

COMMENT JE TRAITE ...

Les hypertensions réfractaires

J.-M. KRZESINSKI (1)

RÉSUMÉ : L'hypertension artérielle réfractaire représente 10 % des hypertensions artérielles traitées. La définition, arbitraire, consiste en la persistance de valeurs de pression artérielle au-delà de 140/90 mmHg malgré une trithérapie antihypertensive dont un diurétique. Ce traitement a été administré à dose optimale pendant une durée suffisante.

La reconnaissance des vraies hypertensions réfractaires est la première démarche diagnostique (bonne mesure de la pression artérielle et authenticité de l'augmentation de pression). Ensuite il convient de rechercher une non-observance, une forme secondaire d'hypertension artérielle ou encore une résistance thérapeutique liée à un excès de poids et à un hyperinsulinisme.

Cette démarche permettra de proposer un schéma thérapeutique approprié visant à normaliser la pression artérielle, gage d'un risque cardio-vasculaire atténué.

Une prise en charge globale des facteurs de risque cardio-vasculaire trouve ici une pleine implication.

DÉFINITION

Pour beaucoup, le terme "hypertension artérielle réfractaire" sous-entend une hypertension artérielle sévère (PA systolique \geq 180 mmHg et/ou PA diastolique \geq 110 mmHg) ou maligne (rétinopathie stade IV).

Si, dans un certain nombre de situations, cette idée est correcte, on rencontre des hypertensions artérielles réfractaires aussi souvent dans les formes d'hypertension artérielle légère à modérée (PA diastolique entre 90 et 110 mmHg) (1, 2).

Donc, à côté de la sévérité de l'hypertension artérielle, l'hypertension réfractaire ou résistante au traitement peut être définie plus largement comme une hypertension artérielle où un traitement adéquat (comprenant des mesures non pharmacologiques) échoue dans son but de ramener la pression artérielle sous un niveau acceptable.

Quel est ce niveau ?

L'étude de Framingham (3) a montré que le risque cardio-vasculaire augmentait avec le niveau de pression artérielle sans seuil limite évident.

Pour Gifford (4), une hypertension artérielle est résistante si la pression initialement supérieure ou égale à 180/115 mmHg ne peut être réduite sous 150/100 mmHg par trois agents

antihypertenseurs dont un diurétique. Pour un niveau initial de pression artérielle inférieure à 180/115 mmHg, l'échec thérapeutique est constaté si la pression reste supérieure à 140/90 mmHg.

Qu'entend-on par "traitement adéquat" ?

Celui-ci doit comprendre une approche non pharmacologique (diminution du poids, diminution du sodium alimentaire, diminution de la consommation d'alcool) ainsi qu'une approche médicamenteuse avec au moins trois agents thérapeutiques de classe différente dont un diurétique. Ces médicaments doivent être administrés pendant un temps suffisamment long, à bonne posologie : la courbe dose/réponse d'un antihypertenseur est souvent sigmoïdale. Pour une posologie faible, l'effet n'est pas maximum. Pour une posologie trop élevée, l'effet antihypertenseur n'est pas accru, mais par contre, on note plus d'effets secondaires.

Pour Setaro et Black (5), la fréquence de l'hypertension réfractaire est élevée : \pm 10 % de toutes les situations où l'hypertension est notée. Ces hypertensions réfractaires renferment bon nombre de situations où l'hypertension artérielle est secondaire.

Cette fréquence d'hypertension résistante au traitement varie cependant selon les groupes d'hypertendus considérés. Dans un centre de référence du traitement de l'hypertension artérielle, cette résistance au traitement peut se rencontrer jusque dans 18 % des cas. Par contre, lorsque la pression artérielle est suivie sur le lieu de travail, cette fréquence est inférieure à 3 % (6, 7).

En raison du danger constitué par le maintien d'une hypertension artérielle mal contrôlée sur le pronostic, il est capital de trouver un traitement efficace (8). Le diagnostic de cette hypertension réfractaire est donc capital.

ETABLISSEMENT DU DIAGNOSTIC

Il est tout d'abord indispensable d'éliminer les fausses hypertensions artérielles réfractaires (tableau I). Pour ce faire, il faut s'assurer en premier lieu de la qualité de la mesure de la pression artérielle (9).

Cette mesure doit s'effectuer dans une ambiance calme avec un sphygmomanomètre bien étalonné, si possible au moins 30 minutes

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

TABLEAU I. FAUSSES HYPERTENSIONS REFRACTAIRES

1. Artères humérales calcifiées
2. Gros bras et manchette trop courte
3. Syndrome de la blouse blanche

après la prise d'une tasse de café ou la consommation de tabac. Les dimensions du brassard doivent être choisies en fonction de la taille du bras du patient (tableau II) (10).

