

REVUES GÉNÉRALES

Hypertension artérielle

Comment éliminer les fausses HTA résistantes ?

RÉSUMÉ : Alors que de nouvelles techniques non médicamenteuses (dénervation rénale, stimulation du baroréflexe) sont proposées comme une alternative à la spironolactone à faible dose en 4^e intention dans le traitement de l'HTA résistante, il convient préalablement d'éliminer une fausse HTA résistante.

Cela nécessite de suivre un algorithme décisionnel qui commence par vérifier que la prescription comporte bien une trithérapie antihypertensive à posologie optimale, puis de s'assurer de la bonne observance des traitements, de mesurer la PA en dehors du cabinet médical par automesure ou MAPA et enfin de rechercher une HTA secondaire, un facteur ou une substance à action vasopressive et/ou proposer d'autres associations de médicaments.

Une fois toutes ces étapes effectuées, on s'aperçoit que l'HTA essentielle résistante vraie est une entité rare.



→ T. DENOLLE

Hôpital Arthur-Gardiner, DINARD.

Définir une HTA comme résistante se justifie par l'augmentation de l'atteinte des organes cibles et du risque cardiovasculaire et rénal observée chez ces patients et la nécessité de leur proposer une prise en charge adaptée pouvant aller jusqu'aux nouvelles techniques non médicamenteuses : dénervation rénale ou stimulation du baroréflexe carotidien. La découverte d'une HTA résistante s'accompagne en effet d'une probabilité augmentée de près de 50 % de présenter un AVC sur une période de 3,8 ans par rapport aux patients dont l'HTA est bien contrôlée.

Alors, qu'appelle-t-on une HTA résistante ?

Suivant les recommandations, la définition est plus ou moins stricte. Elle se limite à une PA au-dessus de l'objectif tensionnel malgré une trithérapie antihypertensive à dose optimale pour l'AHA en 2013, à une HTA dont la PA est supérieure à 140/90 mmHg malgré une stratégie thérapeutique incluant

une modification appropriée du mode de vie et une trithérapie incluant un diurétique et deux autres classes d'anti-hypertenseurs à dose adéquate pour l'ESC/ESH 2013 [1]. La définition de la Société Française d'HTA (SFHTA) en décembre 2013 [2] est la plus précise et la plus stricte, définissant une HTA résistante comme une HTA non contrôlée en consultation (PA $\geq$ 140/90 mmHg chez un sujet de moins de 80 ans ou PAS $\geq$ 150 mmHg chez un sujet de plus de 80 ans) et confirmée par une mesure en dehors du cabinet médical (automesure ou mesure ambulatoire de la pression artérielle, **tableau 1**) malgré une stratégie thérapeutique comprenant des règles hygiéno-diététiques adaptées et une trithérapie antihypertensive depuis au moins 4 semaines, à dose optimale, incluant un diurétique. Les patients qui sont finalement équilibrés sous au moins une quadrithérapie sont classés comme ayant une HTA résistante contrôlée.

La prévalence de l'HTA résistante est donc très variable, selon la définition utilisée et la population étudiée. Dans une étude récente rétrospective,

PA clinique $\geq 140/90$ mmHg chez un sujet de moins de 80 ans, PAS ≥ 150 mmHg chez un sujet de plus de 80 ans.

Et

Automesure tensionnelle : PA $\geq 135/85$ mmHg et/ou MAPA $\geq 130/80$ mmHg sur 24 h ;
 $\geq 135/85$ mmHg en période diurne ;
 $\geq 120/70$ mmHg en période nocturne.

TABLEAU I : Confirmation d'une HTA résistante.

la prévalence passe de 30,9 % si l'on considère comme "résistants" les patients non contrôlés sous une trithérapie ou contrôlés sous une quadrithérapie, à seulement 3,4 % si l'on prend comme définition une HTA non contrôlée malgré 3 médicaments à dose maximale comprenant un diurétique [3]. Avec la définition récente de la SFHTA, il est probable que la prévalence de l'HTA résistante soit encore nettement inférieure. Or, cela est très important car, pour l'instant, en France, la dénervation rénale n'est indiquée que chez les hypertendus essentiels, résistant à une quadrithérapie comprenant un diurétique et 25 mg/j de spironolactone, avec une PAS clinique > 160 et/ou une PAD clinique > 100 mmHg, une automesure ou une MAPA d'activité $> 135/85$ mmHg et une anatomie des artères rénales compatible avec la technique [4]. La prévalence de ces patients susceptibles de bénéficier d'un geste de dénervation rénale est alors inférieure à 1 %, ce qui explique que la plupart de la cinquantaine de centres français qui se sont lancés récemment dans cette technique peinent à trouver les patients... Il est en effet demandé à ces centres de sélectionner les patients en éliminant toutes les fausses HTA résistantes qui ne justifient pas d'un geste de dénervation rénale.

