Hypertension Artérielle Résistante : Prise en charge. Revue de la Littérature - Étude de cas

Caroline Kassis

▶ **To cite this version:**

Caroline Kassis. Hypertension Artérielle Résistante : Prise en charge. Revue de la Littérature - Étude de cas. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-00707467

HAL Id: dumas-00707467

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00707467

Submitted on 12 Jun 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE BREST - BRETAGNE OCCIDENTALE

Faculté de Médecine

*****

Année 2012 **N°**

THESE DE

DOCTORAT en MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

Par

Melle Caroline KASSIS

Née le 10 Novembre 1983 à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le 8 Mars 2012.

Titre : Hypertension Artérielle Résistante : Prise en Charge.

Revue de la Littérature – Etude de cas.

Président Monsieur le Professeur J BOSCHAT……

Membres du Jury Monsieur le Professeur J MANSOURATI

Membres du Jury Monsieur le Professeur J-Y LE RESTE

Membres du Jury Madame le Docteur A-M LE BERRE

Merci à Thomas, à mes parents, à Marie-Claude, à l'ensemble de ma famille et à tous mes amis, pour vos encouragements et votre soutien tout au long de mes études de médecine.

Je tiens à remercier tout particulièrement

Le Pr Boschat,
Vous me faites l'honneur de bien vouloir présider cette thèse.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

Le Pr Mansourati
Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci de votre aide précieuse dans son élaboration, de vos conseils et du temps que vous avez consacré pour me me guider.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

Le Pr Le Reste
Merci d'avoir fait l'honneur de bien vouloir juger de ce travail et pour la très haute qualité de votre enseignement de la médecine générale.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon admiration face à toutes ses connaissances.

Le Dr Le Berre
Merci d'avoir fait l'honneur de bien vouloir juger de ce travail. Merci de votre analyse, de votre rigueur, de votre réflexion que vous avez apporté au cours de mon internat.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma vive gratitude.

TABLE DES MATIERES

-LISTE DES ABREVIATIONS 4

-INTRODUCTION 6

-ETUDE DE CAS 10
- Méthode 10
-Cas cliniques 12

-REVUE DE LA LITTERATURE ET RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE 19

I Méthode : Démarche de revue de la littérature 19

II Prise en charge de l'HTA résistante 20

A L'HTA résistante : stratégie de prie en charge : les recommandations de l'ANAES 20
B Evaluation de l'hypertension et des comorbidités : les recommandations de l'HAS 21
1) L'atteinte des organes cibles et le bilan initial 21
2) La stratification des niveaux de risques cardiovasculaires 22
C Les mesures hygiéno-diététiques dans l'HTA résistante 23
D Les étiologies médicamenteuses dans l'HTA résistante 25
1) AINS 26
2) Pilule Contraceptive 27
3) Anti-VEGF 28
E La prise en charge médicamenteuse de l'HTA résistante 29
1) Soins primaires 29
2) Observance 29
3) Prise en charge Médicale 29
4) Prise en charge pharmacologique 30
- 4.1 Bithérapies 30
-4.2 Trithérapies 30
-4.3 Intérêt des traitements diurétiques 31
-4.4 Autres traitements antihypertenseurs 31
-4.5 Rythmes d'administration 31
-4.6 Traitement par anti-aldostérone 32

III Etiologies de l'HTA résistante 32

A Le syndrome d'apnée du sommeil 32
B Recherche d'une HTA secondaire 35
1) L'hyperaldostéronisme primaire 36
2) La sténose des artères rénales 43

3) L'insuffisance rénale chronique 46
4) Le phéochromocytome 48
5) Le syndrome de Cushing et l'hypercorticisme 51

IV Thérapeutiques nouvelles en cours d'évaluation dans l'HTA résistante 54
1) Thérapeutiques pharmacologiques nouvelles 54
2) Mesures interventionnelles dans l'HTA résistante 55

-DISCUSSION 56

I Analyse critique des cas cliniques 56
II Analyse critique de la littérature 62

-CONCLUSION 64

-BIBLIOGRAPHIE 65

-ANNEXE 78

LISTE DES ABREVIATIONS :

ACTH	Adenocorticotropic Hormone
AINS	Anti-inflammatoire non stéroidien
ALD	Affection longue durée
ALLHAT	Antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial
AMM	Autorisation de mise sous le marché
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation de la Santé
ARA II	Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II
ASCOT	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
AVP	Accident de la voie publique
CORAL	Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerosic Lesions
CHU	Centre Hospitalier Régional
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
DFG	Débit de filtration glomérulaire
ECG	Eléctro-cardiogramme
ENT	Environnement Numérique de Travail
FEVER	Felodipine Event Reduction Study
HAP	Hyperaldostéronisme Primaire
HDL	High Density Lipoprotein
HOT	Hypertension Optimal Treatment
HTA	Hypertension artérielle
HTAP	Hypertension artérielle Pulmonaire
HVG	Hypertrophie Ventriculaire Gauche
IDM	Infarctus du Myocarde
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
INVEST	International Verapamil SR/Trandolapril Study
IRM	Imagerie par résonance magnétique
JNC	Joint National Comitee

LDL	Lox density Lipoprotein
MAPA	Mesure Ambulatoire de la Pression Arterielle
MEDAL	Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long term Study
MIBG	Iodine meta-iodobenzylguanidine
NFS	Numération Formule Sanguine
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PKD	Polycystic Kidney Disease
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
SAS	Syndrome d'apnée du sommeil
SDHA	Sulfate de Déhydroépiandrostérone
SRAA	Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone
TA	Tension artérielle
TSH	Thyroid Stimulating Hormone
VEGF	Vascular endothelial growth factor

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle (HTA) représente un problème de santé publique majeur. D'un point de vue épidémiologique, l'HTA concernerait plus d'un milliard d'individus à travers le monde soit **plus d'un quart** de la population mondiale, avec un taux de 26,5 % en 2000. Et cette proportion atteindrait 29% en 2025, selon une étude parue dans **the Lancet en 2005 (1)**.

En France, **la prévalence** de l'HTA atteindrait **14.4 millions** de personnes en utilisant l'auto-mesure comme mode d'évaluation de la tension artérielle, selon des données tirées des **enquêtes FLASH 2004** et validées par le Comité français de lutte contre l'hypertension artérielle.

7,6 millions de personnes seraient traitées en France pour une HTA (2) et ceci représenterait une prévalence de **34,1%** chez les adultes de 18 à 74 ans en France, selon l'étude **Nationale Nutrition Santé de 2006-2007** (3).

Selon plusieurs sources, **l'HTA résistante** serait un problème médical fréquent. La prévalence exacte de l'HTA résistante n'est pas connue, mais plusieurs essais cliniques récents suggèrent que sa prévalence est accrue et atteindrait 20 à 30% des participants dans certaines études (4).

Dans l'étude populationnelle **NHANES** menée aux Etats-Unis de 1998 à 2005 (5), et étudiant la prévalence et le traitement de l'hypertension, on constate que beaucoup de patients hypertendus ont des chiffres tensionnels non contrôlés :

Plus de la moitié des hypertendus non contrôlés étaient non traités, incluant 52,2 % des participants de 2005 à 2008. Les patients présentant une **hypertension artérielle résistante** (avec au moins 3 traitements antihypertenseurs dont un diurétique) représentaient **15,9%** des patients traités de 1998 à 2004 et atteignaient **28%** dans la période de 2005 à 2008 ($p< 0,001$).

Ces patients avaient également un risque coronaire à 10 ans selon le score de Framingham à 20 %.

D'autres études signalent que des patients hypertendus traités ne sont pas suffisamment contrôlés. Lors d'une analyse de cas de participants traités pour une HTA dans la **Framingham Heart Study**, seulement **48%** des patients traités avaient une HTA ≤ 140/90 (6-8), et la proportion était encore plus haute parmi les patients à haut risque avec un objectif plus bas recommandé par le 7ème rapport de la JNC (9).

Dans l'étude américaine **ALLHAT** (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), un essai clinique thérapeutique d'impact important regroupant un nombre très important de participants, le taux de patients n'ayant pas atteint l'objectif fonctionnel fixé s'élève à **34%** après 5 ans de suivi (10).

D'un point de vue financier, la prescription de médicaments antihypertenseurs représente un coût important pour l'assurance maladie, de plus de 1.5 milliards d'euros par an. Selon les chiffres officiels, 344 000 patients sur 7 millions d'hypertendus traités sont ainsi pris en charge actuellement à 100 %.

C'est pour cette raison qu'un décret paru au **Journal Officiel** daté du 24 juin 2011 met fin à la prise en charge de l'hypertension artérielle sévère dans le cadre des « affections de longue durée » (ALD). Cette mesure n'est pas rétroactive et est justifiée par le fait qu'il s'agit de la seule ALD qui n'est pas une maladie mais un facteur de risque.

Pourtant, la prescription de traitements antihypertenseurs a considérablement diminué la survenue d'évènements cardio-vasculaires. Le développement de thérapeutiques médicamenteuses et la sensibilisation au problème de l'hypertension artérielle au cours de ces 50 dernières années a contribué à la diminution de la morbi-mortalité cardiovasculaire. Des études importantes ont démontré l'intérêt primordial des différents traitements anti-hypertenseurs.

Ainsi, l'étude prospective menée en 2003 par la BP Lowering Treatment Trialists' Collaboration et publiée dans **le Lancet (12)** basée sur l'étude de données de 29 études randomisées contrôlées, a montré la diminution de la survenue d'événements cardiovasculaires quel que soit le médicament utilisé (inhibiteur calcique, Béta bloquant, IEC, ARA II, diurétique) en comparaison au groupe placébo. De plus, **plus l'objectif de diminution de la TA était élevé, plus le nombre d'événements cardiovasculaires**

diminuait. Par ailleurs, l'étude randomisée contrôlée **VALUE** (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) menée en 2004 insiste sur **l'importance d'équilibrer rapidement la tension chez les patients hypertendus à haut risque cardiovasculaire (13)**.

L'étude clinique randomisée prospective **FEVER** menée dans une population chinoise et publiée en 2005, a montré que **l'association de doses faibles de Felodipine à un diurétique thiazidique entraînait une réduction substantielle dans l'incidence d'événements cardiovasculaires de tout types (14).**

Dans l'étude randomisée contrôlée **HOT** (Hypertension Optimal Treatment), menée dans 26 pays, publiée en 1999, il est montré que la diminution de la Tension Artérielle Diastolique est bénéfique dans le taux de survenue d'événements cardiovasculaires(15)

Nous allons maintenant définir l'hypertension résistante :

Plusieurs termes sont utilisés pour définir ce cas de figure : l'hypertension artérielle réfractaire, « difficile à traiter », « difficile à contrôler » et de façon prépondérante, l'hypertension artérielle résistante.

Selon les recommandations de 2005 de l'**ANAES** (19), une HTA est résistante en cas de persistance de la TA au-dessus de l'objectif tensionnel (> 140/90 mmHg ou 130/80 mmHg, suivant la situation considérée) malgré un traitement pharmacologique associant **au moins 3 classes thérapeutiques** à doses adéquates **dont un diurétique** thiazidique, et des mesures hygiéno-diététiques.

Il est recommandé de confirmer le diagnostic par une MAPA ou une auto-mesure, qui est le préalable nécessaire au diagnostic de résistance.

Par ailleurs, certaines **caractéristiques** de patients seraient associées à une HTA résistante. Celles-ci ont été établies grâce à des données des études américaines ALLHAT (10), et des Vétérans (20), ainsi que l'analyse des données de la Framingham Heart Study (8). Ces caractéristiques seraient fréquemment associées et mêmes prédictives de la résistance au traitement : nous pouvons citer l'âge avancé (supérieur à 75 ans), l'obésité, l'excès d'apport en sel, l'insuffisance rénale chronique, le diabète, l'hypertrophie ventriculaire gauche, l'origine afro-américaine et le sexe féminin.

Pour ce qui est **du pronostic** de l'HTA résistante, celui-ci n'est pas connu, mais le risque cardiovasculaire serait nécessairement accru, car fortement associé à d'autres comorbidités telles que l'obésité, l'apnée du sommeil, le diabète et l'insuffisance rénale chronique.

L'étude Vétéran (20) a cependant montré le bénéfice d'un traitement efficace de l'HTA résistante, avec une réduction de 96% des évènements cardio-vasculaires sur une durée de 18 mois avec une trithérapie hypertensive comparée à un placébo, ce qui montre l'impact important de la thérapie médicamenteuse sur le pronostic de l'hypertension artérielle résistante.

L'objectif de ce travail est donc de **préciser les recommandations** dans la prise en charge et le traitement de l'HTA résistante, grâce à une analyse de la littérature. Nous étudierons l'évaluation initiale, les mesures hygiéno-diététiques et le traitement pharmacologique dans l'HTA résistante ainsi que les étiologies les plus fréquentes d'HTA, et les modalités diagnostiques et thérapeutiques recommandées dans **l'état actuel des connaissances.** Ces recommandations permettront d'établir un modèle de prise en charge de l'HTA résistante et de l'HTA secondaire.

Par ailleurs, dans l'étude de cas ci-après, nous étudierons les cas cliniques d'HTA résistante du Service de Cardiologie du CHU de Brest, et la prise en charge diagnostique et thérapeutique mise en place. Nous discuterons de leur prise en charge à la lumière des dernières recommandations.

ETUDE DE CAS

METHODE :

Il s'agit d'étudier différents cas cliniques d'HTA résistante grâce à des dossiers de patients du Département de Cardiologie du CHRU de Brest, afin d'évaluer leur mode de prise en charge et les thérapeutiques mises en place.

Une recherche informatique est réalisée avec des données de la base PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) pour retrouver des dossiers-patients.

