positives" de classe I (*Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective*) et "12 recommandations négatives" de classe III (*Evidence or general agreement that the given*

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful). Parmi toutes ces recommandations positives de classe I, on pourra retenir le changement notable dans l'objectif de la pression artérielle à atteindre chez l'hypertendu diabétique traité qui devient une PAS/PAD < 140/85 mmHg.

De nouvelles études sur le rôle de la consommation excessive de sel et l'HTA

La relation entre le sel et la pression artérielle fait l'objet de débats et de controverses depuis des décennies, car les données des études épidémiologiques et des essais d'intervention ont montré des résultats contradictoires. Ce sujet reste d'actualité, et de nouvelles études sont encore réalisées sur ce thème. Ainsi, l'étude PURE [4] publiée en 2014 a été menée chez 102 216 adultes vivant dans 18 pays afin d'étudier les relations entre des facteurs d'environnements et les maladies cardiovasculaires. L'étude du sel consommé par ces populations a été possible par le dosage du sodium urinaire sur un échantillon permettant d'estimer la consommation de sel sur une journée. Pour évaluer la pression artérielle, des mesures ont été effectuées par appareil automatique au cours de consultation dédiées. Il est montré que lorsque 2,5 grammes de sel étaient ingérés, une augmentation de 2,11 mmHg de la pression systolique et de 0,78 mmHg de la pression diastolique était observée. Cette relation positive est la plus forte chez les sujets dont la consommation de sel est la plus importante (> 12 g) avec pour 2,5 g de sel ingérés une augmentation de 2,58 mmHg pour la pression systolique.

Si l'on propose de réduire le sel de l'alimentation pour traiter l'hypertendu, la démonstration la plus ancienne de l'efficacité de ce traitement a été montrée

lors de la prise en charge des hypertension malignes. Un régime proposé en 1944 par le Dr Walter Kempner de l'université de Duke aux États-Unis, à une époque où aucun traitement pharmacologique n'était disponible, a été appelé la *Kempner's rice diet* car il consistait à soumettre les hypertendus à une alimentation exclusive ne comportant que du riz préparé sans aucun ajout de sel. Cette préparation comportait 20 g de protéine et moins de 0,2 g de sodium par jour, soit moins de 0,5 g de sel par jour. Après 2 à 4 mois de ce régime très strict, l'ajout de légumes, de céréales et de viande était autorisé. Dans la série de 177 hypertendus suivis par Kempner's entre 1942 et 1953, il a été montré que la mortalité était de 30 % à 5 ans chez les hypertendus qui suivaient la *Kempner's rice diet* alors qu'elle est de 93 % chez ceux qui ont arrêté le régime [5].

Avec l'avènement de traitements pharmacologiques efficaces et de très bonne tolérance, la *Kempner's rice diet* n'a plus été proposé ni pour la prise de l'hypertension maligne ni pour celle des formes d'hypertension moins sévère. C'est de façon récente que l'intérêt d'une diminution des apports en sel a été à nouveau remis à l'ordre du jour. Ce sont chez les "hypertendus résistants" qui, selon la définition actuelle, sont traités par au moins une trithérapie antihypertensive mais qui ne sont pas contrôlés en MAPA, qu'une étude a montré une efficacité spectaculaire d'une diminution du sel dans l'alimentation [6]. Cette étude a inclus 12 hypertendus résistants traités par trithérapie. Tous les sujets ont été soumis à deux périodes d'une durée de 7 jours, l'une avec un apport de 50 mmol de Na par jour (soit 3 g de sel) et l'autre avec un apport de 250 mmol de Na par jour (soit 15 g de sel). Une durée de 2 semaines séparait chaque période. Une MAPA sur 24 heures était réalisée à la fin de chaque période ainsi que des explorations hormonales et vasculaires. Au cours de la période avec consommation

excessive de sel, la MAPA sur 24 heures était de 150,3/82,1 mmHg; en comparaison, après 8 jours de consommation réduite en sel, la MAPA sur 24 heures était de 130,0/72,8 mmHg. Ainsi, cette étude montre que, chez des hypertendus résistants, le passage d'une consommation excessive à une consommation faible de sel s'accompagne d'une baisse de 20,1/9,8 mmHg de la PAS/PAD en MAPA, ce résultat étant obtenu après 8 jours seulement de "restriction en sel".