TABLEAU II. DIMENSIONS RECOMMANDÉES DE LA POCHE DU BRASSARD ADULTE

Circonférence du bras (cm)	Longueur de la poche (cm)
< 33	30 - 35
33 - 41	37
> 41	45

- La largeur de la poche doit être égale à 40 % de sa longueur.
- La circonférence du bras est mesurée à mi-distance entre l'acromion et l'olécrâne (Selon ASH, 1992).

Malgré le suivi de critères adaptés de mesure, l'approche indirecte de détermination de la pression artérielle ne correspond pas toujours à la réalité (11). Le patient peut en effet présenter une "pseudohypertension". Cette dernière est particulièrement fréquente chez le sujet âgé présentant des artères calcifiées, dont la compliance très réduite les rend difficilement compressibles. Ces sujets ont une pression artérielle, mesurée par voie intra-artérielle, inférieure à la pression mesurée par le brassard exerçant une compression externe de l'artère.

Le diagnostic peut être évoqué lors de l'obtention du maintien du pouls radial après compression de l'artère à un niveau de pression supérieur à la pression systolique (manoeuvre d'Osler dite positive) (12).

Enfin, il est nécessaire d'éliminer une éventuelle hypertension artérielle de consultation (hypertension artérielle de la blouse blanche) par mesure ambulatoire de la pression artérielle (13). Cette technique est à proposer notamment chez les patients qui signalent une pression artérielle à domicile inférieure à la pression de consultation (auto-contrôle effectué par le patient ou son entourage). Cette hypertension de la blouse blanche peut aussi être suspectée en présence de valeurs élevées de pression artérielle au cabinet de consultation chez un patient ne présentant pas ou peu de répercussions au niveau de l'arbre vasculaire.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Si l'hypertension artérielle réfractaire est authentifiée, une approche de sa cause est indispensable (tableau III).

TABLEAU III. HYPERTENSIONS RÉFRACTAIRES AUTHENTIQUES

1. Non-observance des prescriptions
2. Traitement inadéquat
3. Obésité et insulino-résistance
4. Hypertension secondaire
 - Anomalie organique identifiable
 - Substances exogènes

1. Tout d'abord il est nécessaire d'éliminer, en cas de confirmation de l'hypertension résistante au traitement, une *hypertension secondaire*. Ces hypertension liées à une cause identifiable responsable de l'augmentation de la pression artérielle, représentent à peu près 10 % des hypertension dites réfractaires. Les causes sont diverses et comprennent entre autres, parmi les plus fréquentes : l'insuffisance rénale chronique, la sténose d'artère rénale, le phéochromocytome, le syndrome de Conn, le syndrome d'apnée du sommeil.

L'histoire clinique, certains examens complémentaires et la biologie permettent d'approcher ces diagnostics.

Une insuffisance rénale sera détectée par la mesure de la créatinine sanguine rapportée au poids, à l'âge et au sexe (formule de Cockcroft et Gault).

Un dosage des catécholamines, méthanéphrines et VMA sur des urines collectées sur acide permet de rechercher un phéochromocytome suspecté en présence de malaises intermittents constitués de tachycardie, sudation, céphalées ou encore d'hypertension aggravée par bêtabloquant.

Le dosage de kaliémie (abaissé spontanément) fait suspecter le syndrome de Conn que l'on peut confirmer par des dosages secondaires d'aldostérone (élevé) et de rénine (bas).

Une anomalie urinaire plaidant pour une néphropathie (sédiment urinaire chargé, protéinurie, β_2 -microglobuline urinaire augmentée) orienterait vers une exploration néphrologique plus complète.

La sténose d'artère rénale diagnostiquée sur le plan fonctionnel par l'angioscintigraphie rénale avec captopril peut être particulièrement suspectée chez le fumeur de plus de 50 ans dont l'hypertension artérielle devient plus difficile à contrôler surtout en présence d'autres anomalies vasculaires artérielles (14, 15). Cette sténose a été retrouvée chez près d'un tiers des patients investigués pour hypertension réfractaire dans certaines séries (16).

Le syndrome d'apnée du sommeil s'accompagne d'une hypertension artérielle dans 50 à 80 % des cas, liée à une stimulation centrale de l'activité orthosympathique. Ce syndrome peut

être suspecté en présence d'une obésité surtout abdominale, de ronflements excessifs, d'un sommeil agité associé à une somnolence diurne. Une étude de la qualité du sommeil apportera le diagnostic (17).