Des critères de sélection sont établis pour la recherche :

1) les dossiers sont recherchés uniquement dans le secteur d'hospitalisation du service de Cardiologie, dans unités médicales suivantes :

3310 CARDIOLOGIE, 3329 CARDIO VALVES PERCUT, 3333 SI CARDIOLOGIE.

2) La période de séjours s'étend entre le 01/01/2008 et le 15/03/2011.

3) Les codes diagnostics du CIM10 sont utilisés notamment le code I 15 : « HTA secondaire ou résistante » :

Des codes diagnostics sont regroupés permettant d'affiner la recherche :

- Hypertension vasculo-rénale, I 15.0
- Hypertension secondaire à d'autres atteintes rénales, I 15.1
- Hypertension secondaire à des atteintes endocriniennes, I 15.2
- Autres hypertensions secondaires, I15.8
- Hypertension secondaire, sans précision, I15.9

Au total, 7 patients sont dénombrés avec les critères de sélection établis.

Une étude de chacun des 7 cas est ensuite réalisée pour déterminer leur mode de prise en charge.

Après consultation des dossiers, seuls 4 cas ont été retenus et répondaient réellement aux critères d'HTA résistante.

Deux des 7 cas étaient des HTA médicamenteuses secondaires à la prise d'oestro-progestatifs. Dans ces 2 cas, l'HTA a bien répondu à une monothérapie par inhibiteur calcique et à l'arrêt de l'oestro-progestatif, qui est donc contre-indiqué dans ces deux cas.

Le troisième cas ne répondant pas aux critères d'HTA résistante était un cas d'HTA secondaire à une néphropathie non étiquetée, et bien contrôlée par de l'amlodipine 5 mg et du valsartan 80 mg.

Par la suite, dans la discussion, nous reviendrons sur leur stratégie de prise en charge par rapport aux recommandations établies.

CAS CLINIQUES :

ETUDE DE CAS N°1 :

Mr B, 57 ans**,** est hospitalisé du 28/11/2010 AU 30/11/2010 pour SCA ST négatif.

Ses antécédents familiaux comportent chez le père un double pontage à l'âge de 60 ans.

Les FDRCV sont une: HTA sévère et une dyslipidémie.

Le traitement à l'entrée comporte, CANDESARTAN 16 mg le matin, AMLODIPINE 5 mg 1 le soir, HYDROCHLOROTHIAZIDE 25mg, ½ /J, KARDEGIC 75 mg 1/jour, CLOPIDOGREL 1/jour, ATORVASTATINE 20 mg 1/jour.

Mr B est Professeur des Universités d'origine britannique,

Il est porteur d'une cardiopathie ischémique qui s'était révélée par un syndrome coronarien aigu au cours de l'été 2010, aboutissant à une procédure d'angioplastie sur l'IVA moyenne avec un stent actif le 22 juillet 2010. Depuis lors il ressentait toujours quelques gênes thoraciques atypiques, sans modifications ECG et avec un test d'effort rassurant.

Parallèlement, il était porteur d'une HTA qui restait très mal équilibrée sous trithérapie, une échographie doppler des artères rénales avait donc était réalisée et retrouvait une sténose serrée sur l'ostium de l'artère rénale droite et une sténose plus modérée du coté gauche. L'angio-IRM avait confirmé ce résultat :

Ce patient, porteur d'une HTA réno vasculaire, a donc bénéficié **d'une angioplastie** avec pose d'un stent nu sur l'artère rénale droite le 29 novembre 2010 **dans le service de cardiologie.**

Les suites de la procédure ont été simples : pas d'hématome au point de ponction, une efficacité qui semble déjà apparaître sur les chiffres tensionnels puisque la pression artérielle à l'arrivée était aux environs de 180 à 210 mmHg pour la systolique, 90 à 110 pour la diastolique**. En fin de séjour les chiffres étaient revenus aux environs de 130/85**.

En consultation de suivi, la pression artérielle est stabilisée à 140-90 mmHg depuis l'intervention.

Une échographie doppler de contrôle de l'aorte abdominale et des artères rénales et un test d'effort sont programmés pour surveillance et rechercher une éventuelle ischémie myocardique résiduelle.

ETUDE DE CAS N°2 :

Mme T, 81 ans, est hospitalisée en cardiologie du 25/04/08 au 26/04/08 pour prise en charge de douleur thoracique. La patiente est hypertendue de longue date et la TA mesurée à l'entrée est à 160/90.

Le 25/04/08, lors de son hospitalisation initiale en Néphrologie, Mme T présente une douleur constrictive irradiant dans le dos, majorée à l'inspiration profonde, apparue lors de la mise en place d'un cathéter jugulaire droit en vue de sa 1ère séance de dialyse. L'ECG retrouve un sous décalage du ST diffus; la douleur est trinitro resistante, et persiste plusieurs heures, elle est donc transférée en service de cardiologie.

Ses antécédents comportent une **hypertension artérielle sévère, une insuffisance rénale chronique sévère suivie au département de néphrologie du CHU,** des accidents rétiniens bilatéraux, une artérite oblitérante des membres inférieurs avec pose d'un stent fémoral gauche en 2000, une diverticulose colique, une ablation de 2 glandes parathyroides et une gammapathie monoclonale bénigne.

Dans ses antécédents familiaux, on retient chez le père un IDM à l'âge de 70 ans ; et chez le frère une artérite oblitérante des membres inférieurs.

Ses facteurs de risques cardio-vasculaires comportent une HTA sévère et une hypercholestérolémie.

Son traitement à l'entrée comporte :

- BISOPROLOL 10 ½ matin et soir,
- NICARDIPINE 50 1-matin et soir,
- RILMENIDINE 1 matin et soir,
- RAMIPRIL 5 mg le matin
- PRAVASTATINE 40 mg le soir,

- NICORANDIL 1 matin et soir,
- KAYEXALATE une cuillère mesure le midi,
- KARDEGIC 75 le midi,
- FUROSEMIDE 500 ¼ le matin

Le Scanner Thoracique retrouve un épanchement pleural de moyenne abondance : (hémothorax) suite a la ponction de dialyse et le passage par voie jugulaire, qui explique la douleur.

Il n'y a pas de coronarographie réalisée dans l'immédiat. Devant la résistance de son HTA et l'IR elle est de nouveau confiée aux néphrologues pour prise en charge de l'HTA et hémodialyse.

ETUDE DE CAS N°3:

Mr R, 55 ans, est hospitalisé en cardiologie du 17/10/2008 au 21/10/2008 devant une HTA résistante et une hypokaliémie asymptomatique, constatée lors d'un bilan biologique retrouvant une kaliémie à 2.8 mmol/L.

L'ECG réalisé retrouve une onde T plate et une onde U avec un QT normal à 400 ms.

Les antécédents familiaux sont chez la mère une HTA découverte dès l'âge de 40 ans.

Les facteurs de risque cardio-vasculaires sont une HTA découverte depuis l'âge de 36 ans et un tabagisme à 1 paquet par jour.

Le traitement d'entrée comporte : DILTIAZEM depuis juin 08, (et auparavant TENORDATE : NIFEDIPINE 20 et ATENOLOL 50).

L'examen somatique retrouve un patient parfaitement asymptomatique :
Poids 71 kg, Taille 1m69.
Il n'a pas de signe fonctionnel.

L'auscultation cardio-respiratoire ne retrouve pas d'anomalie, il n'a pas de souffles sur les trajets artériels.
La TA est mesurée à 204/108 mmHg.

Durant l'hospitalisation, la kaliémie est équilibrée par renforcement de l'apport potassique.Un traitement par LOXEN IVSE est mise en place ainsi que l'instauration d'un traitement par URAPIDIL 60 mg matin et soir per os.

Devant l'hypokaliémie, un bilan étiologique est réalisé
-NFS et ionogramme sanguin normal,
-créatininémie à 57 µmol/l,
-protéinurie des 24 heures à 0,09 g/24 heures.
- **hormonal :**
-TSH normale,
-T3 T4 normaux,
-Cortisol libre urinaire des 24 heures normal (10,3 µg/l),
-Dosage de dérivés méthoxylés plasmatiques normal
-aldostérone couché augmenté à 205 pg/ml
-aldostérone debout à 508 pg/ml.
-dosage de rénine couché normal à 8 pg/ml, dosage de rénine debout : 17 pg/ml

- Un Angioscanner est réalisé le 30 octobre et retrouve une lésion surrénalienne de 3 cm de diamètre à gauche et il n'existe pas d'aspect infiltrant ou d'adénopathie locorégionale.

Un bilan est alors réalisé en Endocrinologie et conclut à un **hyperaldostéronisme primaire** avec la présence d'un **adénome de Conn**. Il existe également une sécrétion augmentée de SDHA (Sulfate de Déhydroépiandrostérone). L'indication à la surrénalectomie totale gauche est posée en endocrinologie au vu du volume de la lésion et de l'hypersécrétion associée de SDHA qui n'est pas typique des adénomes de CONN.

Le patient est pris en charge en urologie pour exérèse complète, qui a lieu en novembre 2008. L'anatomopathologie est en faveur d'un **Adénome Corticosurrénalien** avec un score de WEISS à 1/9 (ce score évoque la malignité quand il est supérieur ou égal à 3).

ETUDE DE CAS N°4:

Mr K, 68 ans, est hospitalisé du 22/10/09 au 26/10/09 pour bilan d'angor d'effort avec épreuve d'effort positive et bilan d'une HTA résistante.

Ses antécédents sont un phéochromocytome surrénalien gauche opéré en 1999, un pontage fémoral droit en 1997 pour artériopathie des membres inférieurs, et une thyrocalcitonine réactive sous PENTAGASTRINE en 2005

Devant l'angor d'effort, une coronarographie est donc réalisée le 16 novembre et retrouve une fonction systolique ventriculaire gauche relativement conservée avec une fraction d'éjection à 69 % ; il n'y a pas de sténose sur le tronc commun coronaire gauche ; la première diagonale présente une sténose serrée aux alentours de 80 %, courte, excentrée, irrégulière avec un lit d'aval normal ; l'ostium de la seconde diagonale présente une sténose subocclusive à la partie moyenne du segment proximal de l'artère circonflèxe. L'artère coronaire droite est le siège d'une sténose significative sur le segment III, courte et excentrée.

Mise en place d'un stent actif sur l'artère circonflexe et sur la coronaire droite distale. Les suites sont simples.

Sur le plan de son hypertension :

Il avait bénéficié d'une surrénalectomie gauche en 1999 pour son phéochromocytome et avait été améliorée par le traitement chirurgical puisqu'il y avait à l'époque une quasi normalisation de la pression artérielle. Depuis 1 à 2 ans, cette hypertension était réapparue de façon importante, répondant difficilement aux différents médicaments et s'accompagnant d'une hypokaliémie malgré une supplémentation potassique et un traitement par IEC.

Un bilan étiologique est réalisé :

-catécholamines urinaires normales cette fois-ci ;

-il n'y a pas d'augmentation de l'activité rénine plasmatique ; pas d'augmentation de l'aldostéronémie plasmatique,

-une bonne fonction rénale avec une créatinine à 13,

-une glycémie normale et

-une hypokaliémie sans cause précise et en tout cas avec une kaliurèse qui est sensiblement normale.

Un Scanner surrénalien est réalisé et retrouve: une surrénale droite mesurant 1,8 cm, en partie nodulaire avec une tumeur plutôt bénigne puisqu'elle mesure 2 Unités Hounsfield de densité.

Nous obtenons une tension aux alentours de 16 à 17-9 à la sortie du service sous le traitement suivant :

- CELIPROLOL 200, 1 C matin et soir,
- CHLORURE DE POTASSIUM 1000, 1 C matin, midi et soir,
- RAMIPRIL 5 mg, 1 C matin et soir,
- ATORVASTATINE 10 mg, 1 C le soir,
- IFENPRODIL 20 mg, 1 C 3 fois par jour,
- MINOXIDIL 10 mg, 1 C le matin,
- ASPIRINE 75, 1 C le soir,
- PIRETANIDE LP, 1 C matin et soir,
- AMLODIPINE 5 mg, 2 Cp le matin,
- CLOPIDOGREL 75, 2 Cp le matin jusqu'au 22 décembre 2004 puis 1 C par jour le matin, pendant 1 an.

Par ailleurs, Il bénéficie d'un bilan en endocrinologie devant **l'HTA résistante :**
Le bilan biologique ne retrouve pas d'argument pour un phéochromocytome, ni pour une hyperplasie congénitale des surrénales, ni pour un adénome sécrétant du cortisol. L'aldostérone est à peine augmentée en position debout, les rapports aldostérone sur rénine sont augmentés.

La thyrocalcitonine est toujours élevée à 13,6 ng/l pour une normale inférieure à 10. et L'échographie thyroïdienne met en évidence un nodule de 3,8 mm.

Après discussion du dossier, La conclusion est qu'il existe une tumeur surrénalienne sans argument pour une malignité, sans argument formel pour le caractère secrétant.
Il est donc recommandé :

- d’initier un traitement par SPIRONOLACTONE dans le cadre de l'hypertension artérielle.

- d’établir une surveillance par scanner de sa tumeur surrénalienne de manière annuelle.

REVUE DE LA LITTERATURE
ET RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

I. METHODE : LA DEMARCHE DE REVUE DE LA LITTERATURE

Il s'agit de consulter les sources disponibles de revues scientifiques grâce au moteur de recherche Medline (Pubmed) et de l'ENT du site UBODOC de l'université de Brest pour pouvoir recueillir un maximum de données.

Des mots clefs sont utilisés lors de la recherche tels que « hypertension », « resistant », « difficult to treat », « refractory », « diagnosis », « treatment ».

Parmi les articles sélectionnés, certains constituent déjà des revues de la littérature et permettent d'accéder à d'autres références citées et d'autres travaux d'auteurs. Les dates de parution récentes sont bien sûr de poids pour déterminer les mises au point récentes.

