

181

122
mmHg

DOSSIER : Hypertension artérielle résistante

Billet du mois : Le retour de la théorie du complot

Qu'est-ce l'échocardiographie 2D strain ?

Cœur et cocaïne

Procoralan®

Ivabradine

5 mg
7,5 mg

Traitement symptomatique de l'angor stable chronique
chez l'adulte coronarien en rythme sinusal



Procoralan est indiqué :

- chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants ;
- ou en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants, et dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 bpm.^Δ



2 comprimés par jour 1 le matin et 1 le soir

Après 1 mois de traitement, en fonction de la réponse thérapeutique, la dose peut être augmentée à 7,5 mg deux fois par jour (cf. rubrique Poso. et administration)

PROCORALAN 5 mg : comprimés pelliculés sécables. **PROCORALAN 7,5 mg** : comprimés pelliculés. **Composition** : Ivabradine 5 mg ou 7,5 mg. EEN : lactose. **Indication** : Traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal. L'ivabradine est indiquée : - chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants, - ou en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants, et dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 bpm. **Poso. et administration*** : La poso. initiale recommandée est de 5 mg d'ivabradine 2 fois/j par voie orale, une prise le matin et une le soir au cours des repas. Après 3 à 4 semaines de trait., la poso. peut être augm. à 7,5 mg 2 fois/j, selon la réponse thérap. CTJ : 2,28 €. Si la fréq. card. de repos descend en dessous de 50 bpm ou si symptômes liés à la bradyc., la dose doit être diminuée à 2,5 mg 2 fois/j. Le trait. doit être interrompu si la fréq. card. reste < 50 bpm ou si symptômes liés à la bradyc. persistent (cf. Mises en garde et préc. d'emploi). Initier le traitement à 2,5 mg 2 fois/j chez le sujet âgé. Utiliser avec précaution chez l'insuffisant hépatique modéré et l'insuffisant rénal si $Cl_{créat} < 15 \text{ ml/min}$. Pas de données disponibles chez les enfants de moins de 18 ans. **Contre-indications (CI)** : Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients ; Fréquence cardiaque de repos < 60 bpm avant le traitement ; Choc cardiogénique ; Infarctus aigu du myocarde ; Hypotension sévère (< 90/50 mmHg) ; Insuffisance hépatique sévère ; Maladie du sinus (« sick sinus syndrome ») ; Bloc sino-auriculaire ; Insuffisance cardiaque des classes NYHA III-IV ; Patient pacemaker-dépendant ; Angor instable ; Bloc auriculo-ventriculaire du 3^{ème} degré (BAV III) ; Association à des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 tels que les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole), les antibiotiques de la famille des macrolides (clarithromycine, érythromycine per os, josamycine, tétracycline), les inhibiteurs de protéases (nelfinavir, ritonavir) ou la néfazodone (voir Interactions et propriétés pharmacocinétiques) ; Grossesse, allaitement. **Mises en garde et préc. d'emploi*** : arythmie ; patients avec BAV II ; patients présentant une bradyc. (cf. CI) ; Assoc. avec inhibiteurs calciques réduisant la fréq. card. (vérapamil/diltiazem) ; insuf. card. chronique ; AVC ; fonction visuelle ; patients hypotendus (cf. CI) ; fibrillations auriculaires ; patients présentant un QT long congénital ou traités par des médic. allongeant le QT (cf. Interactions) ; contient du lactose. **Interactions*** : Assoc. contre-indiq. : inhibiteurs puissants du CYP3A4 (cf. CI). Assoc. déconseillée : Inhibiteurs modérés du CYP3A4 : diltiazem/vérapamil ; Médic. allongeant le QT (cf. Mises en garde et préc. d'emploi). Assoc. nécessitant des préc. d'emploi : autres inhibiteurs modérés du CYP3A4 ; Jus de pamplemousse ; Inducteurs du CYP3A4. **Grossesse et allait.*** : Contre-indiq. **Conduite et utilisation de machines*** : prise en compte de possibles phosphènes (cf. Effets indésirables). **Effets indésirables*** : Très fréq. : Phosphènes ; Fréq. : Bradyc., BAV I – allongement de l'intervalle PQ à l'ECG, extrasystoles ventric., vision trouble, céphalées, sensations vertigineuses ; Peu fréq. : Hyperuricémie, éosinophilie, élévation de la créatininémie, palpitations, extrasystoles supraventric., nausées, constipation, diarrhée, vertiges, dyspnée, crampes muscul. ; Inconnu : Syncope, hypotens., malaise, rash, érythème, prurit. **Propriétés*** : ATC : C01EB17. L'ivabradine agit en réduisant uniquement la fréq. card., par inhibition sélective et spécifique du courant pacemaker I_f qui contrôle la dépolarisation diastolique spontanée au niveau du nœud sinusal et régule la fréq. card. **LISTE I. Procoralan 5 mg** : 34009 371 676 2 8, EU/1/05/316/003 (56 cp) Prix : 63,92 € - 34009 567 208 1 1, EU/1/05/316/006 (100 cp, modèle hosp.). **Procoralan 7,5 mg** : 34009 371 679 1 8, EU/1/05/316/010 (56 cp) Prix : 63,92 € - 34009 567 209 8 9, EU/1/05/316/013 (100 cp, modèle hosp.) – Remb. Séc. Soc 65 % dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants. Agréé Coll. ^ΔNon remboursable à la date du 01/12/2010 en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants, et dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 bpm. Amélioration du Service Médical Rendu modérée (ASMR III) chez les patients ayant un angor stable chronique avec une contre-indication ou une intolérance aux bêtabloquants et ayant une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG < 45 %) asymptomatique contre-indiquant l'emploi des inhibiteurs calciques bradycardisants (Avis de la Commission de la Transparence du 29/11/2006). *Info. Compl. : cf. RCP sur www.ema.europa.eu. **Info. méd. : Biopharma** – 35 rue de Verdun – 92284 Suresnes Cedex. Tél. 01 55 72 60 00 – **Titulaire/Exploitant** : Les Laboratoires Servier - 22 rue Garnier - 92578 Neuilly-sur-Seine Cedex.

Le retour de la théorie du complot

Rampante depuis les années 1960, la controverse sur le cholestérol a connu récemment de nouveaux rebonds avec deux publications dans des revues de renom remettant en cause l'intérêt des statines en prévention primaire. La première publication est surtout une charge contre les statines, le cholestérol et l'industrie pharmaceutique ; la seconde est un travail scientifique mais dont la discussion qui suit ne se contente pas de moduler les résultats obtenus et connus, mais va à leur rencontre.

Une vieille controverse sur fond de théorie du complot



→ **F. DIEVART**
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Dans son caractère extrême, la controverse sur le cholestérol repose sur plusieurs écrits remontant pour les premiers aux années 1960 et maintenant largement diffusés et relayés sur Internet par des sites spécifiques, des *blogs* et des forums (voir par exemple : *The International Network of Cholesterol Skeptics*). Les auteurs de ces écrits dénoncent une sorte de théorie du complot mêlant l'industrie pharmaceutique, les sociétés savantes, les médecins et les régimes politiques qui n'auraient pour objectif que de restreindre les libertés alimentaires (ne mangez plus de beurre, ne manger plus d'œufs...) et de nous faire consommer des médicaments pour nourrir ce qu'ils nomment le complexe pharmaceutico-industriel.

Schématiquement, un des ressorts de cette théorie du complot est le suivant : lorsqu'il a été mis en évidence une relation entre la cholestérolémie et le risque de maladie coronaire, des sociétés savantes américaines, souhaitant disposer de crédits de recherche de la part de l'administration américaine, auraient mené campagne pour prouver que les maladies coronaires avaient une cause, et si on leur en donnait les moyens, elles pourraient même résoudre un problème majeur de Santé publique. Les hommes politiques sensibles à ce discours auraient alors favorisé les experts les plus en avant dans ce combat et l'industrie y aurait vu un moyen d'augmenter ses profits. Il fallait donc mettre au point des traitements pouvant faire baisser le cholestérol. La théorie du complot théorise donc un mobile : les sociétés savantes auraient des moyens, les politiques des électeurs et des financements et l'industrie des profits et tous auraient eu une reconnaissance.

Comme un mobile ne suffisait pas à affirmer le complot, il fallait de plus démontrer la supercherie et donc prouver la machination, c'est-à-dire démontrer, d'une part, qu'il n'y a pas de lien entre le cholestérol et le risque coronarien et, d'autre part, que les médicaments qui réduisent le cholestérol n'apportent aucune bénéfice, voire sont nocifs.

Comme le doute est une nécessité psychologique, dès lors que l'on fournit des armes à ce doute, qu'on l'instille, chaque fois que des arguments sont portés contre le cholestérol, il en reste quelque chose qui fait que de nombreuses personnes sont persuadées d'être la cible d'un complot. Elles en seront d'autant plus persuadées que si elles lisent

BILLET DU MOIS

les partisans de la théorie du complot, elles entreront dans le cercle des initiés...

Les deux publications récentes

Les deux publications récentes renforçant, délibérément pour l'une, indirectement pour l'autre, les arguments d'une éventuelle théorie du complot sont un article publié dans les *Archives of Internal Medicine* par M. de Lorgeril *et al.* et une méta-analyse du groupe *Cochrane* évaluant le rapport bénéfice-risque des statines en prévention primaire.

La méta-analyse de *Cochrane* a inclus les données de 14 essais thérapeutiques ayant inclus 34 272 patients en prévention cardiovasculaire primaire. La méthode adoptée a consisté à prendre en compte les études publiées avant 2007, l'étude JUPITER n'a donc pas été incluse dans ce travail. Les résultats de cette méta-analyse montrent qu'un traitement par une statine chez des patients en prévention cardiovasculaire primaire permet une réduction significative de 17 % de la mortalité totale (RR: 0,83; IC 95 % : 0,73-0,95), une réduction significative de 28 % des événements coronariens fatals ou non (RR: 0,72; IC 95 % : 0,65-0,79), une réduction significative de 26 % des événements cardiovasculaires fatals ou non (RR: 0,74; IC 95 % : 0,66-0,85), une réduction significative de 22 % des AVC fatals ou non (RR: 0,78; IC 95 % : 0,65-0,94) et une diminution significative de 34 % des revascularisations (RR: 0,66; IC 95 % : 0,53-0,83). Parmi les patients enrôlés dans les études, 17,3 % en moyenne ont rapporté un événement indésirable, sans différence significative entre les patients ayant reçu ou non une statine. Il n'y a pas eu de différence entre les groupes comparés concernant l'incidence des cancers, quelles que soient leurs localisations, et le taux de rhabdomyolyse a été faible, de l'ordre de 0,03 %, sans différence entre les groupes.

Malgré ces résultats favorables, les auteurs indiquent qu'il faut les prendre avec de grandes réserves, voire les mettre en doute, car :

- dans les études de prévention primaire, il a été inclus quelques patients ayant une maladie cardiovasculaire,
- certains essais thérapeutiques n'ont pas rapporté les effets secondaires, d'autres n'ont pas rapporté l'incidence d'événements cliniques spécifiques, réalisant plutôt une somme de divers événements (comme par exemple, l'ensemble des AVC, sans distinguer les AVC fatals et non fatals),
- deux des essais de la méta-analyse ont été arrêtés avant leur terme pour un bénéfice clinique significatif, et une telle attitude tend à majorer l'ampleur du bénéfice,
- tous les essais inclus dans la méta-analyse sauf un ont été pris en charge financièrement pour tout ou partie par l'industrie pharmaceutique, et ce type de recherche clinique est plus fréquemment publié lorsque ses résultats sont positifs, exposant à un biais de publication, des études négatives pouvant n'avoir pas été publiées,
- l'inclusion de deux études supplémentaires (ALLHAT LLL et ASCOT), non prises en compte car ayant inclus plus de 10 % de patients ayant une maladie vasculaire, réduit l'ampleur du bénéfice en termes de réduction de mortalité (RR: 0,91; IC 95 % : 0,84-0,99). De plus, d'autres méta-analyses ont montré que lorsque les études possédant certains biais n'étaient pas prises en compte, il n'y avait plus de bénéfice des statines concernant la réduction de mortalité totale.

Schématiquement, dans leur introduction, les auteurs expliquent qu'ils vont faire un travail plus rigoureux que ceux jusqu'ici disponibles. Cependant, dans leur conclusion, ils indiquent, d'une part, que ce résultat pourrait ne pas être recevable car, en y ajoutant des études possédant des biais, le résultat semble moins favorable et que, d'autre part, d'autres travaux ayant éliminé complètement les études biaisées n'ont pas

montré de résultat favorable. Vous avez compris n'est-ce pas ? On appréciera la méthode où le jugement vient à l'encontre de la démonstration.

L'article de "mise au point" des *Archives of Internal Medicine* commence par la phrase suivante: "Les résultats des essais cliniques récents évaluant l'effet de traitements hypocholestérolémiants sur la morbidité et la mortalité de sujets avec et sans maladie coronaire ont été négatifs de façon concordante". Le ton est donc donné. Les auteurs vont alors proposer une analyse de l'étude JUPITER, étude paraissant positive, pour démontrer qu'en fait il s'agit d'une étude elle aussi négative. Leurs arguments sont en substance les suivants :

- il est surprenant que la rosuvastatine puisse apporter un bénéfice dans l'étude JUPITER puisque dans les études CORONA, GISSI HF et AURORA, elle n'a été d'aucun effet sur le critère primaire,
- l'étude JUPITER a été interrompue prématurément et, d'une part, la raison n'en paraît pas clairement définie, d'autre part, un arrêt prématuré favorise le traitement à l'étude. Plus encore, si l'arrêt de l'étude a été décidé par un comité spécifique selon des critères prédéfinis, le président de ce comité a de nombreux conflits d'intérêts avec l'industrie qui remettent en cause sa crédibilité,
- les événements importants évalués dans cette étude ont été faibles en nombre (soit 240 infarctus et AVC) et plusieurs des critères évalués étaient des paramètres relevant d'une décision médicale (comme les revascularisations, les hospitalisations...) et n'auraient pas dû être pris en compte dans un critère composite,
- il n'y a pas eu de différence significative dans les événements indésirables entre les groupes, ce qui surprend les auteurs de la mise au point,
- les calculs faits à partir des données de la publication initiale indiquent qu'il n'y a pas eu de réduction de mortalité cardiovasculaire, l'effet bénéfique enre-

gistré sur la mortalité totale n'est donc pas compréhensible, d'autant que pour les auteurs de la mise au point, le seul vrai marqueur de la mortalité cardiaque est la mort subite et qu'ils n'en ont pas trouvé trace dans la publication. Ils en concluent donc que la base de données de l'étude est biaisée,

– puis les auteurs supposent que les investigateurs de l'étude ne sont pas fiables, puisqu'ils ont tous des conflits d'intérêts, et que la base de données de l'étude pourrait aussi ne pas être fiable du fait que le sponsor a contribué au recueil des données...

La conclusion des auteurs est que l'étude JUPITER n'est pas recevable, elle serait une étude négative. De ce fait, elle ne doit pas être un argument pour une modification des pratiques. JUPITER rejoindrait la cohorte des études précédentes avec les statines, qui seraient toutes... négatives.

En poussant les recherches sur ce thème, on peut lire sur le forum du site Internet de M. de Lorgeril le commentaire de son article: “*Dans notre article des Archives of Internal Medicine, nous montrons simplement les biais évidents de l'essai JUPITER dont les conclusions pourraient conduire quelques dizaines de millions d'Américains à se voir prescrire inutilement une statine très toxique en prévention primaire...*”. En conclusion, une étude positive est devenue négative, et la molécule permettant d'obtenir un résultat positif est “très toxique”...

Le problème de la réduction de mortalité totale en prévention primaire

Nous disposons de plusieurs méta-analyses ayant évalué l'effet des statines en prévention primaire. Elles incluent toutes des essais différents et montrent en moyenne une réduction de mortalité totale oscillant entre 7 et 11 %, parfois significative, parfois non. Dès qu'un tra-

vail montre un résultat non significatif, il est mis en avant par les théoriciens du complot pour confirmer leurs propos. Les auteurs de la méta-analyse *Cochrane* ont voulu lever un doute: dans leur préambule, ils indiquent que les méta-analyses précédemment disponibles pouvaient être soumises à des biais, car la sélection des études de prévention primaire qu'elles avaient faites comprenait des études ayant aussi inclus des patients ayant une maladie vasculaire. Pour mieux apprécier l'effet des statines en prévention primaire, les auteurs du groupe *Cochrane* ont donc décidé de rejeter les études de prévention primaire dont au moins 10 % des patients avaient une maladie cardiovasculaire (angor, artérite, AIT, AVC...). Et, surprise, le bénéfice sur la mortalité totale est, d'une part, significatif et, d'autre part, encore plus ample que dans les travaux antérieurs supposés imparfaits. Le piège se refermant, il devenait nécessaire de montrer que, finalement, les études de prévention primaire étaient de qualité médiocre, notamment parce qu'elles étaient prises en charge financièrement par l'industrie pharmaceutique.

Mais, allons au-delà. S'il est logique de vouloir qu'un traitement puisse diminuer la mortalité totale en prévention primaire, que faire si cet objectif n'est pas atteint? Dès lors que la mortalité n'augmente pas, dès lors que des événements majeurs sont significativement réduits, ne peut-on conclure que ce traitement, s'il n'augmente pas de façon importante la survie, permet au moins d'augmenter la survie en bonne santé, en retardant ou en évitant la survenue d'événements majeurs?

“ Les essais sont faits par l'industrie et lui sont donc favorables ”

Soyons clair, le médicament est un enjeu économique majeur pour l'industrie pharmaceutique qui a certainement

pu conduire à des comportements que certains qualifient au minimum de dérapages. L'un de ces dérapages peut être, par exemple, une surexploitation des résultats favorables d'une étude positive. Mais, si les enjeux sont aussi importants, pourquoi ne pas déraiper en amont? Pourquoi ne pas faire en sorte qu'une étude soit ou devienne positive? C'est ce qui est insinué dans les propos tendant à dire qu'une étude est forcément biaisée lorsqu'elle est financée par l'industrie.

Ce mode de pensée est uniquement à charge et oublie deux éléments importants dont l'un contredit ce raisonnement.

Le premier élément est que, dans l'état actuel de nos sociétés et quel que soit le jugement que l'on porte sur cette réalité, seule l'industrie a la puissance pour développer, évaluer et promouvoir, grâce à un médicament, un concept qui pourra parfois s'avérer bénéfique. Prenons un exemple simple. Progressivement s'est développé dans la communauté scientifique cardiologique ce qui avait été considéré pendant longtemps comme une hérésie: les bêtabloquants pourraient être bénéfiques dans l'insuffisance cardiaque. L'enjeu était de taille mais particulièrement risqué. Peu, voire aucune administration ou agence n'était prête à financer un essai de taille suffisante pouvant évaluer ce concept. Les premiers bêtabloquants dataient du milieu des années 1960 et leurs développeurs (à une exception, celle du métoprolol) n'étaient probablement pas très favorables à une prise de risque consistant à évaluer leurs molécules dans l'insuffisance cardiaque. En revanche, pour les bêtabloquants plus récemment développés, ce domaine pouvait constituer une opportunité de développement, tout autant qu'une prise de risque. Et c'est ainsi que les développeurs du carvédilol, du nébivolol et du bisoprolol (mais aussi du métoprolol) allaient contribuer à un des plus grands succès du traitement de l'insuffisance cardiaque. Mais, puisque les études

BILLET DU MOIS

étaient prises en charge par l'industrie, répondront les sceptiques, il était normal qu'elles fussent bénéfiques. C'est probablement aussi ce qu'a dû penser le laboratoire Incara Pharmaceuticals qui a participé à l'évaluation clinique de son bêtabloquant, le bucindolol, dans l'étude BEST qui, elle, n'a pas mis en évidence de bénéfice de ce bêtabloquant.

Car l'autre élément à ne pas oublier est le suivant : certes, l'industrie participe pour partie ou totalement au financement d'essais cliniques qui vont lui être favorables, mais encore faut-il ajouter, qui peuvent aussi lui être défavorables. Ainsi, à travers des exemples ne prenant en compte que les principaux laboratoires ayant financé de grands essais avec des statines, il est possible de mettre en évidence un paradoxe qui annule la théorie du complot :

– dans l'hypothèse où le laboratoire MSD serait à l'origine des bénéfices enregistrés dans les études 4S et HPS, comment expliquer que les études SEAS et ENHANCE qu'il a aussi prises en charge pour évaluer une autre de ses molécules hypolipémiantes n'aient pas eu un résultat favorable ?

– dans l'hypothèse où le laboratoire BMS serait à l'origine des bénéfices enregistrés dans les études WOSCOPS, CARE et LIPID, comment expliquer qu'il ait

investi près de 1 milliard de dollars pour évaluer dans de grands essais une molécule pour laquelle il n'y a pas eu de commercialisation (l'omapatrilate) du fait de l'apparition d'effets secondaires ? Comment expliquer qu'il ait financé l'étude PROVE IT, démontrant la supériorité d'une statine qu'il ne développait pas par rapport à celle qu'il développait ? – dans l'hypothèse où le laboratoire Pfizer serait à l'origine des bénéfices enregistrés dans les études CARDS, ASCOT et TNT, comment expliquer qu'en investissant aussi 1 milliard de dollars pour évaluer un nouvel hypolipémiant, le torcetrapib, il ait contribué à démontrer que cette molécule augmente la mortalité ?

– dans l'hypothèse où le laboratoire Astra-Zeneca serait à l'origine des bénéfices enregistrés dans l'étude JUPITER, comment expliquer que les études CORONA, GISSI HF et AURORA qu'il a également financées ne lui soient pas favorables ?

Heureux monde, simple monde

En fait, l'histoire est simple pour les partisans de la théorie du complot : les études cliniques sont des outils de propagande de l'industrie. Lorsqu'elles sont

positives, il y a eu tricherie ; lorsqu'elles sont négatives, c'est que le produit était mauvais, dangereux ou inutile et qu'il a été impossible de le cacher.

Et d'ailleurs, dès demain, il ne faudrait plus prescrire aucun médicament, car soit ils n'ont pas été évalués, soit ils l'ont mal été. Il ne faudra donc prescrire que des traitements évalués dans des études menées par une recherche strictement indépendante de tout conflit d'intérêts.

Il ne restera plus qu'à juger ce qu'est un conflit d'intérêts. Devrons-nous aussi distinguer, au-delà des conflits financiers qu'il faut déclarer, ce qui est un conflit d'intérêts intellectuels ? En effet, le monde des idées est aussi celui des "écoles de pensée" et de conflits d'intérêts particuliers où leur promoteurs semblent dire "*Reconnaissez-moi parce que j'ai eu cette idée, j'en suis le défenseur et le grand détenteur de la gloire qui en découlera... Tous ceux qui vont contre mon idée participent au grand complot mondial... contre moi*".

L'auteur a déclaré avoir donné des conférences ou conseils pour les laboratoires : Abbott, Astra-Zeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, IPSEN, Menarini, MSD, Novartis, Pfizer, Roche-diagnostics, Sanofi-Aventis France, Servier, Takeda.

réalités CARDIOLOGIQUES

La grippe, ça dure huit jours si on la soigne et une semaine si on ne fait rien.

Raymond Devos

Accueil

Dossiers

Articles

Revue de presse

Formation

Recommandations

Congrès

Passerelles

Version Premium

Nouveau site de Réalités cardiologiques

www.realites-cardiologiques.com

Une version premium du site vous est réservée avec un contenu spécifique, très riche.

Inscrivez-vous et surfez en toute liberté en découvrant toutes les fonctionnalités du site.

Inscription gratuite

COMITÉ D'HONNEUR

Pr J. Acar, Pr M. Bertrand, Pr J.P. Bounhoure,
Pr J.P. Bourdarias, Pr M. Brochier, Pr J.P. Broustet,
Pr A. Casassoprana, Pr J. Deanfield,
Pr S. Gilgenkrantz, Pr P. Godeau, Pr R. Gourgon,
Pr R. Grolleau, Pr L. Guize,
Pr P. Hugenholtz, Pr J. Kachaner, Pr H. Kulbertus,
Pr J. Lanfranchi, Pr P. Lesbre, Pr S. Levy,
Pr J.M. McKenna, Pr J.M. Mallion, Pr G. Motté,
Pr A. Nitenberg, Pr J.Y. Neveux, Dr J.P. Ollivier,
Pr J. Puel, Pr M. Safar, Pr K. Schwartz,
Pr P.W. Serruys, Pr R. Slama, Pr B. Swynghedauw,
Pr P. Touboul, Pr P.E. Valère

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. Amarenco, Pr M.C. Aumont,
Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin, Pr A. Benetos,
Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher, Pr J.J. Blanc,
Pr O. Bléry, Pr M.G. Bousser, Pr E. Bruckert,
Pr B. Chamontin, Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen,
Pr S. Consoli, Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert,
Pr J. de Leiris, Pr M. de Lorgeril, Pr H. Douard,
Pr J.L. Dubois-Randé, Pr H. Eltchaninoff,
Pr J.L. Elghozi, Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier,
Pr J. Garot, Pr P. Gibelin, Pr T. Gillebert,
Pr X. Girerd, Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau,
Pr A. Hagege, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon,
Pr L. Hittinger, Pr B. Jung, Pr Y. Juillière,
Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt,
Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisançe,
Pr J. Machecourt, Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer,
Dr J.P. Monassier, Pr J.J. Mourad,
Pr G. Montalescot, Pr A. Pavie, Pr R. Roudaut,
Pr D. Sidi, Pr M. Slama, Pr G. Slama,
Pr J.L. Schlienger, Pr G. Steg, Pr D. Thomas,
Pr C. Tribouilloy, Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman,
Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher,
Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert,
Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana, Dr L. Fermont,
Dr J.M. Foul, Dr D. Humbert,
Pr Ph. Hoang The Dan, Dr P. Jourdain,
Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen, Pr J.P. Laissy,
Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart, Dr D. Marcadet,
Dr P.L. Massoure, Dr J.L. Monin, Dr M.C. Morice,
Dr A. Pathak, Dr J.F. Paul, Dr D. Payen,
Dr O. Paziand, Dr F. Philippe,
Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant, Dr Ph. Ritter,
Dr J. Roncalli, Dr C. Scheublé, Dr L. Tafanelli,
Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr Marc Genest

CONSEILLER SCIENTIFIQUE

DIRECTEUR DES OPÉRATIONS SPÉCIALES

Dr François Diévert

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr Richard Niddam

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. : 01 47 00 67 14, Fax. : 01 47 00 69 99
e-mail : cardio@performances-medicales.com

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

Fanny Massot, Evelyne Guitard

PUBLICITÉ

Dominique Chargy

MAQUETTE, PAO

Marc Perazzi, Dominique Pluquet, Elodie Lelong

IMPRIMERIE

Imprimeries de Champagne
Z.I. Les Franchises
Rue de l'étoile - 52200 Langres
Commission Paritaire : 0112 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 1^{er} trimestre 2011



Février 2011 #274

➔ BILLET DU MOIS

- 3** Le retour de la théorie du complot
F. Diévert

➔ LE DOSSIER

Hypertension artérielle résistante

- 9** Editorial : Points de vue
J. Blacher
- 11** Quelle est la meilleure définition de l'hypertension artérielle résistante et ses conséquences ?
J.B. Gnakamene, M. Safar
- 17** Stratégies de prise en charge et place de la dénervation sympathique rénale par radiofréquence
M. El Assaad, J. Blacher

- 23** Hypertension artérielle rénovasculaire : faut-il continuer à la dépister et pourquoi ?