2. L'hypertension peut être résistante suite à l'administration de substances exogènes (tableau IV) qui augmentent la pression artérielle : les sympathicomimétiques administrés en aérosol ou en spray nasal, les oestroprogestatifs, les stéroïdes anabolisants, ou encore qui diminuent l'effet des agents antihypertenseurs : par exemple les anti-inflammatoires non stéroïdiens diminuant l'effet de tous les médicaments antihypertenseurs hormis peut-être les antagonistes calciques de type dihydropyridine (18). Les corticoïdes stimulent la rétention d'eau et de sel et atténuent donc l'effet des agents antihypertenseurs. Les agents psychotropes diminuent

TABLEAU IV. SUBSTANCES EXOGÈNES RESPONSABLES D'HYPERTENSION RÉFRACTAIRE

Substance	Augmente la PA	Interfère avec le traitement
Stéroïdes anabolisants	+	-
Caféine	+	-
Cocaïne	+	+
Alcool	+	+
Nicotine	+	-
Chlorure sodique	±	+
Agents sympathomimétiques	+	+
Agents anti-inflammatoires non stéroïdiens	±	+
Chlorpromazine	+	-
Corticostéroïdes	±	+
Cyclosporine	+	-
Inhibiteurs de monoamine oxydase	+	-
Antidépresseurs tricycliques	+	-
Contraceptifs oraux	+	-

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

l'effet des agents sympatholytiques et la cyclosporine, puissant vasoconstricteur où participe l'endothéline, peut être aussi impliquée dans la résistance thérapeutique.

3. Une alimentation sodée excessive augmente la pression artérielle chez le sujet dit "sensible au sel", particulièrement les sujets âgés ou de race noire ou présentant une insuffisance rénale (19). La consommation sodée éle-

vée diminue par ailleurs l'efficacité des antihypertenseurs, sauf peut-être les dihydropyridines.

La consommation importante d'alcool favorise l'augmentation de pression artérielle et diminue l'effet des agents antihypertenseurs (20).

4. L'hypertension résistante peut l'être en relation avec un excès de poids, surtout lorsque cet excès porte sur l'abdomen (rapport taille/hanches ≥ 1) dans un contexte d'hyperinsulinisme et d'insulinorésistance. Pour Modan et coll. (21) l'hyperinsulinémie augmente les besoins d'agents antihypertenseurs et ceci indépendamment de l'index de masse corporelle. Il est donc important d'inclure un programme de perte de poids dans le schéma thérapeutique de l'hypertendu obèse (22).

5. L'hypertension résistante peut être due à un choix inadéquat des agents antihypertenseurs.

Il faut se rappeler que la stratégie du traitement de l'hypertension légère à modérée réside dans le choix entre cinq grandes classes de médicaments : diurétiques et bêtabloquants à privilégier, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes calciques et alpha-1-bloquants en cas de contre-indication à ces deux premiers traitements. Ce choix est généralement individuel, la plupart des médicaments donnant une efficacité antihypertensive de l'ordre de 40 à 60 % (1).

Lorsque le traitement est insuffisant, il est nécessaire soit d'augmenter la posologie de la molécule utilisée mais avec risque d'effets secondaires accrus, soit de changer de classe d'agents antihypertenseurs, soit enfin de garder une faible dose de la première molécule, mais d'associer un deuxième agent appartenant à une autre classe thérapeutique (tableau V).

Les diurétiques thiazides constituent une bonne association avec tous les agents antihypertenseurs hormis peut-être les antagonistes calciques de type dihydropyridine. En présence d'une insuffisance rénale (clairance de créatinine inférieure à 30 ml/min) c'est aux diurétiques de l'anse qu'il faudra recourir.

Pour Setaro et Black (5) plus de 40 % des hypertensionnaires réfractaires sont liées à une dose

TABLEAU V. ASSOCIATION D'ANTIHYPERTENSEURS

	Diurétiques	β -bloquant	$\alpha 1$ -bloquant	Antagonistes calciques	Inhibiteurs enzyme de conversion
Diurétique		++	+	± (DHP)	++
β -bloquant	++		+	++	±
$\alpha 1$ -bloquant	+	+		+	+
Antagonistes calciques	± (DHP)	++ (DHP)	+		++
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	++	±	+	++	

DHP : dihydropyridine; ± : peu d'effet additif; + : effet positif; ++ : effet très positif

insuffisante de médicaments et/ou à un choix incorrect. Bien souvent l'introduction d'un diurétique dans le schéma thérapeutique améliore l'équilibre tensionnel en raison d'une pseudotolérance thérapeutique progressive liée à une rétention hydrosodée réflexe.