Il est préférable de consulter des revues scientifiques que des encyclopédies, manuels et traités, car ces derniers ne sont pas toujours exhaustifs, et vieillissent plus ou moins bien selon l'avancée des connaissances. Les articles scientifiques proposent également une analyse critique de l'objet de leur recherche.

Lors de la recherche bibliographique avec le moteur Pubmed, deux articles de poids ont été trouvés, constituant des revues de la littérature et proposant des recommandations pour le diagnostic et le traitement de l'HTA résistante.

Le premier est un rapport scientifique du Comité de Formation Professionnelle de l'AHA du Conseil de la Recherche pour l'HTA sur le Diagnostic, l'Evaluation et le Traitement de l'HTA résistante, publié dans les revues Hypertension et Circulation en 2008 (4).

Le second article est une revue de la littérature des différentes étiologies secondaires de l'HTA résistante et leur thérapeutique, réalisé par les membres du centre médical des Vétérans de l'Université de Washington, publié en 2011 dans l'International Journal of Hypertension (96).

Le premier article revient sur les différentes thérapeutiques et fait une synthèse des recommandations pour la prise en charge de l'HTA résistante.

Le deuxième article étudie les étiologies médicamenteuses et secondaires d'HTA résistante et énonce les différents traitements envisageables.

De nombreuses références d'articles sont citées dans ces deux revues et constituent des bases solides pour la recherche sur l'HTA résistante.

II. PRISE EN CHARGE DE L'HTA RESISTANTE

A. L' HTA RESISTANTE : STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE : LES RECOMMANDATIONS DE L'ANAES :

L'HTA est définie comme résistante en cas de persistance de la TA au-dessus de l'objectif tensionnel, supérieur à 140/90 mmHg ou 130/80 mmHg, suivant la situation considérée, et malgré un traitement pharmacologique associant au moins 3 classes thérapeutiques à doses adéquates dont un diurétique thiazidique, et des mesures hygiéno-diététiques.

Il est recommandé de confirmer le diagnostic par une MAPA ou une auto-mesure, qui est le préalable nécessaire au diagnostic de résistance.

Ensuite, des facteurs de pseudo-résistance pouvant être corrigés doivent être recherchés :
-L'observance insuffisante (traitement pharmacologique ou mesures hygiéno-diététiques non suivis) ;
-Les erreurs de mesure de la PA (ex. brassard non adapté à la taille du bras du patient) ;
-Les causes iatrogènes (stéroïdes, anti-inflammatoires, contraceptifs oraux, traitement antidépresseur, etc.)
-La consommation excessive d'alcool ;
-La surcharge volémique (rétention hydrique liée à une insuffisance rénale, consommation de sel excessive, doses des diurétiques inadaptées) ;
-Les doses des antihypertenseurs non adaptées.

Si, malgré la correction de ces facteurs, l'objectif tensionnel n'est toujours pas atteint, l'ANAES recommande de compléter l'enquête étiologique à la recherche d'une cause d'HTA secondaire et/ou d'adapter le protocole thérapeutique.

En effet, la recherche d'une HTA secondaire par des examens complémentaires n'est pas réalisée systématiquement. Elle est envisagée :

- en cas d'hypertension chez le patient jeune (< 30 ans) ;
- en cas d'HTA sévère d'emblée (≥ 180/110 mmHg) ou s'aggravant rapidement ;
- en cas d'HTA résistante.

Le SAS constitue une cause fréquente d'HTA résistante.

Parmi les causes fréquentes d'HTA secondaire, on retrouve l'hyperaldostéronisme Primaire (HAP), la sténose des artères rénales et les néphropathies rénales.

Parmi les étiologies moins fréquentes d'HTA secondaires, il faut citer le phéochromocytome, le syndrome de Cushing, l'hyperparathyroidie, la coarctation de l'Aorte, les tumeurs intracraniennes, des formes monogéniques rares tels que le syndrome de Liddle.

B. EVALUATION DE L'HYPERTENSION ET DES COMORBIDITES : LES RECOMMANDATIONS HAS :

Dans un premier temps, nous aborderons l'importance de l'évaluation initiale du patient hypertendu, de l'ensemble de ses facteurs de risques cardio-vasculaires, de l'atteinte des organes cibles, des maladies cardiovasculaires et rénales associées, et les niveaux de risque cardio-vasculaires.

1) L'atteinte des organes cibles et le bilan initial :

Il est important d'identifier une atteinte des organes cibles associés, une maladie cardio-vasculaire, cérébro-vasculaire ou rénale associée, ainsi que les comorbidités : il faut rechercher :

- Une insuffisance rénale avec un DFG < 60 ml/min ou une protéinurie > 500 mg/j,
- Un accident ischémique transitoire (AIT) ou un accident vasculaire cérébral (AVC),

- Une insuffisance coronarienne,
- Une artériopathie des membres inférieurs et aorto-iliaque
- Une rétinopathie hypertensive.

Les examens complémentaires recommandés dans le cadre du bilan initial de l'OMS d'une hypertension artérielle permettent d'orienter les réponses :

-créatininémie et le débit de filtration glomérulaire;

-bandelette urinaire (protéinurie, hématurie) et quantification si positivité ;

-kaliémie ;

-prélèvements à jeun : glycémie, cholestérol total et HDL-cholestérol, triglycérides, calcul du LDL-cholestérol;

-ECG de repos.

2) La stratification des niveaux de risques cardiovasculaires est définie de la manière suivante :

Le niveau de **risque faible** est défini par :

-TA comprise entre 140-159 mmHg (TAS) et/ou 90-99 mmHg (TAD) sans autre facteurs de risques cardiovasculaire associés.

Le niveau de **risque moyen** est défini par :

-TA comprise entre 140-159 mmHg (TAS) et/ou 90-99 mmHg (TAD) associée à 1 ou 2 autres facteurs de risques cardiovasculaires ;

-TA comprise entre 160-179 mmHg (TAS) et/ou 100-109 mmHg (TAD) associée à aucun, 1 ou 2 autres facteurs de risques cardiovasculaires.

Le niveau de **risque élevé** est défini par :

-TA supérieure ou égale à 180 mmHg (TAS) et/ou 110 mmHg (TAD) ;

-TA comprise entre 140-179 mmHg (TAS) et/ou 90-109 mmHg (TAD) associée à un nombre de facteurs de risque cardio-vasculaire (hormis l'HTA) $\geq$ 3, et/ou un diabète, et/ou, une atteinte des organes cibles ;

-quel que soit le niveau de PA si présence d'une maladie cardio-vasculaire (prévention secondaire) et rénale

Il est important de reconnaître les répercussions et les degrés de sévérité de l'HTA lors de la prise en charge des patients hypertendus résistants.

Nous étudierons de façon plus détaillé les régles hygiéno-diététiques à mettre en place pour éliminer les cas de pseudo-résistance.

C. LES MESURES HYGIENO-DIETETIQUES DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE RESISTANTE:

Les mesures hygiéno-diététiques sont la première étape nécessaire à une bonne prise en charge de l'HTA résistante :

Ces mesures permettent d'éliminer des facteurs de pseudo-résistance et son indispensables au bon contrôle de l'HTA. Elles sont définies dans toutes les études de contrôle de l'HTA :

- une réduction du poids en cas de surcharge pondérale, pour un objectif d'indice de masse corporelle en dessous de 25 kg/m2,
- un régime alimentaire riche en légumes, en fruits et pauvre en graisses saturées (graisses d'origine animale).
- la limitation de la consommation en sel (NaCl) à 6 g/j
- la limitation de la consommation d'alcool à moins de 3 verres de vin ou équivalent par jour chez l'homme et 2 verres de vin ou équivalent par jour chez la femme ;
- l'arrêt du tabac, avec aide au sevrage ;
- la pratique d'une activité physique régulière, adaptée au patient, d'au moins 30 min environ, 3 fois par semaine.

Il est important de signaler que l'obésité est très souvent associée à une HTA plus sévère, et nécessite également l'association de plusieurs traitements antihypertenseurs. L'obésité est très souvent associée à l'HTA résistante.

Physiopathologiquement, les mécanismes liant l'hypertension à l'obésité ne sont pas complètement élucidés, mais comprennent un défaut d'excrétion du sodium et une augmentation de l'activité du système nerveux sympathique ainsi qu'une activation du SRAA. L'obésité et le syndrome d'apnée du sommeil sont également apparentés.

D'ailleurs, Une méta-analyse d'essais randomisés contrôlés (21) a montré le bénéfice d'une perte de poids à long terme sur la réduction de l'HTA : l'étude a montré qu'une perte de

poids de 10 kg était associée à une réduction en moyenne de 6 mmHg de la TA systolique et de 4.6 mmHg de la TA diastolique(21).

L'importance d'un régime équilibré est également à souligner. En effet, le DASH Collaborative Research Group a établit qu'un régime riche en fibres, en fruits et légumes, en potassium, calcium et magnesium, et pauvre en graisses (le régime DASH) contribuait à réduire la TAS de 11.4 mmHg et la PAD de 5.5 mmHg (23).

De plus, l'excès de consommation en sel conduit directement à l'augmentation de la volémie et de la TA et diminue considérablement l'efficacité des traitements antihypertenseurs comme cité dans la Cochrane Database of Systemic Reviews (24,25):

Il a été montré que l'excès d'apport en sodium est souvent retrouvé chez les patients avec une HTA résistante. Dans une analyse de patients suivis dans un centre d'hypertension, la consommation moyenne de sel par la mesure de l'excrétion urinaire de sodium sur 24h excédait 10 g par jour (26).

L'excès de consommation de sel conduit à une hypervolémie et il a été montré que plus de 90% des patients hypertendus résistants avaient une expansion de la volémie. L'excès de sel est fréquent et souvent lié aux plats industriels. Chez certains patients hypertendus résistants, ce taux pourrait dépasser 10 g par jour.

D'autre part, l'excès d'alcool expose également au risque d'HTA résistante :

Dans une étude chinoise étudiant des adultes ingérant plus de 30 boissons par semaine, le risque de développer des formes d'hypertension était accru de 12 à 14%.(29)

Une autre étude a montré que l'arrêt d'une consommation importante d'alcool a réduit la PAS de 7.2 mmHg et la PAD de 6.6 mmHg sur une MAPA de 24h et la prévalence de l'HTA diminuait de 42% à 12%.(30)

Enfin, l'activité physique est également bénéfique sur la réduction de la TA. Une méta-analyse a montré qu'un exercice régulier donnait une réduction en moyenne de 4mmHg de TA systolique et de 3 mmHg de TA diastolique. (31)

Après avoir établi les règles hygiéno-diététiques nécessaires pour un bon contrôle tensionnel, nous étudierons les étiologies médicamenteuses pourvoyeuses d'HTA et susceptibles de donner une pseudo-résistance.

D. LES ETIOLOGIES MEDICAMENTEUSES :

Devant une HTA résistante, malgré la prescription optimale de traitements antihypertenseurs, il faut savoir rechercher des étiologies médicamenteuses pouvant expliquer cette pseudo-résistance.

L'hypertension induite par les médicaments est une cause fréquente d'hypertension résistante.

Cependant, en soins primaires, cette cause iatrogénique serait sous estimée et non suffisamment prise en charge par les médecins.

L'interrogatoire est fondamental et doit être mené minutieusement puisque l'identification d'un éventuel traitement responsable et l'éviction de ce traitement peut considérablement diminuer la TA.

Plusieurs classes pharmacologiques peuvent être responsables d'une HTA : cf tableau

Médicaments pouvant interférer avec le contrôle de la TA
AINS, aspirine, inhibiteurs séléctifs de la COX-2
Sympathomimétiques : vasoconstricteurs nasaux, cocaine, ectasy, pilules minceurs
Stimulant (méthylphenidrate, dexméthylphenidrate, dextroamphétamine, amphétamine, methamphétamine, modafinil)
Alcool
Contraceptif Orale
Erythropoétine
Corticoides
Cyclosporine, Tacrolimus
Réglisse
Herbes : éphèdre, ma huang

Mais la plupart des effets de ces différents traitements peuvent **varier considérablement d'un individu à un autre**, la plupart des individus n'ayant que des faibles élévations de la TA et certains autres des élévations beaucoup plus sévères.

Parmi les étiologies médicamenteuses les plus fréquentes, nous évoquerons les AINS et la pilule contraceptive.

1) LES AINS

L'usage très répandu des AINS en fait la cause médicamenteuse la plus fréquente d'aggravation de l'HTA.

L'hypertension et l'arthrose coexistent assez souvent, car elles sont souvent liées à l'âge. L'arthrose est de fréquence élevée dans la population générale et sa prévalence va s'accroitre lié au vieillissement de la population et à l'épidémie d'obésité.

Il a été montré que 50% des patients souffrant d'arthrose avaient une HTA (32).

Des études cohortes prospectives menées chez des femmes normo-tendues ont rapporté un risque élevé de développer une HTA chez des consommateurs d'AINS versus des non consommateurs (33 34).

Certaines études retrouveraient des résultats hétérogènes, parfois contradictoires et ne permettraient pas de tirer des conclusions formelles. Des données assez nombreuses concernant l'HTA et les AINS sont rapportées dans la littérature.

Des méta-analyses ont toutefois montré que les AINS augmenteraient la PA moyenne d'approximativement 5 mmHg (35).

Par ailleurs, il existe des différences entre les différents AINS :

L'étude MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long term), a montré que parmi les 34701 participants, les patients randomisés avec de l'Etoricoxib devaient interrompre l'étude de façon plus fréquente que les patients randomisés avec du Diclofenac en raison de l'HTA.

D'autres études ont montré que les AINS interféraient dans le mécanisme d'action des traitements antihypertenseurs tels que les IEC, ARAII, B Bloquants, diurétiques (36-38).