A. Yannoutsos, C.A. Nkembe, M. Safar, J. Blacher

- 29** Nouveautés en matière d'hyperaldostéronismes primaires
P. Iaria, H. Joly, J. Blacher

- 34** Phéochromocytomes et paragangliomes
E. Pinto, A. Lieber

- 39** En pratique, on retiendra

➔ REVUES GÉNÉRALES

- 41** Qu'est-ce que l'échocardiographie 2D strain ?
N. Haddour, C. Meuleman, G. Dufaitre, S. Janower, E. Berthelot-Garcias, F. Douna, S. Ederhy, F. Boccara, A. Cohen
- 48** Cœur et cocaïne
P. Podevin, M. Genest

Un bulletin d'abonnement est en page 10.
Image de couverture :
©psdesign1 - Fotolia.com

HTA
essentielle*

Une association unique
pour un nouvel horizon

SEVÍKAR®

olmésartan médoxomil
amlodipine
Comprimé pelliculé

20 mg/5 mg

40 mg/5 mg

40 mg/10 mg

SEVÍKAR® 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg et 40 mg/10 mg, comprimés pelliculés. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE. Olmésartan médoxomil 20 mg et amlodipine 5 mg (6,944 mg sous forme de bésilate d'amlodipine), olmésartan médoxomil 40 mg et amlodipine 5 mg (6,944 mg sous forme de bésilate d'amlodipine) ou olmésartan médoxomil 40 mg et amlodipine 10 mg (13,888 mg sous forme de bésilate d'amlodipine) par cp. **DONNEES CLINIQUES*.** **Indications thérapeutiques.** Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. SEVÍKAR® est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'olmésartan médoxomil ou l'amlodipine en monothérapie. **Posologie et mode d'administration*.** **Adultes.** Un comprimé par jour. SEVÍKAR® 20 mg/5 mg : patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par 20 mg d'olmésartan médoxomil ou 5 mg d'amlodipine seuls. SEVÍKAR® 40 mg/5 mg : patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par SEVÍKAR® 20 mg/5 mg. SEVÍKAR® 40 mg/10 mg : patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par SEVÍKAR® 40 mg/5 mg. Adaptation progressive de la dose de chacun des composants recommandée avant de passer à l'association à dose fixe. **Sujets âgés (65 ans et plus).** **Insuffisance rénale. Insuffisance hépatique. Enfants et adolescents.** **Contre-indications.** Hypersensibilité aux substances actives, aux dihydropyridines ou à l'un des excipients. 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse. Insuffisance hépatique sévère et obstruction biliaire. En raison de la présence d'amlodipine, SEVÍKAR® est également contre-indiqué chez les patients présentant : un choc cardiogénique, un infarctus du myocarde en phase aiguë (au cours des 4 premières semaines) ou un angor instable. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*.** **Patients présentant une hypovolémie ou une déplétion sodée. Autres affections liées à la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone. Hypertension rénovasculaire. Insuffisance rénale et transplantation rénale. Insuffisance hépatique. Hyperkaliémie. Lithium. Sténose des valves aortique ou mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive. Hyperaldostéronisme primaire. Insuffisance cardiaque. Différences ethniques. Grossesse. Autres précautions.** Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions*. **Associations déconseillées.** Médicaments modifiant la kaliémie. Lithium. **Grossesse et allaitement*.** **Grossesse.** 1^{er} trimestre : utilisation déconseillée. 2^{ème} et 3^{ème} trimestres : utilisation contre-indiquée.

L'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est déconseillée au 1^{er} trimestre de la grossesse. L'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est contre-indiquée aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse.

Allaitement. Utilisation déconseillée. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines*.** **Effets indésirables*.** Fréquents : étourdissements, céphalées, œdème périphérique, œdème, œdème prenant le godet, fatigue. **Surdosage*.** **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES*.** **Propriétés pharmacodynamiques*.** **Antagonistes de l'angiotensine II et inhibiteurs calciques, code ATC : C09DB02. Propriétés pharmacocinétiques*.** **Données de sécurité préclinique*.** **DONNEES PHARMACEUTIQUES*.** **Durée de conservation. Nature et contenu de l'emballage extérieur.** NUMEROS D'AMM. SEVÍKAR® 20 mg/5 mg, 388 582-6 : 30 comprimés. 388 584-9 : 90 comprimés. SEVÍKAR® 40 mg/5 mg, 388 578-9 : 30 comprimés. 388 580-3 : 90 comprimés. SEVÍKAR® 40 mg/10 mg, 388 574-3 : 30 comprimés. 388 577-2 : 90 comprimés. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION.** 3 octobre 2008. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE.** 27 octobre 2010. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE.** Médicament soumis à prescription médicale. Liste I. **PRIX.** 26,94 € (30 cp). CTJ : 0,90 € - 69,38 € (90 cp). CTJ : 0,77 €. Remb Séc Soc à 65%. Agréé Coll. **TITULAIRE DE L'AMM/EXPLOITANT.** DAIICHI SANKYO FRANCE SAS - 1, rue Eugène et Armand Peugeot - 92500 Rueil-Malmaison - Tél. : 01 55 62 14 60. *Pour une information complète, consulter le site Internet de l'Afssaps (<http://www.afssaps.sante.fr>). SEV/MLA/102010

Issu de la recherche
DAIICHI SANKYO

*Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. SEVÍKAR® est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'olmésartan médoxomil ou l'amlodipine en monothérapie.



Daiichi-Sankyo

LE DOSSIER

Hypertension artérielle résistante

Editorial

Points de vue

Devant un patient porteur d'une hypertension artérielle résistante, les différents intervenants vont avoir des visions différentes.

Le **médecin généraliste** va devoir se poser et consacrer à l'hypertendu résistant à la thérapeutique du temps, de la réflexion, de l'analyse, bref plus d'énergie qu'en cas de réponse tensionnelle attendue à la thérapeutique antihypertensive.

La vision du **spécialiste** est par essence différente, que ce spécialiste soit cardiologue, néphrologue, endocrinologue ou encore interniste, il va éliminer les causes les plus fréquentes d'hypertension artérielle secondaire et "empiler" un peu différemment les différentes thérapeutiques antihypertensives.

L'**hyperspécialiste hospitalier** a lui, comme tout hyperspécialiste, une vision hyperdéformée puisqu'il évolue quotidiennement dans un univers de maladies rares, de pathologies d'exception et de patients de énième recours. Sa vision de l'hypertension artérielle résistante est bien entendu déformée par le prisme des hypertensions artérielles secondaires, des histoires de chasse et des thérapeutiques d'exception.

L'**épidémiologiste**, quant à lui, ne peut pas ne pas être intéressé par l'hypertension artérielle résistante puisque l'hypertension artérielle est l'ennemi public numéro 1, le tueur silencieux le plus efficace sur toute la planète puisqu'elle est responsable de plus de 7 millions de décès, près de 13 % de tous les décès ! L'hypertendu résistant cristallise à la fois l'insuffisance d'efficacité des thérapeutes en matière de dépistage, en matière de diagnostic, en matière de thérapeutique ; cette hypertension artérielle résistante comporte aussi bien entendu tout le surrisque cardiovasculaire lié à l'hypertension artérielle.

Fort de toutes ces visions différentes et complémentaires, **le thérapeute** peut prendre plusieurs postures :

- une posture irritée : ces chiffres de pression artérielle ont l'impudence de lui résister !
- une posture suspicieuse : le patient prend-il réellement les médicaments que le médecin se fatigue à lui prescrire ? Pourquoi la fréquence cardiaque ne baisse-t-elle pas sous bêtabloquants ? Pourquoi la kaliémie ne baisse-t-elle pas sous diurétiques ?
- une posture délicate de remise en question de sa compétence : dois-je continuer à "empiler" les thérapeutiques avec si peu d'efficacité ? Ai-je bien conduit mon bilan étiologique ? Ne devrais-je pas demander un avis spécialisé ?
- enfin, le thérapeute peut endosser les habits de l'innovation thérapeutique. N'est-ce pas une excellente indication à la dénervation rénale qui a passionné les foules lors du dernier congrès européen de l'*American Heart Association* ? Ne faut-il pas envisager un traitement pharmacologique d'exception ?



→ **J. BLACHER**

Université Paris Descartes ;
Centre de Diagnostic
et de Thérapeutique,
Unité Hypertension Artérielle,
Prévention et Thérapeutique
Cardiovasculaire,
Hôpital Hôtel-Dieu, PARIS.

LE DOSSIER

Hypertension artérielle résistante

Dans ce dossier sur l'hypertension artérielle résistante publié par *Réalités Cardiológicas*, plusieurs spécialistes de l'hypertension artérielle ont rappelé les bases de la stratégie diagnostique à envisager, ils ont rappelé les étiologies les plus fréquentes et ont jeté les bases des différentes thérapeutiques spécifiques en cas d'hypertension artérielle secondaire.

Néanmoins, même après avoir intégré les différentes informations contenues dans ces articles, il faudra rester modeste. En effet, même en 2011, il est toujours aussi difficile de juger avec exactitude de la bonne observance de nos patients ; même en 2011, les thérapeutiques pharmacologiques ne peuvent pas encore solutionner tous les cas d'hypertension artérielle résistante, même essentielle ; même en 2011, on en revient à des thérapeutiques de dénervation rénale, certes avec des techniques innovantes mais utilisant des concepts développés il y a plus d'un demi-siècle ; même en 2011, des doutes subsistent quant à la thérapeutique optimale de l'hypertension artérielle réno-vasculaire ou de l'hyperaldostérionisme primaire par exemple.

Nul doute que ce dossier vieillira et que de nouvelles stratégies thérapeutiques verront le jour dans les années qui viennent. Espérons finalement qu'il vieillisse rapidement et que nous ayons à notre disposition encore plus de possibilités thérapeutiques au bénéfice de ces patients difficiles.

Bonne lecture !

réalités

Bulletin d'abonnement

Je m'abonne à
réalités Cardiológicas

- Médecin** 1 an : 60 €
 2 ans : 95 €
- Etudiant/Interne** 1 an : 50 €
(joindre un justificatif) 2 ans : 70 €
- Etranger** 1 an : 80 €
(DOM-TOM compris) 2 ans : 120 €

BULLETIN À RETOURNER À :
PERFORMANCES MÉDICALES
91, AVENUE DE LA RÉPUBLIQUE
75011 PARIS

4
crédits
FMC/an

Déductible des
frais professionnels

Nom

Prénom

Adresse

Ville

Code Postal

E.mail

Règlement Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)
 Par carte bancaire (sauf American Express)

carte n°

cryptogramme date d'expiration

Signature

LE DOSSIER

Hypertension artérielle résistante

Quelle est la meilleure définition de l'hypertension artérielle résistante et ses conséquences ?

RÉSUMÉ : Une hypertension artérielle (HTA) peut être considérée comme résistante si la thérapeutique non médicamenteuse ainsi que l'emploi de trois drogues antihypertensives dont un diurétique ne permettent pas l'obtention de chiffres tensionnels en dessous des cibles recommandées.

Pour l'établissement du diagnostic, une mesure tensionnelle précise doit être réalisée, souvent au moyen de l'automesure tensionnelle au domicile ou d'un Holter tensionnel sur 24 heures, afin de mieux distinguer les fausses HTA et certains diagnostics différentiels.

Dans certains cas, la démarche diagnostique oriente d'emblée vers l'urgence hypertensive associée à des souffrances d'organe parfois irréversibles, nécessitant une prise en charge sans délai. Dans tous les cas, il convient de s'orienter vers la problématique de l'observance liée à la relation patient-praticien, mais aussi vers des causes liées à la thérapeutique, aux substances exogènes et à l'existence d'autres pathologies. Dans ce dernier cas, la recherche d'un syndrome d'apnée du sommeil est incontournable, même si ses liens étroits avec l'HTA ne sont pas totalement élucidés.



→ **J.B. GNAKAMENE, M. SAFAR**
Unité Hypertension Artérielle,
Prévention et Thérapeutique
Cardiovasculaires,
Centre de Diagnostic
et de Thérapeutique, Hôpital Hôtel-
Dieu, PARIS.

Définition

1. En théorie

L'hypertension artérielle (HTA) peut être considérée comme résistante si un mode de vie adéquat et l'emploi à dose optimale de trois drogues antihypertensives dont un diurétique ne permettent pas l'obtention de chiffres tensionnels en dessous des cibles recommandées [1, 2]. Toutefois, la terminologie d'HTA difficile à contrôler paraît plus adaptée aux cas largement plus fréquents de multithérapies et situations cliniques ne permettant pas de conserver un objectif tensionnel prédéfini [3].

D'un point de vue épidémiologique, des essais thérapeutiques de grande envergure comme ALLAHT et CONVINCe montrent que pour des objectifs < 140/90 mmHg, 90 % des chiffres dias-

toliques sont contrôlés pour seulement 60 % des systoliques, en dépit d'une titration thérapeutique optimale [4, 5]. En milieu spécialisé pour l'HTA, seulement 59 % des patients considérés comme résistants atteignent en définitive les cibles recommandées [6]. Par ailleurs, dans la cohorte ALLHAT, près de 15 % des patients pouvaient être considérés comme résistants au sens strict et 8 % avaient au moins quatre drogues antihypertensives différentes. Sur un ensemble de données prospectives ou observationnelles, on admet en définitive que 40 % des patients hypertendus présentent une HTA résistante ou difficile à contrôler et que cela s'accompagne d'un surrisque cardiovasculaire au long terme. Toutefois, la prévalence réelle demeure difficile à établir du fait notamment de la sous-estimation de certaines causes secondaires.

LE DOSSIER

Hypertension artérielle résistante

En termes de cible, on admet que l'objectif recherché sous traitement doit être inférieur à 140/90 mmHg chez l'hypertendu tout-venant, et inférieur à 130/80 mmHg chez le sujet diabétique ou présentant une maladie rénale avec insuffisance rénale ou protéinurie > 300 mg/24 heures, ainsi que, pour certains, chez le sujet aux antécédents cardiovasculaires.

2. En pratique

L'établissement du diagnostic d'HTA résistante nécessite un contrôle précis des chiffres tensionnels au moyen d'un appareil de mesure validé et d'un brassard huméral. En cas de brassard trop petit, une surestimation est observée chez le sujet obèse et, de façon générale, une variation de 5 à 15 mmHg des chiffres systoliques peut survenir pour un brassard inadapté. Par ailleurs, la mesure doit être réalisée chez un patient au repos depuis au moins 5 minutes et ayant cessé de fumer au moins 15 à 30 minutes auparavant pour éviter de possibles variations de 5 à 20 mmHg sur les pressions systoliques [3]. Pour le patient âgé ou diabétique suspect de dysautonomie, une évaluation orthostatique doit être envisagée.

En règle générale, 2 à 3 mesures doivent être effectuées chez le praticien mais, bien souvent, l'objectivité diagnostique et l'établissement de diagnostics différentiels nécessite le recours à deux procédés de mesure :

>>> **L'automesure tensionnelle** est réalisée au domicile du patient avec un seuil de jugement à 135/85 mmHg fixé sur 18 mesures, à savoir 3 mesures consécutives à 1 minute d'intervalle au repos matin et soir pendant 3 jours. Ce procédé est utile en cas de variabilité tensionnelle pendant une ou entre plusieurs visites, ou en cas de grande différence entre mesure ambulatoire et chez le praticien.

>>> **La mesure ambulatoire de pression artérielle (MAPA)** par Holter tensionnel

sur 24 heures s'applique avec un seuil de jugement à 130/80 mmHg et avec des intervalles de mesure diurne de 15 minutes et nocturne de 30 minutes, afin d'obtenir un nombre suffisant de données. Ce procédé permet de rechercher en plus une meilleure confirmation de la couverture thérapeutique sur le nycthémère, des hypotensions notamment chez le sujet âgé ou diabétique, une évaluation de l'observance au traitement, et reste une alternative en cas de difficulté à l'automesure tensionnelle [7].

Enfin, toute HTA résistante ou difficile à contrôler peut évoluer dans le temps vers des formes dites sévères ou plus encore malignes à la faveur d'une perte d'autorégulation tensionnelle. Ces situations s'accompagnent de manifestations cliniques souvent graves, entraînant une urgence de prise en charge. Mais, de façon plus générale, toute hypertension artérielle difficile à contrôler doit pouvoir bénéficier d'un bilan en milieu spécialisé.

Diagnostics différentiels

La mise en évidence d'une HTA mal contrôlée élimine généralement bon nombre d'hypothèses diagnostiques. En premier lieu, les patients récemment identifiés comme hypertendus ou non encore traités ne peuvent être considérés comme résistants au regard de leurs chiffres tensionnels. Par ailleurs, pour l'évaluation d'un échappement tensionnel au traitement en dehors de l'HTA sévère, on observe généralement un délai de 3 à 4 semaines après modification thérapeutique.

Cela étant, plusieurs cas de fausses HTA résistantes sont à relever :

>>> **L'effet "blouse blanche"** correspond à une élévation des chiffres tensionnels chez le praticien alors que la pression artérielle est normale au domicile, ce qui pourrait fausser le diagnostic dans 30 % des cas environ.

>>> **L'HTA masquée** correspond à une pression artérielle normale chez le praticien mais élevée au domicile.

>>> **Les cas de pseudohypertension** sont généralement accompagnés d'une variabilité tensionnelle propre à la dysautonomie chez certains sujets âgés, insuffisants rénaux ou diabétiques, mais on inclut aussi les cas de fausse hypertension du sujet âgé liée à une rigidité excessive des artères et conduisant à une surestimation des chiffres tensionnels alors que la pression intravasculaire est normale. En pratique, l'établissement d'un diagnostic différentiel nécessite souvent l'emploi d'un protocole d'automesure ou d'un Holter tensionnel sur 24 heures. Toutefois, les cas de fausses HTA ne doivent pas être sous-estimés, car leur risque cardiovasculaire propre à long terme n'est pas totalement négligeable [8].

L'urgence hypertensive

En définitive, les seuils du diagnostic positif dépendent de la situation clinique et des procédés de mesure utilisés, mais une élévation majeure des chiffres tensionnels doit faire évoquer deux cas correspondant à l'urgence hypertensive et pouvant indiquer une hospitalisation.

>>> **L'HTA sévère** doit être envisagée pour des chiffres > 180/110 mmHg, elle s'accompagne de signes de souffrance viscérale pouvant comprendre une altération de l'état général, des céphalées intenses, une baisse d'acuité visuelle, un déficit neurologique d'origine ischémique ou hémorragique, une confusion, une dyspnée avec orthopnée sur insuffisance cardiaque, un angor, une douleur thoracique sur possible dissection aortique, une protéinurie ou une éclampsie.

>>> **L'HTA maligne** reste proche de l'HTA sévère dans sa présentation clinique, mais s'accompagne plus spécifiquement de lésions vasculaires ophtalmologiques avec hémorragies rétinienne et d'une

détérioration de la fonction rénale qui conduit fréquemment à la dialyse. Son épidémiologie se concentre essentiellement sur les classes défavorisées des sociétés développées et, d'un point de vue physiopathologique, une rupture d'autorégulation liée au haut niveau tensionnel prolongé semble en cause. Cette situation est le plus souvent dominée par une élévation majeure de l'aldostérone, de l'angiotensine II et des facteurs de l'inflammation, responsables de lésions endothéliales, d'une prolifération myointimale et d'une nécrose fibrinoïde impliquées dans un processus d'entretien de l'élévation tensionnelle. Le terme d'HTA accélérée est en ce sens parfois employé. Son pronostic reste particulièrement sévère, lié au caractère souvent irréversible des lésions d'organes, avec un taux de décès proche de 50 % à 12 mois en l'absence de traitement adéquat [1].

Diagnostic étiologique

Une fois établi le diagnostic d'HTA résistante ou difficile à contrôler, une prise en charge adaptée tenant compte du degré d'urgence doit être envisagée. Pour l'HTA sévère et maligne, les démarches diagnostiques ne doivent pas retarder la mise en route du traitement mais l'orienter dans les 24 premières heures. Dans tous les cas, la démarche étiologique tend à mieux évaluer l'observance, le mode de vie du patient, mais aussi l'adaptation thérapeutique au cours du suivi. Par ailleurs, il convient d'effectuer la recherche de causes secondaires pouvant constituer un obstacle à l'efficacité thérapeutique, incluant tous les traitements en cours, toute autre substance exogène, mais aussi la présence de pathologies associées.

Problématique d'observance – relation patient-praticien

Le manque d'observance apparaît comme un facteur déterminant de

“fausse” résistance. Il correspond la plupart du temps à une faible adhérence aux mesures hygiéno-diététiques et à la stratégie thérapeutique médicamenteuse, mais des raisons socio-économiques ou personnelles peuvent occasionner une prise médicamenteuse inférieure à ce qui est prescrit et jouer un rôle majeur dans la perte de contrôle tensionnel. Il est admis qu'un régime peu salé, à moins de 6 g par jour, apporte un bénéfice tensionnel significatif. En conséquence, tout apport excessif de sel notamment par consommation importante de charcuterie, de fromage ou de plats préparés peut favoriser une HTA. Par ailleurs, l'alcool, par stimulation sympathique dose-dépendante et une prise de poids, parfois associés au syndrome métabolique, élèvent les chiffres tensionnels. Aussi, toute dérive des cofacteurs de risque associés est susceptible à moyen ou long terme de déséquilibrer une HTA.

Il faut souligner l'importance que peut avoir la compréhension par le patient du risque spontané de l'HTA et du bénéfice au traitement sur la durée et la qualité de vie. L'acceptation d'une pathologie et d'une prise de traitement chronique doit être donc recherchée, de même que l'existence d'effets secondaires bien souvent en cause dans la mauvaise compliance thérapeutique. Certains signes de malobservance peuvent parfois être relevés comme l'absence répétée aux visites de contrôle ou l'existence d'une tachycardie alors que des antihypertenseurs bradycardisants sont prescrits. Aussi, le nombre de drogues en cours doit être précisément renseigné pour dépister des cas d'automédication et suspecter des interactions médicamenteuses.

En outre, il semble que la prise des traitements est plutôt surestimée par le praticien [9] et que l'interrogatoire se concentre plus sur la réalité de la prise médicamenteuse au détriment des difficultés rencontrées pour l'adhérence à une stratégie thérapeutique. Chez le sujet âgé et très âgé, le contrôle

tensionnel devrait être réalisé avec un objectif < 150/90 mmHg [10], mais cette indication se heurte souvent aux cas de polyopathologies et de multithérapies associées au grand âge. Il se pourrait en définitive que près de 50 % des patients ne bénéficient pas d'une augmentation de la thérapeutique, notamment diurétique, malgré l'évidence d'un faible contrôle tensionnel au cours du suivi [11]. Il apparaît donc que l'inobservance, l'insuffisance thérapeutique mais aussi la situation complexe du sujet âgé sont des causes majeures d'HTA mal contrôlée qui doivent être recherchées dans une analyse plus précise de la relation patient-praticien, cela d'autant plus que l'existence de procédés indirects ou dérivés de l'interrogatoire comme les dosages urinaires, capillaires ou les auto-questionnaires n'ont pas fait preuve de leur pertinence pratique. Bien souvent, l'examen clinique, l'interrogatoire soigneux sur l'histoire personnelle et familiale associés à un ionogramme sanguin, une créatininémie et un sédiment urinaire, suffisent pour une orientation décisive dans la recherche étiologique et la thérapeutique.

Causes liées à la thérapeutique et aux substances exogènes

En premier lieu, la qualité du traitement antihypertenseur peut être en cause si certaines règles de synergie associative ne sont pas respectées, essentiellement entre drogues agissant directement sur la volémie et la vasodilatation comme les diurétiques, les inhibiteurs calciques, les bloqueurs des récepteurs alpha, et celles plus directement effectives sur l'inhibition du système rénine-angiotensine (SRA) comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les inhibiteurs de l'activité rénine plasmatique. Une approche pharmacocinétique concernant la biodisponibilité, le passage hépatique sur

LE DOSSIER

Hypertension artérielle résistante

le cytochrome P450, le type d'élimination rénale ou hépatique, l'activité sur le SRA et autres systèmes hormonaux peut aussi orienter la recherche étiologique. Par ailleurs, une liste non exhaustive de traitements et substances susceptibles d'augmenter la pression artérielle ou d'interférer avec les antihypertenseurs peut être proposée.

La contraception à base d'éthinylestradiol augmente notamment la production d'angiotensinogène. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, souvent en automédication, entraînent une rétention hydrosodée de même que les corticoïdes, et les vasoconstricteurs nasaux une stimulation sympathique. Certains traitements sont vasopresseurs comme les anti-angiogéniques (anticancéreux), la ciclosporine, le tacrolimus (immunosuppresseurs), l'érythropoïétine, ou certains antiépileptiques, antirétroviraux, la rifampicine et les barbituriques, qui sont entre autres compétitifs au niveau hépatique. On retient aussi pour leur effet sympathomimétique certains antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, les alpha-1 mimétiques pour l'hypotension orthostatique et les dérivés des amphétamines comme la subutriline employée dans l'obésité. Aussi, certains médicaments dont les excipients sont à forte teneur en sel comme le paracétamol effervescent, en automédication le plus souvent, apportent de fortes doses quotidiennes de bicarbonate. Les substances toxiques ou illicites sont bien sûr à prendre en compte, telle la réglisse absorbée au long cours inhibant l'enzyme en charge de la dégradation du cortisol, les anabolisants responsables d'une dégradation rénale, la cocaïne et tout dérivé amphétaminique [1].