6. Enfin, les hypertensions peuvent être dues à la non-observance du traitement par le patient.

Il s'agit de la cause principale du caractère réfractaire de l'hypertension dans 10 % des cas et d'une cause complémentaire dans 20 autres pour cent. Cette non-adhérence est liée à de multiples facteurs : à l'éducation insuffisante du patient, au coût de la molécule choisie, à la complexité du traitement et aux effets secondaires des agents proposés. Il faut particulièrement suspecter cette non-compliance dans les situations caractérisées par l'oubli fréquent des rendez-vous ou bien lorsqu'il n'existe pas les signes classiques d'imprégnation médicamenteuse, notamment la bradycardie sous bêtabloquants ou les troubles métaboliques sous diurétiques (hyperuricémie, hypokaliémie).

APPROCHE THÉRAPEUTIQUE

Il est impossible de rédiger un schéma thérapeutique applicable à tous.

Chaque choix médicamenteux doit être apprécié à une échelle individuelle sur la base du profil clinique et métabolique du patient, des résultats antérieurs obtenus avec différents agents antihypertenseurs et des effets secondaires éventuellement déjà obtenus.

Quelques règles générales peuvent cependant être proposées.

Le recours à un diurétique est souvent indispensable.

Le minoxidil, puissant vasodilatateur artériolaire, peut être utilisé dans des cas de résistance certaine. La stimulation réflexe orthosympathique et la rétention sodée secondaires limitent son utilisation en monothérapie. Comme agent thérapeutique de 3^{ème} ligne (après un inhibiteur orthosympathique ou un bêtabloquant et un diurétique) il constitue une opportunité intéressante dans l'hypertension résistante. La courte demi-vie peut nécessiter plusieurs prises par jour (23). La dose initiale est de 5 mg par jour. Le pinacidil (Therapress®) qui agit par un mécanisme semblable (activateur des canaux potassiques) constitue une alternative, mais toujours en troisième ligne de traitement.

L'hydralazine (vasodilatateur artériolaire) peut aussi être administré jusqu'à un maximum de 200 mg/jour. A doses plus élevées, les effets

secondaires tels que le syndrome lupique risquent d'apparaître.

CONSEILS POUR LA DÉTECTION ET LA MISE AU POINT D'UNE HYPERTENSION RÉFRACTAIRE

Quelques règles doivent être systématiquement revues en face d'un patient dont la pression artérielle n'est pas bien contrôlée malgré un traitement par différents agents antihypertenseurs dont un diurétique.

1. La pression artérielle est-elle mesurée correctement ? (adéquation de la taille du brassard et des pièges de la mesure).

2. L'hypertension artérielle n'est-elle pas d'origine émotive ? (hypertension de la blouse blanche, recours à la mesure ambulatoire de la pression artérielle).

3. Le régime pauvre en sel (± 4 à 5 g/jour) est-il bien suivi ? (mesure de l'excrétion de sodium/24 heures).

4. Le patient n'a-t-il pas un excès de poids favorisant un hyperinsulinisme ? (mesure du rapport taille/hanches).

5. La consommation d'alcool n'est-elle pas excessive ? (maximum 2 verres/jour).

6. Le patient est-il bien compliant sur le plan médicamenteux ?

La non-observance thérapeutique représente une part non négligeable des échecs du traitement et implique une bonne qualité de la relation médecin - malade avec une information complète sur l'importance de l'hypertension artérielle sur la santé, la nécessité du traitement et les buts recherchés : avant tout une prévention cardio-vasculaire avec, si possible, maintien de la qualité de la vie. A ce niveau, des conseils d'hygiène de vie sont impératifs : sport à stimuler, tabac à freiner.

Lorsque le traitement choisi est malgré tout bien suivi par le patient, il faut s'informer sur l'historique des essais thérapeutiques et les raisons des changements ainsi que les doses données.

7. Les associations choisies sont-elles logiques ?

8. N'y a-t-il pas des agents interférant avec les molécules antihypertensives choisies diminuant ainsi leur efficacité ?

9. La fonction rénale est-elle normale ?

10. L'hypertension n'est-elle pas secondaire ? (recherche surtout de la sténose d'artère rénale).

Quoi qu'il en soit, le traitement le plus simple est à prôner avec un coût raisonnable pour le

patient. Les associations de molécules différentes au sein d'un même médicament trouvent ici un intérêt considérable.