Il peut y avoir des différences en fonction du traitement antihypertenseur :

Dans une étude chez des personnes âgées atteintes d'arthrose, l'indométhacine n'avait pas d'effet sur la TA chez les patients prenant des inhibiteurs calciques, tandis qu'une élévation soutenue de la TA était constatée chez des patients prenant des IEC (38).

Le célecoxib, lui n'entrainait pas d'élévation de TA chez les patients prenant un IEC.

Les effets des AINS sur l'augmentation de TA seraient secondaires à différents mécanismes, dont l'inhibition de la production rénale de prostaglandine (E2 et I2

vasodilatatrices), l'activation du SRAA et rétention de sel et d'eau, l'induction de vasoconstriction par l'endotheline1.

Les AINS entraînent une détérioration de la fonction rénale, et une insuffisance rénale aigüe, surtout chez les personnes âgées, souffrant de diabète et ayant déjà une IRC. Dans ces cas là, l'usage des inhibiteurs calciques semble indiqué par rapport aux IEC et aux ARA II car ne s'accompagne pas d'élévation de la TA (39-41).

Le développement d'AINS qui en plus d'une inhibition de la cyclo-oxygénase auraient également une activité productrice de NO pourrait diminuer considérablement les effets des AINS sur la tension artérielle.

Cette nouvelle classe d'AINS, les CINOD (Cyclo-oxygénase Inhibiting Nitric Oxyde Donating drug) serait prometteuse : Le Naproxcinod est le premier CINOD dans les études cliniques montreraient des résultats intéressants. (42-44)

2) LA PILULE CONTRACEPTIVE:

La Nurses' Health Study (45), évalue les effets de la contraception orale sur l'hypertension: plus de 60000 femmes normo-tendues étaient suivies de manière prospective sur une durée de 4 ans : les femmes prenant la pilule contraceptive avaient un risque 80% plus élevé de développer une hypertension comparées à des femmes ne prenant pas la pilule. L'arrêt de la pilule annulait le risque accru, d'où la nécessité de surveiller de façon plus rapproché les femmes prenant la pilule.

Chez des femmes hypertendues, les femmes prenant une pilule contraceptive avaient une HTA plus sévère et répondaient moins bien aux traitements anti-hypertenseurs.

Le type de pilule contraceptive joue également un rôle :

Les pilules oestro-progestatives augmentent plus fréquemment la TA que les progestatives pures. La drospérinone, un progestatif de 4ème génération réduit la TA quand il est combiné à l'oestradiol. Les recommandations préconisent l'utilisation d'une pilule progestative pure chez les femmes ayant des facteurs de risque cardiovasculaire.

3) Les ANTI-VEGF:

Actuellement, avec le développement des thérapeutiques nouvelles à visées anticancéreuses, on a constaté la corrélation ente les anti-VEGF et le développement d'une HTA.

L'immunothérapie par anti VEGF (bevacizumab, anticorps monoclonal et des inhibiteurs de la tyrosine kinase des recepteurs de VEGF) fait l'objet d'études pour son utilisation dans le traitement de différentes pathologies malignes.

20 à 30 % des patients recevant des anticorps mono-clonaux développeraient une hypertension et ce chiffre atteindrait 15 à 60% pour les patients recevant les inhibiteurs de tyrosine kinase. (48-49)

Des méta-analyses confirment une augmentation du risque d'HTA avec les anti VEGF.

Le développement de l'hypertension a été corrélé avec l'efficacité de la thérapeutique, et l'HTA pourrait être utilisé comme marqueur d'efficacité.

Les anti-VEGF entraîneraient une diminution du NO et de la biodisponibilité de la prostacycline et un accroissement de la résistance vasculaire périphérique puis à l'hypertension.

La reconnaissance physiopathologique de ces mécanismes d'action pourrait permettre d'identifier un antihypertenseur plus efficace. Des études ont montré le bénéfice des inhibiteurs calciques, mais des études plus poussées sont nécessaires.

Il est donc nécessaire de contrôler l'ensemble des mesures hygiéno-diététiques et d'établir un interrogatoire rigoureux pour repérer des facteurs de pseudo-résistance pour s'assurer d'avoir une efficacité avec les différentes thérapeutiques médicamenteuses mises en place.

Nous aborderons dans le prochain chapitre les différentes recommandations pour la prise en charge médicamenteuse de l'HTA résistante.

E. PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE DE L'HTA RESISTANTE :

Il s'agit de réaliser une synthèse des données de la littérature sur les différentes caractéristiques de la prise en charge médicamenteuse de l'HTA résistante :

1) Les Soins Primaires

La première étape de prise en charge de l'HTA résistante se déroule dès les soins primaires, et permet de diminuer le nombre de patients à adresser pour des prises en charges spécialisées, et donc des coûts et des frais supplémentaires.

2) L'Observance :

C'est un point essentiel dans l'évaluation de l'HTA sévère :

Des études ont montré que l'observance et l'adhésion des patients à leur traitement antihypertenseur était souvent faible. En effet, des données épidémiologiques et cliniques confirment ces résultats (50, 51) : Presque la moitié des patients hypertendus interrompraient leur traitement durant la première année de prescription et l'adhérence à plus long terme serait encore plus basse. L'inobservance médicamenteuse représenterait l'une des causes les plus fréquentes de pseudo- résistance. (52, 53)

3) La Prise en charge médicale:

Par ailleurs, les pratiques des médecins ne correspondraient pas toujours aux objectifs des recommandations médicales, et des améliorations es pratiques professionnelles seraient souhaitables. Des études ont montré que souvent le traitement antihypertenseur n'est pas adapté de façon optimale. Parfois la classe médicamenteuse prescrite n'est pas la plus adaptée, et la dose optimale n'est pas atteinte. (54, 55)

Des études récentes ont montré l'effet favorable de mesures incitant les médecins à atteindre les objectifs tensionnels. (56,57)

Les paramètres pour la mesure adéquate de la TA font également l'objet de recommandations. (9, 58). La mesure de la TA dans des conditions inadaptées peut bien sur

fausser les résultats : taille de brassard, repos avant la mesure, à hauteur du cœur, triple mesure.

L'effet Blouse-Blanche peut par ailleurs être à l'origine de 30% des cas d'HTA. (59)

Par ailleurs des données intéressantes issues de l'étude rétrospective RUSH (60) ont montré que seulement 53 % de patients hypertendus résistants suivis par des spécialistes étaient contrôlés avec une TA < 140/90, ce qui montre qu'une prise en charge meilleure serait nécessaire.

4) La Prise en charge pharmacologique, Associations de traitements antihypertenseurs :

Ce point est essentiel et nous évoquerons différentes études permettant de montrer l'efficacité des différentes stratégies médicamenteuses.

De manière générale, l'association d'une augmentation des résistances vasculaires périphériques, avec une augmentation de la volémie rend la triple association : inhibiteur calcique – IEC/ARAII – diurétique très attractive.

4.1 Les Bithérapies :

De nombreuses études montrent le bénéfice de l'association de deux traitements antihypertenseurs sur la diminution des chiffres tensionnels.

L'étude Asmar et al, montre l'efficacité de l'association amlodipine/valsartan et étudie les variations horaires circadiennes de la TA (61).

L'étude des Vétérans, a montré que la bithérapie inculant un diurétique thiazidique était plus efficace qu'une autre bithérapie ne comportant pas un thiazidique. (62)

4.2 Les Trithérapies:

Il n'y a pas beaucoup d'études évaluant l'effet d'une trithérapie donnée sur l'HTA résistante. Les recommandations pour l'association de plusieurs traitements antihypertenseurs sont d'ailleurs **empiriques**. L'association triple d'un IEC/ARAII, d'un Inhibiteur calcique et

d'un diurétique thiazidique est efficace et en général bien tolérée. Cette triple association est réalisée avec l'administration de 2 comprimés et est considérée comme la plus attractive.

4.3 L'Intérêt des traitements diurétiques :

De nombreuses études ont montré l'intérêt de ces traitements, souvent fondamentaux dans la prise en charge.

Fréquemment, l'HTA est liée à un excès d'hypervolémie, et un traitement diurétique est essentiel pour atteindre l'objectif tensionnel. Chez la plupart des patients, l'utilisation d'un diurétique thiazidique sera le plus efficace.

Les investigateurs d'une étude à la MAYO clinique (63) ont montré que les patients adressés pour HTA résistante n'avaient pas suffisamment de traitement diurétique, et la TA était améliorée par des doses accrues de diurétiques.

Dans une étude comparant l'utilisation journalière de l'hydrochlorothiazide 50 mg versus la chlorthalidone 25 mg par jour, la chlorthalidone a permis une meilleure réduction de la TA sur une mesure de la MAPA pendant 24 heures, avec un accroissement des différences la nuit. (64) L'utilisation de la chlorthalidone serait à privilégier comparée à l'hydrochlorothiazide car elle serait plus efficace chez les patients hypertendus résistants.

4.4 L es autres traitements antihypertenseurs :

L'hyperactivité du système nerveux sympathique rend les béta-bloquants, alpha-bloquants et inhibiteurs centraux (tels que la clonidine, l'alpha methyldopa) d'intérêt potentiel en association à la trithérapie recommandée.

Les antihypertenseurs centraux sont efficaces mais ont des effets secondaires fréquents. Des vasodilatateurs, tels que l'hydralazine ou le minoxidil peuvent entraîner une augmentation de la fréquence cardiaque et une rétention hydrique.

4.5 Le Rythme d'administration :

L'administration d'antihypertenseurs au coucher a également montré un intérêt dans le contrôle de l'HTA résistante (65) : une étude datant de 2005 a montré que les patients prenant

l'un de leur traitement antihypertenseur la nuit avait une diminution de la TA sur une mesure des 24 heures et plus particulièrement la nuit.

D'autres études ont montré que les mesures de TA nocturne prédisent mieux le risque cardiovasculaire que les mesures diurnes. (66, 67)

4.6 Le traitement par anti-aldostérone :

L'utilisation de la spironolactone est un traitement important dans l'HTA résistante, comme de nombreuses études l'attestent. (68-70)

Une étude a montré que la spironolactone diminue la PAS de 24 mmHg et la PAD de 10 mmHg quand elle est ajoutée à une bithérapie médicamenteuse chez des patients hypertendus non contrôlés. (68)

Un autre essai thérapeutique, incluant 76 patients adressés à un centre universitaire pour HTA résistante, a montré que la prescription de spironolactone (de 12,5 à 50 mg) a diminué la TAS de 25 mmg et la PAD de 12 mmHg (69).

Une étude menée en double aveugle, l'étude SALT, comparant les effets de l'amiloride 10 mg/j et de la spironolactone 25 mg/j associé à une bithérapie diurétique thiazidique et inhibiteur calcique chez des patients non-contrôlés a montré une diminution de la TAS de 12.2 mmHg avec l'amiloride versus 7.3 mmHg pour la spironolactone. Les 2 traitements étaient donc efficaces mais l'amiloride semblerait donner plus de bénéfice (71).

Par la suite, nous évoquerons les différentes étiologies retrouvées dans l'HTA résistante, dont le Syndrome d'Apnée du Sommeil et les étiologies secondaires.

III. ETIOLOGIES DE L'HTA RESISTANTE

A. LE SYNDROME D'APNEE DU SOMMEIL :

Il est important de mentionner l'importance de la corrélation entre le syndrome d'apnée du sommeil et l'HTA résistante. En effet, la fréquence du SAS est élevée chez les patients hypertendus résistants.

1) Définition et Critères diagnostiques :

Nous abordons dans un premier temps les caractéristiques du SAS :

Le patient présente une insomnie ou une somnolence diurne excessive.

Il présente des épisodes fréquents d'obstruction respiratoire pendant le sommeil.

Les signes associés comportent des ronflements sonores, des céphalées matinales, et la bouche sèche au réveil.

L'enregistrement polygraphique du sommeil est l'examen clé du diagnostic, il permet d'affirmer et de quantifier les apnées et leur relation avec le sommeil. Cet examen comprend au minimum un électroencéphalogramme, un électromyogramme du muscle de la houppe du menton et un électro-oculogramme enregistrant les différents mouvements oculaires. La respiration est étudiée par l'enregistrement des mouvements thoraciques et abdominaux. Le débit aérien nasal et buccal est apprécié par thermistance naso-buccale. L'oxygénation sanguine est mesurée par oxymétrie de pouls transcutanée. Enfin, l'électrocardiogramme apprécie les éventuels troubles du rythme. L'analyse simultanée de ces paramètres permet d'identifier le Sommeil Paradoxal (SP) et les quatre stades du Sommeil Lent (SL), les apnées, les hypopnées et les désaturations.

Une apnée est caractérisée par un arrêt du flux aérien d'une durée supérieure ou égale à 10 secondes, la reprise respiratoire coïncidant habituellement avec un éveil très bref ou l'allègement du sommeil. A côté de l'**apnée** on définit une forme incomplète, l'**hypopnée** qui se traduit par une diminution du flux respiratoire d'au moins 50 %, associée à une désaturation de l'hémoglobine en oxygène égale ou supérieure à 4%. Sur le plan polysomnographique, le SAS se définit par un **index d'apnée supérieur à 5** (nombre d'apnées par heure de sommeil) ou un **index d'apnée-hypopnée supérieur à 10** (nombre total d'apnées ou d'hypopnées par heure de sommeil)

La surveillance polysomnographique montre:

Plus de 5 apnées obstructives d'une durée supérieure à 10 secondes en 1 heure de sommeil et un ou plusieurs des signes suivants:

- des "micro-éveils" fréquents associés à des apnées,
- une bradytachycardie,

- une désaturation artérielle en oxygène associée ou non à des épisodes d'apnée,
- un test des latences d'endormissements multiples avec une latence d'endormissement moyenne inférieure à 10 minutes.
- d'autres troubles médicaux sont parfois associés ex.: hypertrophie amygdalienne.

D'autres troubles du sommeil peuvent être présents, ex.: mouvement périodique des jambes ou narcolepsie.