Savoir dépister une consommation excessive de sel chez l'hypertendu résistant est une action médicale que nous proposons de réaliser de façon systématique si la prise en charge recommandée ne parvient pas à obtenir le contrôle de la pression artérielle. Pour estimer la fréquence de la consommation excessive de sodium (plus de 12 g de sel par jour) chez les hypertendus traités, une étude a été réalisée chez 1 000 hypertendus traités et suivis dans l'Unité de prévention des maladies cardiovasculaires de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière [7]. À partir du recueil des urines des 24 heures obtenu la veille d'une admission pour une journée en hôpital de jour, il a été estimé la consommation de sel sur la quantité de sodium urinaire. Chez ces hypertendus vivant en Île-de-France entre 2011 et 2014, l'élimination de sel est en moyenne de $8,7 \pm 5,2$ g/j. Une consommation excessive de sodium est observée chez 20 % des hypertendus traités, avec une plus grande fréquence chez les hommes (25 %), les obèses (23 %) et les hommes obèses (28 %). Ainsi, chez l'hypertendu résistant, la réalisation d'un recueil urinaire des 24 heures avec dosage du sodium urinaire doit être réalisée. Il permet de quantifier les apports en sel sur la journée du recueil. Pour connaître la quantité de sel consommé, il faut appliquer la formule suivante :

Sel (gramme par jour) = Na urinaire des 24 heures (mmol)/17.

Pour exemple : si le Na urinaire est supérieur à 200 mmol, la quantité de sel est supérieure à 12 g par jour, et le sujet est considéré comme un consommateur excessif de sel.

Pour diminuer la consommation excessive de sel, des conseils individualisés sont à donner au sujet. Selon l'analyse des consommations alimentaires réalisées chez des hypertendus vivant en France en 2014 [8], il a été observé que la quasi-totalité du sel consommé provenait :

- d'une consommation quotidienne et excessive de pain et/ou de fromage ;
- d'une consommation plurihebdomadaire de charcuterie et/ou d'aliments riches en sel caché (pizza, quiche, hamburger, crevettes, chips, olives) ;
- d'un usage de cubes pour bouillon et/ou de préparations industrielles exhausteurs de goût.

Les conseils d'une diminution des quantités d'aliments riches en sel caché sont à donner de façon individualisée selon les informations apportées par l'interrogatoire spécifique. Il doit être précisé au patient que l'effet sur la baisse des chiffres de pression artérielle que l'on peut attendre de la diminution du sel de l'alimentation est observé une semaine seulement après leur mise en route. La réalisation d'un relevé d'automesure, après la première semaine suivant la diminution du sel, permet d'obtenir une bonne adhésion du patient à ce moyen de traitement.

Encore une place pour la dénervation rénale après les études publiées en 2014 ?

La dénervation rénale, accessible en Europe depuis 2012, a fait naître de grands espoirs pour aider à la prise en charge des "véritables" hypertendus résistants. Selon le consensus d'experts français publié en 2012 [9], la dénervation rénale était indiquée lorsqu'un

hypertendu souscrivait aux critères suivants :

- recevoir une quadrithérapie comportant un diurétique ;
- avoir déjà reçu de la spironolactone, (pour ne pas proposer la technique aux patients répondeurs à la spironolactone) ;
- avoir une PA non contrôlée confirmée par MAPA ;
- avoir une anatomie artérielle compatible avec la technique.

Dans l'expérience des centres d'excellence en HTA, moins de 1 % des hypertendus pris en charge ont une indication de dénervation rénale selon ces critères. En France, l'usage de la dénervation rénale est resté confidentielle avec moins de 400 patients traités car la méthode, n'ayant pas de remboursement par les organismes sociaux, seuls quelques centres privés ont réalisé sur des financements propres ces procédures. Une poignée d'hôpitaux universitaires ont participé à des essais cliniques et ont pu acquérir une petite expérience de la méthode.

>>> Le premier enseignement est que la méthode ne s'appliquant que sur des artères rénales saines de gros calibre, la dénervation – lorsqu'elle est réalisée par un radiologue familier du cathétérisme des artères rénales – est une procédure simple ayant un risque très faible de complication immédiate.

>>> La deuxième observation réside dans l'importante limitation de la méthode et des matériels actuels qui conduit à une grande incertitude sur les conséquences du geste de chauffage réalisé. En effet, comme la méthode est basée sur l'objectif d'obtenir une destruction des fibres nerveuses sympathiques (dénervation) par le chauffage aigu de la paroi de l'artère rénale qui, par diffusion, atteindra les fibres nerveuses qui cheminent dans l'adventice de l'artère, des caractéristiques anatomiques vont pouvoir influencer la qualité du geste

réalisé. Ainsi, des travaux anatomopathologiques ont récemment montré que les fibres nerveuses étaient le plus souvent éloignées du point de chauffage délivré sur la paroi de l'artère rénale (distance de plusieurs millimètres et distribution inhomogène des fibres nerveuses de l'ostium au hile de l'artère rénale) [10]. Il est donc possible que le chauffage de l'artère n'atteigne aucun de ces faisceaux nerveux. Comme aucun "marqueur" n'est actuellement disponible en cours ou décours immédiat de la procédure pour indiquer que les fibres nerveuses ont été atteintes, la méthode reste à l'heure actuelle parfaitement aléatoire.