Comment éliminer les fausses HTA résistantes ?

Les recommandations de l'ESH/ESC, du NICE, de l'AHA et la recommandation 2013 de la SFHTA sur la prise en charge de l'HTA préconisent devant la

découverte d'une HTA résistante à une trithérapie :

- de vérifier que la prescription comporte bien une trithérapie antihypertensive à posologie optimale ;
- de s'assurer de la bonne observance des traitements ;
- de mesurer la PA en dehors du cabinet médical par automesure ou MAPA ;
- de demander un avis auprès d'un spécialiste de l'HTA afin de rechercher une HTA secondaire et/ou proposer d'autres associations de médicaments antihypertenseurs.

Il apparaît ainsi que les trois premières étapes devraient plutôt être du ressort du médecin généraliste, le spécialiste de l'HTA n'intervenant que secondairement. Néanmoins, le cardiologue, spécialiste le plus souvent sollicité pour ces patients comme cela a été montré dans une étude coordonnée en Bretagne par l'Assurance Maladie [5], doit vérifier que chacune de ces étapes a bien été effectuée.

1. Vérifier que la prescription comporte une trithérapie antihypertensive à posologie optimale

Lorsque l'objectif tensionnel n'est pas atteint avec l'utilisation d'une bithérapie optimale, il est nécessaire d'associer une 3^e classe d'antihypertenseur. Le choix des antihypertenseurs composant la trithérapie n'a pas été évalué. Il n'a pas été réalisé d'essai randomisé comparant différentes trithérapies pour le traitement de l'HTA résistante.

L'AHA souligne que le choix d'une trithérapie est empirique et se fonde sur

le contexte clinique et le mécanisme d'action des différentes classes d'antihypertenseurs. L'ESC et l'ESH estiment que les quatre classes d'antihypertenseurs (diurétiques, inhibiteurs du système rénine-aldostérone (SRA), bêtabloquants, inhibiteurs calciques) peuvent être utilisées. La SFHTA en décembre dernier, comme le NICE britannique en 2011, dans leurs recommandations sur l'HTA résistante, conseillent que la trithérapie comporte, outre un diurétique thiazidique, un bloqueur du SRA (ARA2 ou IEC) et un inhibiteur calcique. D'autres classes pharmacologiques sont à utiliser en cas d'intolérance ou d'indications préférentielles. Dans l'HTA résistante, un diurétique thiazidique doit être utilisé : l'hydrochlorothiazide à un dosage d'au moins 25 mg/j ou l'indapamide. En cas d'insuffisance rénale stades 4 et 5 (eDFG < 30 mL/min/1,73 m²), le thiazidique doit être remplacé par un diurétique de l'anse (furosémide, bumétamide) prescrit à une posologie adaptée à la fonction rénale.

2. Vérifier la bonne observance des traitements

Dans l'HTA résistante, une étude récente a montré que les dosages urinaires des médicaments révèlent que 53 % des patients étaient peu (37 %) ou non observants (16 %). Les dosages des médicaments étant difficilement réalisables en pratique quotidienne, il est possible d'utiliser d'autres moyens plus simples : questionnaire (celui par exemple du Comité de Lutte contre l'HTA), dosages médicamenteux, décompte des médicaments...

Il est suggéré que l'information du patient contribue à améliorer le contrôle tensionnel en utilisant différents supports : fiches, livres, sites Internet, vidéos... ou par des séances individuelles et collectives d'éducation thérapeutique et d'ateliers pratiques par du personnel formé. De même, la promotion de l'utilisation de l'automesure éventuellement couplée à la télétransmission, de piluliers chez ces patients devant prendre de nom-

REVUES GÉNÉRALES

Hypertension artérielle

breux comprimés pourraient aussi améliorer l'observance. Il convient aussi de simplifier le traitement avec l'utilisation des associations fixes et en dépistant les effets secondaires avec une bonne relation médecin-patient.