2) Prévalence :

L'incidence dans la population générale est estimée entre 0,3 à 5 %, autour de 2% chez les femmes et 4% chez les hommes entre 30 et 60 ans. (74)
Parmi les hypertendus **22 à 47 %** seraient porteurs d'un SAS.
Il est 2 à 3 fois plus fréquent chez l'homme que la femme.

3) Relation entre SAS et HTA :

L'apnée du sommeil non traitée chez des personnes normo-tendues peut prédire la survenue d'hypertension. (75 76)

L'apnée du sommeil est fréquemment retrouvée chez les patients hypertendus résistants :

Dans une étude chez des hypertendus résistants, 83% avaient un syndrome d'apnée du sommeil basé sur un index d'apnée-hypopnée inférieur, supérieur, ou égal à 10 évènements par heure (77)

Des études ont montré que plus le syndrome d'apnée du sommeil était sévère et non traité, plus il y avait de chance que l'HTA soit non contrôlée et ce malgré l'augmentation du traitement antihypertenseur. (78,79)

Le mécanisme entre le syndrome d'apnée du sommeil et l'hypertension n'a pas été élucidé. Il est décrit que l'hypoxémie intermittente et / ou la résistance augmentée des voies aériennes supérieures induisent une augmentation répétée de l'activité du système nerveux sympathique (80). L'augmentation de l'activité du système nerveux sympathique accroit la tension artérielle par augmentation de l'activité cardiaque. Par ailleurs l'apnée du sommeil a

été associée avec la diminution de la biodisponibilité du NO entrainant de ce fait une vasoconstriction et une augmentation des résistances périphériques (82).

4) Le traitement

Le traitement de l'apnée du sommeil avec une CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) permet un meilleur contrôle de la tension artérielle.

On considère habituellement que le traitement doit être proposé devant les cas graves dans lesquels la vie quotidienne est perturbée, avec hypersomnolence, et quand il est associé à d'autres co-morbidités (une HTA par exemple). Le nombre d'apnées et d'hypopnées par heure de sommeil est alors habituellement supérieur à 30. Ce traitement restaure une ventilation normale au cours du sommeil et, par ce biais, supprime les micro-éveils nocturnes ainsi que la somnolence diurne excessive. L'acceptation au long cours par le malade de ce dispositif qui nécessite la nuit le port d'un masque nasal relié à un appareil de pression positive continue est d'environ 70 % après 3 ans. Elle est d'autant meilleure que la gravité initiale est importante et que le suivi médical est régulier.

Des études ont montré l'efficacité du traitement par CPAP :

Une évaluation menée avec un traitement par CPAP durant une période de 9 semaines a montré une diminution de la tension artérielle des 24 heures de 10.0 mmHg pour la PAS et de 9.5 mmHg pour la PAD.

Une revue de la littérature suggère que l'utilisation de la CPAP entraîne une diminution de la TA, plus particulièrement chez les patients avec un SAS sévère ou recevant déjà un traitement antihypertenseur. (83)

B. RECHERCHE D'UNE HTA SECONDAIRE :

Enfin, devant une HTA résistante persistante, il est primordial de rechercher une étiologie secondaire. Nous évoquerons ces différentes étiologies secondaires par ordre de fréquence décroissante.

1) L'HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE

Historiquement, c'est en 1955 que l'endocrinologue Jérôme Conn décrit pour la première fois le cas clinique d'une patiente présentant un adénome secrétant de l'aldostérone au niveau d'une glande surrénale. (84) Cette découverte joue un rôle important dans la compréhension de la physiopathologie de l'Hyperaldostéronisme Primaire (HAP), et de grandes avancées ont été réalisées depuis.

1.1) Définition et Physiopathologie :

L'HAP se définit par une sécrétion accrue autonomisée de l'aldostérone au niveau des glandes surrénales.

L'excès en aldostérone entraîne une augmentation de la réabsorption de sodium au niveau du tube contourné distal et une élimination massive de potassium. Il conduit également à une alcalose métabolique, à une hypertension, à une hypernatrémie et à une hypokaliémie considérée comme une manifestation tardive.

Par rétrocontrôle négatif, il y a une inhibition de la sécrétion de rénine, ce qui donne au niveau des dosages un taux de rénine effondré avec un taux d'aldostérone élevé.

Les signes évocateurs de l'hyperaldostéronisme primaire sont l'hypokaliémie importante avec une natriurèse basse et une kaliurèse élevée.

Sur le plan thérapeutique, le traitement consiste en une exérèse chirurgicale de l'adénome de Conn, après correction de l'hypokaliémie.

Pour l'hyperplasie bilatérale, le traitement est avant tout médicamenteux avec mise en place d'un traitement par anti-aldostérone.

1.2) Etiologies :

Les étiologies les plus fréquentes sont **l'adénome surrénalien de Conn** qui est une tumeur bénigne de la corticosurrénale, responsable d'une hypersécrétion autonomisée d'aldostérone et **l'hyperplasie bilatérale des surrénales**.

Il existe des étiologies plus rares comme :

-l'hyperaldostéronisme relié aux Glucocorticoides (aussi appelé hyperaldostéronisme familial de type I, affection autosomique dominante, la sécrétion d'aldostérone est stimulée par l'ACTH et le désordre peut être corrigé en administrant de la dexométhasone),

-l'hyperaldostéronisme familial type 2 et

-les tumeurs carcinomateuses.

1.3) Prévalence :

Il est maintenant reconnu que l'HAP est **une cause fréquente** d'HTA résistante(85). Auparavant, l'HAP était considéré comme une étiologie plus rare, mais l'évolution des outils diagnostics a permis d'identifier des cas beaucoup plus fréquents.

Historiquement, l'HAP était considéré comme une étiologie rare, n'affectant que 1% de la population d'hypertendus (84).

Plusieurs études réalisées cette dernière décennie mettent en évidence un taux plus élevé, suggérant une «épidémie», comme le suggère N. M. Kaplan dans la revue Hypertension en 2007(85).

Actuellement, l'utilisation du rapport aldostérone plasmatique sur rénine plasmatique comme test de diagnostic, suivi par des tests de freinage, permet de trouver **une prévalence** beaucoup plus élevée d'HAP estimée de **5 à 13%** des patients hypertendus (86).

De nombreuses études récentes étudient la prévalence d'HAP chez l'hypertendu :

Dans l'étude de Fardella et Al (88) menée en 2008 incluant plus de 600 patients chiliens hypertendus, la prévalence de l'HAP était évaluée **à 6.1** % et atteignait **13%** chez les patients hypertendus avec des chiffres de TA $\geq$ 180/110 mmHg : cette étude est en faveur d'un accroissement de la prévalence d'HAP avec la sévérité de l'HTA.

L'HAP était retrouvé chez 1.99% des hypertendus de stade I (TAS entre 140 et 159 mmHg) contre 13.2% des hypertendus de stade 3 (TAS > 180 mmHg) (89).

Par ailleurs les taux sériques de potassium étaient souvent normaux, suggérant que l'hypokaliémie est une manifestation tardive de l'HAP.

Des études menées en soins primaires par Stowasser et al et Mulatero et al concordent et indiquent que l'HTA résistante est l'entité avec la probabilité la plus haute de retrouver un HAP. (90, 91)

L'étude entreprise par les investigateurs de l'Université d'Alabama en 2002, montre que **20%** des patients hypertendus résistants étaient diagnostiqués avec un HAP, basé sur un test diagnostic de freination avec charge en sel(92).

Une étude menée à Seattle, retrouve un taux d'hyperaldostéronisme à **17%** chez des patients hypertendus résistants(93).

Une étude menée en Norvège retrouve un taux proche estimé à **20%** d'HAP chez des hyperendus résistants(94).

Chez des patients diabétiques et hypertendus résistants, le taux d'HAP a été mesuré à **14%** dans une étude de S Doumas et al publiée dans le Lancet en 2008(95)

Dans l'étude de Rossi et al, le pourcentage d'HAP dans une population d'hypertendus serait de 11.2% et 4.2% seraient des étiologies à traiter chirurgicalement.

Les auteurs de l'article «Common Secondary Causes of Resistant Hypertension and Rational for Treatment » publié dans le Journal of Hypertension de 2011(96) suggèrent qu'au vue de ces nombreuses études concluant à une prévalence **entre 14 et 23%,** la prévalence vraie serait autour **de 20% des patients hypertendus résistants.**

1.4) Relation entre l'HAP et le Syndrome d'Apnée du Sommeil:

De plus, il existerait une relation entre l'HAP et l'obésité.

Des études stipulent que les adipocytes pourraient libérer un sécrétagogue qui stimulerait la sécrétion d'aldostérone, indépendamment de l'angiotensine II (103-105).

Une étude, menée par Calhoun et al, chez des patients hypertendus résistants, montre qu'il existerait une relation entre les patients avec un HAP et un syndrome d'apnée du sommeil(106).

La relation cause à effet n'a pas été confirmée, mais ces études suggèrent que l'incidence de l'HAP et celle du syndrome d'apnée du sommeil sont liées.

1.5) Stratégie diagnostique :

La recherche d'un HAP est justifiée, dès lors que l'on suspecte une HTA secondaire, dans les situations suivantes (97) :

- en cas d'HTA associée à une hypokaliémie (K+ < 3.6 mmol),
- en cas d'HTA résistante,
- en cas d'HTA du sujet jeune (< 30 ans),
- en cas d'HTA sévère d'emblée (> 180/110 mm Hg), ou récemment aggravée

1.5.1. Le dosage de l'aldostérone et de la rénine plasmatique :

Il faut interrompre les médicaments susceptibles de perturber les dosages : les diurétiques épargneurs de potassium doivent être interrompus depuis 6 semaines et les d'IEC, ARA2, diurétiques thiazidiques et de l'anse, et béta-bloquants• depuis une à deux semaines.

Tout traitement anti-hypertenseur interférent doit être arrêté, sauf les inhibiteurs calciques et les alpha-bloquants.

Pour la mesure du taux d'aldostérone et de rénine, il faut au préalable corriger un éventuel déficit en potassium, maintenir un régime normosodé, soit 6g NaCl ou 100 mmol de natriurèse des 24h.

Pour ce qui est de la position du patient au moment du prélèvement sanguin, on préconise un prélèvement après une heure de repos en position couchée, puis après une heure de marche.

Il faut noter que la plupart des cas dépistés avec le rapport aldostérone sur rénine sont normo-kaliémiques.

Il faut toujours effectuer un dosage de l'aldostéronurie des 24 heures, couplé à une mesure de l'excrétion urinaire de créatinine.

Pour les résultats des dosages, Les normes peuvent varier selon le laboratoire. On retient :

-Pour la rénine active : 3 à 16 pg/ml en position couchée et 3 à 33 pg/ml debout ;

-Pour l'aldostérone plasmatique : 10 à 105 pg/ml en position couchée et 34 à 373 pg/ml debout;

-Pour l'aldostérone urinaire : 2 à 18 µg/24 h (pour une créatininurie comprise entre 7 et 30 mmol/24 h).

Les dosages avec un taux de rénine effondré et un taux d'aldostérone élevé sont en faveur d'une HAP :

Il faut une dissociation entre la renine et l'aldosterone significative avec au moins un des critères suivant :

- une aldostéronémie > 180 pg/ml soit 500 pmol/l et/ou une aldostéronurie > 23 µg/24 h soit 63 nmol/24 h) ;
- un **rapport aldostérone sur rénine > 23** quand les dosages sont exprimes en pg/ml et > 64 quand l'aldostérone est exprimé en pmol/l et la rénine en mU ou pg/ml.

1.5.2. Les tests de freination :

Ce sont des tests hormonaux supplémentaires pour distinguer les étiologies différentes d'HAP : Des tests de freination, par captopril et charge en sel effectifs sont réalisés :

Ils sont effectifs dans l'hyperplasie des surrénales et non effectifs dans l'adénome de Conn sur la sécrétion d'aldostérone et sur le caractère restimulable de la rénine effondrée à l'état basal.

1.5.3. Imagerie :

L' IRM des surrénales ou l'angioscanner surrénalien à coupes fines contribuent à différencier les deux étiologies les plus fréquentes.

L'angioscanner permet en règle de **distinguer** un adénome de Conn d'une hyperplasie des surrénales.

Selon les recommandations, en cas de doute, il faudrait programmer **des dosages d'aldostérone dans les veines surrénaliennes**.

1.5.4. Synthèse pour l'exploration du SRAA :

Il est intéressant de citer les différentes hypothèses en fonction des résultats des dosages de rénine et d'aldostérone.

Les différents cas de figures sont résumés dans l'algorithme décisionnel (38) suivant et constituent des éléments important pour la compréhension du SRAA.

Cet algorithme constitue une proposition intéressante pour l'étude du SRAA et le diagnostic de l'HAP.

Selon les recommandations, le gold standard pour le diagnostic d'HAP serait cependant l'utilisation de tests de freinage tels que l'absence de freination de la production d'aldostérone par la fludrocortisone ou la charge sodée. Ces tests sont réalisés en service d'Endocrinologie pour confirmer le diagnostic.

1.5.5. Synthèse des recommandations pour la stratégie diagnostique de l'HAP :

-Le test de **dosage de l'aldostérone plasmatique et de la rénine plasmatique** est indispensable dans un premier temps. Un rapport supérieur à 23 doit être retenu, mais de nombreux faux positifs demeurent.

-**un test de freination** est obligatoire pour exclure le très grand nombre de faux positifs : parmi les tests suivants on retient les test de charge en sel, de charge en fludrocortisone et de charge en captopril.

Ces tests permettent d'exclure les cas ayant une concentration plasmatique élevée d'aldosterone, sans avoir pour autant une sécrétion autonomisée d'aldostérone, comme dans l'HAP.