Causes liées à d'autres pathologies

>>> Le syndrome d'apnée du sommeil (SAS) semble avoir une prévalence élevée pour l'HTA résistante [12]. Le

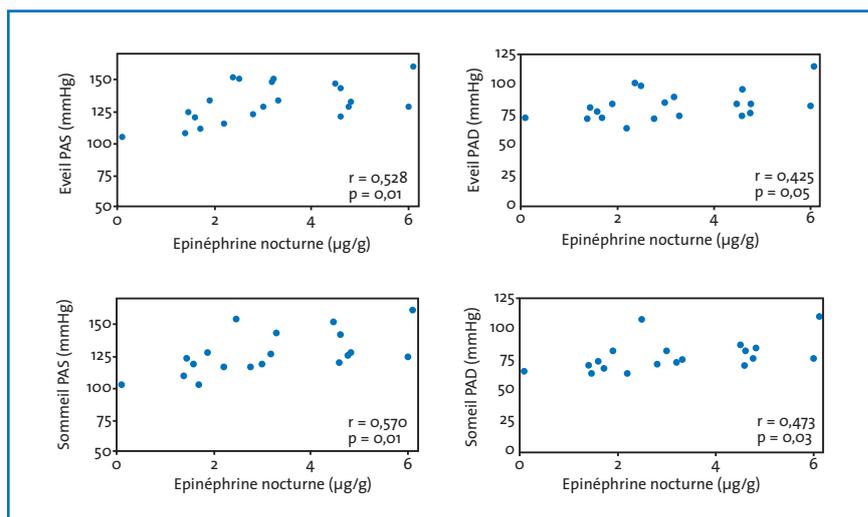


FIG. 1 : Corrélation entre excretion nocturne d'épinéphrine urinaire et pression artérielle chez des patients atteints de syndrome d'apnée obstructif du sommeil [13]. PAS : pression artérielle systolique, PAD : pression artérielle diastolique. On note une corrélation entre excretion nocturne d'épinéphrine urinaire et élévation des chiffres tensionnels, mais plus significative pendant les périodes de sommeil.

patient concerné est volontiers ronfleur, obèse dans 90 % des cas, asthénique le matin au lever, avec céphalées, somnolence diurne et sujet à une accidentologie accrue. Une HTA nocturne est souvent présente, voire caractéristique. Les mécanismes proposés mettent en jeu l'effet sur les chémorécepteurs, de l'hypoxie intermittente et d'une hypercapnie responsables d'une réduction de sensibilité des baroréflexes et d'une stimulation du système sympathique (fig. 1) [13].

De fait, les relations entre HTA et syndrome d'apnée du sommeil semblent très étroites, mais non totalement élucidées. Une étude polygraphique nocturne associant mesure de saturation en oxygène, du flux nasal et buccal, des mouvements thoraco-abdominaux et de la fréquence cardiaque, permet de confirmer le diagnostic et le caractère central, plus fréquemment obstructif ou mixte du SAS. Une polysomnographie associant en plus une lecture d'électroencéphalogramme permet la détection de formes limites ou atypiques. Une consultation pneumologique est donc nécessaire pour l'établissement

d'un score de gravité avec un seuil de positivité fixé de 5 à 30 événements respiratoires par heure comprenant apnées et hypopnées ; au-delà, une intervention thérapeutique préférentiellement par appareillage à pression positive continue nocturne est systématiquement proposée. En plus de sa forte association avec l'HTA, le SAS pourrait être favorisé par l'insuffisance cardiaque systolique et paraît prévalent dans la survenue de troubles du rythme cardiaque comme la fibrillation auriculaire, dans l'infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux, mais aussi la démence et le déséquilibre diabétique [14].

>>> **Les lésions d'artères rénales**, cause d'ischémie, sont à l'origine d'une HTA dite rénovasculaire. Classiquement de deux ordres, elles comprennent la dysplasie d'artères rénales préférentiellement chez une patiente jeune pouvant présenter une HTA brutale avec douleur lombaire évoquant une dissection, et la sténose athéromateuse d'artère rénale chez le sujet plus âgé aux antécédents vasculaires et présentant une poussée hypertensive avec œdème aigu du

poumon évoquant une atteinte bilatérale [15]. On retiendra aussi le cas non exceptionnel d'embolies de cholestérol après cathétérisme artériel chez un patient aux antécédents cardiovasculaires. Dans tous les cas, l'écho-Doppler rénovasculaire et l'artériographie rénale sont incontournables pour le diagnostic.

>>> **Les atteintes du parenchyme rénal** comprennent essentiellement la néphropathie interstitielle chez un sujet jeune hypertendu depuis plusieurs années avec parfois des infections urinaires depuis l'enfance favorisant un reflux vésico-urétéral, la néphropathie glomérulaire avec œdèmes et anomalie du sédiment urinaire montrant une protéinurie et une hématurie, et la polykystose rénale comprenant souvent une histoire familiale de dialyse avec kystes rénaux. De principe, toute cause d'insuffisance rénale doit être envisagée en cas de contrôle tensionnel difficile.

>>> **L'hyperaldostéronisme** lié à une atteinte surrénale pourrait concerner jusqu'à 15 % des HTA résistantes, mais ce chiffre est probablement sous-estimé. Le tableau typique est celui de l'adénome de Conn chez une patiente asthénique avec hypokaliémie répondant mal aux apports potassiques mais améliorée par une grossesse sous l'effet anti-aldostérone de la progestérone, une anomalie du ratio aldostérone/rénine est généralement constatée. L'imagerie scanographique peut être décisive pour le diagnostic.

>>> **Parmi les autres causes**, on retiendra le phéochromocytome retrouvé dans près de 0,5 % des cas, qui entraîne volontiers des palpitations, des céphalées, des bouffées de chaleur plutôt nocturnes et une HTA paroxystique avec une excrétion urinaire anormale de catécholamines et de métanéphrines. Par ailleurs, un syndrome de Cushing doit être évoqué chez une patiente jeune, plu-

Pathologies les plus fréquemment en cause dans l'HTA secondaire	Éléments du diagnostic paraclinique
Sténoses d'artères rénales : – fibrodysplasie – sténose athéromateuse	Echographie-Doppler rénovasculaire : taille et symétrie des reins, Artériographie : aspect lésionnel. Scintigraphie rénale avec test au captopril : imputabilité.
Atteintes du parenchyme rénal – néphropathie interstitielle – néphropathie glomérulaire	Sédiment urinaire : protéinurie, hématurie créatininémie.
Hyperaldostéronisme primaire (adénome de Conn, hyperplasie bilatérale)	Ionogramme sanguin : hypokaliémie. Dosage urinaire : anomalie du ratio aldostérone/rénine, hyperkaliurèse > 30 mEq/24 heures. Scanner : masse surrénalienne uni- ou bilatérale.
Phéochromocytome	Dosage urinaire : catécholamines et métanéphrines. Scanner : masse surrénalienne au scanner.
Syndrome de Cushing	Dosage sanguin : cortisolémie élevées à 8 heures et 16 heures, hyperglycémie, hypokaliémie. Dosage urinaire : élévation du cortisol.
Hyperthyroïdie Hyperparathyroïdie	Dosage sanguin : anomalie des hormones thyroïdiennes, de la parathormone et du bilan phospo-calcique.

TABLEAU 1 : Dépistage d'une cause d'HTA secondaire.

tôt obèse mais avec signes de rétention hydrique, présentant une fatigue musculaire, une hyperglycémie et une tendance à l'hypokaliémie avec une élévation du cortisol urinaire et un test positif à la dexaméthasone. L'imagerie par scanner, résonance magnétique ou scintigraphie est souvent déterminante. On évoquera par ailleurs un hyperthyroïdisme avec palpitations et perte de poids, mais aussi un hyperparathyroïdisme associé à un phéochromocytome dans la néoplasie endocrinienne multiple chez un sujet jeune aux antécédents personnels et familiaux de cancer médullaire de la thyroïde (**tableau 1**). Une prééclampsie liée à des anomalies vasculaires placentaires doit être évoquée en cas de grossesse avec HTA réfractaire. Enfin, un cas de coarctation de l'aorte passé inaperçu peut être suspecté devant une abolition des pouls fémoraux avec un souffle sys-

tolique dorsal et thoracique.

Conclusion

En définitive, l'HTA mal contrôlée est relativement fréquente, en lien avec le grand âge, les problèmes d'observance, d'insuffisance thérapeutique et les pathologies associées. Elle occasionne bien souvent une modification du traitement et/ou la prise en charge d'un syndrome d'apnée du sommeil. Le contrôle des chiffres tensionnels doit donc idéalement être réalisé avec le même procédé de mesure et les patients hypertendus doivent être vus plus fréquemment en consultation. Aussi, de façon plus systématique, une hospitalisation doit être envisagée pour optimiser la prise en charge.

LE DOSSIER

Hypertension artérielle résistante

Bibliographie

1. 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*, 2007; 25: 1107-1133, 1156-1158.
2. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7 Report). *JAMA*, 2003; 289: 2560-2572.
3. MOSER M, SETARO JF. Resistant or Difficult-to-Control Hypertension. *N Engl J Med*, 2006; 355: 385-392.
4. ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *JAMA*, 2002; 288: 1981-1997.
5. BLACK HR, ELLIOT WJ, GRANDITS G. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA*, 2003; 289: 2073-2083.
6. HYMAN DJ, PAVLIK VN. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. *N Engl J Med*, 2001; 345: 479-486.
7. Mancia G, Parati G, Bilo G. Assessment of long-term antihypertensive treatment by clinic and ambulatory blood pressure: data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *J Hypertens*, 2007; 25: 1087-1094.
8. MANCIA G, FACCHETTI R, BOMBELLI M. Long-Term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertens*, 2006; 47: 846-853.
9. BURNIER M, SCHNEIDER MP, CHIOLERO A. Electronic compliance monitoring in resistant hypertension: the basis for rational therapeutic decision. *J Hypertens*, 2001; 19: 335-341.
10. Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). *N Engl J Med*, 2008; 358: 1887-1898.
11. BERLOWITZ DR, ASH AS, HICKEY EC. Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. *N Engl J Med*, 1998; 339: 1957-1963.
12. LOGAN AG, PERLIKOWSKI SM, MENTE A. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*, 2001; 19: 2271-2277.
13. GARCIA-RIO F, RACIONERO MA, PINO JM. Sleep apnea and hypertension. The role of peripheral chemoreceptors and the sympathetic system. *Chest*, 2000; 117: 1417-1425.
14. PARATIA G, ONGAROB G, BONSIGNOR MR. Sleep apnoea and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2002; 11: 201-14.
15. KAPLAN NM, FLYNN JT. Kaplan's Clinical Hypertension, 9th Edition. Lippincott William & Wilkins Publisher (Philadelphia), 2006 : pp. 325-433.

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

Utilité et choix des associations d'antihypertenseurs chez les hypertendus non contrôlés

C'est dans le cadre des 30^{es} Journées de l'HTA, en décembre dernier, qu'une mise au point a été présentée sur ce thème par X. Girerd.

En France, les taux de contrôle de l'HTA sont restés bas au cours des dernières années (49 % dans l'enquête FLAHS 2010). La situation semble au contraire s'améliorer aux Etats-Unis où, entre autres différences, les combinaisons fixes sont utilisées sans restriction et les dosages des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 sont généralement plus forts.

Il est désormais clairement démontré que si l'objectif tensionnel n'est pas atteint après 4 semaines d'un traitement antihypertenseur en monothérapie, le passage à une bithérapie (plutôt que la substitution par un autre antihypertenseur) est la stratégie la plus efficace pour obtenir un contrôle de la pression artérielle. Au-delà de la bithérapie, lorsque le passage à une trithérapie est nécessaire, l'association médicamenteuse doit comporter un bloqueur du système rénine angiotensine, un antagoniste calcique et un diurétique. En raison de l'efficacité de leur association, ces trois classes thérapeutiques constituent désormais la base des recommandations actuelles de la Société Européenne d'Hypertension.

L'efficacité de cette triple association a pu être observée sur une période de suivi en ouvert au long cours de l'étude COACH, chez des hypertendus résistants en bithérapie (olmésartan/amlodipine), et dans laquelle l'ajout d'hydrochlorothiazide a permis d'augmenter l'efficacité tensionnelle.

Les données de l'étude FLAHS 2010 montrent le chemin qui reste à parcourir puisqu'environ un hypertendu sur deux est non contrôlé, 45 % des hypertendus sont traités en monothérapie et les taux de prescription des trithérapies ne sont que de 9 %.

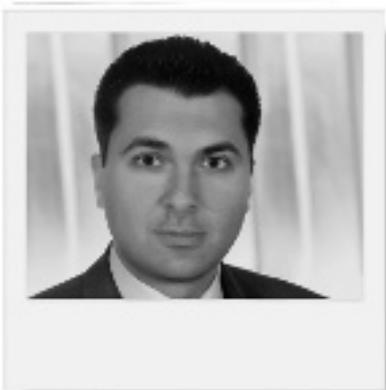
J.N.

LE DOSSIER

Hypertension artérielle résistante

Stratégies de prise en charge et place de la dénervation sympathique rénale par radiofréquence

RÉSUMÉ : L'hypertension artérielle dite résistante au traitement est une situation non négligeable dans la population de patients présentant une HTA. La prise en charge de cette situation est importante d'autant plus que le risque cardiovasculaire est fortement majoré et l'atteinte des organes cibles est plus importante. Face à l'hypertension résistante, la conduite à tenir actuelle consiste à associer les classes d'antihypertenseurs, après avoir éliminé et traité une HTA secondaire ou une mauvaise observance du traitement et des règles hygiéno-diététiques. Mais il faut savoir qu'une proportion de sujets hypertendus continue à présenter une pression artérielle trop élevée malgré la combinaison des divers antihypertenseurs aujourd'hui disponibles. La dénervation sympathique artérielle rénale apparaît prometteuse, mais doit être évaluée plus précisément avant d'être diffusée.



→ **M. EL ASSAAD, J. BLACHER**
Unité Hypertension Artérielle,
Prévention et Thérapeutique
Cardiovasculaires,
Centre de Diagnostic
et de Thérapeutique, Hôpital Hôtel-
Dieu, PARIS.
Université Paris Descartes.

Avant toute prise en charge, il est recommandé de confirmer le diagnostic d'hypertension artérielle (HTA) résistante par une mesure ambulatoire de pression artérielle (MAPA) ou une automesure. Cela est justifié par l'existence parfois de fausses HTA résistantes rencontrées au cabinet, notamment en cas d'hypertension blouse blanche. La pseudo-hypertension résistante chez le sujet âgé due à une rigidité artérielle est une situation particulière qui doit être prise en charge selon les recommandations dans cette population de patients.

Une fois le caractère "résistant" de l'HTA confirmé, le recours à un spécialiste ou un centre expert doit être envisagé, car l'atteinte des organes cibles y est plus fréquente et le risque cardiovasculaire est fortement majoré [1].

La prise en charge est résumée dans les lignes qui suivent.

Une reprise de l'interrogatoire : à la recherche d'une cause favorisant la résistance

Un interrogatoire sérieux, "policier", pourra mettre en évidence les éléments suivants :

- **Mauvaise observance du traitement médicamenteux**, de diagnostic parfois difficile.
- **Mauvaise observance des règles hygiéno-diététiques** :
 - consommation excessive d'alcool,
 - consommation excessive de sel,
 - prise de poids.
- **Prise d'un médicament ou d'un produit pouvant augmenter la pression artérielle (PA)**, à titre d'exemples :
 - anti-inflammatoires non stéroïdiens,
 - inhibiteurs de la cyclo-oxygénase,
 - cocaïne,

LE DOSSIER

Hypertension artérielle résistante

- amphétamines et autres drogues illicites,
- sympathomimétiques (décongestionnants ; anorexiques, etc.),
- contraceptifs oraux,
- corticostéroïdes,
- érythropoïétine,
- réglisse,
- traitement antidépresseur,
- certains antirétroviraux.

● Recherche d'antécédents familiaux de maladies rénales (fibrodysplasie) ou sur-rénales.

La présence d'un de ces facteurs favorisant l'HTA résistante doit être prise en charge sérieusement de manière à éliminer, dans la mesure du possible, toute cause pouvant rendre une HTA difficile à traiter. Une approche individuelle en fonction du terrain et du profil pathologique de chaque patient sera envisagée.

Un examen clinique et paraclinique méticuleux

Certaines situations ou tableaux cliniques particuliers doivent être activement recherchés :

● Apnée du sommeil (SAS)

Le lien entre ce syndrome et la résistance au traitement antihypertenseur n'est pas encore bien élucidé [2-5]. Une théorie assez bien acceptée incrimine l'hypoxie nocturne chronique générée par les apnées et la stimulation des chémorécepteurs ainsi que la mauvaise qualité répétitive du sommeil. L'importance de la prise en charge des patients présentant un SAS est bien mise en évidence dans le cadre d'un contrôle optimal d'une HTA résistante associée. Une étude récente a montré que, chez les sujets présentant un SAS et une HTA résistante, le traitement par ventilation à pression positive continue (CPAP) pendant 3 mois permettait d'obtenir une réduction de la PA [6].

● Certaines anomalies cliniques évocatrices de causes rares d'HTA secondaire :

- diminution des pouls des membres inférieurs (coarctation aortique),
- modification des traits du visage (dys-thyroïdie, acromégalie),
- souffle périombilical ou paralombaire (sténose artérielle rénale),
- exophtalmie, goitre (hyperthyroïdie),
- modification de la répartition des graisses (hypercorticisme).

● Surcharge volémique liée à des causes pathologiques :

- métaboliques : insuffisance rénale,
- endocriniennes : hyperaldostéronisme.

Le traitement de la cause de la surcharge volémique est indispensable dans le cadre d'une prise en charge globale visant à traiter le caractère résistant de l'HTA.

Un bilan spécifique destiné à rechercher et traiter une HTA secondaire

La Société Européenne d'Hypertension Artérielle a classé les étiologies d'HTA secondaires par ordre de fréquence :

● Néphropathie parenchymateuse.

● **Hypertension rénovasculaire** : il s'agit essentiellement de la sténose artérielle rénale. Dans cette forme d'HTA secondaire, la revascularisation peut être indiquée en cas de caractère résistant de l'HTA s'il existe des arguments d'imputabilité (Doppler, scintigraphiques...). L'angioplastie prend un rôle de plus en plus important par rapport à la revascularisation chirurgicale [7]. La réponse à la revascularisation en termes de normalisation de la PA ou d'amélioration avec une réponse plus favorable au traitement est bien meilleure dans les fibrodysplasies que dans les lésions athéromateuses [8].

● **Phéochromocytome** : c'est une cause d'HTA permanente ou paroxystique

pouvant avoir un caractère résistant. Le traitement définitif dans ce cas reste l'ablation de la tumeur, souvent réalisée par voie laparoscopique. Le suivi doit être prolongé à vie afin de diagnostiquer d'éventuelles localisations secondaires tardives.

● **Hyperaldostéronisme primaire** : l'HTA associée peut être modérée ou sévère avec une résistance aux médicaments. Un traitement par la spironolactone, antagoniste de l'aldostérone, est recommandé préalablement à la chirurgie (surrénalectomie laparoscopique pour adénome surrénal) ou en cas d'hyperplasie bilatérale des surrénales. Un effet indésirable majeur, la gynécomastie, peut néanmoins limiter l'usage de ce type de traitement. Dans ce cas, la modamide peut être envisagée, mais il semble que son effet soit moindre que celui de la spironolactone aux doses usuelles [9].

● Autres :

- syndrome de Cushing,
- syndrome d'apnée du sommeil,
- coarctation de l'aorte,
- iatrogène : HTA induite par les médicaments cités plus haut.

Dans les situations où une cause parmi celles citées plus haut n'a pu être trouvée et traitée, une polythérapie antihypertensive est habituellement nécessaire comme l'avaient révélé de larges essais thérapeutiques [10]. Dans certaines situations, une quadri- ou une pentathérapie antihypertensive peut être prescrite. Bien qu'il n'existe pas encore d'essais contrôlés adéquats qui désignent les classes d'antihypertenseurs qui doivent être associées de préférence chez ces patients, les combinaisons comportant un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) associés à un antagoniste calcique et à un diurétique thiazidique restent les trithérapies les plus utilisées. Un double blocage de la boucle rénine-angiotensine-aldostérone par l'association d'un IEC et d'un

ARA2 a montré aussi un effet bénéfique sur la réduction de la PA chez ces patients [11, 12].

Chez les patients avec atteinte rénale, le double blocage améliore la protéinurie et ralentit la progression vers l'insuffisance rénale terminale [14]. Néanmoins, depuis la publication des résultats de l'étude ONTARGET [14], on considère que les effets adverses du double blocage sont supérieurs à ses effets bénéfiques et les experts ne le recommandent plus dans la prise en charge de l'HTA [15].

L'ajout à la plurithérapie de la spironolactone à faibles doses apporte une efficacité dans l'hypertension résistante [16]. Une étude récente réalisée chez des patients ayant une HTA résistante a mis en évidence une efficacité supérieure de la spironolactone à faible dose en comparaison au double blocage sur la réduction de la PA [17].

Une nouveauté : la dénervation sympathique rénale

Il faut savoir qu'une proportion de sujets hypertendus essentiels conserve une pression artérielle trop élevée malgré la combinaison des divers antihypertenseurs aujourd'hui disponibles. Face à cette situation, la nouvelle technique de dénervation rénale, fondée sur le principe de la diminution de l'activité du système sympathique rénal, a été développée. Cette technique consiste à échauffer brièvement le nerf sympathique rénal par des ondes de basse fréquence à l'aide d'un cathéter, une sonde de radiofréquence introduite dans les artères rénales et un générateur de radiofréquence. La procédure dure environ une heure, le patient étant sous anesthésie générale, et l'énergie transmise par le dispositif de radiofréquence est de faible intensité (5 à 8 W).

Des résultats de l'étude australienne Symplicity HTN-2 ont été publiés

récemment [18]; ces résultats sont bons à 6 mois en termes de réduction de la PA chez les patients déjà traités par polythérapie pour leur HTA résistante et ayant subi cette technique de dénervation rénale. En matière de tolérance, aucune complication sévère liée au geste n'a été déplorée, ni aucune thrombose ou lésion rénale avec un recul de 6 mois. Il faut bien entendu se poser la question de l'utilité de l'innervation sympathique artérielle rénale. En dehors du contrôle tensionnel, quelle est l'utilité de cette innervation ? Quels seront les maléfices à court, moyen ou long terme de sa modulation par radiofréquence ?

Il est tout de même important de noter que l'étude SYMPLICITY n'est pas une étude parfaite :

>>> Tout d'abord, il y a eu quelques perdus de vue, ce qui n'est pas acceptable lorsqu'on évalue une nouvelle technique dont on ne connaît pas les effets adverses à court-moyen-long termes.

>>> Le sponsor (fabricant du cathéter) a certes financé l'étude, ce qui est habituel, mais il a aussi eu la responsabilité des données. Cela pose problème. Il aurait été préféré qu'une structure académique puisse collecter et analyser les données indépendamment du sponsor.

>>> On peut être tout de même un peu surpris que les méthodes de mesure de pression artérielle en dehors du cabinet médical n'aient pas été réalisées systématiquement chez les patients. Dans le sous-groupe des patients qui ont utilisé l'automesure, on note une réduction tensionnelle certes importante, mais tout de même inférieure aux 32 mmHg de baisse en mesure casuelle (20 mmHg en moyenne). De même, la mesure ambulatoire de pression artérielle n'a été réalisée que dans un petit sous-groupe et dans ce sous-groupe, la baisse de la pression artérielle n'a été que de 11 mmHg en moyenne.

>>> Il est bien entendu extrêmement compliqué dans ce type d'étude d'évaluer l'effet de la procédure interventionnelle indépendamment du traitement antihypertenseur ; néanmoins, les modifications thérapeutiques vont d'ailleurs dans les deux sens dans les deux groupes, à savoir que le traitement a été intensifié dans chacun des deux groupes et réduit dans chacun des deux groupes (fort heureusement, l'intensification du traitement a été plus fréquente dans le groupe contrôle et la réduction du traitement a été plus fréquente dans le groupe intervention). L'analyse la plus correcte n'aurait-elle pas été de comparer le nombre de médicaments antihypertenseurs devant être utilisés pour contrôler la pression artérielle dans chacun des deux groupes (ou pour tenter de contrôler) ?

>>> Enfin, il faut se souvenir de l'intervention de Smithwick réalisée dans les années 40-50 et même plus tard, qui était à l'époque l'un des seuls moyens de traiter l'hypertension artérielle sévère. Cette intervention qui réalisait chirurgicalement une dénervation rénale anatomique, quasi complète, avec dénervation splanchnique et ablation des ganglions sympathiques, était tout à fait efficace, mais se compliquait d'hypotension orthostatique souvent importante, parfois majeure, empêchant tout orthostatisme. La dénervation sympathique rénale par radiofréquence se complique-t-elle d'hypotension orthostatique ? Les patients qui auront subi une dénervation rénale pourront-ils encore moduler leur niveau de pression artérielle en fonction de données environnementales, lors des grosses chaleurs, en cas de déshydratation, en cas d'insuffisance rénale... ? Le protocole de l'étude SYMPLICITY n'aurait-il pas dû rechercher cet élément de façon systématique et avec soin ?

Les éditorialistes ayant rédigé l'éditorial qui accompagne l'article, même s'ils se montrent intéressés par la technique, n'en concluent pas moins en la néces-

LE DOSSIER

Hypertension artérielle résistante

sité d'une évaluation plus précise et plus complète, et notamment ils insistent sur les points suivants :

- nécessité de clarifier les mécanismes physiopathologiques médiant les réductions tensionnelles,
- nécessité de juger de l'effet de la procédure sur le retentissement de l'hypertension artérielle sur les organes cibles (hypertrophie ventriculaire gauche, IMT carotidienne, albuminurie, vitesse de l'onde de pouls, index de pression systolique, rétinopathie),
- nécessité de juger de l'efficacité de la procédure dans différents sous-groupes de patients hypertendus (sujets âgés, hypertension systolique isolée, maladie rénale chronique, insuffisance cardiaque, diabète, obésité, syndrome d'apnée du sommeil),
- nécessité de juger de l'efficacité de la procédure sur des formes d'hypertension artérielle plus modérées,
- nécessité de juger de l'efficacité de la procédure à des niveaux plus initiaux de la maladie hypertensive,
- nécessité d'évaluer de façon comparative d'autres méthodes entraînant une dénervation rénale sympathique (ultrasons, micro-ondes, laser, cryothérapie, chirurgie mini-invasive).