3. Avoir une confirmation de la résistance par une mesure en dehors du cabinet médical

Avant de parler d'HTA résistante, il convient de vérifier que la mesure clinique a été réalisée de manière correcte, avec un brassard adapté et un appareil homologué et d'éliminer un effet blouse blanche (PA élevée en consultation mais normale par MAPA et/ou automesure). Plusieurs études montrent en effet que près d'un tiers de ces patients "résistants" en consultation sont équilibrés après mesure préalable avec un appareil électronique homologué en consultation puis par MAPA ou par automesure. Si ces deux techniques sont indiquées chez ces patients, il apparaît que la MAPA permet mieux que l'automesure d'analyser plus finement le cycle nyctéméral et éventuellement de mieux répartir les prises médicamenteuses dans la journée en évitant de rajouter une nouvelle classe thérapeutique.

4. Rechercher un facteur, une substance ou un médicament pouvant interférer avec le traitement antihypertenseur

Une fois les trois étapes précédentes effectuées, il est recommandé de rechercher un facteur favorisant la résistance aux traitements (excès de sel, alcool, dépression, douleur) ou des médicaments et des substances ayant une action vasopressive (**tableau II**).

Les recommandations internationales de l'ESC/ESH, du NICE, de l'AHA et nationales de la SFHTA s'accordent pour recommander une modification des habitudes de vie du patient ayant une HTA résistante, similaire à celle du patient ayant une HTA contrôlée :

POINTS FORTS

- ➔ Une HTA résistante est une HTA non contrôlée en consultation et confirmée par une automesure ou une MAPA, malgré une stratégie thérapeutique comprenant des règles hygiéno-diététiques adaptées et une trithérapie antihypertensive depuis au moins 4 semaines, à dose optimale, incluant un diurétique.
- ➔ La SFHTA, comme le NICE britannique en 2011, conseille que la trithérapie comporte outre un diurétique thiazidique à un dosage d'au moins 25 mg/j ou l'indapamide, un bloqueur du SRA (ARA2 ou IEC) et un inhibiteur calcique.
- ➔ Il est recommandé de rechercher un facteur favorisant la résistance aux traitements (excès de sel, alcool, dépression, douleur) ou des médicaments et substances ayant une action vasopressive.

- Anti-angiogéniques
- Ciclosporine, tacrolimus
- Corticostéroïdes
- Érythropoïétine
- Estrogènes de synthèse (contraception orale)
- Sympathomimétiques
- Inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
- Alcool
- Cocaïne, amphétamines
- Herbes (ephedra ou Ma Huang)
- Régliasse (acide glycyrrhizinique)

TABLEAU II : Médicaments et substances ayant une action vasopressive (liste non exhaustive).

- perte de poids en cas de surpoids (IMC > 25 kg/m²) ou d'obésité (IMC > 30 kg/m²);
- restriction des apports sodés. La réalisation d'un ionogramme urinaire permet de la quantifier. Elle ne devrait pas dépasser 100 mmoles/24 heures, soit environ 6 g de sel par jour;
- modération de la consommation d'alcool. Une prise excessive d'alcool peut être à l'origine de réelles HTA résistantes;
- pratique d'un exercice physique régulier. Il est démontré qu'un exercice physique régulier pouvait contribuer aussi à équilibrer ces patients résistants;
- enrichissement de l'alimentation en légumes et diminution des apports de graisses animales.

Enfin, la présence de douleurs chroniques (physiques et/ou morales) est également un facteur de résistance au traitement. Plusieurs études ont montré qu'un syndrome dépressif puisse aussi interférer avec le traitement antihypertenseur avec une augmentation de l'inertie thérapeutique, une diminution de l'observance.

5. Demander un avis auprès d'un spécialiste de l'HTA afin de rechercher une HTA secondaire

Ces premières étapes devraient être effectuées par le médecin traitant. En revanche, une fois le diagnostic d'HTA résistante confirmée, il est unanimement proposé dans toutes les recommandations internationales de prendre un avis spécialisé. En effet, si l'existence d'une HTA secondaire est rare dans la population générale des hypertendus, elle est beaucoup plus fréquente en présence d'une HTA résistante.

Il est donc recommandé, de façon consensuelle, d'adresser ces patients dans des centres de référence, une fois confirmé le diagnostic d'HTA résistante vraie. Il apparaît en effet que la prévalence de ces HTA secondaires diagnostiquées est très faible en dehors de ces centres. Ainsi, une recherche réalisée essentiellement

Étiologies des HTA	Fréquence – Nombre de patients
Syndrome d'apnées du sommeil	64 % – 80
Hyperaldostéronisme primaire	5,6 % – 7
Sténose de l'artère rénale	2,4 % – 3
Maladie rénale	1,6 % – 2
Dysthyroïdie	0,8 % – 1
Contraception orale	1,6 % – 2

TABEAU III : Prévalence des diagnostics étiologiques des HTA secondaires [6].

en ambulatoire ne retrouvait que 5 % d'HTA secondaire [5], alors qu'en centre spécialisé l'hôpital européen Georges-Pompidou rapporte plus de 56 % d'étiologies retrouvées. En effet, l'absence de stratégie de dépistage validée en soins primaires, la difficulté, voire l'impossibilité, de la réalisation de certains examens paracliniques dans des conditions standardisées en médecine de ville conduisent à proposer un dépistage de l'HTA secondaire en milieu spécialisé.