-Puis, une **imagerie par Angioscanner ou par IRM des surrénales** est recommandée pour différencier les différentes étiologies, et est en général suffisante.

-Mais, dans certains cas, notamment pour les nodules de petite taille, des **dosages directs** de la concentration plasmatique d'aldostérone et de cortisol **dans les veines surrénales** sont parfois nécessaires pour mettre en évidence une sécrétion excessive unilatérale.

-**une scintigraphie** des glandes surrénales au NPR9 (6 -[131I] méthyl-19-Norcholesterol) peut être utilisée comme approche alternative si le dosage de l'aldostérone dans les veines surrénales n'est pas accessible.

Plusieurs études apportent des données intéressantes quant à la stratégie diagnostique :

L'étude de Mantero et al, (98) est en accord avec la synthèse des recommandations, et préconise également un suivi après traitement par des dosages d'aldostérone pour s'assurer de la normalisation.

L'étude menée par Stowasser et al en Australie (99) montre que l'utilisation du test de freinage comme outil diagnostic permet de détecter un nombre élevé d'adénome de Conn, qui est confirmé par le dosage d'aldostérone dans les veines surrénales. Une latéralisation de la production de l'aldostérone était identifiée chez 31% des patients et une sécrétion bilatérale chez 69% des patients. Chez les patients avec une sécrétion latéralisée, un scanner des surrénales révèle un adénome et une exérèse chirurgicale est réalisée qui a permis la guérison dans la plupart des cas. Chez les patients avec une sécrétion bilatérale, l'hypertension a répondu au traitement par Spironolactone (12.5-50 mg/j) ou Amiloride (2.5-10 mg/j). En conclusion, les auteurs signalent que cette méthode de détection permet de détecter un nombre significatif de patients avec une cause spécifique curable.

Dans l'étude de Rossi et al partie I et II (100, 101), une stratégie de dépistage est mise en place similaire à celle indiquée ci-dessus.

Dans le cas de l'adénome de Conn, l'exérèse chirurgicale de la glande surrénale permet de corriger l'HAP dans la plupart des cas et entraîne une diminution importante de la TA.

Dans la revue de littérature de Kempers et al en 2009 (102), en comparaison au test de dosage de l'aldostérone dans les veines surrénales, l'imagerie par Angioscanner ou IRM des glandes surrénales ne permet pas de différencier les étiologies d'HAP dans un certain nombre de cas.

2. LA STENOSE DES ARTERES RENALES ET L'HTA RENOVASCULAIRE :

2.1. Définition :

les sténoses de l'artère rénale ont été définies à partir de 50 %, faisant considérer qu'une sténose de l'artère rénale correspond à une réduction de diamètre de 50 % ou plus (107).

Plus de 90% des sténoses des artères rénales sont d'origines athéromateuses(108).

Moins de 10% des lésions sont de nature fibromusculaires, la plupart chez des femmes de moins de 50 ans.

La sténose artérielle rénale uni ou bilatérale entraîne une hypoperfusion d'aval et une ischémie rénale évoluant vers l'insuffisance rénale chronique conduisant à terme vers la mise sous dialyse.

Son évolution est caractérisée par la progression de la sténose et l'occlusion de l'artère, la survenue ou l'aggravation d'hypertension artérielle réfractaire et/ou compliquée d'oedème pulmonaire récidivant, ainsi que la dégradation de la fonction rénale conduisant à l'insuffisance rénale chronique

Physiopathologiquement, l'ischémie rénale entraîne une hypersécrétion de rénine et une activation du SRAA responsable d'un hyperaldostéronisme secondaire et d'une hypertension artérielle.

2.2 Prévalence

Chez les sujets de plus de 65 ans, la prévalence de sténoses de plus de 60 % détectées par échographie-Doppler a été de **6,8 %** (109).

Chez les patients ayant une coronarographie, la pathologie rénovasculaire est assez fréquente avec plus de **20%** ayant une sténose uni ou bilatérale (avec un degré d'obstruction de plus de 70%) (110)

La survenue de sténose des artères rénales est plus fréquente chez les personnes âgées, chez les fumeurs et les poly-vasculaires.

La sténose des artères rénales représente une cause fréquente d'HTA : elle représenterait environ **35%** des HTA secondaires(111).

2.3 Diagnostic :

On évoque le diagnostic devant une asymétrie de la taille des reins en échographie rénale, un souffle lombaire ou para ombilical à l'auscultation des trajets artériels et une histoire de poly-artériopathie.

Il faut également l'évoquer devant une aggravation de la fonction rénale après instauration des IEC (dans ce cas, il s'agit d'une sténose bilatérale) ou devant une normalisation spectaculaire de l'HTA après introduction des IEC (dans ce cas, il s'agit d'une sténose unilatérale).

Il faut également la rechercher en cas de déséquilibre de la TA après plusieurs années de traitement.

Il faut suspecter une sténose bilatérale des artères rénales chez les patients présentant des OAP flashs, d'autant plus que la fonction cardiaque systolique est conservée à l'échographie.

Sur le plan biologique, on peut retrouver une hypokaliémie importante avec natriurèse et kaliurèse basse, ainsi qu'une insuffisance rénale modérée.

Parmi les méthodes non invasives, l'échographie des artères rénales, l'angio-IRM et l'angio-scanner demeurent des examens de choix (112).

Les valeurs prédictives positives et négatives de ces tests varient d'une étude à l'autre.

Chez des patients avec une haute suspicion clinique et chez qui ces tests s'avèrent négatifs, et chez qui une revascularisation rénale est envisagée, des explorations supplémentaires sont nécessaires.

L'angio IRM est un test très sensible mais de faible spécificité et des lésions minimes sont souvent amplifiées faisant croire à des lésions moyennes ou de haut grade (112).

2.4 Traitement:

Dans les formes artérioscléreuses, il est nécessaire de réaliser une prise en charge adaptée avec un contrôle des facteurs de risque, normalisation de la pression artérielle, prévention des complications cardio-vasculaires et de l'insuffisance rénale chronique, correction de la sténose ou surveillance de son évolution.

Le traitement médical est un élément essentiel et indispensable de la prise en charge de patients atteints de maladie rénovasculaire d'origine artérioscléreuse. Il doit toujours être utilisé en première intention. Il consiste à la prévention du risque cardiovasculaire (contrôle de la tension artérielle, du diabète, prévention coronaire et encéphalique par antiagrégants, contrôle des dyslipidémies). Après revascularisation rénale, le traitement médical reste nécessaire et doit être poursuivi, éventuellement allégé suivant les résultats observés.

Les traitements antihypertenseurs par IEC et ARAII restent très efficaces dans cette indication.

Des études randomisées contrôlées n'ont pas montré un bénéfice sur l'amélioration de la fonction rénale et sur la TA avec un traitement chirurgical ou par endo-prothèse (113 114)

Des études récentes comparent les résultats entre 2 groupes de patients présentant des sténoses d'athérosclérose des artères rénales : un groupe est traité par stenting associé à un traitement médical antihypertenseur et l'autre groupe par un traitement médical conservateur uniquement. Les résultats disponibles sont en faveur d'un traitement médical conservateur pour la plupart des patients. Ces résultats concernent des patients ayant un état clinique stable, et des lésions d'athérosclérose modérées (115).

L'étude CORAL (Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerosic Lesions) essaie de déterminer si la thérapie médicamenteuse associée à un stenting par voie percutanée comparé à une stratégie médicamenteuse seule apporte un bénéfice sur le contrôle de la TA et les évènements cardiovasculaires chez les patients avec une sténose des artères rénales.

Pour les lésions d'artériosclérose, le bénéfice entre une thérapie médicamenteuse versus une angioplastie est donc difficile à établir.

Mais, s'il y a persistance d'une HTA malgré un traitement médicamenteux optimal, il est conseillé de réaliser une revascularisation par endoprothèse ou pontage.

L'angioplastie des lésions fibro-musculaires est toujours bénéfique et permet souvent la normalisation de l'HTA, c'est le traitement de choix dans ce type de lésions.

3. LES NEPHROPATHIES ET L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

3.1 Définition :

Richard Bright a établi en 1837 le lien entre les maladies rénales et le système circulatoire; et ultérieurement le rôle de l'hypertension artérielle a été identifié :

Elle aboutit à la conception émise en 1923 par Volhard décrivant le cercle vicieux entre la néphropathie favorisant l'HTA et inversement l'HTA aggravant l'évolution de la néphropathie.

Les différentes néphropathies :

- Les Glomérulopathies : l'HTA est particulièrement fréquente au cours des néphropathies glomérulaires. (on peut citer les glomérulonéphrites aigues post-infectieuses, les glomérulonéphrites membrano-prolifératives, les glomérulonéphrites à dépôts d'IGA…

- Les Néphropathies vasculaires : l'HTA est au premier plan dans ces néphropathies : la microangiopathie thrombotique, la néphroangiosclérose, la néphropathie athéro-embolique en constituent des exemples.

- Les Néphropathies interstitielles : la prévalence de l'HTA est plus faible. Les éiologies sont essentiellement allergiques, médicamenteuses, infectieuses

- La Polykystose rénale : au cours de la polykystose rénale autosomique dominante, surtout dans les familles du type PKD1, l'HTA est très fréquente.

3.2 Physiopathologie

L'HTA des néphropathies arrivées au stade d'insuffisance rénale chronique s'explique par différents mécanismes :

- la surcharge en eau et sel : générée par l'incapacité des reins à excréter l'eau et le sel et s'aggravant avec la progression de l'IR.

- La stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone qui peut être secondaire à l'ischémie glomérulaire (glomérulonéphrites, néphroangiosclérose), ou à

la perturbation du rétro-contrôle tubulo-glomérulaire et la sécrétion inappropriée de rénine.

- Le système nerveux sympathique, les taux de noréadrénaline étant généralement élevés, le déficit du système des prostaglandines ou du facteur natriurétique atrial pourraient également jouer un rôle.

3.3 Prévalence

Des investigations récentes, étudiant 16589 participants de la NHANES ont montré que 3% de la population soit 5.6 millions de la population générale auraient un taux de créatinine supérieur à 1.6 mg/dl. La plupart de ces participants prenaient un traitement anti-hypertenseur mais l'objectif tensionnel inférieur à 130/85 mmHg n'était pas atteint. (116)

Dans une étude récente analysant des patients atteints d'insuffisance rénale chronique suivis dans des centres de néphrologie, moins de 15% atteignaient l'objectif tensionnel recommandé malgré l'usage de plus de 3 traitements antihypertenseurs dont un diurétique. (117)

Dans l'étude ALLHAT, l'insuffisance rénale chronique, définie par une créatininémie supérieure à 1.5 mg/dl était fortement prédictive d'une difficulté à contrôler l'HTA.

3.4 Traitement

L'HTA survenant au cours des maladies rénales est, à niveau tensionnel identique, souvent plus sévère et plus difficile à contrôler qu'en cas d' HTA essentielle, et son risque vasculaire est plus important.

Le choix du traitement tiendra compte des mécanismes en cause : les diurétiques pour les néphropathies glomérulaires aigues, les IEC pour les néphropathies vasculaires aigues. Le traitement de l'HTA de l'insuffisance rénale chronique a pour but d'éviter non seulement son retentissement cardio-vasculaire mais également la progression de l'insuffisance rénale, en privilégiant les IEC et en se fixant des cibles tensionnelles précises avec une diastolique < 80mmHg.

4. LE PHEOCHROMOCYTOME :

4.1 Définition :

Le phéochromocytome est décrit pour la première fois en 1886 par Fränkel.

Le phéochromocytome est une tumeur à cellules chromaffines du système nerveux sympathique, sécrétant des catécholamines de façon intermittente, et siégeant au niveau de la glande médullosurrénale dans 90 % des cas.

Il peut également être de localisation extra-rénale, au niveau de paragangliomes de l'abdomen, pelvis, thorax et cou.

Il est parfois d'étiologie familiale, dans le cadre des néoplasies endocrines multiples (NEM) et dans ce cas là est souvent bilatéral et découvert à la suite d'un cancer médullaire de la thyroïde.

Il est souvent désigné comme la tumeur des «10»: 10 % de localisation extra-rénale, 10% bilatéral, 10% de malignité, 10% chez des patients asymptomatiques, et 10% héréditaire.

La découverte récente de la mutation du gène de la succinate déshydrogénase a permis de découvrir une part génétique beaucoup plus importante, de l'ordre de 24% (118)

Les signes cliniques évocateurs sont la survenue de la triade associant une céphalée avec palpitations et sueurs, lors de poussées hypertensives et de façon épisodique. Ces signes cliniques ne sont pas toujours présents. Le phéochromocytome peut être découvert de façon fortuite lors d'un incidentalome à l'imagerie.

Le phéochromocytome est associé à une variabilité accrue de l'HTA, qui est dans 50% des cas soutenue. La variabilité est un facteur de risque supplémentaire de morbi-mortalité cardiovasculaire (119, 120).

L'HTA est directement lié au taux de sécrétion de catécholamines par la tumeur.

4.2 Prévalence :

Le phéochromocytome représente une proportion faible de 0.1 à 0.6% des hypertendus (121).

La proportion chez des patients hypertendus résistants n'est pas connue, mais il y a beaucoup de cas recensés dans la littérature de phéochromocytomes associés à une hypertension difficile à traiter. Sa prévalence est en hausse, en raison d'une meilleure détection.

Il y a un délai moyen de 3 ans entre les premiers symptômes et le diagnostic final (122).

Sur des séries d'autopsie, il est montré que le phéochromocytome est sous-diagnostiqué, jusqu' à un taux de 75% (123).