Bien entendu, toute innovation thérapeutique mérite considération, surtout dans un domaine comme l'hypertension artérielle résistante où nous sommes partiellement démunis sur le plan pharmacologique ; **néanmoins, plusieurs éléments plaident contre la diffusion large de cette technique avant une plus ample évaluation :**

>>> Il faut déjà se poser la question de l'utilité de l'innervation sympathique artérielle rénale. En dehors du contrôle tensionnel, quelle est l'utilité de cette innervation ? Quels seront les risques à court, moyen ou long terme de sa modulation par radiofréquence ?

>>> Les effets aduerses à court, moyen et long termes de cette technique doivent

être évalués plus précisément. Cette évaluation doit concerner bien entendu la situation générale, mais aussi les situations d'exception (déshydratation...).

>>> Les hypertendus résistants pouvant bénéficier de cette technique doivent impérativement avoir eu un bilan complet d'hypertension artérielle résistante afin d'exclure les mauvais observants, les hypertendus blouse-blanche, les patients ayant une hypertension artérielle secondaire, et notamment une forme rare d'hypertension artérielle secondaire à laquelle nous sommes trop rarement confrontés pour faire aisément le diagnostic. Bref, il apparaît que l'indication pourrait au mieux être posée par des centres experts d'hypertension artérielle.

>>> Bien entendu, la diffusion large de ces techniques donnera envie aux uns et aux autres de brûler les étapes et d'élargir les indications, par exemple aux hypertendus n'ayant plus très envie de prendre leurs médicaments, ou alors aux formes débutantes d'hypertension artérielle ; situation où il semble difficile de dire aujourd'hui qu'il n'y aura jamais d'indication de la dénervation rénale, mais qui doit, bien entendu, être évaluée de façon très précise avant d'en porter l'indication ?

>>> Il y a aussi l'aspect compassionnel qui risque de brouiller un peu les cartes. Alors que certaines techniques interventionnelles comme par exemple le remplacement valvulaire aortique par voie transcutanée ont à l'évidence des aspects compassionnels, puisqu'en l'absence de cette nouvelle technologie, les patients ne seraient pas opérés en raison d'un risque chirurgical considérable ; il est important de noter que dans la dénervation rénale, cet aspect compassionnel n'existe pas ou très peu. En effet, il y a des stratégies pharmacologiques qui viennent à bout d'une part importante des hypertendus résistants, notamment l'utilisation de médicaments d'exception en association (anti-aldostérone, minoxidil...).

Conclusion

Finalement, sans prendre une posture de "gardien du temple", il semble raisonnable d'attendre une évaluation plus précise et plus complète de la dénervation rénale avant de l'indiquer de façon large.

Bibliographie

1. CUSPIDI C, MACCA G, SAMPIERI L *et al.* High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens*, 2001 ; 19 : 2063-2070.
2. LOGAN AG, PERLIKOWSKI SM, MENTE A *et al.* High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*, 2001 ; 19 : 2271-2277.
3. PARATI G, ONGARO G, BONSIGNORE MR *et al.* Sleep apnoea and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2002 ; 11 : 201-214.
4. NARKIEWICZ K, WOLF J, LOPEZ-JIMENEZ F *et al.* Obstructive sleep apnoea and hypertension. *Curr Cardiol Rep*, 2005 ; 7 : 435-440.
5. BAGUET JP, NARKIEWICZ K, MALLION JM. Update on hypertension management : obstructive sleep apnoea and hypertension. *J Hypertens*, 2006 ; 24 : 205-208.
6. LOZANO L, TOVAR JL, SAMPOL G *et al.* Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension : a randomised, controlled trial. *J Hypertens*, 2010 ; 28 : 2161-2168.
7. BRUCE GH. Intervention for renal artery stenosis : endovascular and surgical roles. *J Hypertens*, 2005 ; 23 (Suppl. 3) : S23-S29.
8. AURELL M, JENSEN G. Treatment of Renovascular Hypertension. *Nephron*, 1997 ; 75 : 373-383.
9. KRUM H, GILBERT RE. Novel therapies blocking the renin-angiotensin-aldosterone system in the management of hypertension and related disorders. *J Hypertens*, 2007 ; 25 : 25-35.
10. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high risk hypertensive patients randomised to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic : the antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial (allhat). *JAMA*, 2003 ; 288 : 2981-2997.
11. MOGENSEN CE, NELDAM S, TIKKANEN I *et al.* Randomised controlled trial of dual blockade of renin angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non insulin dependent diabetes : the candesartan and lisinopril microalbuminuria (calm) study. *BMJ*, 2000 ; 321 : 1440-1444.

12. MOSER M, SETARO JF. Resistant or difficult to control hypertension. *N Engl J Med*, 2006; 355: 385-394.
13. MACKINNON M, SHURRAW S, AKBARI A *et al.* Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ace inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis*, 2006; 48: 8-20.
14. ONTARGET Investigators, YUSUF S, TEO KK *et al.* Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*, 2008; 358: 1547-1559.
15. 2010 Canadian hypertension education program recommendations: on annual update. *Can Fam Physician*, 2010; 56: 649-653.
16. PRATT-UBUNAMA MN, NISHIZAKA MK, CALHOUN DA. Aldosteron antagonism: an emerging strategy for effective blood pressure lowering. *Curr Hyperten Rep*, 2005; 7: 186-192.
17. ALVAREZ-ALVAREZ B, ABAD-CARDIEL M, FERNANDEZ-CRUZ A *et al.* Management of resistant arterial hypertension: role of spironolactone versus double blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Hypertens*, 2010; 28: 2329-2335.
18. Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2010; 376: 1903-1909.

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

réalités

CARDIOLOGIQUES

La grippe, ça dure huit jours si on la soigne et une semaine si on ne fait rien.

Raymond Devois

Accueil
Docteurs
Articles
Revue de presse
Formation
Recommandations
Congrès
Passerelles

Nouveau site de Réalités cardiologiques
www.realites-cardiologiques.com

Les flux

Le site internet de Réalités Cardiologiques s'enrichit régulièrement de nouveaux articles.

Vous pouvez suivre l'actualité des spécialités qui vous intéressent en **vous abonnant gratuitement à différents flux** :

- Insuffisance coronaire
- Insuffisance cardiaque
- Hypertension artérielle
- Rythmologie
- Cardiologie interventionnelle
- Vasculaire
- Valvulopathies
- Chirurgie
- Imagerie
- Diabète et Métabolisme
- Autres : Neurologie, Néphrologie, Gériatrie, Gériologie...
- Vidéos
- Revue de Presse

Vous serez régulièrement averti par mail de la publication sur le site des articles dans les spécialités choisies.

Abonnez-vous gratuitement aux flux sur www.realites-cardiologiques.com

MÉDECINS

Vous cherchez à vous faire remplacer ?

REMPLAÇANTS

Vous cherchez à effectuer des remplacements ?

La solution rapide et efficace : RemplaClinic



Une base de médecins remplaçants précise et qualifiée (spécialités, sous-spécialités) mise à jour en permanence

Des envois instantanés d'e-mails et de sms aux médecins remplaçants pour garantir la meilleure efficacité



Une hotline ouverte en permanence pour vous apporter toute l'assistance dont vous avez besoin

UNE PLATEFORME PENSÉE ET CRÉÉE PAR DES MÉDECINS POUR DES MÉDECINS



www.replaclinic.com

06 69 05 33 00

LE DOSSIER

Hypertension artérielle résistante

Hypertension artérielle rénovasculaire : faut-il continuer à la dépister et pourquoi ?

RESUME : L'hypertension artérielle secondaire est la conséquence d'une pathologie dont la prise en charge permet la normalisation ou l'amélioration des chiffres tensionnels. Sa prévalence est inférieure à 5 % en consultation de médecine générale. Cependant, il s'agit le plus souvent d'une hypertension sévère, réfractaire, et de plus mauvais pronostic cardiovasculaire.

L'hypertension rénovasculaire reste de loin sa première étiologie avec pour principal cadre étiologique la sténose athéroscléreuse et la sténose sur dysplasie fibromusculaire de l'artère rénale.

Pendant plusieurs décennies, le traitement par angioplastie de l'artère rénale a été pratiquement incontournable. Depuis quelques années, plusieurs études font planer le doute quant au bénéfice de la revascularisation rénale sur le contrôle tensionnel et la protection globale de la fonction rénale.



→ **A. YANNOUSOS,**
C.A. NKEMBE, M. SAFAR,
J. BLACHER
Unité Hypertension Artérielle,
Prévention et Thérapeutique
Cardiovasculaire,
Centre de Diagnostic et de
Thérapeutique, Hôtel-Dieu, PARIS.

L'HTA rénovasculaire (HTARV) vient en deuxième rang parmi les hypertensions artérielles (HTA) secondaires, après les néphropathies parenchymateuses. Elle représente la cause la plus fréquente d'HTA secondaire potentiellement curable de l'adulte. Sa prévalence est de l'ordre de 2 % parmi les hypertendus explorés en centres spécialisés [1].

L'HTARV est la conséquence d'une ou de plusieurs sténoses de 60 % ou plus [2] sur une ou plusieurs artères rénales induisant l'ischémie du rein d'aval. **Le diagnostic certain est rétrospectif : l'HTA doit être réversible complètement ou partiellement après revascularisation.**

La sténose de l'artère rénale (SAR) est, dans sa forme athéroscléreuse, la principale cause d'HTARV. Elle est le témoin d'une maladie athéromateuse diffuse associée à une morbi-mortalité cardiovasculaire accrue [3]. La revas-

cularisation par angioplastie *stenting* est la stratégie thérapeutique de première intention chez les patients ayant une SAR bilatérale ou sur rein unique, afin de préserver la fonction rénale [4]. Cette attitude thérapeutique reste cependant discutée en cas de SAR unilatérale, sauf pour des profils bien définis de patients pour lesquels la revascularisation pourrait être bénéfique.

La dysplasie fibromusculaire est la deuxième principale cause de sténose de l'artère rénale. Le bénéfice d'une revascularisation sur le plan tensionnel est plus important chez ces patients n'ayant le plus souvent pas d'insuffisance rénale et/ou d'athérome évolué.

Epidémiologie

La SAR athéroscléreuse, la plus fréquente (80 % des cas), siège sur la partie proximale de l'artère (**fig. 1**). Sa

LE DOSSIER

Hypertension artérielle résistante



FIG. 1 : Aspect caractéristique à l'artériographie d'une sténose athéroscléreuse de l'artère rénale gauche, avec dilatation post-sténotique.



FIG. 2 : Angio-IRM avec injection de gadolinium: aspect en "collier de perles" de sténoses fibrodysplasiques des deux artères rénales.

Physiopathologie

1. Conséquences fonctionnelles de l'ischémie rénale

La maladie rénovasculaire est caractérisée par deux entités cliniques associées de manière variable : l'HTARV et la néphropathie ischémique.

Les conséquences fonctionnelles de l'ischémie rénale sont décrites dans trois modèles expérimentaux présentés par Goldblatt en 1934 et applicables chez l'Homme. En présence de sténose fonctionnelle unilatérale de l'artère rénale, l'HTA est dans un premier temps rénino-dépendante puis volo-dépendante à cause de l'hyperaldostérionisme secondaire. Au stade chronique, l'HTA persiste en raison de la néphroangiosclérose, correspondant à des lésions artérielles ischémiques du rein controlatéral. En présence d'une sténose fonctionnelle bilatérale ou sur rein unique, l'HTA volo-dépendante peut s'accompagner d'OAP flash non expliqués par la défaillance de la fonction systolique cardiaque. Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine sont inefficaces et dangereux, aggravant l'insuffisance rénale.

2. Evolution naturelle de la SAR

La SAR athéroscléreuse est une pathologie d'évolution progressive dont l'aggra-

vation, en moyenne de quelques pourcentages par an, et l'atrophie rénale sont proportionnelles au degré de sténose. L'occlusion survient dans 3 % des cas sur une SAR supérieure à 60 % et un rein atrophique. Il existe cependant une grande hétérogénéité dans l'évolution et la progression de la maladie n'est pas toujours prévisible, malgré le contrôle tensionnel.

Les lésions de fibrodysplasie sont peu évolutives et les complications rares, à type d'anévrismes, de dissections de l'artère rénale et d'infarctus rénal. Contrairement à la SAR athéroscléreuse, la SAR fibrodysplasique est rarement associée à l'insuffisance rénale.

Objectifs et moyens thérapeutiques

La prise en charge des patients avec SAR a pour objectif d'améliorer ou de stabiliser la fonction rénale et le contrôle tensionnel, de prévenir les événements cardiovasculaires et rénaux et de réduire la mortalité cardiovasculaire. Le traitement médical, la reconstruction chirurgicale et l'angioplastie transluminale avec ou sans pose de stent représentent les différentes options thérapeutiques [3].

1. Traitement médical

Le traitement médical et la correction des facteurs de risque sont essentiels en cas de SAR athéroscléreuse. Le pronostic à long terme de ces patients à haut risque cardiovasculaire dépend de l'atteinte extra-rénale, en particulier coronarienne [3]. Le traitement médical doit associer un traitement antihypertenseur, statine et antiagrégant plaquettaire. Un antagoniste du système rénine-angiotensine (IEC ou ARA2) est formellement indiqué chez de nombreux patients en raison des comorbidités associées. De plus, ce traitement est à privilégier en raison de son bénéfice en termes de mortalité globale, de morbi-mortalité cardiovasculaire et

de néphroprotection, avec une moindre incidence de mise en dialyse sur le long terme [6]. Une meilleure efficacité anti-hypertensive et anti-protéïnurique a été mise en évidence [7]. Il est nécessaire de surveiller de manière rapprochée la fonction rénale devant l'incidence accrue d'insuffisance rénale aiguë en cas de SAR bilatérale ou sur rein unique [4, 6].

2. Sténose athéroscléreuse de l'artère rénale

La stratégie thérapeutique en termes de revascularisation reste un sujet controversé [1]. Selon les recommandations européennes, une hypertension résistante et le déclin progressif de la fonction rénale sont des critères de revascularisation. Les recommandations américaines proposent des indications plus larges [4] et les facteurs pronostiques orientant la stratégie thérapeutique ont été présentés par l'AHA en 2008 [2]. Ainsi, une revascularisation est indiquée en cas d'HTA résistante, de dégradation de la fonction rénale durant le traitement antihypertenseur, ou plus particulièrement durant un traitement par IEC ou ARA2, et en cas d'insuffisance cardiaque congestive récurrente non expliquée par une dysfonction ventriculaire gauche.

La décision de revascularisation doit être prise après avoir évalué la balance bénéfique/risque de l'intervention. L'âge, les facteurs de risque et maladies cardiovasculaires, la pression artérielle, la fonction rénale et la taille du rein ischémié sont à prendre en compte dans la stratégie thérapeutique [4]. De plus, la présence d'une hypertrophie compensatrice physiologique du rein sain sans lésions secondaires de néphroangiosclérose représente un facteur de bon pronostic de la revascularisation en termes de bénéfice tensionnel. L'abstention s'impose si le risque de l'intervention est supérieur au bénéfice attendu. Ainsi, le traitement médical et la surveillance sont privilégiés en cas d'âge très avancé

Facteurs en faveur d'une revascularisation rénale associée au traitement médical

- Abaissement progressif du débit de filtration glomérulaire sous traitement antihypertenseur.
- HTA non contrôlée sous traitement médical optimal.
- Dégradation rapide du débit de filtration glomérulaire associée à une baisse de la pression artérielle systémique.
- Dégradation du débit de filtration glomérulaire sous traitement par IEC ou ARA2.
- Insuffisance cardiaque congestive récurrente chez un patient avec fonction systolique ventriculaire gauche conservée.

ou espérance de vie limitée, de comorbidités rendant la revascularisation trop à risque ou d'antécédent d'embolies de cristaux de cholestérol. Une approche conservatrice est également indiquée en cas d'HTA contrôlée avec fonction rénale stable, d'absence de progression de la SAR, de maladie rénale parenchymateuse associée responsable d'une dysfonction rénale ou d'allergie au produit de contraste iodé.

3. Sténose fibrodysplasique de l'artère rénale

La prise en charge des lésions dysplasiques fibromusculaires de l'artère rénale chez le sujet jeune hypertendu fait l'objet le plus souvent d'une angioplastie simple, traitement de choix permettant la préservation de la fonction rénale et, dans 90 % des cas, la normalisation ou l'amélioration tensionnelle. Une prise en charge chirurgicale est indiquée en cas d'anévrysme de l'artère rénale supérieur à 2 cm de diamètre ou de SAR associée à des lésions artérielles segmentaires [3]. Un traitement antihypertenseur est indiqué si l'HTA persiste après la revas-

cularisation.

Revascularisation de la sténose athéroscléreuse de l'artère rénale : un réel bénéfice ?

L'approche endovasculaire par *angiostenting* est proposée en première intention dans le cadre d'une revascularisation. Les résultats des études sont assez peu convaincants concernant les bénéfices attendus sur le plan rénal et tensionnel. L'angioplastie pourrait même être délétère compte tenu des complications athéro-emboliques.

Trois études prospectives randomisées, EMMA [8], la "Scottish Study" [9] et DRASTIC [10] ont comparé les bénéfices de l'angioplastie simple associée au traitement médical par rapport au traitement médical seul sur la pression artérielle et la fonction rénale chez des sujets hypertendus avec SAR : aucune n'a démontré d'amélioration significative des chiffres tensionnels ni de la fonction rénale dans le groupe angioplastie.

Facteurs en faveur d'un traitement conservateur : traitement médical associé à une surveillance par écho-Doppler :

- HTA contrôlée et fonction rénale stable.
- Absence de critères d'évolutivité de la SAR.
- Age avancé ou espérance de vie limitée.
- Comorbidités rendant la procédure de revascularisation trop à risque.
- Risque élevé de complications procédurales thrombo-emboliques.
- Maladie rénale parenchymateuse associée responsable de la dégradation de la fonction rénale (néphropathie interstitielle ou diabétique).
- Allergie au produit de contraste iodé.

LE DOSSIER

Hypertension artérielle résistante

La méta-analyse de Ives *et al.* [11] a montré une amélioration significative de la pression artérielle systolique et diastolique dans le bras angioplastie ainsi qu'une tendance à l'amélioration de la fonction rénale, mais sans atteindre la significativité. Il est cependant difficile de conclure à un bénéfice de l'angioplastie en raison de limitations importantes comme le faible nombre de patients inclus et la durée de suivi insuffisante ne permettant pas de préciser l'effet de la revascularisation sur la morbi-mortalité cardiovasculaire.

Plus récemment, les études multicentriques STAR [12] et ASTRAL [13] ont randomisé respectivement 140 et 806 patients pour une revascularisation par *angiostenting* rénal associée au traitement médical *versus* traitement médical seul. Aucune n'a montré de bénéfice significatif de l'*angiostenting* rénal en termes de progression de la dysfonction rénale, de pression artérielle, d'événements rénaux et cardiovasculaires.

Dans les deux études, la revascularisation a été associée à de graves complications per- et post-procédure (OAP, infarctus du myocarde, embolisations rénales, occlusions et perforations de l'artère rénale, faux anévrisme fémoral et embolies de cholestérol ayant abouti à l'amputation des orteils ou du membre, défaillance multiviscérale compliquant un hématome au point de ponction surinfecté).

Les résultats de ces études randomisées sont en faveur d'une approche conservatrice chez la plupart des patients avec SAR athéroscléreuse. Cependant, ces données concernent le plus souvent des patients cliniquement stables et avec une SAR modérée. Elles ne peuvent donc pas être extrapolées aux patients avec sténose très serrée de l'artère rénale, HTA réfractaire, OAP flash ou dégradation aiguë de la fonction rénale sous IEC, chez qui un bénéfice est réellement attendu [14]. Ces données doivent cependant

Situations cliniques évoquant une HTARV

- HTA accélérée, maligne ou résistante.
- Présence d'une autre localisation athéromateuse.
- Sujet jeune, HTA d'apparition brutale.
- Sujet âgé, présentant des OAP récidivants.
- Aggravation brutale de l'HTA et de la fonction rénale.
- élévation de plus de 20 % de la créatininémie ou "trop belle" réponse tensionnelle sous IEC ou ARA2.
- Asymétrie rénale (différence de plus de 1,5 cm entre les deux reins).
- Souffle abdominal.
- Hypokaliémie, kaliurèse inadaptée.
- Notion de traumatisme lombaire.
- Antécédent de radiothérapie abdominale.

alerter quant à l'incidence des complications de la procédure interventionnelle, notamment sévères, loin d'être anecdotique.

Dépistage

Le dépistage des personnes à risque de SAR est justifié par la nécessité d'une prise en charge renforcée chez ces patients à haut risque cardiovasculaire. L'objectif est de proposer un traitement susceptible d'améliorer non seulement l'HTA mais également de sauvegarder un bon fonctionnement du rein et de réduire le risque de survenue d'événements cardiovasculaires et de décès. Selon les experts de l'ANAES et de l'ACC/AHA, le dépistage sera effectué chez des patients réellement à risque et uniquement si une revascularisation est envisagée en cas de positivité du dépistage.

1. Patients concernés

Une HTA d'apparition brutale, en particulier chez un sujet jeune, une HTA accélérée, maligne ou résistante doivent faire évoquer une HTARV. Chez un sujet hypertendu, des antécédents d'OAP récidivants, des manifestations cliniques à type de souffle abdominal ou autre localisation athéromateuse, des éléments biologiques tels qu'une hypokaliémie ou une dégradation de la fonction rénale sous IEC ou ARA2, ainsi qu'une asymétrie rénale à l'image-

rie, sont évocateurs d'HTARV. Un antécédent de traumatisme lombaire ou de radiothérapie abdominale suggère également la présence d'une HTARV chez un sujet hypertendu.

Une attention toute particulière doit être portée au dépistage d'une HTA secondaire, en particulier rénovasculaire sur fibrodysplasie des artères rénales, chez les femmes jeunes avant une éventuelle grossesse. Cette attitude est justifiée par la gravité des complications maternelles (éclampsie, hématome rétro-placentaire et atteinte aiguë des organes cibles) et fœtales (retard de croissance et mort fœtale *in utero*) d'une HTA non contrôlée durant la grossesse.

2. Moyens de dépistage

Pour le dépistage de SAR, l'échographie-Doppler, l'angio-TDM et l'angio-IRM sont les examens non invasifs de première intention. Le choix dépend de l'expérience de l'opérateur, de la disponibilité des examens et des caractéristiques de chaque patient.

L'écho-Doppler est l'examen de première intention permettant une analyse morphologique et vélocimétrique avec des critères de sténose directs (augmentation du pic de vélocité systolique, de la vélocité télédiastolique et du *ratio* réno-aortique), et indirects (diminution de l'index de résistance intra-rénal, allongement du temps de montée systolique,

Cas clinique :

Patient de 52 ans adressé pour bilan d'HTA secondaire devant une HTA brutale, sévère et résistante au traitement.

- Absence d'autres facteurs de risque cardiovasculaires.
- Antécédents : multiples épisodes de phlébites et une embolie pulmonaire, secondaires à une mutation du facteur V Leyden, sous traitement par AVK au long cours.
- Histoire de la maladie : apparition récente de céphalées associées à une HTA sévère. Normalité de l'examen clinique, de l'électrocardiogramme et de la bandelette urinaire. Instauration d'une trithérapie comprenant un bêtabloquant, un IEC et un diurétique thiazidique.
- Hospitalisation pour HTA brutale sévère et résistante au traitement à la recherche d'une cause secondaire.
- Traitement antihypertenseur neutre comprenant inhibiteurs calciques et antihypertenseur central.
- Bilan complémentaire :
 - Biologie : kaliémie et fonction rénale normales, protéinurie 130 mg/24 heures.
 - Bilan hormonal : cortisolémie à 8 heures et cortisolurie des 24 heures normales, dosage des métanéphrines urinaires négatif, TSHus normale.
 - Dosage activité rénine plasmatique, aldostéronémie et aldostéronurie des 24 heures, sensibilisé par test au captopril en faveur d'un hyperaldostéronisme secondaire.
 - Echographie Doppler de l'aorte abdominale et des artères rénales : pas de sténose artérielle mise en évidence, ostia des artères rénales non visualisées. Aorte abdominale avec paroi infiltrée d'aspect irrégulier sans signe de sténose.
 - Scanner surrénalien avec reconstruction 3D des artères rénales : sténose serrée de l'artère rénale gauche post-ostiale s'étendant sur 6 à 7 mm. Surrénales de structure normale.
- Explorations complémentaires très en faveur d'une HTA réno-vasculaire.
- Décision thérapeutique de revascularisation : artériographie rénale à visée diagnostique (fig. 3) et thérapeutique (fig. 4) avec *angiostenting* de l'artère rénale gauche.
- Amélioration des chiffres tensionnels, HTA contrôlée sous traitement antihypertenseur dont un IEC, ajout de statine et d'antiagrégant plaquettaire.



FIG. 3 : Sténose proximale serrée de l'artère rénale gauche. Artère rénale droite perméable, avec à sa partie moyenne des lésions de dysplasie fibro-musculaire *a minima* sans sténose.



FIG. 4 : Endoprothèse normalement positionnée dans l'artère rénale gauche, perméable, sans sténose résiduelle.

amortissement et démodulation systolodiastolique). La performance diagnostique entre des mains expérimentées et la possibilité d'évaluer le retentissement rénal de la sténose, la disponibilité et l'innocuité de cet examen sont des atouts majeurs.

Le plus souvent, il est utile de compléter cet examen par *un angio-TDM ou une angio-IRM*. L'angio-TDM permet une analyse fine de la lésion, de ses rapports avec la paroi aortique, ainsi que du retentissement sur le parenchyme rénal, mais nécessite l'injection de produit de contraste iodé et présente un caractère irradiant non négligeable. L'angio-IRM présente également une bonne sensibilité, mais peut surestimer le degré de sténose et ne permet pas une analyse fine de la lésion (vide de signal si calcifications)

et des petites structures vasculaires. L'artériographie, examen invasif, est réalisée en dernière instance lorsqu'il existe une indication de revascularisation dans le même temps.