EN CONCLUSION

L'hypertension artérielle réfractaire est rencontrée dans près de 10 % des situations où l'hypertension résiste au traitement donné. La reconnaissance des causes responsables de cette résistance thérapeutique est vitale afin de réduire le risque cardio-vasculaire du patient ainsi insuffisamment contrôlé.

BIBLIOGRAPHIE

1. The Fifth report of the Joint National Committee on detection evaluation and treatment of high blood pressure (JNC V). *Arch Intern Med*, 1993, 153, 154-183.
2. Guidelines sub-committee : 1993 Guidelines for the management of mild hypertension.— Memorandum from the World Health Organization (International Society of Hypertension meeting). *J Hypertens*, 1993, 11, 905-918.
3. Castelli W.— Epidemiology of coronary heart disease : the Framingham study. *Am J Med*, 1984, 76, 4-12.
4. Gifford R.— Resistant hypertension : Introduction and Definitions. *Hypertension*, 1988, 11, Suppl. II, II65-II66.
5. Setaro JF, Black HR.— Refractory hypertension. *N Engl J Med*, 1992, 327, 543-547.
6. Alderman M, Budner N, Cohen H, et al.— Prevalence of drug resistant hypertension. *Hypertension*, 1988, 11, Suppl. II, II71-II75.
7. Neusy A-J, Valeri A, Lowenstein J.— Refractory hypertension : definition, prevalence, pathophysiology, and management. *Semin Nephrol*, 1990, 10, 546-551.
8. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al.— Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part I. Prolonged differences in blood pressure : prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*, 1990, 335, 765-774.
9. Kaplan N.— Measurement of blood pressure, in *Clinical hypertension*, Sixth Edition. Ed. Williams & Wilkins, Baltimore-Philadelphia-Hong Kong, 1994, Chap. 2, 23-45.
10. American Society of Hypertension.— Recommendations for routine blood pressure measurement by indirect cuff sphygmomanometry. *Am J Hypertens*, 1992, 5, 207-209.
11. Littler WA, Honour AJ, Pugsley DJ, Sleight P.— Continuous recording of direct arterial pressure in unrestricted patients : its role in the diagnosis and management of high blood pressure. *Circulation*, 1975, 51, 1101-1106.
12. Messerli FH, Ventura HO, Amodeo C.— Osler's maneuver and pseudohypertension. *N Engl J Med*, 1985, 312, 1548-1551.
13. Krzesinski J-M.— Mesure ambulatoire de la pression artérielle, son utilité en pratique quotidienne. *Rev Med Liege*, 1994, 49, 475-480.
14. Davidson RA, Wilcox CS.— Newer tests for the diagnosis of renovascular disease. *JAMA*, 1992, 268, 3353-3358.
15. Elliott WJ, Martin WB, Murphy MB.— Comparison of two non invasive screening tests for renovascular hypertension. *Arch Intern Med*, 1993, 153, 755-764.
16. Isaksson H, Danielsson M, Rosenhamer G, et al.— Characteristics of patients resistant to antihypertensive drug therapy. *J Intern Med*, 1991, 229/5, 421-426.
17. Kaplan N.— Other forms of secondary hypertension, in *Clinical hypertension*, Sixth Edition. Ed. Williams & Wilkins, Baltimore-Philadelphia-Hong Kong, 1994, Chap. 15, 423-436.
18. Polonia J, Boa Ventura I, Gama G, et al.— Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on renal function and 24 h ambulatory blood pressure - reducing effects of enalapril and nifedipine gastrointestinal therapeutic system in hypertensive patients. *J Hypertens*, 1995, 13, 925-931.
19. Krzesinski J-M, Janssens M, Vanderspeeten F, Rorive G.— Importance of weight loss and sodium restriction in the treatment of mild and moderate essential hypertension. *Acta Clin Belg*, 1993, 48, 234-246.
20. World Hypertension League.— Alcohol and hypertension : implications for management. *Bull World Health Organ*, 1991, 69, 377-382.
21. Modan M, Almog S, Fuschs Z, et al.— Obesity, glucose intolerance, hyperinsulinemia, and response to antihypertensive drugs. *Hypertension*, 1991, 17, 565-573.
22. Krzesinski J-M.— Sodium et hypertension artérielle essentielle : Nouveau refrain pour une vieille chanson. *Inf Cardiol*, 1993, 17, 299-306.
23. Pontremoli R, Robaudo C, Gaiter A, et al.— Long-term minoxidil treatment in refractory hypertension and renal failure. *Clin Nephrol*, 1991, 35/1, 39-43.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J.M. Krzesinski, Service de Néphrologie et Hypertension artérielle, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.