4.3 Stratégie diagnostique :

Historiquement, l'évaluation biochimique consistait à réaliser un dosage total des catécholamnies et métanéphrines urinaires des 24h. Des études de la Mayo clinique ont montré que ce test avait une spécificité et une sensibilité respectivement de 98% et 98%. Il est souhaitable de réaliser à 2 reprises des dosages urinaires des 24 heures. Le dosage de la dopamine urinaire n'a qu'une sensibilité de 63%. Le dosage des norépinéphrines et épinéphrines urinaires a une sensibilité de 100% et une spécificité de 97%. Mais le dosage sur les urines des 24 heures constitue une contrainte. Les antidépresseurs tricycliques peuvent également donner des résultats faussement positifs.

Le dosage des métanéphrines plasmatiques est très sensible, de l'ordre de 99% et sa spécificité est comprise entre 85-89%. Son usage est maintenant préconisé en première intention (124-126). Du fait de sa VPN élevée, des études montrent que la négativité du test permet d'exclure le diagnostic. Il existe de nombreux faux positifs : dont la prise d'anti-dépresseurs tricycliques, de phenoxybenzamine, de produits de contraste, l'insuffisance cardiaque congestive, l'épisode dépressif majeur et le trouble panique. C'est pourquoi il est recommandé de réaliser un dosage plasmatique de métanéphrines fractionnées. (118)

Des tests d'imagerie sont nécessaires après la confirmation du diagnostic biochimique. L'angioscanner et l'IRM ont une bonne sensibilité pour le diagnostic de phéochromocytome, à l'exception des tumeurs les plus petites retrouvées dans les formes héréditaires (126, 128). L'angioscanner el l'IRM ont une sensibilité de 98%-100% pour les phéochromocytomes de la glande surrénale mais l'IRM est plus sensible pour les formes extra-glandulaires (94% vs

90%). Mes ces tests ont une spécificité de seulement 60% en raison du nombre élevé d'incidentalomes surrénaliens(127).

Quand un phéochromocytome est confirmé par dosage biochimique et par angioscanner ou IRM, il est inutile de réaliser une scintigraphie au MIBG pour des cas bénins sporadiques ou familiaux. Pour l'évaluation des métastases, la scintigraphie au 123I-MIBG est supérieure au 131MIBG.

Par contre, pour les tumeurs malignes, la scintigraphie au MIBG est importante pour évaluer l'extension et l'identification de petites métastases.

La tomographie par émission de positrons ou PET Scan au 18F-Fluorodopamine ou [18F]DA est un autre outil diagnostic important, qui est reconnu comme la meilleure méthode de diagnostic grâce à son habilité à localiser dans les formes métastatiques les tumeurs de petite taille.(131)

En conclusion, en première intention, on peut localiser la tumeur par un angioscanner ou une IRM. Une scintigraphie au MIBG en préopératoire n'est probablement pas nécessaire chez des patients avec une tumeur bien localisée au scanner, mais peut être bénéfique chez des patients ayant une tumeur bilatérale ou suspecte de malignité. Si la tumeur est fortement suspectée mais non retrouvée au scanner, la scintigraphie au MIBG constitue un examen de deuxième intention.

4.4 le traitement

Le traitement est chirurgical, après imprégnation par alpha et beta bloquants pour permettre la manipulation de la tumeur en limitant les effets du largage massif de catécholamines. Les approches laparoscopiques sont de plus en plus répandues.

5. LE SYNDROME DE CUSHING ET L'HYPERCORTICISME:

5.1 Définition

Le terme de syndrome de CUSHING regroupe l'ensemble des manifestations secondaires à un excès de glucocorticoïdes. Le syndrome de Cushing relève de multiples étiologies dont le diagnostic n'est pas toujours aisé.

Dans le syndrome de Cushing ACTH-dépendant, il existe une stimulation exagérée de la corticosurrénale par l'ACTH, entraînant une hyperplasie bilatérale des surrénales.

L'origine hypophysaire est la plus fréquente (environ 70 %), et on lui réserve le nom de maladie de Cushing**.** Il existe presque toujours (90 % des cas) un microadénome corticotrope hypophysaire**.**

La sécrétion ectopique d'ACTH (Cushing para néoplasique) représente au moins 10 % des syndromes de Cushing spontanés.

Dans le syndrome de Cushing ACTH-indépendants, les surrénales secrètent du cortisol de façon autonome, et donc freinent l'ACTH endogène. Il s'agit habituellement d'une lésion unilatérale dont l'hyperactivité freine l'axe corticotrope et met au repos la surrénale controlatérale. L'adénome surrénalien et le corticosurrénalome malin sont les causes les plus fréquentes.

La corticothérapie au long court constitue également une étiologie de syndrome de Cushing.

Les signes cliniques sont directement liés à l'action du cortisol. Les glucocorticoïdes altèrent l'accumulation et la répartition des graisses, et entraînent une prise de poids, généralement modérée chez l'adulte, un visage arrondi, une bosse de bison, un abdomen proéminent. Les signes en rapport avec un hypercatabolisme protidique sont une Atrophie musculaire, prédominant aux racines et aux cuisses, une atrophie cutanée, une fragilité capillaire, une ostéoporose. Les autres signes cliniques dûs à l'excès de cortisol sont l'aménorrhée, les troubles psychiques très fréquents, l'immunodépression, l'HTA.

la sécrétion accrue de cortisol provoque une rétention hydrosodée et une augmentation de la volémie.

5.2 Prévalence :

Ce syndrome est rare et touche 2 à 3 cas sur un million de personnes.

La prévalence exacte d'hypertension artérielle résistante chez les patients présentant un syndrome de Cushing n'est pas exactement connue.

L'HTA a une prevalence autour de 80% chez les patients ayant un syndrome de Cushing, et de l'ordre de 95% chez les patients ayant un syndrome de Cushing ectopique. Chez les patients ayant un syndrome de Cushing iatrogénique, la prévalence de l'HTA n'est plus que de 20% et est corrélé à la dose de quotidienne de glucocorticoides (134).

une étude a montré que 17% avaient une HTA résistante(135)

5.3 Diagnostic :

Le diagnostic biologique repose sur les dosages du

-Cycle du cortisol montrant une perte de la variation circadienne normale, avec un cortisol vespéral et nocturne de chiffre égal, voire supérieur à celui de 8h

-Cortisol libre urinaire des 24h (FLU) : élevé (traduit la production quotidienne)

-Dosage cortisol salivaire en fin de nuit

-Absence de freinage du cortisol plasmatique au freinage « minute » (1mg de dexamethasone à minuit : test de débrouillage).

-Absence de freinage du cortisol plasmatique au freinage « faible » (2mg de d'examéthasone par jour pendant deux jours). Ce test est indispensable pour être certain du diagnostic.

D'après les recommandations de la société d'Endocrinologie de 2008, il est nécessaire de réaliser 2 des tests ci-dessus pour faire le diagnostic (132)

Ensuite, le dosage de l'ACTH plasmatique permet de différencier les formes ACTH indépendantes et dépendantes.

Dans les formes ACTH indépendantes : une imagerie par angioscanner ou IRM des glandes surrénales est ensuite nécessaire pour déterminer l'étiologie.

Dans les formes ACTH dépendantes, une IRM hypophysaire et un dosage de CRH sont réalisés pour déterminer l'étiologie.

5.4 Syndrome de Cushing et hypertension

Les mécanismes de l'hypertension dans le syndrome de Cushing sont la stimulation accrue des récepteurs minéralocorticoides non-sélectifs du cortisol, l'activation du système rénine-angiotensine, et la vasoconstriction artérielle périphérique (131).

Chez les adultes sains, on note une diminution de la TA nocturne comparée à la TA diurne, qui n'est pas retrouvée dans le syndrome de Cushing (136).

Le syndrome d'apnée du sommeil et l'insulino-resistance contribuent également à l'hypertension dans cette pathologie (137-138).

De plus dans le syndrome de Cushing, il est démontré que l'atteinte d'organes cibles est plus sévère que dans l'HTA primaire (141)

Le risque cardiovasculaire dans le syndrome de Cushing est considérablement augmenté car cette pathologie est associée avec d'autres facteurs de risques comme le diabète type 2, le syndrome métabolique, l'apnée du sommeil, l'obésité, la dyslipidémie (142).

5.5 Traitement

L'exérèse chirurgicale réduit la TA de façon significative(139) et est le traitement de choix du syndrome de Cushing.

Du fait de la physiopathologie de l'hypertension dans le syndrome de Cushing, impliquant l'activation des récepteurs minéralocorticoides du cortisol, les traitements antihypertenseurs utilisés classiquement peuvent ne pas être efficaces.

Parmi les traitements médicamenteux, les IEC et les ARA II sont recommandés et entraînent une diminution significative de la TA dans plus de 50% des cas (143).

Le traitement médicamenteux le plus efficace dans le syndrome de Cushing est un antagoniste des récepteurs minéralocorticoides : la spironolactone ou l'éplérenone, qui n'a pas encore l'AMM.

IV. THERAPEUTIQUES NOUVELLES EN COURS D'EVALUATION DANS L'HTA RESISTANTE :

1) Thérapeutiques pharmacologiques nouvelles :

Des thérapeutiques nouvelles font actuellement l'objet d'études dans la prise en charge de l'HTA résistante :

- les antagonistes de l'endotheline, le darusentan, une étude a montré une supériorité par rapport au placébo, et des études supplémentaires sont nécessaires (144)

- dans une petite étude portant sur 6 cas, l'association d'oxyde nitrique avec des inhibiteurs de la 5alpha phosphodiesterase a contribué à une diminution significative de l'HTA (145)

- l'association d'un inhibiteur calcique non-dihydropyridine et dihydropyridine est en cours et pourrait être efficace (146).

2) Mesures interventionnelles dans l'HTA résistante :

Des mesures interventionnelles pour le traitement de l'HTA résistantes sont également d'actualité :

Malgré l'usage étendu de médicaments antihypertenseurs, une proportion importante de patients reste hypertendue.

Cette situation a conduit à l'étude de mesures interventionnelles dans l'HTA résistante durant ces dix dernières années :

La stimulation des barorécepteurs carotidiens et la dénervation sympathique rénale ont montré des résultats prometteurs chez les patients hypertendus (147-152). Toutefois, des études supplémentaires sont attendues pour établir leur rôle dans la prise en charge de l'HTA résistante.

Un dispositif implantable sur le barorécepteurs carotidiens (**Rheos**) permettrait de réduire significativement la pression artérielle systolique à deux ans. Une étude menée par Rothstein et al (148) évalue le système implantable Rheos qui stimule le système des barorécepteurs carotidiens.

61 patients ayant une hypertension résistante à une trithérapie incluant un diurétique sont inclus dans l'étude. Après l'implantation du dispositif, 38 patients de neuf centres ont terminé les deux ans et 22 trois ans. Deux ans après l'implantation, une réduction de PAS de

plus de 20 mm Hg est obtenue chez 53 % des patients, 26 % étaient en dessous de 140/90 mm Hg. Aucun effet indésirable n'était constaté.

Par ailleurs, la technique de dénervation sympathique rénale par cathétérisme percutané a montré une diminution significative de la PA chez les patients hypertendus résistants (153-157).

Une étude menée dans 19 centres aux Etats-Unis, en Australie et en Europe du 6 Juin 2007 au 1er Mai 2010 sur des patients atteints d'HTA résistante a été réalisé (156):

Le cathétérisme est réalisé par voie fémorale sur un total de 153 patients avec une électrode de radiofréquence, émettant des signaux à partir de l'artère rénale permettant la dénervation.

Un suivi avec mesure de la TA en consultation et de la clairance de la créatinine est réalisé à 1, 3, 6, 12, 18, et 24 mois : la TAS Post-procédure est réduite de 20/10, 24/11, 25/11, 23/11, 26/14 et 32/14 mm Hg à 1, 3, 6, 12, 18, et 24 mois respectivement, et permet de conclure à une diminution significative de la TAS post procédure. Les effets secondaires recensés suite à cette procédure sont 3 pseudo-anévrismes fémoraux et une dissection de l'artère rénale.

Des études supplémentaires évaluant l'efficacité et la sécurité de ces mesures interventionnelles sont en cours d'étude actuellement.

DISCUSSION

ANALYSE CRITIQUE DES CAS CLINIQUES

Nous analyserons la prise en charge des différents cas d'HTA résistante détaillés précédemment.

Dans l'étude de cas n°1, Mr B, âgé de 57 ans, était porteur d'une HTA mal équilibrée sous une trithérapie anti-hypertensive comportant du CANDESARTAN 16 mg, de l'AMLODIPINE 5 mg et de l'HYDROCHLOROTHIAZIDE 25 mg.

Ce patient était par ailleurs porteur d'une cardiopathie ischémique connue depuis juillet 2010 avec un stent actif sur l'IVA moyenne et c'est à l'occasion d'une nouvelle coronarographie en novembre 2010 pour SCA ST négatif qu'une angioplastie de la sténose de l'artère rénale droite est réalisée.

L'HTA résistante était en faite d'origine rénovasculaire et secondaire à la sténose de l'artère rénale droite.

Pour le diagnostic de l'HTA d'origine rénovasculaire, c'est un écho-doppler des artères rénales suivi de la réalisation d'un Angio-IRM qui a permis de faire le diagnostic de sténose de l'artère rénale. Cette stratégie correspond tout à fait aux recommandations pour la mise en évidence d'une HTA réno-vasculaire, quoi qu'il n'est pas précisé quel élément clinique a permis d'orienter vers ces examens en premier lieu.

Sur le plan thérapeutique, initialement, le traitement antihypertenseur aurait du être mieux équilibré, avec une majoration de la posologie d'AMLODIPINE et passage à de l'AMLODIPINE 10 mg.

Par ailleurs, devant la cardiopathie ischémique et en l'absence de contre-indications, un traitement par BETA-BLOQUANT aurait du être instauré, d'autant plus qu'il présentait des gênes thoraciques récidivantes.