La scintigraphie rénale avec test au captopril, la mesure de la rénine par cathétérisme sélectif des veines rénales, ainsi que la mesure de l'activité rénine plasmatique sans ou avec test au captopril ne sont pas recommandées comme test de dépistage de la SAR [4]. L'angiographie numérisée intraveineuse n'a plus de place pour le dépistage de la SAR.

Conclusion

L'HTARV est une des principales causes d'HTA secondaire, parfois curable, et

son dépistage doit être réalisé chez des patients aux caractéristiques cliniques bien définies par les recommandations actuelles. Ces patients doivent faire l'objet d'une prise en charge médicamenteuse et d'une surveillance rapprochée en raison de l'évolutivité de la SAR et du risque cardiovasculaire majoré.

L'angioplastie simple a une indication large dans la SAR fibrodysplasique, avec un bénéfice en termes de néphroprotection et de contrôle tensionnel. Dans la SAR athéroscléreuse, la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires est essentielle et doit être associée à une polythérapie antihypertensive, dont un IEC ou ARA2, et souvent à de l'aspirine et une statine. Certains de ces patients sont susceptibles de bénéficier d'une revascularisation dont la straté-

LE DOSSIER

Hypertension artérielle résistante

gie de choix est l'*angiostenting* rénal. La revascularisation doit être proposée en cas d'HTA résistante, d'OAP flash, d'insuffisance rénale progressive ou de dégradation de la fonction rénale sous IEC/ARA2, même s'il est difficile d'en prédire les bénéfices sur le plan rénal et tensionnel avec précision. L'étude CORAL [15], à venir, permettra peut-être d'élargir les indications et de préciser les bénéfices d'une revascularisation rénale.

Bibliographie

1. Recommandations 2007 pour la prise en charge de l'hypertension artérielle, groupe de travail pour la prise en charge de l'hypertension de la Société Européenne d'Hypertension (ESH) et de la Société Européenne de Cardiologie (ESC). *J Hypertens*, 2007; 25: 1105-1187.
2. ROCHA-SINGH KJ, EISENHAEUER AC, TEXTOR SC *et al*. Atherosclerotic peripheral vascular disease symposium II: intervention for renal artery disease. *Circulation*, 2008; 118: 2873-2878.
3. PLOUIN PF, BAX L. Diagnosis and treatment of renal artery stenosis. *Nature Reviews Nephrology*, 2010; 6: 151-159.
4. HIRSCH AT, HASKAL ZJ, HERTZER NR *et al*. ACC/AHA 2005 Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic): A Collaborative Report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease). *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 1-192.
5. Méthodes diagnostiques de sténose de l'artère rénale, ANAES, Service Evaluation technologique, mai 2004.
6. HACKAM DG, DUONG-HUA ML, MAMDANI M *et al*. Angiotensin inhibition in renovascular disease: A population-based cohort study. *Am Heart J*, 2008; 156: 549-555.
7. WOOLFSON RG. Renal failure in atherosclerotic renovascular disease: pathogenesis, diagnosis, and intervention. *Postgrad Med J*, 2001; 77: 68-74.
8. PLOUIN PF, CHATELLIER G, DARNE B *et al*. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. Essai multicentrique médicaments vs angioplastie (EMMA) Study Group. *Hypertension*, 1998; 31: 823-829.
9. WEBSTER J, MARSHALL F, ABDALLA M *et al*. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group. *J Hum Hypertens*, 1998; 12: 329-335.
10. VAN JAARVELD BC, KRJNEN P, PIETERMAN H *et al*. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. *N Engl J Med*, 2000; 342: 1007-1014.
11. IVES NJ, WHEATLEY K, STOWE RL *et al*. Continuing uncertainty about the value of percutaneous revascularization in atherosclerotic renovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Nephrol Dial Transplant*, 2003; 18: 298-304.
12. BAX L, WOITTEZ AJ, KOUWENBERG HJ *et al*. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function. *Ann Int Med*, 2009; 150: 840-848.
13. The ASTRAL investigators. Revascularisation versus medical therapy for renal-artery stenosis. *NEJM*, 2009; 361: 1953-1962.
14. GUERY B, LAUNAY-MIGNOT P, PICARD C *et al*. Revascularisation des sténoses athéroscléreuses de l'artère rénale: indications et résultats. *Presse Med*, 2001; 30: 1456-1461.
15. COOPER CJ, MURPHY TP, MATSUMOTO A *et al*. Stent revascularization for the prevention of cardiovascular and renal events among patients with renal artery stenosis and systolic hypertension: rationale and design of the CORAL trial. *Am Heart J*, 2006; 152: 59-66.

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

Daiichi Sankyo annonce la première AMM européenne pour Sevikar HCT

Daiichi Sankyo Europe a annoncé récemment que Sevikar HCT a obtenu une autorisation de mise sur le marché en Allemagne. Ce nouveau médicament associe trois antihypertenseurs largement prescrits – olmésartan médoxomil, amlodipine et hydrochlorothiazide – dans un seul comprimé.

Sevikar HCT est indiqué en tant que traitement de substitution chez les patients adultes dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée par l'association de l'olmésartan médoxomil, de l'amlodipine et de l'hydrochlorothiazide, pris sous forme de deux comprimés : un comprimé avec deux principes actifs (olmésartan médoxomil et amlodipine ou olmésartan médoxomil et hydrochlorothiazide) et un comprimé avec un principe actif (hydrochlorothiazide ou amlodipine). Sevikar est prescrit à raison de 1cp/j.

J.N.

D'après un communiqué de presse des Laboratoires Daiichi Sankyo.

LE DOSSIER

Hypertension artérielle résistante

Nouveautés en matière d'hyperaldostéronismes primaires

RÉSUMÉ : L'hyperaldostéronisme primaire est l'une des causes les plus fréquentes d'hyperminéralocorticisme et d'hypertension artérielle (HTA) secondaire. L'anomalie anatomique surrénalienne généralement retrouvée est un adénome de Conn dans 60 % des cas et une hyperplasie bilatérale des surrénales dans les 40 % restants. Pour un petit nombre de patients hypertendus sélectionnés, une démarche diagnostique progressive explorant le système rénine-angiotensine-aldostérone permettra de parler d'hyperaldostéronisme primaire, puis seront réalisés les examens paracliniques pour l'étiologie.

Ces explorations sont uniquement indiquées pour proposer une prise en charge thérapeutique individualisée.



→ P. IARIA¹, H. JOLY¹,
J. BLACHER²

¹ Service de Cardiologie,
Hôpital Laënnec, CREIL.

² Unité HTA, Prévention et
Thérapeutique Cardiovasculaires,
Centre de Diagnostic
et de Thérapeutique,
Hôpital Hôtel-Dieu, PARIS.

La pathologie des surrénales responsable du déclenchement d'une élévation tensionnelle est la conséquence de tumeurs ou d'hyperplasie responsables d'une sécrétion accrue d'aldostérone (ou d'adrénaline et apparentés pour le phéochromocytome).

En ce qui concerne l'hyperaldostéronisme dit "primaire", les étiologies sont multiples, connues de tous pour les extrêmes que sont d'un côté les hyperplasies idiopathiques touchant les deux surrénales de grosse taille et de l'autre la tumeur bénigne isolée d'une surrénale appelée adénome de Conn.

En réalité, il peut exister des formes "inhabituelles" soit sur le plan morphologique, soit dans l'évolution au cours du temps. Ainsi, dans le premier cas, le clinicien peut être surpris par exemple par une hyperplasie semblant à prédominance unilatérale et rendant impossible de circonscrire une tumeur dans la surrénale, des formes "polyadénomateuses" uni- ou bilatérales, un aspect tumoral d'une surrénale et hyperplasique de la surrénale controlatérale. Concernant l'évolution dans le temps, un microadénome non vu sur un pre-

mier scanner peut grossir, cela d'autant que le patient a subi une chirurgie d'un autre adénome sur la surrénale controlatérale auparavant.

Par ailleurs, il ne faut pas oublier tous les incidentalomes fréquents à l'ère du "tout scanner" dans une population où l'hypertension artérielle a une prévalence marquée. Enfin, et de façon quasi systématique, il sera souvent facile d'éliminer un phéochromocytome ou une tumeur maligne primitive ou secondaire en fonction de la taille et de l'évolutivité, ces pathologies mesurant un ou plusieurs centimètres, là où un adénome de Conn est centimétrique et est très faiblement évolutif.

Conséquences physiopathologiques de l'hyperaldostéronisme

La présence d'un taux sérique élevé d'aldostérone entraîne une augmentation de la volémie (rétention hydrosodée) et du débit cardiaque, aboutissant à une élévation tensionnelle à résistances périphériques normales initialement. Secondairement, le pool sodé et le débit cardiaque se normalisent conjointement

LE DOSSIER

Hypertension artérielle résistante

à une élévation des résistances périphériques, ce qui aboutit à pérenniser l'HTA.

Il est démontré que les patients exposés de manière prolongée aux facteurs hyperplasants, hypertrophiants et fibrosants que sont l'aldostérone et l'angiotensine II développent des atteintes cardiaque et artérielle spécifiques. L'hypertrophie ventriculaire gauche excentrique, facteur prédictif de morbi-mortalité cardiovasculaire, et l'altération de la paroi vasculaire (croissance vasculaire accrue par rapport au remodelage) sont plus importantes en cas d'hyperaldostéronisme que dans les hypertensions essentielles ou lors de phéochromocytomes [1, 2]. Cette relation forte entre altération des parois vasculaires et taux d'aldostérone plasmatique est confortée par une étude effectuée chez les patients hypertendus essentiels avec corrélation négative très forte entre la compliance artérielle, marqueur de rigidité artérielle, et le taux d'aldostérone plasmatique circulant, la compliance se dégradant proportionnellement au taux d'aldostéronémie [3].

Les patients porteurs d'un adénome de Conn présentent aussi des caractéristiques hémodynamiques particulières, comparativement aux hypertensions essentielles avec une augmentation de l'index systolique et non significative de l'index cardiaque [4].

Ces différents facteurs peuvent expliquer, au moins en partie, la plus grande prévalence des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques et de dissection aortique constatés dans les hyperaldostéronismes primaires par rapport aux hypertensions artérielles essentielles [5, 6].

Prévalence

La prévalence de l'hyperaldostéronisme primaire dans les services spécialisés est de 6 à 13 %, dont environ la moitié

d'adénomes de Conn. Cette prévalence chute à moins de 1 % de la population des patients hypertendus [7].

Dépistage

Le retard au diagnostic est courant en cas d'hyperaldostéronisme primaire. Il est en moyenne de 5 à 10 ans après la découverte de l'hypertension artérielle [8]. Ce retard a plusieurs raisons, les principales étant la petite taille de l'adénome initialement, mais aussi la possibilité d'avoir une kaliémie normale basse, parfois au-delà de 3,8 mmol/L, n'orientant pas directement vers une HTA secondaire.

Cette HTA est souvent sévère (grade III) et résistante aux traitements principaux, avec un risque supplémentaire d'hypokaliémie majeure en cas d'utilisation de diurétiques thiazidiques, avec toutes les conséquences possibles sur les troubles du rythme cardiaque auriculaires mais aussi ventriculaires.

Le dépistage repose en cas d'HTA récente, et cela d'autant que le sujet est jeune entre 35 et 50 ans, sur une kaliémie < 3,8 mmol/L [9, 10]. Ce dosage a d'autant plus de valeur que le patient n'a pas de traitement interférant vers le haut ou le bas avec sa kaliémie (diurétiques excréteurs ou épargneurs de potassium, IEC, antagonistes de l'angiotensine 2), ni de régime sans sel strict ou de trouble digestif aigu (diarrhée ou vomissement). **Signalons enfin que l'hypokaliémie doit s'accompagner d'une kaliurèse inadaptée > 40 mmol/j.** En cas d'HTA résistante chez un patient observant, le dépistage est aussi indiqué. Dans ce cas, l'hypokaliémie oriente aussi, mais sans être discriminante. Enfin, la découverte fortuite d'une anomalie surrénalienne sur un examen morphologique poussera aussi les explorations à la recherche d'un hyperaldostéronisme et d'autres désordres hormonaux surrénaliens.

Démarche diagnostique

Le diagnostic d'hyperaldostéronisme repose sur le dosage de l'aldostérone et de la rénine active dans le sang, sans traitement antihypertenseur interférant avec le système rénine-angiotensine-aldostérone [11, 12]. Certains traitements sont possibles, comprenant les antihypertenseurs d'action centrale, les inhibiteurs calciques et les alphabloquants. Il est indiqué d'arrêter 15 jours les diurétiques, les bêtabloquants, les IEC, les antagonistes de l'angiotensine II et 6 semaines minimum la spironolactone en prescrivant un régime normalement salé.

Le diagnostic est positif si en position couchée l'aldostérone plasmatique est élevée avec une rénine active abaissée, voire effondrée, donc une élévation du rapport aldostérone plasmatique/rénine active. L'aldostérone urinaire des 24 heures peut aussi apporter une aide au diagnostic si elle est élevée. Il est important de réaliser **deux fois les mesures**, même si la première est pathologique du fait d'une fluctuation interindividuelle de l'aldostéronémie. Les seuils de positivité dépendent des différents laboratoires. Pour exemple, le **tableau I** donne les valeurs du laboratoire de biologie de l'Hôpital Georges Pompidou à Paris [13]. Le diagnostic positif se fait sur le rapport aldostérone/rénine en position couchée associé à l'élévation soit de l'aldostérone couchée, soit de l'aldostéronurie. Il est aussi possible de réaliser des tests de stimulation (en position debout) ou de freination de l'aldostérone (charge sodée ou test aux IEC) qui peuvent aider à distinguer d'une façon statistique l'adénome de l'hyperplasie, mais sur le plan individuel, ces dosages dynamiques n'apportent pas d'élément prédictif sur la curabilité chirurgicale de l'adénome.

En cas d'hyperaldostéronisme primaire biologique, le diagnostic final sera fait

Rénine active	habituellement < 5 mU/L
Aldostérone couchée	> 500 pmol/L (180 ng/L)
Aldostérone debout	> 550 pmol/L (200 ng/L)
Rapport aldostérone/rénine	64 pmol/mU soit 23 ng/mU soit 32 ng/ng pour une rénine au minimum fixée à 5 mU/m
Aldostéronurie des 24 heures	> 62 mmol/24 h

TABLEAU I.

après la réalisation d'un scanner centré sur les loges surrénales, avec des coupes fines (3 mm) et jointives, sans puis avec injection. Cet examen est le *gold standard* actuellement, et permet de mettre en évidence soit un nodule unilatéral en moyenne de 10 mm à 20 mm de diamètre, hypodense spontanément (< 10 UH) et se rehaussant discrètement de façon homogène après injection du contraste, en faveur d'un adénome de Conn (*fig. 1*), soit des surrénales de grandes tailles, supérieures à 6 mm, sans zone nodulaire bien différenciée, signant l'hyperplasie bilatérale (*fig. 2*). Mais il faut savoir que parfois, en cas d'hyperplasie, celle-ci peut être unilatérale ou nodulaire et, dans 10 % des cas, les surrénales ont une morphologie normale. Signalons enfin qu'une

masse surrénalienne de plus de 30 mm doit faire évoquer en premier lieu une tumeur potentiellement maligne, soit un phéochromocytome, soit un corticosurrénalome et que chez les hypertendus essentiels, 2 à 5 % ont un incidentalome (tumeur non sécrétante).

Devant la rareté des adénomes de Conn (< 1 % des patients hypertendus) par rapport aux incidentalomes surrénaux dans la population générale (2 %), il n'est pas légitime de demander un scanner chez les patients hypertendus en l'absence d'hyperaldostéronisme biologique. L'imagerie par résonance magnétique peut être une alternative à la tomodensitométrie, mais elle n'est effectuée qu'exceptionnellement, car elle n'apporte rien de plus au diagnostic.

En cas d'hyperaldostéronisme biologique franc, chez un patient jeune (moins de 55 ans) chez qui est indiquée une intervention (absence d'hyperplasie) ou quand l'imagerie ne montre pas nettement un adénome, il est indiqué (recommandé ou parfois nécessaire) de réaliser un cathétérisme des veines surrénales avec dosages étagés dans les veines surrénales plus ou moins phlébographie surrénalienne. Cet procédé invasif, à risque iatrogène (hématome surrénalien, voire nécrose), permet de doser au plus près les stéroïdes (cortisol et aldostérone) afin de rechercher une latéralité de la sécrétion d'aldostérone. Ainsi, un rapport aldostérone/cortisol 5 fois supérieur d'un côté par rapport à l'autre est en faveur d'un adénome de Conn.

Traitement

L'objectif est double : bien sûr équilibrer le niveau tensionnel, mais surtout éviter les hypokaliémies chroniques responsables de troubles du rythme cardiaque.

En cas d'adénome de Conn, on peut proposer au patient une chirurgie principalement par laparoscopie (la chirurgie

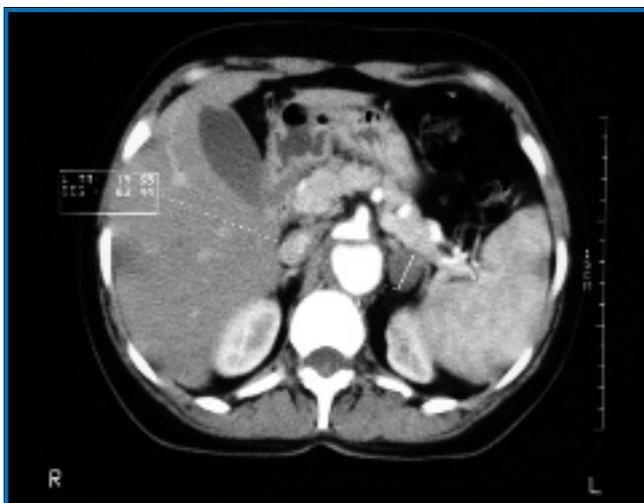


FIG. 1 : Scanner centré sur les surrénales : adénome de Conn de la surrénale gauche, mesuré à 19,65 mm de diamètre.



FIG. 2 : Scanner centré sur les surrénales : hyperplasie bilatérale (les surrénales sont localisées par des astérisques).

LE DOSSIER

Hypertension artérielle résistante

Démarches successives à entreprendre devant un patient hypertendu jeune ou avec une hypertension artérielle résistante

1. Eliminer les tableaux cliniques trompeurs : utilisation de réglisse ou apparentés, brassard inadapté chez les patients obèses, hypertension "blouse blanche", mauvaise observance.
2. Rechercher une hypokaliémie en supprimant les interférences médicamenteuses, principalement les anti-inflammatoires non stéroïdiens, diurétiques et laxatifs, le résultat positif orientera vers une suspicion d'hypertension artérielle secondaire.
3. S'orienter, selon la clinique, entre suspicion d'hyperaldostéronisme ou de phéochromocytome.
4. En cas de suspicion d'hyperaldostéronisme, distinguer par la clinique et les dosages hormonaux de rénine et d'aldostérone les hyperaldostéronismes primaires des secondaires.
5. En cas d'hyperaldostéronisme primaire, distinguer par une imagerie des surrénales l'adénome de Conn de l'hyperplasie bilatérale.
6. Enfin, chez un patient jeune (moins de 55 ans), chez qui une chirurgie peut être envisagée, et en cas d'adénome unilatéral ou dans les cas douteux mais avec un hyperaldostéronisme biologique franc, il est indiqué de réaliser un cathétérisme des veines surrénales afin de rechercher une latéralité de la sécrétion d'aldostérone avant d'adresser le patient au chirurgien.

conventionnelle par voie postérieure est de moins en moins réalisée), tout en lui précisant que le résultat sur la normalisation de son hypertension artérielle est aléatoire, nécessitant souvent le maintien d'un traitement au long cours [14]. Ainsi, **la chirurgie de l'adénome de Conn permet de guérir l'hypertension artérielle dans un tiers des cas, d'améliorer le contrôle tensionnel dans un autre tiers, les échecs étant surtout liés à l'âge et à l'ancienneté de l'hypertension artérielle** (guérison de l'hyperaldostéronisme biologique sans guérison clinique). L'effet sur l'hypokaliémie est le plus souvent favorable. Les risques opératoires dépendent de la latéralisation : hémorragique à droite, risque de pancréatite aiguë postopératoire par lésion de la queue du pancréas à gauche.

Si l'option chirurgicale n'est pas retenue, ou s'il s'agit d'une hyperplasie bilatérale surrénalienne, le traitement doit être médicamenteux. La spironolactone est le traitement de référence à la dose de 0,5 à 2 mg/kg/j afin de normaliser la kaliémie et la pression artérielle. Toutefois, les effets secondaires, dose-dépendants,

sont fréquents et limitent l'utilisation des fortes posologies. Il s'agit de gynécomastie, d'impuissance chez l'homme, de perturbation du cycle menstruel et de frigidité chez la femme. La spironolactone est déconseillée pendant toute la grossesse, donc chez les femmes en âge de procréer.

En cas d'intolérance, plusieurs alternatives sont possibles :

- baisser la posologie de la spironolactone et introduire d'autres traitements antihypertenseurs selon les besoins à type d'inhibiteur calcique et/ou de diurétique en surveillant bien sûr la kaliémie,

- remplacer la spironolactone par de l'amiloride à la posologie de 10 à 30 mg/j pour débiter, molécule qui n'a pas les effets indésirables stéroïdiens.

- bien qu'il n'y ait pas d'autorisation de mise sur le marché pour le traitement de l'hypertension artérielle ou de l'hyperaldostéronisme primaire par l'éplérénone (réservé aux patients insuffisants cardiaques en post-infarctus du myocarde), certains spécialistes hypertensiologues prescrivent cette molécule en dernier recours. Il existe alors un risque

théorique de non remboursement pour le patient si un médecin conseil de l'Assistance Maladie décide d'expertiser le dossier.

En cas d'hypertension artérielle avec hyperaldostéronisme authentifié secondaire à un adénome de Conn avec preuve d'une sécrétion unilatérale d'aldostérone, il convient de discuter deux stratégies thérapeutiques possibles que sont l'option chirurgicale ou le traitement médicamenteux spécifique par anti-aldostérone. Le choix entre ces deux options n'est pas univoque et doit tenir compte :

- de l'ancienneté suspectée d'hyperaldostéronisme primaire. Plus important aura été le retard au diagnostic, moindre sera la probabilité de guérison de l'hypertension artérielle en postopératoire,
- de l'efficacité et de la tolérance des traitements spécifiques. La normalisation tensionnelle sous monothérapie spécifique par anti-aldostérone prédit la guérison postopératoire de l'hypertension artérielle, mais, d'un autre côté, rend l'option pharmacologique plus attractive,
- de la volonté de grossesse chez la femme jeune, plaidant en faveur de l'option chirurgicale,
- finalement, des préférences du patient, lorsque ces deux options restent envisageables.

Cas particulier

En cas d'hyperaldostéronisme primaire familial ou bien d'hypertension artérielle familiale à début précoce, il faut penser à une hypertension sensible à la dexaméthasone dont le diagnostic se fait par la recherche du gène hybride de l'aldostérone synthase. Cette aldostérone synthase chimérique va contribuer à synthétiser de l'aldostérone en excès, mais aussi du 18-hydroxycortisol et du 18-oxocortisol [15]. C'est une maladie rare, avec un âge au diagnostic de l'hypertension vers 18 ans, une kaliémie

“normale basse”, une aldostéronémie normale mais une rénine active abaissée. Il est important de savoir que cette hypertension artérielle se traite par corticoïdes.

Conclusion

Bien que la prévalence des hyperaldostéronismes primaires soit d'environ 1 % des patients hypertendus, et que le diagnostic soit souvent tardif, ceux-ci représentent une cause curable. Il est donc indispensable d'en faire le diagnostic, le plus souvent évoqué en cas d'hypokaliémie, bien que celle-ci ne soit pas systématiquement retrouvée.

Actuellement, les stratégies de prise en charge de cette hypertension artérielle secondaire sont bien codifiées. Elles permettront de différencier les étiologies potentiellement à confier au chirurgien, de celles à traiter par spironolactone, la surrénalectomie unilatérale n'étant pas systématique, même en cas d'adénome de Conn authentifié. Il est important de retenir que les risques encourus ne sont pas uniquement les conséquences cardiovasculaires et rénales de l'hypertension artérielle, mais aussi les troubles du rythme cardiaque.

Bibliographie

1. KOREN MJ, DEVEREUX RB, CASALE PN *et al.* Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med*, 1991; 114: 345-352.
2. TANABE A, NARUSE M, NARUSE K *et al.* Left ventricular hypertrophy is more prominent in patients with primary aldosteronism than in patients with other types of secondary hypertension. *Hypertension Res*, 1997; 20: 85-90.
3. BLACHER J, AMAH G, GIRERD X *et al.* Association between increased plasma levels of aldosterone and decreased systemic arterial compliance in subjects with essential hypertension. *Am J Hypertens*, 1997; 10: 1326-1334.
4. AMAH G, BLACHER J, GIRERD X *et al.* Syndrome de Conn. Etude de l'hémodynamique cardiovasculaire systémique après traitement médical par spironolactone et après traitement chirurgical. *Presse Med*, 1997; 26: 1372-1377.
5. TAKEDA R, MATSUBARA T, MIYAMORI I *et al.* Vascular complications in patients with aldosterone producing adenoma in Japan: comparative study with essential hypertension. The Research Committee of Disorders of Adrenal Hormones in Japan. *J Endocrinol Invest*, 1995; 18: 370-373.
6. BEEVERS DG, BROWN JB, FRASER R *et al.* Renal abnormalities and vascular complications in primary hyperaldosteronism. Evidence on tertiary hyperaldosteronism. *Q J Med*, 1976; 179: 401-410.
7. LUND JO, NIELSEN MD, GIESE J Prevalence of primary aldosteronism. *Acta Med Scand*, 1981; 646 (Suppl.): 54-57.
8. MILLIEZ P, GIRERD X, PLOUIN PF *et al.* Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45: 1243-1248.
9. 2007 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), *Eur Heart J*, 2007; 28: 1462-1536.
10. Prise en charge des patients atteints d'hypertension essentielle – Actualisation 2005 de la Haute Autorité de Santé (HAS), www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/accueil
11. GIACCHETTIA G, RONCONIA V, LUCARELLIA G *et al.* Analysis of screening and confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism: need for a standardized protocol. *J Hypertens*, 2006; 24: 737-745.
12. FUNDER JW, CAREY RM, FARDELLA C *et al.* Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008; 93: 3266-3281.
13. PLOUIN PF, AMAR L, CHATELLIER G. Trends in the prevalence of primary aldosteronism, aldosterone-producing adenomas, and surgically correctable aldosterone-dependent hypertension. *Nephrol Dial Transplant*, 2004; 19: 774-777.
14. HENRY JF, DENIZOT A, PUCCINI M *et al.* Laparoscopic surgery of adrenal glands: indications and limits. *Ann Endocrinol*, 1996; 57: 520-525.
15. MCMAHON GT, DLUHY RG. Glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Cardiol Rev*, 2004; 12: 44-48.