>>> Le troisième enseignement est apporté par le recul de 3-4 ans que possède la technique utilisée de façon compassionnelle et les résultats de quelques essais randomisés ayant soit comparé la dénervation à un geste de radiologie interventionnel neutre, soit à un traitement antihypertenseur maximum et standardisé. Ainsi, à la fin de 2014, les données des études/essais permettent de quantifier la baisse de PA apportée par la dénervation à environ -10 mmHg pour la PAS en MAPA, si l'on considère la baisse moyenne pour l'ensemble du groupe de patient traité [11]. En revanche, il est observé des réponses individuelles avec une amplitude très différente. Certains patients ont une diminution de leur PA pouvant aller jusqu'à 60 mmHg en MAPA, alors que chez d'autres sujets aucune baisse de la PA n'est observée. Dans la série de la Pitié-Salpêtrière, 20 % des sujets ont été "normalisés" par la dénervation (baisse moyenne de 35 mmHg de PAS en MAPA), 30 % ont été "répondeurs" avec une baisse de la PA significative mais sans toutefois obtenir une normalisation en MAPA, et 50 % n'ont eu aucune baisse de la PA en MAPA et sont à l'évidence "non répondeurs" à la technique. Ce grand aléa dans la réponse tensionnelle individuelle justifie de chercher à mettre en évidence des facteurs qui pourront prédire chez

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

quels hypertendus la dénervation est la plus favorable afin de ne pas soumettre tous les hypertendus à ce traitement dont le coût unitaire est élevé. Les résultats de la cohorte européenne ENCORED [11] et de l'étude HTN3 [12] montrent que les chances de normalisation ou d'amélioration de la PAS sont d'autant plus importantes que la PA de consultation est < 160 mmHg ; et qu'une efficacité est plus rare chez les patients dont la fonction rénale est altérée et chez les patients noirs.

En synthèse, actuellement à la fin 2014 en Europe, la dénervation rénale reste une procédure d'usage très limité car les assurances maladie ne remboursent pas la technique. Pourtant, la méthode a montré des résultats parfois spectaculaires pour contrôler la pression artérielle, mais le nombre limité de sujets hypertendus résistants qui tirent un bénéfice de la technique rend très improbable sa large utilisation car son bénéfice médico-économique ne sera que très difficilement démontré. Il faut espérer que cette méthode va poursuivre son évaluation avec des matériels apportant des preuves ou des marqueurs permettant d'authentifier l'atteinte des fibres nerveuses péri-artérielles. Il faut toutefois admettre

qu'à la fin 2014, en France, un coup d'arrêt à l'usage de la dénervation rénale est observé car les centres ayant déjà une expérience ne disposent pas de nouvelles sondes du fait de l'arrêt des protocoles de recherche. Seule la volonté des industriels à poursuivre le développement de cette méthode pour le traitement des hypertendus résistants permettra la poursuite de son usage dans un proche avenir.

Bibliographie :

1. BLACHER J, HALIMI JM, HANON O *et al.* Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Recommandations 2013 de la Société Française d'Hypertension Artérielle. *Presse Med*, 2013;42:819-825.
2. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*, 2014;311:507-520.
3. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, 2013;31:1281-1357.
4. YUSUF S, RANGARAJAN S, TEO K *et al.* for the PURE investigators. Cardiovascular Risk and Events in 17 Low-, Middle-, and High-Income Countries. *N Engl J Med*, 2014;371:818-827.
5. NEWBORG B, KEMPNER W. One hundred twenty-six patients treated with rice diet. Analysis of 177 cases of hypertensive vascular disease with papilledema. *Am J Med*, 1955;19:33-47.
6. PIMENTA E, GADDAM KK, OPARIL S *et al.* Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension*, 2009;54:475-481.
7. VILLENEUVE F, ROSENBAUM D, GIRAL PH *et al.* Fréquence de la consommation excessive de sel chez des hypertendus traités vivant en Ile de France. *Ann Cardio Angéio*, 2015.
8. GIRERD X, VILLENEUVE F, DELESTE F *et al.* Mise au point et évaluation du questionnaire ExSel pour dépister une consommation excessive de sel chez les hypertendus. *Cahier de Nutrition et de Diététique*, 2015.
9. PATHAK A, GIRERD X, AZIZI M *et al.* Expert consensus: renal denervation for the treatment of arterial hypertension. French Society of Hypertension; French Society of Cardiology; Working Group on Atheroma, Interventional Cardiology; *French Society of Radiology. Arch Cardiovasc Dis*, 2012;105:386-393.
10. SAKAKURA K, LADICH E, CHENG Q *et al.* Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *J Am Coll Cardiol*, 2014;64:635-643.
11. PERSU A, AZIZI M, JIND Y *et al.* on behalf of the European Network COordinating research on REnal denervation (ENCOREd) consortium. Hyperresponders vs. nonresponder patients after renal denervation: do they differ? *J Hypertens*, 2014;32:2422-2427.
12. BHATT DL, KANDZARI DE, O'NEILL WW *et al.* A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*, 2014;370:1393-1401.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.