Le bilan à effectuer afin de dépister une HTA secondaire varie suivant les recommandations et le plateau technique à disposition. Alors qu'en France, ce bilan réalisé le plus souvent par les cardiologues libéraux se limite à la recherche d'une sténose de l'artère rénale par écho-Doppler [5], les étiologies les plus fréquemment retrouvées sont, par ordre décroissant [6] : le syndrome d'apnée du sommeil, l'hyperaldostéronisme primaire, l'HTA rénovasculaire, les néphropathies... (**tableau III**). Les examens complémentaires doivent donc être adaptés en fonction de ces prévalences.

Quelle démarche après la trithérapie ?

Une fois ces 5 étapes effectuées, il peut être conclu à la présence d'une HTA essentielle résistante vraie, une fausse HTA résistante étant éliminée.

Les recommandations internationales de l'ESC/ESH, du NICE et de l'AHA et les nouvelles recommandations de la SFHTA sur l'HTA résistante proposent toutes d'associer alors la spironolactone 12,5 à 25 mg/j en 4^e ligne en l'absence de contre-indication chez le sujet de moins de 80 ans, le mécanisme le plus souvent évoqué étant une surcharge volumique. L'amiloride a été aussi proposée dans cette indication, surtout en cas d'intolérance à la spironolactone et en particulier lors de la survenue d'une gynécomastie régressive à l'arrêt de la spironolactone. Cependant, le choix d'un bêtabloquant peut être préféré en fonction de la situation clinique.

En France, l'indication de la dénervation rénale ne peut être posée que dans des centres spécialisés en HTA, chez des patients résistants à cette quadrithérapie, avec confirmation par une mesure en dehors du cabinet médical et avec une anatomie artérielle rénale compatible. Les résultats récents négatifs sur l'objectif primaire tensionnel de l'étude SIMPLICITY 3 nécessitent d'être encore très prudents quant à la réelle efficacité de cette technique. Les résultats français de l'étude DENER-HTN qui seront présentés en juin prochain à l'ESH nous permettront de mieux préciser la réelle place de cette technique chez ces patients. Quant à la stimulation du baroréflexe carotidien, il s'agit d'une technique encore en évaluation qui ne peut être proposée en pratique quotidienne pour l'instant.

Conclusion

Éliminer une fausse HTA résistante constitue une étape indispensable maintenant que nous commençons à avoir à notre disposition des techniques non médicamenteuses pour ces patients à très haut risque cardiovasculaire.

Bien que la plupart des étapes soient de la compétence du médecin généraliste, le cardiologue doit suivre de manière rigoureuse l'algorithme décisionnel afin d'aboutir au diagnostic d'HTA essentielle résistante à une quadrithérapie comprenant la spironolactone et transférer alors le patient en centre spécialisé en HTA pour discuter une dénervation rénale.

Bibliographie

1. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*, 2013;31:1281-1357. <http://www.eshonline.org/Guidelines/ArterialHypertension.aspx>
2. Recommandations sur l'HTA résistante de la Société Française d'HTA. Décembre 2013. <http://www.sfhta.eu/recommandations/les-recommandations-de-la-sfhta/prise-en-charge-de-lhta-resistante/>
3. HAYEK SS, ABDOU MH, DEMOSS BD *et al.* Prevalence of resistant hypertension and eligibility for catheter-based renal denervation in hypertensive outpatients. *Am J Hypertens*, 2013;26:1452-1458.
4. PATHAK A, GIRERD X, AZIZI M *et al.* Expert consensus: renal denervation for the treatment of arterial hypertension. *Arch Cardiovasc Dis*, 2012;105:386-393.
5. DENOLLE T, EON Y, LE NÉEL H *et al.* Programme régional d'amélioration de la prise en charge en médecine générale du patient hypertendu. *Arch Mal Cœur Vaiss*, 2005;98:761-766.
6. PEDROSA RP, DRAGER LF, GONZAGA CC *et al.* Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertens*, 2011;58:811-817.

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