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

réalités CARDIOLOGIQUES

La grippe, ça dure huit jours si on la soigne et une semaine si on ne fait rien.
Raymond Deves

Accueil

Dossiers

Articles

Revue de presse

Formation

Recommandations

Congrès

Passerelles

Enquête de satisfaction

Enquête

Nous voudrions profiter de la refonte totale du site de Réalités Cardiologiques pour vous demander de nous aider à améliorer la Revue pour qu'elle soit encore plus proche de vos... Réalités

Participez à l'enquête de satisfaction et gagnez un des lots mis en jeu (1 Ipad 32 GB, 1 TV LCD LG, 1 Appareil photo numérique : Sony Cybershot, 1 GPS TomTom, 1 Ipod Nano).

Inscription gratuite

L'accès à l'enquête de satisfaction nécessite une inscription premium totalement gratuite.

LE DOSSIER

Hypertension artérielle résistante

Phéochromocytomes et paragangliomes

RESUME : Les phéochromocytomes et les paragangliomes sont des tumeurs sécrétant des catécholamines, responsables de symptômes variés d'allure souvent paroxystique. Les signes cliniques les plus courants sont : hypertension artérielle, céphalées, sueurs, palpitations.

Les dosages biochimiques hormonaux (méthanéphrines, catécholamines) sont donc indiqués chez les sujets présentant des symptômes évocateurs mais aussi devant la découverte d'une tumeur surrenalienne fortuite (incidentalome) ou chez les personnes génétiquement prédisposées (néoplasie endocrinienne multiple 2A, maladie de Von Hippel-Lindau, neurofibromatose de type 1 ou mutations de la succinate déshydrogénase (SDH). Le scanner et l'IRM permettent de localiser morphologiquement un grand nombre de masses surrenaliennes. La scintigraphie ¹²³I-MIBG supplante ces examens par la détection des localisations extra-surrenaliennes et des métastases.

Le traitement chirurgical avec la résection de la tumeur est réalisé préférentiellement par voie coelioscopique après une préparation médicale rigoureuse.



→ **E. PINTO, A. LIEBER**
Centre de Diagnostic et de
Thérapeutique, Unité Hypertension
Artérielle, Prévention et
Thérapeutique Cardiovasculaire,
Hôpital Hôtel-Dieu, PARIS.

Les phéochromocytomes et paragangliomes représentent moins de 1 % [1] des causes d'hypertension artérielle (HTA) secondaires. Ces tumeurs sécrétant des catécholamines sont responsables de poussées hypertensives paroxystiques et de nombreux signes en rapport avec un état d'hyperadrénergisme.

La confirmation diagnostique par les dosages biologiques et les examens d'imagerie permettent d'entreprendre un traitement chirurgical après une préparation médicale rigoureuse.

La découverte récente de plusieurs mutations génétiques associées à ces tumeurs souligne l'importance de leur caractère héréditaire et l'intérêt du dépistage chez les apparentés.

Définitions et généralités [2]

Les phéochromocytomes sont des tumeurs neuro-endocrines sécrétant des

catécholamines (adrénaline, noradrénaline) ou leur précurseur (dopamine). Dans 85 % des cas, leur localisation est intra-surrenalienne au niveau des cellules chromaffines de la médullo-surrénale. Les paragangliomes constituent des tumeurs à cellules chromaffines de siège extra-surrenalien. Leur localisation au niveau des chaînes ganglionnaires sympathiques est abdominale (organes de Zuckerkandl), pelvienne ou très rarement sus-diaphragmatique. Les cellules chromaffines de la médullo-surrénale et des chaînes ganglionnaires sympathiques sont dérivées de la crête neurale au cours de l'embryogenèse (**fig. 1**).

Le phéochromocytome représente 0,1 à 0,6 % [3, 4] des causes d'HTA secondaire. Sa très faible prévalence et sa gravité engageant rapidement le pronostic vital sont à l'origine d'une sous-estimation de ce diagnostic.

Le caractère asymptomatique de certaines tumeurs représente un des

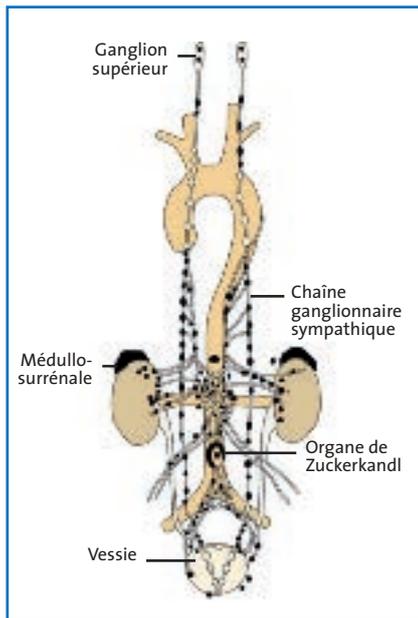


FIG. 1 : Localisation des cellules chromaffines des chaînes ganglionnaires sympathiques et de la médullo-surrénale.

principaux écueils au diagnostic. La découverte fortuite d'une tumeur surrénalienne sur un examen d'imagerie justifie la réalisation de dosages hormonaux (catécholamines sériques et urinaires) pour éliminer un phéochromocytome. Il a été ainsi montré que 5 % des incidentalomes surrénaux sont en réalité des phéochromocytomes. De plus, 25 % de l'ensemble des phéochromocytomes sont découverts fortuitement sur des examens d'imagerie demandés pour une autre raison [5, 6]. Par ailleurs, la sécrétion discontinue des catécholamines par ces tumeurs rend le diagnostic difficile car les symptômes sont inconstants.

Le risque de malignité représente 10 % des tumeurs [7]. Le diagnostic de malignité est défini par l'existence de métastases (os, foie, poumons) et entraîne un pronostic beaucoup plus sombre avec une diminution du taux de survie à 5 ans. La "règle des 10 %" (10 % phéochromocytome malin, 10 % phéochromocytome extra-surrénalien, 10 % phéochromocytome

héréditaire) est actuellement **révélue**. En effet, la découverte de mutations génétiques associées au phéochromocytome rend le caractère héréditaire plus prépondérant, de l'ordre de 25 à 30 %. Les phéochromocytomes héréditaires sont associés à d'autres pathologies : néoplasie endocrinienne multiple (NEM 2A), maladie de Von-Hippel Lindau, neurofibromatose de type 1 ou maladie de Von Recklinghausen et paragangliomes héréditaires. Les phéochromocytomes héréditaires apparaissent à un âge plus précoce que les phéochromocytomes sporadiques (moins de 40 ans *versus* 40-50 ans).

Présentation clinique

Les signes cliniques sont très polymorphes et en rapport avec la sécrétion de catécholamines [8]. De manière spontanée ou en réponse à certains stimuli, la sécrétion de catécholamines peut être pulsatile, à l'origine de signes paroxystiques. Ces stimuli sont les suivants : l'anesthésie, la manipulation chirurgicale de la tumeur, la miction (paragangliome vésical), certains médicaments (glucagon, histamine, bêtabloquants, antidépresseurs tricycliques...).

Les symptômes les plus courants sont : HTA, céphalées-sueurs-palpitations constituant la triade caractéristique, pâleur, anxiété. D'autres symptômes moins caractéristiques sont retrouvés : nausées, flush, perte de poids, hyperglycémie, diabète.

L'HTA est le signe le plus fréquent, associé à 80 % des phéochromocytomes. L'HTA peut être permanente ou occasionner des poussées hypertensives paroxystiques très sévères. La tension artérielle peut être normale avec certains types de tumeurs : tumeurs non sécrétantes et tumeurs sécrétant de la dopamine. L'hypotension orthostatique est un symptôme évocateur du diagnostic souvent retrouvé.

Les complications cardiovasculaires indépendantes de l'HTA sont graves et mettent en jeu le pronostic vital. Il s'agit principalement des troubles du rythme cardiaque (tachycardie sinusale, fibrillation auriculaire, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire...) et de la cardiomyopathie dilatée hypokinétique pouvant évoluer vers l'insuffisance cardiaque et l'état de choc hypovolémique. La cardiomyopathie dilatée hypokinétique ou cardiomyopathie de Tako-Tsubo est liée à l'imprégnation catécholaminergique prolongée entraînant un effet toxique sur le myocarde [9].

Diagnostic biologique

Le diagnostic de phéochromocytome repose sur des dosages biochimiques hormonaux mettant en évidence la production excessive de catécholamines (adrénaline, noradrénaline) ou de leurs dérivés (méta-néphrines, norméta-néphrines) par la tumeur. Ces dosages biochimiques sont indiqués pour étayer le diagnostic en cas de prédisposition génétique pour le phéochromocytome (découverte d'une tumeur ou d'une phacomatose génétiquement associée au phéochromocytome), découverte de signes cliniques paroxystiques évocateurs (cf. supra) ou de découverte fortuite d'une masse surrénalienne (incidentalome surrénalien).

La rareté du phéochromocytome et sa gravité lorsque le diagnostic est méconnu nécessitent la réalisation d'un test de dépistage très sensible afin de pouvoir détecter le plus grand nombre de cas. La spécificité du test permet d'exclure formellement le diagnostic lorsque le test est négatif.

Le **dosage des méta-néphrines plasmatiques** et surtout le **dosage fractionné des méta-néphrines urinaires** apparaissent comme les marqueurs les plus sensibles au diagnostic de phéochromocytome (le dosage des catécholamines plas-

LE DOSSIER

Hypertension artérielle résistante

matiques et urinaires a une sensibilité moins importante) [10].

L'existence de faux positifs résulte de la libération de catécholamines à certains stimuli (médicaments), créant un état d'hyperadrénergisme réactionnel. Plus le niveau d'élévation des méthanéphrines plasmatiques et urinaires est élevé, plus la probabilité du phéochromocytome est grande. Une élévation à plus de quatre fois la normale des marqueurs biochimiques est prédictive à près de 100 % du diagnostic de phéochromocytome [11]. Dans les situations intermédiaires où l'élévation des marqueurs sériques et urinaires est moins franche, le test à la clonidine permet de distinguer le diagnostic de phéochromocytome d'états d'hyperadrénergisme réactionnel. En effet, l'administration de clonidine permet la diminution de plus de 50 % des taux de catécholamines chez les sujets indemnes de phéochromocytome. En cas de phéochromocytome, la libération de catécholamines par la tumeur n'est pas freinée par la clonidine.

Imagerie

La localisation de la tumeur par les examens d'imagerie doit être effectuée après la confirmation diagnostique par les dosages biochimiques hormonaux.

Le scanner et l'IRM ont une grande sensibilité et permettent de détecter 90 % des tumeurs surrenaliennes. Leur manque de spécificité constitue une limite à leur utilisation. L'IRM est supérieure au scanner pour les localisations extra-surrenaliennes. De plus, elle est indiquée préférentiellement chez les enfants, la femme enceinte et les patients allergiques à l'iode.

La scintigraphie ¹²³I-MIBG est un examen sensible (88 %) et très spécifique (99 %) [12] dont la négativité permet d'infirmier le diagnostic dans la très grande majorité des cas. Elle présente

un intérêt particulier pour la détection des localisations ectopiques extra-surrenaliennes et des métastases. La scintigraphie ¹¹¹In-pentrotide (Octreoscan) est indiquée pour les tumeurs non dépistées par la scintigraphie ¹²³I-MIBG.

Le PET-scan ¹⁸F-Fluorodopamine est indiqué en cas de doute persistant malgré une scintigraphie négative ou pour la recherche de métastases dans le cadre d'une extension de la maladie tumorale [13, 14].

Génétique [15]

Les récents progrès de la génétique ont montré que près de 30 % des phéochromocytomes ont un caractère héréditaire. Plusieurs mutations génétiques sont responsables de tableaux cliniques polymorphes pouvant intégrer un phéochromocytome ou un paragangliome.

- **Neurofibromatose de type 1** : le gène NF1, responsable de la maladie de Von Recklinghausen, a été découvert en 1990. Il comporte 57 exons avec plus de 300 mutations décrites. Le phéochromocytome est présent dans moins de 1 % des neurofibromatoses de type 1.

- **Maladie de Von Hippel-Lindau** : le gène VHL responsable de cette maladie a été découvert en 1993. Dans le tableau clinique, le phéochromocytome peut être associé à d'autres pathologies (hémangioblastome du cervelet, de la rétine, cancer du rein, kystes pancréatiques).

- **Néoplasie endocrinienne multiple de type 2A (NEM 2A)** : le gène RET a été découvert en 1993. La NEM 2A associe le phéochromocytome au cancer médullaire de la thyroïde et à une hyperparathyroïdie primitive.

- **Paragangliome héréditaire** : les gènes SDHB-SDHC-SDHD ont été découverts en 2000 [16]. L'inactivation de la succinate déshydrogénase (SDH) favorise

l'angiogenèse qui entraîne la prolifération tumorale. Les caractéristiques phénotypiques sont différentes en fonction du gène isolé. Il a été montré que le gène SDHB est de plus mauvais pronostic avec un risque de malignité plus important. De plus, ce gène est associé plus fréquemment à des localisations extra-surrenaliennes [17].

Une recherche des mutations génétiques décrites ci-dessus est donc indiquée dans tous les cas de phéochromocytome ou de paragangliome fonctionnel pour rechercher un caractère héréditaire. La mise en évidence d'une mutation doit entraîner un conseil génétique pour dépister les autres membres de la famille. [18].

Traitement

Le traitement du phéochromocytome est chirurgical après une préparation médicale qui débute 10 à 14 jours avant l'acte chirurgical. Celle-ci consiste à bloquer les effets des catécholamines pour prévenir les complications périopératoires qui peuvent être fatales. Après une réhydratation souvent nécessaire, les médicaments alphabloquants (phénoxybenzamine) sont largement utilisés pour s'opposer à la vasoconstriction induite par les catécholamines. Les bêtabloquants (propranolol) peuvent être associés plus tardivement en cas de tachyarythmie. L'utilisation des bêtabloquants nécessite le blocage préalable des récepteurs alpha-adrénergiques par les alphabloquants et une réhydratation. En cas de contrôle tensionnel insuffisant, les inhibiteurs calciques peuvent être associés.

La résection de la tumeur consiste en une surrenalectomie qui est réalisée préférentiellement par voie cœlioscopique. Il a été montré que cette technique est associée à de moindres complications postopératoires et à une durée d'hospitalisation plus courte [2, 19].

La préparation médicale a permis de diminuer la mortalité postopératoire à moins de 1 % sous réserve d'une anesthésie attentive et d'un acte chirurgical réalisé avec précaution.

Surveillance

Elle est nécessaire à vie. Il existe un risque de récurrence et de métastase en cas de tumeur maligne. Certaines tumeurs ont un potentiel malin plus important : localisation extra-surrénalienne, taille supérieure à 5 cm et présence de la mutation SDHB. Elles doivent faire l'objet d'une surveillance rapprochée. En cas de métastase tumorale, un traitement adjuvant par radiothérapie ou chimiothérapie peut être proposé.

Conclusion

Les phéochromocytomes et paragangliomes sont difficiles à diagnostiquer en raison d'une faible prévalence et de symptômes variables et inconstants. L'association d'une hypertension artérielle et de signes paroxystiques sont évocateurs du diagnostic. Ces éléments cliniques ainsi que la découverte de pathologies génétiquement associées à ces tumeurs nécessitent la confirmation diagnostique par les dosages hormonaux et les examens d'imagerie.

L'importance du potentiel héréditaire de ces tumeurs implique la recherche de mutations génétiques afin de réaliser un conseil génétique le cas échéant.

Bibliographie

1. SICA DA. Endocrine causes of secondary hypertension. *J Clin Hypertens*, 2008; 10: 534-540.
2. YEO H, ROMAN S. Pheochromocytoma and functional paraganglioma. *Curr Opin Oncol*, 2004; 17: 13-18.
3. LENDERS JWM, EISENHOFER G, MANNELLI M *et al.* Pheochromocytoma. *Lancet*, 2005; 366: 665-675.
4. OMURA M, SAITO J, YAMAGUCHI K *et al.* Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res*, 2004; 27: 193-202.
5. MANTERO F, TERZOLO M, ARNALDI G *et al.* A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000; 85: 637-644.
6. MANSMANN G, LAU J, BALK E *et al.* The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev*, 2004; 25: 309-340.
7. AHLMAN H. Malignant pheochromocytomas: State of the field with future projections. *Ann NY Acad Sci*, 2006; 1073: 449-464.
8. ZELINKA T, EISENHOFER G, PACAK K. Pheochromocytoma as a catecholamine producing tumor: Implications for clinical practice. *Stress*, 2007; 10: 195-203
9. LUCA F, HOLL N, VINZIO S *et al.* Manifestations cardiaques des phéochromocytomes. *Ann Endocrinol*, 2009; 70: 43-47.
10. LENDERS JWM, PACAK K, WALTHER MM *et al.* Biochemical diagnosis of pheochromocytoma. which test is best? *JAMA*, 2002; 287: 1427-1434.
11. EISENHOFER G, GOLDSTEIN DS, WALTHER MM *et al.* Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true from false positive test results. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88: 2656-2666.
12. PACAK K, LINEHAN WM, EISENHOFER G *et al.* Recent advances in genetics, diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med*, 2001; 134: 315-329.
13. PACAK K, EISENHOFER G, CARRASQUILLO JA *et al.* Diagnostic localization of pheochromocytoma. The coming of age of Positron Emission Tomography. *Ann NY Acad Sci*, 2002; 970: 170-176.
14. ILIAS I, PACAK K. Current approaches and recommended algorithms for the diagnostic localization of pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89: 479-491.
15. GIMENEZ-ROQUEPLO AP, BURNICHON N, AMAR L *et al.* Recent advances in the genetics of pheochromocytomas and functional paragangliomas. *Clin Experimental Pharmacol Physiol*, 2008; 35: 376-379.
16. BAYSAL B, FERRELL RE, WILLETT-BROZICK JE *et al.* Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science*, 2000; 287: 848-851.
17. GIMENEZ-ROQUEPLO AP, FAVIER J, RUSTIN P *et al.* Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas. *Cancer Res*, 2003, 63: 5 615-5 621.
18. AMAR L, BERTHERAT J, BAUDIN E *et al.* Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 8812-8818.
19. CHERKI S, CAUSERET JC, LIFANTE J. Current management of pheochromocytoma: about 50 cases. *Ann Chir*, 2003, 128: 232-236.

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

réalités CARDIOLOGIQUES

La grippe, ça dure huit jours si on la soigne et une semaine si on ne fait rien.
Raymond Devos

Accueil | Dossiers | Articles | Revue de presse | Formation | Recommandations | Congrès | Passerelles

Dans cette rubrique, nous vous proposons un choix d'articles dans d'autres spécialités :

Rhumatologie, Dermatologie, Pédiatrie,
Gynécologie, Nutrition et diabétologie.

pour un regard plus large sur la médecine d'aujourd'hui.

Passerelles

HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Eupressyl
urapidil

60
mg

c'est
utile

c'est
facile*



* Association possible aux autres traitements antihypertenseurs, notamment β -bloquants et diurétiques, sans précaution particulière d'utilisation notamment chez l'insuffisant rénal, sans aucun suivi biologique spécifique nécessaire (cf. RCP).

Les α -bloquants, n'ayant pas démontré leur efficacité sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires, ne sont pas recommandés mais peuvent aider à atteindre l'objectif tensionnel en cas d'effets indésirables ou à compter du stade de trithérapie.⁽¹⁾

DENOMINATION DU MEDICAMENT : EUPRESSYL[®] 30 et 60 mg gélules. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Urapidil 30 mg (Eupressyl[®] 30 mg) ou 60 mg (Eupressyl[®] 60 mg). Excipients* QSP une gélule. **FORME PHARMA-CEUTIQUE :** Gélule. **DONNEES CLINIQUES :** Indication thérapeutique : Hypertension artérielle. Posologie et mode d'administration : - Chez l'adulte en monothérapie, la posologie préconisée est de 120 mg/j en 2 prises. Cette posologie doit être adaptée à la réponse thérapeutique sans toutefois dépasser 180 mg/j en 2 prises. Chez certains malades, la posologie de 60 mg/j en 2 prises est suffisante. - Chez le sujet âgé en monothérapie, la posologie préconisée est de 60 mg/j en 2 prises (la forme dosée à 30 mg est mieux adaptée) ; en cas d'inefficacité elle peut être portée à 120 mg/j en 2 prises. La prise d'aliments n'affecte pas l'activité thérapeutique. Il n'a pas été mis en évidence d'effet exagéré de première dose et il n'y a pas eu d'effet rebond lors de l'arrêt brutal du traitement. Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie dans les traitements prolongés du fait de l'absence de tachyphylaxie. L'association avec d'autres médicaments antihypertenseurs est possible en particulier les diurétiques et les β -bloquants. - CTJ : 0,49 à 1,42 €. **Contre-indications :** Allergie connue à l'urapidil ou à l'un des constituants. **Mises en garde et précautions particulières d'emploi :** - En l'absence de données disponibles, ne pas utiliser chez l'enfant. - Une surveillance particulière devra être faite chez les patients présentant une insuffisance cardiaque d'origine mécanique c'est-à-dire sténose aortique ou mitrale, embolie pulmonaire, ou perturbation de la fonction cardiaque liée à une pathologie péricardique. - Chez les patients en hypovolémie (diarrhées, vomissements) et/ou déplétés en sodium, les doses initiales seront faibles, puis adaptées à l'évolution clinique et biologique (risque de majoration de l'action antihypertensive de l'urapidil). - Chez le sujet âgé (cf. paragraphe posologie). - Chez l'insuffisant rénal, il n'y a pas de précaution à prendre. - En cas d'atteinte sévère de la fonction hépatique, il est recommandé de diminuer les doses en particulier pour un traitement de longue durée. - En cas d'anesthésie générale pour intervention majeure ou lors d'anesthésie pratiquée avec des agents potentiellement hypotenseurs, l'urapidil peut entraîner un certain degré d'hypotension qui devra être corrigé par une expansion volémique. - En raison de la présence de saccharose, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions*.** **Grossesse et allaitement*.** **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines*.** **Effets indésirables*.** Fréquents : nausées, vertiges, céphalées. **Surdosage*.** **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :** Propriétés pharmacodynamiques : ANTIHYPERTENSEUR, ADRENOLYTIQUE A ACTION PERIPHERIQUE /ALPHA-BLOQUANT - Code ATC : C02CA06. Propriétés pharmacocinétiques*. **DONNEES PHARMACEUTIQUES.** Liste des excipients*. **Durée de conservation*.** **Nature et contenu de l'emballage extérieur*.** **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE/EXPLOITANT :** NYCOMED France, 13 rue Watt, 75013 PARIS. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** Flacon. Eupressyl[®] 30 mg (30 gélules) : 360 931-6 ou 34009 360 931 6 4 : 7,28 € - Eupressyl[®] 60 mg (30 gélules) : 360 932-2 ou 34009 360 932 2 5 : 14,01 €. Remb. Sec. Soc. 65 % dans toutes les indications. Agréé coll. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :** Liste I. Date de révision : 12 avril 2010. Information Médicale et Pharmacovigilance : 01 56 61 48 48. *Pour une information complète, se référer au site internet de l'Affsaps : www.affsaps.fr

LE DOSSIER

Hypertension artérielle résistante

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Quelle est la meilleure définition de l'hypertension artérielle résistante et ses conséquences ?

- ↳ L'HTA résistante est fréquente et nécessite un contrôle précis des chiffres tensionnels souvent par automesure au domicile ou Holter tensionnel sur 24 heures.
- ↳ L'urgence hypertensive doit être envisagée pour des chiffres > 180/110 mmHg, elle s'accompagne de signes cliniques de souffrance d'organe et nécessite une prise en charge sans délai.
- ↳ Les causes d'une HTA résistante sont à rechercher dans une meilleure analyse de la relation patient-praticien qui bien souvent détermine l'observance, mais la prise en compte du sujet âgé et la mise à jour d'interactions thérapeutiques, de substances exogènes ou de pathologies associées est tout aussi nécessaire.
- ↳ Le syndrome d'apnée du sommeil pourrait être majoritairement associé à l'HTA résistante et nécessite une prise en charge pneumologique spécifique.
- ↳ En définitive, le patient hypertendu doit être vu plus fréquemment en consultation, suivi au mieux avec le même procédé de mesure tensionnel et doit pouvoir bénéficier d'hospitalisation de façon plus systématique pour optimiser sa prise en charge.

Stratégies de prise en charge et place de la dénervation sympathique rénale par radiofréquence

- ↳ Dans l'HTA résistante, toute prise en charge doit commencer par la recherche d'une cause favorisant la résistance au traitement antihypertenseur. Le traitement de la cause trouvée améliore habituellement le contrôle tensionnel.
- ↳ Une fois le caractère "résistant" de l'HTA confirmé, le recours à un spécialiste ou un centre expert doit être envisagé, car l'atteinte des organes cibles y est plus fréquente et le risque cardiovasculaire est fortement majoré.
- ↳ Une approche individuelle en fonction du terrain et du profil pathologique de chaque patient doit être envisagée.
- ↳ Il n'existe pas encore d'essais contrôlés adéquats qui désignent les classes d'antihypertenseurs qui doivent être associées de préférence chez ces patients, les combinaisons comportant un ARA2 ou un IEC associé à un antagoniste calcique et à un diurétique thiazidique restent les trithérapies les plus utilisées. L'ajout à la plurithérapie de la spironolactone à faibles doses apporte souvent une efficacité dans l'hypertension résistante.
- ↳ Une nouvelle technique de dénervation rénale, fondée sur le principe de la diminution de l'activité du système sympathique rénal, a été développée. Les résultats de l'étude Symplicity HTN-2 diffusés récemment semblent être prometteurs, mais nécessitent confirmation avant diffusion.

Hypertension artérielle rénovasculaire : faut-il continuer à la dépister et pourquoi ?

- ↳ Définition de l'hypertension artérielle rénovasculaire.
- ↳ Prévalence des sténoses de l'artère rénale.
- ↳ Objectifs et moyens thérapeutiques.
- ↳ Revascularisation de la sténose athéroscléreuse de l'artère rénale : un réel bénéfice ?
- ↳ Dépistage de l'hypertension rénovasculaire.

LE DOSSIER

Hypertension artérielle résistante

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Nouveautés en matière d'hyperaldostéronismes primaires

- ↳ Bien que la prévalence des hyperaldostéronismes primaires soit d'environ 1 % des patients hypertendus, ceux-ci représentent une cause curable.
- ↳ Il est donc indispensable d'en faire le diagnostic en cas d'hypokaliémie < 3,8 mmol/L s'accompagnant d'une kaliurèse inadaptée.
- ↳ Il faut alors rechercher une élévation du rapport plasmatique aldostérone/rénine active qui permet le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire aboutissant à la réalisation d'un scanner centré sur les loges surrénales à la recherche soit d'un adénome de Conn, soit d'une hyperplasie bilatérale.
- ↳ En cas d'hypertension artérielle avec hyperaldostéronisme authentifié, il convient de discuter deux stratégies thérapeutiques possibles que sont l'option chirurgicale ou le traitement médicamenteux spécifique par antialdostérone. Le choix chirurgical ne dépend pas uniquement de la découverte d'un adénome de Conn.
- ↳ L'objectif du traitement permet d'équilibrer le niveau tensionnel, mais surtout d'éviter les hypokaliémies chroniques responsables de troubles du rythme cardiaque auriculaires et ventriculaires.

Phéochromocytomes et paragangliomes

- ↳ Cause rare d'hypertension artérielle.
- ↳ Localisation surrénalienne ou extra-surrénalienne (paragangliome).
- ↳ Caractérisation morphologique par le scanner et l'IRM.
- ↳ Caractérisation fonctionnelle par la scintigraphie, voire le PET-scan.
- ↳ Risque de malignité.
- ↳ Caractère héréditaire dans 30 % des cas.
- ↳ Mutation SDHB facteur de risque de malignité et de mauvais pronostic.
- ↳ Traitement chirurgical avec préparation médicale.
- ↳ Surveillance à vie du risque de récurrence.

Qu'est-ce que l'échocardiographie 2D strain ?

RÉSUMÉ : L'imagerie de *strain* et de *strain rate* a émergé ces dernières années comme un outil de quantification précise de la fonction et de la contractilité myocardiques. Elle analyse le déplacement myocardique par le *tracking* des *speckles* (marqueurs acoustiques naturels) au sein de l'image ultrasonique bidimensionnelle. Le déplacement géométrique de chaque *speckle* représente le mouvement tissulaire local.

Les logiciels à disposition permettent le traitement spatial et temporel de l'image obtenue en 2D avec une reconnaissance et une sélection de ces éléments sur l'image ultrasonique.

Les données concernant l'intérêt diagnostique, la validité et les applications cliniques de cette technique sont de plus en plus nombreuses. La valeur clinique de cette technique pourrait être significative, permettant une évaluation rapide et précise de la fonction myocardique segmentaire et globale.



→ N. HADDOUR, C. MEULEMAN,
G. DUFAITRE, S. JANOWER,
E. BERTHELOT-GARCIAS,
F. DOUNA, S. EDERHY,
F. BOCCARA, A. COHEN
Service de Cardiologie,
Hôpital Saint-Antoine, PARIS.

La fonction myocardique est évaluée en échocardiographie transthoracique (ETT) par l'appréciation visuelle de la cinétique pariétale. La fonction systolique du ventricule gauche (VG) globale est généralement estimée par la mesure des volumes télédiastolique et télé-systolique du VG, permettant la détermination de la fraction d'éjection VG (FEVG) par la méthode de Simpson modifiée, basée sur une simplification de la géométrie du VG. La cinétique pariétale segmentaire est appréciée par l'épaississement pariétal et l'excursion systolique de l'endocarde en imagerie bidimensionnelle (2D). Cependant, cette approche qualitative requiert une expertise pour une estimation précise de la cinétique segmentaire, et expose à une variabilité intra- et inter-observateurs potentielle ainsi qu'à la non identification de zones d'anomalie de cinétique [1]. Par ailleurs, l'évaluation visuelle de la cinétique pariétale implique uniquement la déformation radiale du myocarde, alors même que la contractilité myocardique est un

Glossaire

- ▶ **Speckles :** marqueurs acoustiques naturels présents au sein de l'image échographique 2D du tissu myocardique. Le déplacement des *speckles* est un marqueur visible de la déformation du myocarde.
- ▶ **Tracking des speckles :** suivi du déplacement spatial des *speckles*.
- ▶ **Strain myocardique :** déformation du tissu myocardique. Le *strain* segmentaire indique le raccourcissement d'un segment myocardique par rapport à son état initial dans les différents axes de l'espace : longitudinal, radial et circonférentiel.
- ▶ **Le strain rate** est la dérivée du *strain* en fonction du temps, soit la variation de la déformation en fonction du temps. Par analogie, la variation d'une longueur en fonction du temps est une vitesse, le *strain rate* traduit donc une vitesse de déformation.

phénomène plus complexe associant épaississement, raccourcissement et torsion ou "*twist*" [2].

L'imagerie du *strain* myocardique multidirectionnel et du *strain rate* (SR) est un outil de quantification précise de

REVUES GÉNÉRALES

Echocardiographie

la fonction et de la contractilité myocardiques, apparu il y a une dizaine d'années [3]. Initialement mesurés en Doppler tissulaire (TDI), le *strain* et le SR peuvent être également obtenus au moyen d'une nouvelle technique échocardiographique, le 2D *speckle tracking* (marqueurs acoustiques naturels) ou 2D *strain*. Malgré des champs d'application clinique divers et de plus en plus larges, ainsi qu'une technique de réalisation relativement simple, le rôle du 2D *strain* dans la pratique quotidienne n'est pas encore bien établi.

Strain et strain rate

Le *strain* est un paramètre sans unité physique représentant la déformation d'un objet par rapport à sa forme originelle. Le *strain* (S) est exprimé en pourcentage de modification par rapport à la dimension originelle :

$$S = \Delta L / L_0 = [L - L_0 / L_0]$$

où S représente le *strain* longitudinal, ΔL le changement absolu de longueur, et L₀ la longueur de base. Par convention, le *strain* est défini comme une valeur positive lorsque la distance entre les points mesurés augmente (allongement), alors que le raccourcissement est défini par un *strain* négatif. Lorsque l'acquisition est réalisée à l'apex du VG, le myocarde normal a un *strain* négatif en systole et positif en diastole dans la direction longitudinale.

Le *strain rate* (SR) est la première dérivée du *strain*, ou encore la vitesse à laquelle la déformation (ou *strain*) survient. Mathématiquement, le SR correspond à un taux local de déformation ou *strain* par unité de temps (S-1) qui équivaut à la différence de vitesse par unité de longueur :

$$SR = S / \Delta t = (\Delta L / L_0) / \Delta t = (\Delta L / \Delta t) / L_0 = \Delta V / L_0$$

où ΔV correspond au gradient de vitesse au niveau du segment étudié. Lorsque l'acquisition est réalisée à l'apex du VG, le myocarde normal a un SR négatif en systole et positif en diastole.

Les mesures de *strain* et de SR peuvent être obtenues à partir d'acquisitions en Doppler tissulaire. Le SR est calculé à partir du gradient de vitesse spatial instantané au niveau d'un segment myocardique. L'intégration des valeurs de SR permet le calcul du *strain*. L'imagerie de *strain* et SR a été validée en tant que technique précise pour l'évaluation de la fonction myocardique chez l'animal [4], et son implication clinique a été établie dans de nombreuses études [5].

Comme toutes les techniques basées sur le Doppler, le *strain* et le SR dérivés du TDI ont pour principale limite la dépendance de l'angle du faisceau d'ultrasons, aboutissant à une faisabilité et une reproductibilité réduites [6]. Récemment, le 2D *strain* (ou 2D *speckle tracking*) a été introduit comme technique de mesure du *strain* myocardique multidirectionnel et du SR venant pallier les inconvénients au moins théoriques du TDI.

Comme pour les vitesses tissulaires, il existe une décroissance de la base à l'apex du *strain* et du SR. Une étude [7] a analysé la distribution du *strain* systolique longitudinal et du SR en

fonction de l'âge et du sexe dans une population de 1266 sujets sains à partir des trois incidences apicales standard, en combinant le Doppler tissulaire et le 2D *speckle tracking*. Les valeurs de références pour le *strain* systolique longitudinal global et le SR obtenues dans cette étude sont résumées dans le **tableau I**. Les indices de déformations diminuent avec l'âge. Les auteurs ont comparé quatre méthodes d'évaluation de la déformation myocardique dans un sous-groupe de la population étudiée :

- méthode combinant le TDI et le 2D *strain*,
- TDI avec régions d'intérêt fixes,
- TDI avec *tracking* des régions d'intérêt,
- 2D *speckle tracking*.

Les méthodes *speckle tracking* et combinée permettaient l'obtention d'un SR identique, mais les valeurs de SR étaient significativement réduites en comparaison avec le TDI seul. Le *strain* était surestimé par la méthode 2D *strain* (18,4 %) en comparaison avec la méthode combinée (17,4 %) [7].

Principe général du 2D strain

Le 2D *strain* ou 2D *speckle tracking* permet l'analyse du mouvement myocardique par *tracking* des *speckles* (marqueurs acoustiques naturels) au sein de l'image ultrasonique en 2D. Ces

	Femmes		Hommes	
	Strain téléstolique (%)	Pic systolique de SR	Strain téléstolique (%)	Pic systolique de SR
< 40 ans	-17,9 % (2,1)	-1,09s ⁻¹ (0,12)	-16,8 % (2,0)	-1,06s ⁻¹ (0,13)
40-60 ans	-17,6 % (2,1)	-1,06s ⁻¹ (0,13)	-18,8 % (2,2)	-1,01s ⁻¹ (0,12)
> 60 ans	-15,9 % (2,4)	-0,97s ⁻¹ (0,14)	-15,5 % (2,4)	-0,97s ⁻¹ (0,14)
Total	-17,4 % (2,3)	-1,05s ⁻¹ (0,13)	-15,9 % (2,3)	-1,01s ⁻¹ (0,13)

TABLEAU I : Valeurs normales du strain longitudinal global et du strain rate [7].

marqueurs sont statistiquement répartis de façon égale au sein du myocarde. La taille de ces éléments est de 20 à 40 pixels [8]. Chaque *speckle* peut être précisément identifié et suivi au cours d'un certain nombre d'images consécutives. Les logiciels à disposition permettent le traitement spatial et temporel de l'image et la reconnaissance puis la sélection de ces éléments sur l'image ultrasonique. Le déplacement géométrique de chaque *speckle* représente le mouvement tissulaire local. En suivant ces *speckles* par *tracking*, on peut calculer les vitesses tissulaires, le *strain* et le *strain rate* en mode 2D.

Contrairement au *strain*-TDI, le 2D *speckle tracking* n'est pas basé sur le Doppler et permet la dérivation directe du *strain* myocardique indépendamment de l'angle. Le SR dérivé du 2D *strain* est obtenu par dérivation temporelle des données 2D *strain*, et l'intégration spatiale du 2D *strain* permet l'obtention des vitesses myocardiques en 2D (**fig. 1**). En comparaison avec le TDI où le transducteur est le point de référence, le 2D *speckle tracking* utilise le myocarde adjacent comme point de référence. Cela permet une quantification angle-indépendante du *strain* et du SR du VG dans les trois axes orthogonaux (circonférentiel, radial et longitudinal) qui ne sont obtenus que pour un nombre limité de segments myocardiques en TDI (**fig. 2**) [6].

En outre, grâce au *tracking* automatique image par image du myocarde, le mouvement translationnel secondaire à la respiration et l'attraction exercée par le myocarde adjacent (composante en dehors du plan du mouvement) n'affectent pas les mesures obtenues en 2D *speckle tracking*.

Contrairement aux valeurs de *strain* circonférentiel et longitudinal, le *strain* radial normal est positif en systole ventriculaire et négatif en diastole ventriculaire.

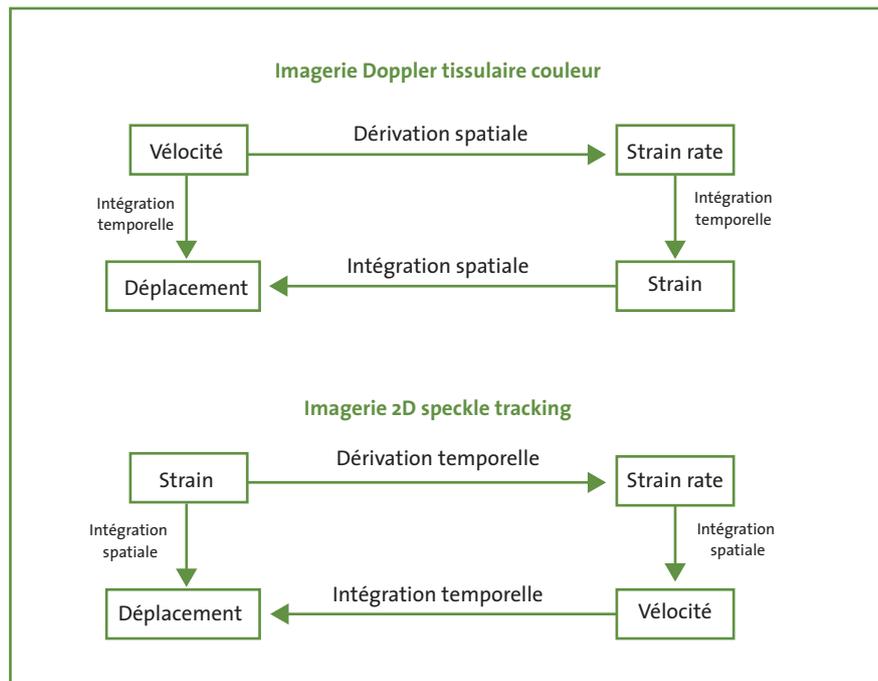


FIG. 1 : Représentation schématique des opérations mathématiques permettant l'obtention du *strain*, *strain rate* et des vitesses en imagerie Doppler tissulaire et en 2D *strain*. D'après [6].

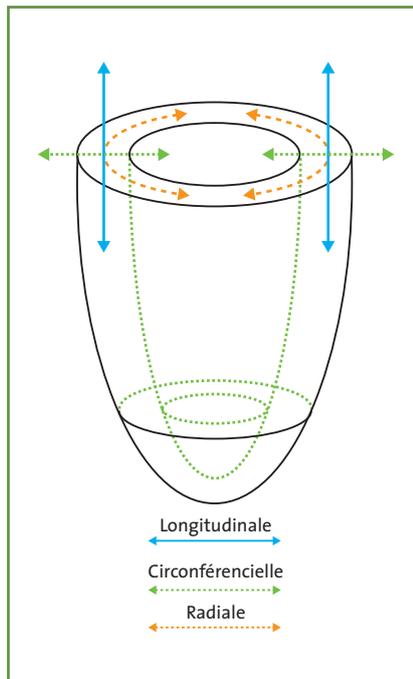


FIG. 2 : Représentation schématique du ventricule gauche visualisant la contraction dans les trois axes orthogonaux : circonférentiel, longitudinal et radial. D'après [6].

Enfin, le tracking de la rotation basale et apicale du VG permet la quantification de la torsion (*twist/twist rate*) [6].

Technique d'acquisition du 2D *strain*

La technique d'acquisition de 2D *strain* est simple et nécessite une acquisition sur un seul cycle cardiaque ; le traitement et l'interprétation des images peuvent être réalisés après l'acquisition des images (*off-line*). Comme cette technique n'est pas basée sur le DTI, les images sont plus simples à obtenir, et en raison de son indépendance à l'angle ultrasonore incident, il n'est pas nécessaire que le vecteur de déplacement principal soit parallèle au faisceau d'ultrasons (**fig. 3**).

La cadence-image nécessaire à l'acquisition 2D *strain* est généralement moindre en comparaison avec celle nécessaire au *strain* dérivé du TDI : 40 à

REVUES GÉNÉRALES

Echocardiographie

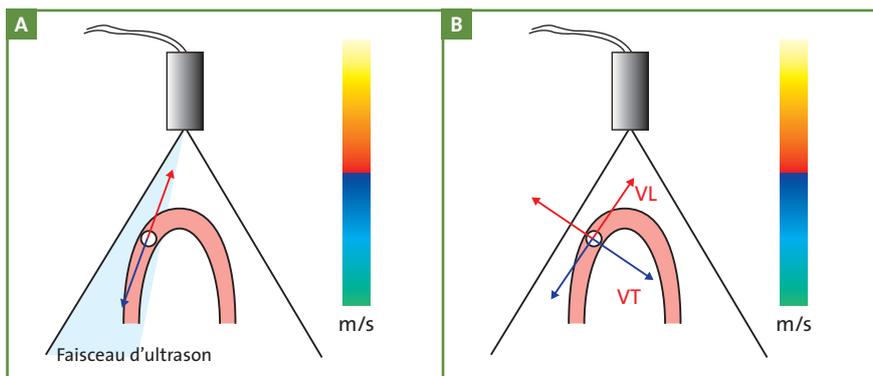


FIG. 3 : Indépendance de l'angle de l'imagerie 2D strain. D'après [8]. **A :** le Doppler tissulaire mesure les composants de la vitesse longitudinale (VL) en regard du transducteur ; **B :** le 2D strain mesure le vecteur de vitesse dans un plan d'imagerie relatif à la direction de la contraction musculaire. VT : vitesse transversale.

80 MHz (optimale entre 50 et 70 MHz) versus > 100 MHz pour le TDI.

La seule limite technique au 2D strain est la qualité de l'imagerie 2D qui doit nécessairement être satisfaisante pour permettre le tracking du myocarde lors du cycle cardiaque [6].

Les boucles 2D habituellement obtenues en ETT standard sont traitées *off-line*. Le logiciel dépend étroitement de la qualité de l'image en haute résolution, et est appliqué en imagerie d'harmonique. La fermeture de la valve aortique est indiquée, de même que la mesure du délai de l'ouverture mitrale, identifiée sur les incidences apicales. Cela permet l'identification précise de la systole, de la diastole et de la fermeture de la valve aortique. Sur les images télésystoliques, le myocarde VG est tracé par un contourage endocardique manuel ou semi-automatique en fonction du logiciel utilisé.

Le logiciel définit automatiquement par la suite les lignes épicaudique et mésocardiaque et traite toutes les images incluses dans la boucle acquise. La limite endocardique est identifiée par la détection des bords, basée sur la reconnaissance de la transition noir-et-blanc sur une seule image. Le myocarde est défini par l'es-

timation empirique de l'épaississement myocardique et peut être corrigé par l'opérateur.

Le déplacement est évalué par le tracking des speckles sur l'image 2D. En détectant l'ensemble du myocarde,

les nouveaux bords sont déterminés automatiquement. Sur les incidences apicales, les volumes télésystolique, télédiastolique et la FEVG (Simpson) peuvent être calculés. Le déplacement et les vitesses peuvent être analysés en calculant les modifications d'une image à l'autre. Le résultat final apparaît sous forme d'une boucle continue, détectant les marqueurs acoustiques et superposant des points en couleur sur une image à l'échelle de gris. Un contrôle visuel de la qualité du tracking est réalisé par la suite. La détection et donc le contourage automatique obtenus peuvent être acceptés ou non par l'opérateur.

Le myocarde est automatiquement divisé en 6 segments dans chacune des 3 incidences apicales et les valeurs analysées au sein des points médians pour chacun des 18 segments sont représentées sous forme de courbes dans des diagrammes spécifiques.

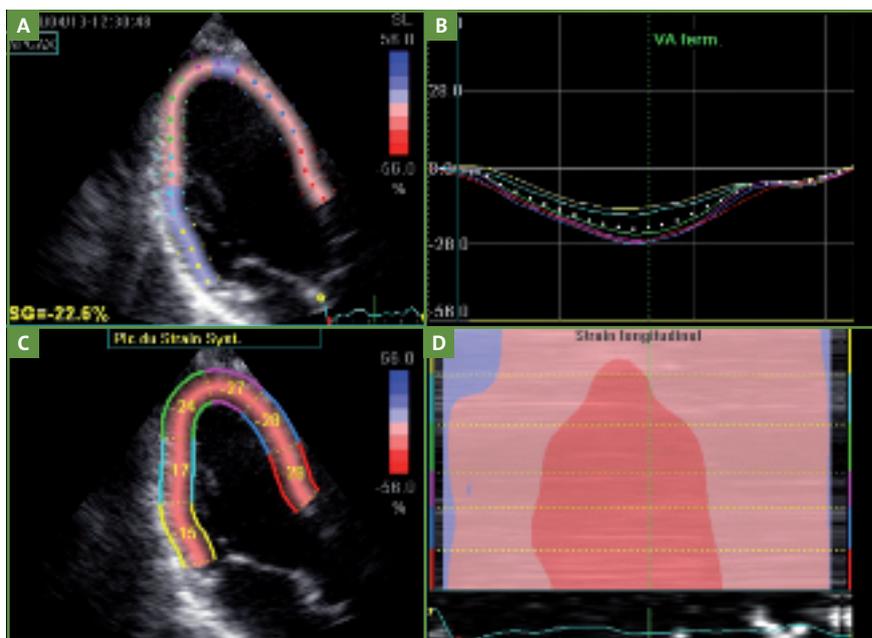


FIG. 4 : Apicale 3 cavités "quad view". Un seul cycle cardiaque est traqué. Le myocarde est divisé en 6 segments codés en couleur. Chaque courbe colorée représente le strain longitudinal moyen au niveau du segment myocardique de la même couleur. Les valeurs numériques apparaissent sur les segments correspondants en bas à gauche. **A :** boucle apicale traquée avec codage couleur des 6 segments myocardiques ; **B :** courbes de strain segmentaire moyenné. Chaque courbe de couleur est codée avec la même couleur que le segment concerné ; **C :** pic systolique de strain segmentaire ; **D :** représentation en mode M du pic systolique de strain ; les segments myocardiques sont codés en couleur ; l'échelle de couleur du strain est la même qu'en C.

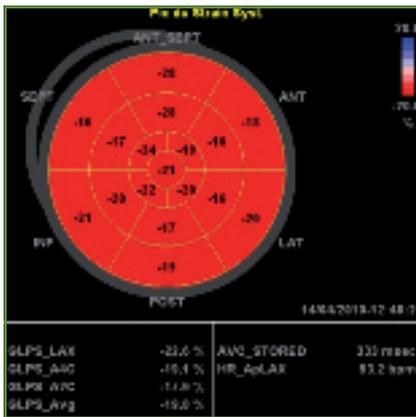


Fig. 5 : Cartographie en œil de boeuf de la fonction systolique normale du ventricule gauche représentée par le pic systolique de strain montrant un strain normal au sein de tout le myocarde. Cette cartographie est obtenue après tracking du VG dans les trois incidences apicales (2, 3, 4 cavités).

Ces diagrammes peuvent représenter différents paramètres (*strain*, SR, déplacement, vitesses), qui sont tous dérivés des vitesses instantanées des *speckles* (fig. 4). Un diagramme en “œil-de-boeuf” peut être créé à partir des données obtenues dans chaque segment myocardique visualisant les valeurs des paramètres étudiés en 2D *strain* pour chaque segment myocardique (fig. 5).

Les paramètres les plus fréquemment étudiés en imagerie de *strain* et SR sont : le pic de *strain*, le pic systolique de *strain* et le *strain rate* [6]. Le pic de *strain* correspond au *strain* maximum, qui peut survenir pendant l'éjection VG (définie par l'intervalle entre l'ouverture et la fermeture de la valve aortique) ou après l'éjection, alors que le pic systolique de *strain* est le *strain* maximal survenant au cours de la phase d'éjection aortique seulement.

Le *strain* télésystolique (*strain* au moment de la fermeture de la valve aortique), l'épaississement post-systolique et l'index post-systolique (rapport de l'incrément post-systolique et du *strain* télésystolique : [pic de *strain* – *strain* télésystolique]/pic de *strain*) sont également utilisés [6].

Validation et applications cliniques du 2D *strain*

La technique de 2D *strain* a été validée sur des modèles *in vivo* et *in vitro*, avec de bonnes corrélations et concordance avec la sonomicrométrie [9] et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) [10]. Les variabilités intra- et inter-observateurs rapportées dans la littérature sont relativement faibles, variant de 3,6 % à 5,3 % et de 7 % à 11,8 % respectivement [8]. La faisabilité du 2D *strain* pour la mesure automatique des volumes ventriculaires gauches et de la FEVG a été établie [11].

Par ailleurs, les mesures de *strain* et de SR par le 2D *speckle tracking* sont bien corrélées aux mesures dérivées du TDI dans la cardiopathie ischémique et dans la cardiomyopathie amyloïde [12, 13]. Ingul *et al.* [14] ont comparé le *strain* et le SR obtenus par trois méthodes :

- basée sur le TDI,
- le *tracking* segmentaire (combinant l'imagerie TDI et le 2D *strain*),
- et le 2D *strain*.

La méthode automatisée 2D *strain* a permis d'obtenir le meilleur score de segments analysables pour le *strain* et le SR, et était significativement plus rapide en termes de temps d'acquisition et d'analyse en comparaison avec les autres méthodes [14].

Le 2D *strain* permet d'identifier une dysfonction systolique globale infraclinique chez les patients avec cardiomyopathie hypertrophique [15] et chez les sujets hypertendus [16]. Dans cette dernière étude [16], la fonction systolique longitudinale du VG se détériorait progressivement du stade NYHA I au stade IV, les anomalies débutant sur le septum basal, alors que l'altération des fonctions systoliques radiale et circonférentielle apparaissait à des stades plus avancés (III et IV) chez le sujet hypertendu.

Une étude [17] a évalué le 2D *strain* dans l'insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée, et a montré que le pic systolique de *strain* longitudinal était réduit en présence d'une FEVG normale ($63 \pm 8\%$). De même, chez les patients avec sténose aortique sévère [18], le 2D *strain* a permis de détecter une altération du *strain* et du SR dans les trois directions en présence d'une FEVG normale ; ces anomalies de la contractilité myocardiques étaient réversibles après remplacement valvulaire aortique [18].

La valeur du 2D *strain* au cours de l'échocardiographie sous dobutamine (ESD) pour la détection de l'ischémie a été validée dans une étude expérimentale menée par une équipe française [19]. Chez l'homme, une étude [20] a montré que la mesure de 2D *strain* au cours de l'ESD était faisable avec la même précision diagnostique que le *strain* TDI dans la circulation antérieure, mais pas dans la circulation postérieure. Une autre étude [21] a montré que l'analyse du *strain* longitudinal avait une précision diagnostique plus élevée que le *strain* circonférentiel ou radial, et qu'elle était comparable à celle du score de cinétique segmentaire dans la détection d'une coronaropathie significative. Toutefois, l'association de l'analyse du *strain* longitudinal à celle du score de cinétique segmentaire permettait une précision diagnostique accrue [21]. La valeur prédictive du 2D *strain* longitudinal pour la présence d'une coronaropathie sévère a été également récemment démontrée en l'absence d'anomalie de cinétique pariétale régionale au repos [22]. Cette dernière étude a montré que le pic systolique de *strain* longitudinal était significativement réduit chez les patients avec sténose du tronc commun ou lésions tritronculaires même en l'absence d'anomalies de la cinétique segmentaire au repos, et pourrait être utile à l'identification des patients avec coronaropathie sévère [22].

REVUES GÉNÉRALES

Echocardiographie

POINTS FORTS

- ➔ Le 2D *strain* analyse le déplacement myocardique par le *tracking* (ou détection automatique) des *speckles* (marqueurs acoustiques naturels) au sein de l'image ultrasonique bidimensionnelle.
- ➔ Le déplacement géométrique de chaque *speckle* représente le mouvement tissulaire local.
- ➔ Le 2D *strain* requiert une acquisition sur un seul cycle cardiaque ; l'interprétation et l'analyse peuvent être réalisées après l'acquisition des données (*off-line*).
- ➔ Contrairement au *strain*-TDI, le 2D *speckle tracking* n'est pas basé sur le Doppler et permet la dérivation directe du *strain* myocardique indépendamment de l'angle du faisceau ultrasonore incident.
- ➔ La cadence image nécessaire à l'acquisition 2D *strain* est généralement moindre en comparaison avec celle nécessaire au *strain* dérivé du TDI : 40 à 80 MHz (optimale entre 50 et 70 MHz) *versus* > 100 MHz pour le TDI.
- ➔ La technique de 2D *strain* a été validée sur des modèles *in vivo* et *in vitro*, avec de bonnes corrélations et concordance avec la sonomicrométrie et l'IRM.
- ➔ Les variabilités intra- et inter-observateurs du 2D *strain* rapportées dans la littérature sont relativement faibles (3,6 % à 5,3 % et de 7 % à 11,8 % respectivement).

Une étude [23] a évalué la valeur pronostique du 2D *strain* global dans l'insuffisance cardiaque indépendamment de la FEVG, et a montré que le *strain* circonférentiel global était un facteur prédictif puissant d'événements cardiaques, supérieur à la FEVG, dans l'insuffisance cardiaque aiguë.

Suffoletto *et al.* [24] ont appliqué le 2D à l'étude de l'asynchronisme VG et évalué sa valeur prédictive d'une réponse favorable au traitement de resynchronisation cardiaque (TRC). Dans cette étude [24], l'asynchronisme était défini par la différence de pic systolique de *strain* entre les parois postérieure et septale en incidence parasternale petit axe ; l'asynchronisme diagnostiqué par le 2D *strain* était prédictif d'une réponse favorable au TRC.

Le 2D *strain* semble être également utile à l'évaluation de la fonction du ventricule droit (VD) et sa réponse à la correction d'une communication interauriculaire par fermeture percutanée [25]. Le *strain rate* longitudinal mesuré en 2D *strain* permettrait également de détecter des modifications précoces de la fonction VD dans la sclérodémie avant l'apparition de l'hypertension artérielle pulmonaire [26].

Conclusion

Le 2D *strain* est une nouvelle technique échocardiographique permettant une évaluation précise et rapide de la fonction VG. Les applications cliniques de cette technique simple

et reproductible sont de plus en plus nombreuses et englobent des domaines de plus en plus larges. Malgré l'intérêt sans cesse croissant de la recherche concernant l'imagerie de *strain* et de *strain rate*, cette technique n'a pas encore été intégrée à la pratique clinique quotidienne et reste encore principalement un outil de recherche.

Les progrès technologiques récents ont abouti à l'élaboration de logiciels permettant le *tracking* des *speckles* et l'analyse de la déformation dans les trois dimensions de l'espace (3D *speckle tracking*), à partir de données en volume total, tenant compte ainsi de l'architecture tridimensionnelle complexe du VG. Des données expérimentales et cliniques récentes ont montré la faisabilité de cette nouvelle méthode de 3D ST dans la mesure du *strain* VG régional et de la rotation [27].

Bibliographie

1. HOFFMANN R, LETHEN H, MARWICK T *et al.* Analysis of interinstitutional observer agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *J Am Coll Cardiol*, 1996; 27 : 330-6.
2. SONG JK. How does the left ventricle work? Ventricular rotation as a new index of cardiac performance. *Korean Circ J*, 2009; 39 : 347-351.
3. D'HOOGHE J, HEIMDAL A, JAMAL F *et al.* Regional *strain* and *strain rate* measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr*, 2000; 1 : 154-170.
4. HASHIMOTO I, LI X, HEJMADI BHAT A *et al.* Myocardial *strain rate* is a superior method for evaluation of left ventricular subendocardial function compared with tissue Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42 : 1574-1583.
5. YIP G, ABRAHAM T, BELOHLAVEK M *et al.* Clinical applications of *strain rate* imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 2003; 16 : 1334-1342.
6. LEUNG DY, NG AC *et al.* Emerging clinical role of *strain* imaging in echocardiography. *Heart Lung Circ*, 2010; 19 : 161-174.
7. DALEN H, THORSTENSEN A, AASE SA *et al.* Segmental and global longitudinal *strain* and *strain rate* based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT

- study in Norway. *Eur J Echocardiogr*, 2010; 11: 176-183.
8. PERK G, TUNICK PA, KRONZON I *et al*. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography – from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*, 2007; 20: 234-243.
 9. KORINEK J, WANG J, SENGUPTA PP *et al*. Two-dimensional strain – a Doppler-independent ultrasound method for quantitation of regional deformation: validation in vitro and in vivo. *J Am Soc Echocardiogr*, 2005; 18: 1247-1253.
 10. AMUNDSEN BH, HELLE-VALLE T, EDVARSDEN T *et al*. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 789-793.
 11. NISHIKAGE T, NAKAI H, MOR-AVI V *et al*. Quantitative assessment of left ventricular volume and ejection fraction using two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Eur J Echocardiogr*, 2009; 10: 82-88.
 12. LETTMAN M, LYSYANSKY P, SIDENKO S *et al*. Two-dimensional strain – a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*, 2004; 17: 1021-1029.
 13. MODESTO KM, CAUDURO S, DISPENZIERI A *et al*. Two-dimensional acoustic pattern derived strain parameters closely correlate with one-dimensional tissue Doppler derived strain measurements. *Eur J Echocardiogr*, 2006; 7: 315-321.
 14. INGUL CB, TORP H, AASE SA *et al*. Automated analysis of strain rate and strain: feasibility and clinical implications. *J Am Soc Echocardiogr*, 2005; 18: 411-418.
 15. SERRI K, REANT P, LAFITTE M *et al*. Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain: application in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 1175-1181.
 16. KOSMALA W, PLAKSEJ R, STROTMANN JM *et al*. Progression of left ventricular functional abnormalities in hypertensive patients with heart failure: an ultrasonic two-dimensional speckle tracking study. *J Am Soc Echocardiogr*, 2008; 21: 1309-1317.
 17. LIU YW, TSAI WC, SU CT *et al*. Evidence of left ventricular systolic dysfunction detected by automated function imaging in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *J Card Fail*, 2009; 15: 782-789.
 18. DELGADO V, TOPS LF, VAN BOMMEL RJ *et al*. Strain analysis in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction undergoing surgical valve replacement. *Eur Heart J*, 2009; 30: 3037-3047.
 19. REANT P, LABROUSSE L, LAFITTE S *et al*. Experimental validation of circumferential, longitudinal, and radial 2-dimensional strain during dobutamine stress echocardiography in ischemic conditions. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 149-157.
 20. HANEKOM L, CHO GY, LEANO R *et al*. Comparison of two-dimensional speckle and tissue Doppler strain measurement during dobutamine stress echocardiography: an angiographic correlation. *Eur Heart J*, 2007; 28: 1765-1772.
 21. NG AC, STIGES M, PHAM PN *et al*. Incremental value of 2-dimensional speckle tracking strain imaging to wall motion analysis for detection of coronary artery disease in patients undergoing dobutamine stress echocardiography. *Am Heart J*, 2009; 158: 836-844.
 22. CHOI JO, CHO SW, SONG YB *et al*. Longitudinal 2D strain at rest predicts the presence of left main and three vessel coronary artery disease in patients without regional wall motion abnormality. *Eur J Echocardiogr*, 2009; 10: 695-701.
 23. CHO GY, MARWICK TH, KIM HS *et al*. Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 618-624.
 24. SUFFOLETTO MS, DOHI K, CANNESON M *et al*. Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation*, 2006; 113: 960-968.
 25. JATEGAONKAR SR, SCHOLTZ W, BUTZ T *et al*. Two-dimensional strain and strain rate imaging of the right ventricle in adult patients before and after percutaneous closure of atrial septal defects. *Eur J Echocardiogr*, 2009; 10: 499-502.
 26. MATIAS C, ISLA LP, VASCONCELOS M *et al*. Speckle-tracking-derived strain and strain-rate analysis: a technique for the evaluation of early alterations in right ventricle systolic function in patients with systemic sclerosis and normal pulmonary artery pressure. *J Cardiovasc Med*, 2009; 10: 129-134.
 27. CROSBY J, AMUNDSEN BH, HERGUM T *et al*. 3-D speckle tracking for assessment of regional left ventricular function. *Ultrasound Med Biol*, 2009; 35: 458-471.

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

réalités CARDIOLOGIQUES

La grippe, ça dure huit jours si on la soigne et une semaine si on ne fait rien.

Raymond Devos

Accueil

Dossiers

Articles

Revue de presse

Formation

Recommandations

Congrès

Passerelles

La Revue de Presse

Revue de Presse

Toutes les semaines, nous vous proposons de recevoir par mail une courte analyse d'articles publiés dans la presse cardiologique internationale.

L'inscription à la Revue de Presse est gratuite et réservée aux membres premium.

REVUES GÉNÉRALES

Cœur et addictions

Cœur et cocaïne

RÉSUMÉ : La France, comme les autres pays d'Europe, est confrontée à une augmentation de la consommation de cocaïne en dehors des groupes à risque.

La cocaïne est un alcaloïde dont la cardiotoxicité aiguë dépend d'un effet adrénérgique, vasospastique et prothrombotique contemporain de la prise de cocaïne. Lors de la prise prolongée, se rajoute une cardiotoxicité directe avec une atteinte dégénérative du myocarde et un athérome coronaire précoce. La prise de cocaïne entraîne des douleurs thoraciques dans 56 % des cas avec un risque d'infarctus entre 0,7 % et 6 %.

Les trois-quarts des usagers de cocaïne ont une consommation associée d'alcool et de tabac qui constitue un facteur aggravant de la cardiotoxicité de la cocaïne avec majoration du risque de mort subite. Un quart de ces patients sont sous traitement par le chlorhydrate de méthadone, facteur favorisant des torsades de pointe.



→ P. PODEVIN¹, M. GENEST²

¹ Unité de Gastroentérologie, Pôle Médical, Centre Hospitalier Léon Binet et CSAPA Alcool, PROVINS.

² Unité de Cardiologie, Pôle Médical, Centre Hospitalier Léon Binet, PROVINS.

La cocaïne (benzoilméthylecgonine) est un alcaloïde contenu dans la feuille de l'arbuste *Erythroxylon coca*. Initialement utilisée sous forme de macération des feuilles dans le vin, la cocaïne connaît ses heures de gloire en Europe fin XIX^e comme stimulant et aphrodisiaque. En 1861, Albert Niemann purifie l'alcaloïde en solution dans l'acide chlorhydrique. La cocaïne hydrochloride se présente sous forme d'une poudre permettant son utilisation en médecine comme anesthésique en chirurgie ophtalmologique dès 1884, ou dans le traitement des céphalées, des troubles digestifs et de la cachexie.

Peu à peu discréditée en raison de ses effets arythmogènes (Orr Anesthesia 68), la cocaïne perd progressivement son statut de médicament au profit de celui de drogue dans le début des années 1960. Aux Etats-Unis, le développement du *free-basing* en 1985, technique de dissolution à chaud de la cocaïne hydrochloride en milieu basique (ammoniaque ou bicarbonate de sodium), permet d'obtenir un précipité de cocaïne base (crack). Insoluble dans l'eau, le crack peut être vaporisé à chaud, permettant son inhalation par voie respiratoire.

Alors que l'usage du crack est resté limité aux populations noires dans les quartiers défavorisés, la consommation de cocaïne n'a cessé d'augmenter dans les différents pays, y compris la France.

La cocaïne est devenue la deuxième substance illicite la plus consommée après le cannabis. On estime en effet que 5 % de la population européenne âgée de 15 à 64 ans a déjà expérimenté l'usage de cocaïne et que 3,7 % en consomment régulièrement. Chez les jeunes de 17 ans, la cocaïne est avec l'alcool le produit dont l'expérimentation augmente le plus alors que celles de cannabis et de tabac diminuent. En France, en 2005, l'usage de cocaïne concernait 1 % des personnes âgées de 15 à 39 ans, selon l'OFDT, ce chiffre a triplé entre 2000 et 2008 (ESCAPAD). Parallèlement, le nombre d'interpellations pour usage de cocaïne a été multiplié par 5 depuis 1995. En France et aux Etats-Unis, la cocaïne est le produit illicite le plus souvent en cause dans les passages aux urgences et l'une des principales causes de morts constatées en médecine légale (*J Addict Dis*, 2007).

Chez les consommateurs de cocaïne, l'alcool-dépendance est très élevée, de

l'ordre de 50 à 90 %. L'alcool potentialise l'effet euphorisant de la cocaïne et le *craving* (besoin irrésistible de consommer), diminue les effets négatifs de la drogue comme l'insomnie, la nervosité ou l'anxiété et les manifestations de dysphoriques secondaires à son arrêt. Par ailleurs, la cocaïne stimule les performances psychomotrices perturbées par l'alcool et potentialise l'effet euphorisant de l'alcool (Hearn *J Neurochem*, 1991).

Pharmacinétique

L'inhalation est la forme la plus addictive compte tenu de la brièveté des effets. La voie transmuqueuse, essentiellement nasale, est la plus utilisée, elle conduit à des effets plus prolongés pouvant durer jusqu'à 90 minutes (**tableau I**). La demi-vie plasmatique de la cocaïne est de l'ordre de 45 à 90 minutes. La cocaïne est solubilisée et détoxifiée en benzoylecgonine et ecgonine méthyl ester par des cholinestérases hépatiques et plasmatiques. En présence d'alcool, la cocaïne est transestérifiée avec l'éthanol par des carboxylestérases microsomaux hépatiques et rénales en un autre métabolite actif: le cocaéthylène, doué d'une activité psychopharmacologique comparable, mais d'une demi-vie d'élimination trois fois plus longue (Bourland, *Drug Metab Disp*, 1998).

La prise de cocaïne est détectable dans le sang ou les urines durant quelques heures. Le benzoylecgonine est détectable par immunosay qualitatif. Le seuil de détection est de 300 ng/mL dans les urines durant 24 à 48 heures. Ce délai peut être beaucoup plus long chez les consommateurs réguliers de fortes doses. Enfin,

Voie d'administration	Début de l'effet	Pic de l'effet	Durée d'action
Inhalation de fumée (crack)	3-5 secondes	1-3 minutes	5-15 minutes
Intraveineuse	10-60 secondes	3-5 minutes	20-60 minutes
Transmuqueux (nasal)	1-5 minutes	15-20 minutes	60-90 minutes

TABLEAU I : Pharmacocinétique de la cocaïne (d'après Egred *et al. Post Med J*, 2005).

Effet	Mécanisme
Inotrope chronotrope positif	Agoniste α , β adrénergique (Foltin <i>Drug Alcohol depend</i> , 2003).
Vasoconstriction coronaire	Agoniste α adrénergique (Lange, <i>New Engl J Med</i> , 1989). Production d'endothéline-1 (Wilbert-Lampen, <i>Circulation</i> , 1998). Diminution de production de NO (Mo, <i>AM J Hypertension</i> , 1998).
Hypercoagulabilité	Augmentation PAI (Kolodgic, <i>J Am Coll Cardiol</i> , 1991). Augmentation du nombre de plaquettes (Rinder, <i>Circulation</i> , 1994). Activation plaquettaire (Kugelmass, <i>Circulation</i> , 1993). Agrégabilité plaquettaire (Rezlalla, <i>Am J Cardiol</i> , 1993). Augmentation f VIII, fibrinogène (Coleman, <i>West J Med</i> , 1982).

TABLEAU II : Physiopathologie.

la prise de cocaïne est détectable par une technique RIA à partir des cheveux durant plusieurs semaines, à quelques mois après la prise (Ness, *New Engl J Med*, 1999).

Mécanisme d'action

La cocaïne augmente la fréquence cardiaque, la tension artérielle et la contractilité du myocarde, et donc la consommation d'oxygène, réduit l'apport d'oxygène par spasme coronaire, induit un état prothrombotique et accélère l'athérosclérose (**tableau II**).

Manifestations cliniques

1. Précordialgies et infarctus du myocarde

Les signes cardiorespiratoires sont fréquemment décrits chez les consommateurs de cocaïne. La douleur thoracique est présente dans 56 % des cas. Les autres plaintes sont principalement la dyspnée, l'anxiété, les palpitations, les vertiges et les

nausées (Brody, *AM J med*, 1990). Depuis la description princeps (Coleman, *West J Med*, 1982) chez un sujet de 38 ans, co-consommateur de tabac, la prévalence de l'infarctus en cas de douleur thoracique est très variable dans la littérature. De l'ordre de 6 % dans une étude prospective de cohorte (Hollander, *Acad Emerg Med*, 1994) et une série rétrospective (Weber, *Acad Emerg Med*, 2000) avec 83 % de co-consommation de tabac dans la première étude. D'autres études en revanche rapportent des chiffres nettement inférieurs, compris entre 0,7 % (Feldman, *Ann Emerg Med*, 2000) et 2,8 % (Kontos, *Ann Emerg Med*, 1999) selon que le critère de sélection est une douleur thoracique isolée ou associée à d'autres signes tels que dyspnée, palpitation ou douleur maxillaire. Dans une étude avec angiographie, l'infarctus survient dans environ un quart des cas sur des coronaires saines (Hollander, *Vet Human Toxicol*, 1997). Par conséquent, l'infarctus peut être la conséquence d'un spasme ou d'une thrombose ou des deux. (Zimmerman, *J Am Coll Cardiol*, 1987). Le taux de complication de l'infarctus est relativement bas: 5 à 7 % d'insuffisance cardiaque, 4 % à 17 % d'arythmie ventriculaire (Hollander, *Arch Intern Med*, 1995).

Les anomalies électriques sont trompeuses bien que fréquentes (56 % à 84 %) et leur interprétation est difficile. La sensibilité d'un sus-décalage de ST n'est que de 35 %, la spécificité, les valeurs

REVUES GÉNÉRALES

Cœur et addictions

prédictives positives et négatives étant respectivement de 89 %, 18 % et 95 % (Hollander, *Acad Emerg Med*, 1995). Les effets cardiovasculaires de la prise de cocaïne sont rapides, le pic de l'effet sur la fréquence et la pression artérielle est atteint en 10 minutes et dure 45 minutes. Dans la plupart des cas, les douleurs associées ou non à la nécrose myocardique apparaissent dans l'heure (Gitter, *Ann Intern Med*, 1991) suivant la consommation, mais peuvent aussi être retardées de plusieurs heures (Isner, *NEJM*, 1986).

Une consommation associée d'alcool et de tabac est retrouvée dans 76 % et 80 % des morts subites principalement de cause cardiovasculaire (62 %), chez les consommateurs de cocaïne (Lucena, *Eur Heart Journal*, 2010). Le tabac exacerbe l'effet vasoconstricteur de la cocaïne (Moliterno, *New Engl J Med*, 1994). La consommation d'alcool potentialise les effets cardiovasculaires de la cocaïne (Farre, *J Pharm Exp Therap*, 1993).

2. Troubles du rythme

Les troubles du rythme sont également fréquents, habituellement transitoires et réversibles avec l'élimination de la cocaïne. Parmi ceux-ci, on retrouve des tachycardies ou des bradycardies sinusales, des arythmies supraventriculaires, des blocs de branche, des fibrillations ventriculaires, des tachycardies ventriculaires, des torsades de pointe, des asystolies, des RIVA et des syndromes de Brugada (Bauman, *J Clin Pharmacol*, 1994; Om, *Am Heart J*, Nanji *Chest*, 1992). Enfin, l'usage de cocaïne peut être responsable d'un allongement du QT ou du QRS.

Les effets arythmogènes résultent d'une augmentation du tonus sympathique qui abaisse le seuil de fibrillation ventriculaire, les inhibiteurs calciques ont un effet préventif (Billman, *J Pharm Exp Therap*, 1989). Les troubles de conduction sont liés au blocage des canaux sodium impli-

POINTS FORTS

- ↳ Douleur thoracique sujet < 30 ans avec antécédents de prise de drogue.
- ↳ Peu de spécificité des signes ECG.
- ↳ Faible taux de complications de l'infarctus.
- ↳ Importance des cofacteurs alcool et tabac.
- ↳ Eviter la prescription de bêtabloquants.

qués dans les potentiels d'action rapide. La vigilance doit être accrue chez les patients sous méthadone en raison du risque d'allongement du QT et de torsade de pointe, sachant qu'environ un quart des patients sous méthadone consomment également de la cocaïne. Cependant, dans la majorité des cas, les arythmies sévères avec menace vitale surviennent dans un contexte d'hypoxie et d'acidose métabolique (Wang, *Am J Emerg Med*, 1999).

3. Myocardites et cardiomyopathies

L'existence de myocardites et de cardiomyopathies dilatées est largement rapportée dans la littérature chez les consommateurs de cocaïne. La toxicité myocardique peut être liée à un phénomène d'hypersensibilité indépendant de la dose ou à une toxicité dose-dépendante responsable de la destruction des myofibrilles et d'une fibrose interstitielle. La dilatation du ventricule gauche est la seconde constatation anatomique dans une série autopsique récente de morts subites (Lucena, *Eur Heart J*, 2010). Une dilatation ventriculaire gauche est retrouvée dans 20 % à 30 % des autopsies ou des biopsies myocardiques chez les consommateurs réguliers.

4. Endocardites

L'usage de cocaïne augmente le risque d'endocardite bactérienne de façon

significativement plus importante que les autres drogues injectables. Ces endocardites prédominent sur le cœur gauche (Chambers, *Ann Intern Med*, 1987). Cet effet encore mal compris pourrait résulter, au moins en partie, d'un effet immunosuppresseur de la cocaïne sur l'immunité innée (Mao, *Cell Immunol*, 1996).

5. Dissection aortique

La littérature rapporte quelques cas de dissections aortiques de type A et B, ou de dissections coronaires chez des consommateurs de crack (Hsue, *Circulation*, 2002). L'association à une hypertension artérielle semble très fréquente (79 %) (Hsue, *Circulation*, 2002). Ce diagnostic doit donc faire partie des diagnostics à évoquer.

Prise en charge thérapeutique

La prise en charge de douleur coronaire ne diffère pas des autres syndromes coronariens aigus, à la réserve près que les bêtabloquants présentent un risque théorique de spasme coronarien, lié à l'effet adrénérgique alpha.

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

[Accueil](#)[Dossiers](#)[Articles](#)[Revue de presse](#)[Formation](#)[Recommandations](#)[Congrès](#)[Passerelles](#)

Les cours de Réalités Cardiologiques

Mi-mars, venez découvrir le premier **Cours d'Echocardiographie** de Réalités Cardiologiques. Ce cours est consacré à :

L'Evaluation des pressions de remplissage ventriculaire gauche.

Il est présenté par Catherine Meuleman et Ariel Cohen, Service de Cardiologie de l'hôpital Saint Antoine à Paris. Conçu de façon très pédagogique, ce premier cours d'échocardiographie vous propose une partie théorique et pratique avec de nombreuses séquences vidéo et des cas cliniques pour vous auto-évaluer.

Retrouvez ce cours sur www.realites-cardiologiques.com
Rubrique Formation/Les cours de Réalités Cardiologiques

L'accès aux Cours de Réalités Cardiologiques nécessite une inscription Premium, totalement gratuite

Les flux

Abonnez-vous directement aux flux d'informations et vous serez régulièrement avertis de la publication sur le site des articles dans les sous-spécialités qui vous intéressent particulièrement.

Abonnez-vous gratuitement aux flux sur
www.realites-cardiologiques.com

La webothèque de Réalités Cardiologiques

Fin mars, nous aurons le plaisir de vous proposer un film d'enseignement consacré aux

Techniques ablatives dans la FA

Ce film a été réalisé dans le service de Cardiologie de l'hôpital Lariboisière à Paris, sous la direction de F. Extramiana.

Retrouvez également le film consacré à **l'implantation percutanée transfémorale d'une bioprothèse aortique** réalisé dans le service de Cardiologie du Pr Hélène Eltchaninoff de l'hôpital Charles Nicolle à Rouen.

Retrouvez ces films sur www.realites-cardiologiques.com
Rubrique Formation/La webothèque de Réalités Cardiologiques

L'accès à la Webothèque de Réalités Cardiologiques nécessite une inscription Premium, totalement gratuite.

Et aussi...

- ✓ Accès à tous les articles sur votre smartphone.
- ✓ Accès à toutes les archives.
- ✓ Possibilité de télécharger tous les articles en PDF.
- ✓ Possibilité de feuilleter en ligne le magazine et tous ses suppléments.



Gagnez un des 5 lots mis en jeu

en répondant à notre enquête de satisfaction

Retrouvez toute votre actualité sur www.realites-cardiologiques.com



www.realites-cardiologiques.com
FAIT SA REVOLUTION INTERNET!

+ riche

+ interactif

+ proche de vous



Gagnez un des 5 lots mis en jeu
en répondant à notre enquête de satisfaction sur
www.realites-cardiologiques.com