En l'absence d'équilibration de l'HTA, un antihypertenseur d'action centrale, un vasodilatateur direct ou de la SPIRONOLACTONE auraient pu être instaurés avec

surveillance clinique et paraclinique. Le traitement médical est un élément indispensable de cette prise en charge.

Par ailleurs, les publications (64 65) étudiant le bénéfice de l'angioplastie de l'artère rénale ne sont pas formelles quant au bénéfice de cette prise en charge. Dans ce cas clinique, celle-ci a été réalisée lors d'une coronarographie dont le premier objectif était le traitement du SCA ST négatif. Dans ce cas particulier, l'angioplastie a été efficace et a permis d'atteindre les objectifs tensionnels.

Dans le cas clinique n°2, Mme T, âgée de 81 ans, présente une hypertension artérielle secondaire à une insuffisance rénale chronique.

Celle-ci est résistante, puisqu'elle reste élevée malgré le traitement médicamenteux antihypertenseur comportant RAMIPRIL 5 mg, NICARDIPINE 50 1 matin et soir, FUROSEMIDE 500 mg ¼ de comprimé, BISOPROLOL 10 mg.et RILMENIDINE 1 matin et soir.

Elle bénéficie donc d'un traitement médicamenteux antihypertenseur par IEC, Inhibiteur calcique, diurétique de l'anse, bétabloquant et antihypertenseur d'action centrale ; et malgré ce traitement, l'HTA persiste.

Comme l'attestent de nombreuses études, l'HTA secondaire à une IRC est souvent très difficile à équilibrer, et l'IRC est prédictive de la survenue d'une HTA sévère.

Dans son cas, l'adjonction d'un antihypertenseur vasodilatateur direct tel que le MINOXIDIL aurait été souhaitable, puisqu'il a démontré une efficacité dans l'IRC.

Dans son cas le traitement par diurétique thiazidique et par spironolactone est bien sûr contre-indiqué puisqu'elle a une clairance inférieure à 30 ml/min.

Dans l'étude de cas n°3, Mr R, âgé de 55ans, présente une HTA secondaire à un hyperaldostéronisme primaire.

Le patient est traité pour une HTA depuis l'âge de 36 ans. Le traitement initial est une association de NIFEDIPINE 20 et ATENOLOL 50 mg. Il n'est pas précisé pourquoi le traitement a été modifié pour du DILTIAZEM. Avec ce traitement, il persiste une HTA non équilibrée, sévère, supérieure à 180/100. Il est recommandé de rechercher une HTA secondaire si l'âge est inférieur à 30 ans ou si l'HTA est sévère d'emblée ; il aurait pu être réalisé dans ce cadre là.

C'est à l'occasion de la découverte d'une hypokaliémie que le patient est hospitalisé en Cardiologie, et que le bilan étiologique s'est orienté vers un hyperaldostéronisme primaire.

En premier lieu, un bilan hormonal a été réalisé avec dosage de l'aldostéronémie et rénine plasmatiques, dont les résultats évoquent un hyperaldostéronisme primaire. Les rapports aldostérone couché sur rénine ou aldostérone debout sur rénine sont supérieurs à 23.

Puis un Angioscanner des surrénales a été réalisé retrouvant une lésion unilatérale gauche évocatrice d'un adénome surrénalien.

La poursuite du bilan étiologique est réalisée en Endocrinologie, avec réalisation d'un test de freinage confirmant l'hyperaldostéronisme primaire et en faveur d'un Adénome de Conn. Des dosages hormonaux sont également réalisés et retrouvent une SDHA augmentée, ce qui est atypique.

Le traitement consiste en l'exérèse chirurgicale de la tumeur, qui est le traitement recommandé pour l'adénome de Conn. Dans ce cas, une surrénalectomie gauche complète a été décidée, en raison de la taille de la tumeur et de la sécrétion anormale de SDHA. L'analyse anatomopathologique de la lésion a conclu à un adénome de Conn.

Dans l'étude de cas n°4, Mr K, âgé de 67 ans, présente une HTA résistante, avec des chiffres tensionnels en moyenne à 17/10 malgré un traitement médicamenteux antihypertenseur associant CELIPROLOL 200 2 par jour, RAMIPRIL 5 mg 2 par jour, MINOXIDIL 10 mg 1 par jour, PIRETANIDE LP 2 par jour et AMLODIPINE 5 mg 2 par jour.

Son traitement associe donc un bétabloquant, un IEC, un vasodilatateur, un diurétique de l'anse et un inhibiteur calcique.

Le traitement médicamenteux n'est pas optimisé au maximum selon les dernières recommandations : un diurétique thiazidique aurait été préférable à de la PIRETANIDE dans ce cas d'HTA résistante.

Par ailleurs, ce patient ne présentant pas d'insuffisance rénale et ayant une hypokaliémie, il est tout à fait justifié de débuter un traitement par SPIRONOLACTONE.

Pour la prise en charge étiologique, le bilan adéquate a été réalisé et ne retrouve pas d'étiologies secondaires à l'HTA résistante. Ce patient a présenté un phéochromocytome, mais depuis l'exérèse chirurgicale en 1999, il n'y a pas eu de récidive.

L'imagerie par Angioscanner a identifié un micronodule de 2 UH et nécessite une surveillance biannuelle, en raison du caractère non sécrétant de la tumeur.

Les cas recensés dans le service de cardiologie du CHU de Brest, du 01/01/2008 et le 15/03/2011 sont donc hétérogènes avec :

-deux cas d'HTA secondaire à des étiologies rénovasculaires : un cas de sténose des artères rénales(cas n°1) et un cas d'IRC(cas n°2). Ces deux cas constituaient des HTA résistantes.

-un cas d'HTA résistante, secondaire à un hyperaldostéronisme primaire par adénome de Conn (cas n°3).

-un cas d'HTA résistante (cas n°4), sans étiologie secondaire retrouvée.

D'après les données de la littérature, l'hyperaldostéronisme primaire, la sténose des artères rénales et l'insuffisance rénale chronique représentent les causes les plus fréquentes d'HTA résistante. L'hyperaldostéronisme primaire aurait une prévalence considérablement accrue de l'ordre de 20% des HTA résistantes. La sténose des artères rénales représenterait 35 % des HTA secondaires et l'Insuffisance rénale chronique serait une cause très fréquente mais également sous-évaluée d'HTA résistante. Par ailleurs, il a été montré que 5 à 10% des patients ayant une HTA résistante ont une cause non diagnostiquée, ce qui montre que les HTA résistantes ne sont pas toujours suffisamment explorées.

De plus, les caractéristiques de ces patients son également en accord avec les données de la littérature, l'âge avancé, l'obésité, l'insuffisance rénale sont des facteurs retrouvés.

Pour l'analyse des traitements mise en place, celle-ci est adéquate ; dans la plupart des cas d'Hypertension artérielle résistante, une trithérapie anti-hypertensive est envisagée.

Enfin, les stratégies diagnostiques et les modalités thérapeutiques mises en œuvre, notamment pour le diagnostic de l'hyperaldostéronisme primaire, sont en adéquation avec les recommandations.

Par ailleurs, on s'aperçoit que l'étude de cas réalisée dans le département de Cardiologie pendant une période de 3 ans s'étendant du 01/01/2008 au 15/03/2011 , n'a permis de répertorier que 4 cas d'HTA résistante. Ce résultat n'est pas en accord avec les données de la littérature, sachant que la fréquence exacte d'HTA résistante n'est pas connue mais serait comprise entre 20 et 30% de patients hypertendus traités (5).

L'hypertension artérielle résistante serait donc probablement sous-diagnostiquée dans le service hospitalier et en ambulatoire ; ou la méthode de recherche des cas ne serait pas adéquate lié à un mauvais codage de l'HTA résistante dans la base PMSI.

Dans tous les cas, il est donc important de rappeler les étapes de prise en charge de l'HTA résistante pour permettre une meilleure prise en charge.

Les recommandations suivantes sont importantes à mettre en place pour une meilleure prise en charge de l' HTA résistante :

En premier lieu, il faut d'abord identifier les « vrais » patients hypertendus résistants :

Comme cité auparavant, l'observance du traitement par le patient est un point important. Les données épidémiologiques indiquent que l'observance du traitement antihypertenseur est faible (32-35). Des questionnaires médicaux détaillés, des informations données par les proches peuvent aider à identifier des patients non compliants. De plus, des techniques modernes, tels que des piluliers électroniques, un monitoring par internet peuvent être d'une aide efficace mais sont peu répandus. L'encadrement plus étroit par des professionnels de santé ainsi que la simplification au maximum de la prise quotidienne peuvent être bénéfiques.

Par ailleurs, les recommandations pour la mesure adéquate de la TA doivent être respectées. Une taille de brassard inadaptée, un laps de temps insuffisant avant la mesure de la TA, un brassard non situé à hauteur du cœur, la mesure dans une pièce peu calme, la mesure autre que triple, la prise de tabac ou de café avant la mesure sont autant de facteurs qui peuvent surestimer la TA.

Une MAPA est également nécessaire pour éliminer l'effet blouse blanche.

La réduction de la consommation quotidienne en sel est également fondamentale : la consommation en sel est trop souvent excessive en partie à cause du « sel caché » dans les plats industriels. En effet, la consommation recommandée de sel est de 2.4 g/j, mais atteint souvent plus de 10g par jour chez les patients hypertendus résistants. Comme démontré auparavant, la réduction de la consommation en sel entraine une réduction significative de la TA.

Par ailleurs, il est important de mener un interrogatoire détaillé pour identifier la prise de médicaments inducteurs d'hypertension. Dans ces cas là, il faut obtenir l'arrêt du

médicament ; ou si celui-ci est indispensable au traitement de co-morbidités, obtenir une classe moins inductrice d'hypertension ou une diminution de dose.

L'étape suivante consiste à rechercher une étiologie secondaire pouvant expliquer l'hypertension : la confirmation diagnostique d'une HTA secondaire devrait être réalisée dans un centre spécialisé, car elle nécessite des connaissances spécifiques et un matériel technologique parfois onéreux. Des signes simples peuvent orienter le diagnostic vers une étiologie secondaire, en particulier : l'obésité, le ronflement, la somnolence diurne peuvent nous orienter vers un syndrome d'apnée du sommeil ; une hypokaliémie spontanée ou induite par les diurétiques peut nous orienter vers un hyperaldostéronisme primaire. Des reins de petite taille, une clairance de la créatinine diminuée peuvent nous orienter vers une insuffisance rénale chronique. Un souffle abdominal et un différentiel dans la taille des deux reins peuvent nous orienter vers une sténose des artères rénales.

Pour ce qui est du traitement médicamenteux, l'association triple d'un IEC ou ARAII, associé à un inhibiteur calcique et à un diurétique thiazidique est recommandé première intention.

Il est important de maximiser les doses de diurétiques. L'adjonction de béta-bloquants, et d'antihypertenseurs centraux (clonidine) interagissant avec le système nerveux sympathique peut être bénéfique chez de nombreux patients. Des vasodilatateurs directs tels que la l'hydralazine et la minoxidil peuvent être très efficaces chez les afro-américains et dans l'insuffisance rénale chronique.

De plus la spironolactone, un antagoniste des récepteurs minéralocorticoides est un traitement de choix dans l'HTA résistante et de nombreuses études ont montré son efficacité quand il est associé aux traitements précédents.

Dans un deuxième temps, nous évoquerons différents points importants concernant la recherche sur l'HTA résistante :

ANALYSE CRITIQUE DE LA LITTERATURE

L'entité « HTA résistante » est donc un sujet important, qui a fait l'objet de nombreuses études ces dernières années. L'épidémiologie de l'HTA résistante est un élément important, mais n'a pas été complètement approfondie. Ce sont des données indirectes d'études cohortes rétrospectives, d'études sur le contrôle de la TA dans la population générale (comme l'étude NHANES) et des données d'essais cliniques thérapeutiques d'impact important (comme l'étude ALLHAT) qui suggèrent que l' HTA résistante serait un problème clinique assez fréquent.

Une détermination adéquate de la prévalence de l'HTA résistante nécessiterait une étude cohorte prospective dans une population large d'hypertendus prenant tous une trithérapie anti-hypertensive dont un diurétique et une exclusion des étiologies de pseudo-résistance.

Une autre alternative de moindre valeur serait une étude transversale d'une population non sélectionnée de patients hypertendus.

Pour ce qui est du pronostic de l'HTA résistante, celui-ci n'a pas pu être déterminé de façon adéquate non plus. Ce sont des données d'études populationnelles sur le pronostic de l'hypertension artérielle qui indiquent que le risque relatif de survenue d'Infarctus du Myocarde, d'Accident Vasculaire Ischémique, d'Insuffisance Cardiaque et d'Insuffisance Rénale est directement lié au degré de sévérité de l'HTA.

De plus, les patients ayant une HTA résistante présentent des combinaisons d'autres facteurs de risques cardio-vasculaires, tels que le diabète, l'apnée du sommeil, l'insuffisance rénale chronique et l'atteinte poly-vasculaire qui contribuent à l'élévation du risque de mortalité.

Ceci explique que l'étude du groupe des patients hypertendus résistants soit sous-évaluée, du fait du risque accru de survenue d'évènements cardio-vasculaires qui empêche bien sûr la réalisation d'études comparatives. En effet, l'étude des patients hypertendus résistants est plus compliquée, car elle est bien sûr associée à une augmentation du risque

cardio-vasculaire. Retirer ou substituer certains médicaments antihypertenseurs n'est pas toujours possible et la durée de certaines études est limitée.

C'est ainsi que, pour améliorer les recommandations thérapeutiques, des études randomisées contrôlées évaluant l'efficacité de l'association de 3 ou plusieurs antihypertenseurs seront nécessaires.

D'un point de vue épidémiologique, ce qui est important de signaler, c'est que les facteurs et pathologies qui favorisent l'élévation de la tension artérielle, tels que l'excès d'apport en sel, la consommation d'alcool et de substances exogènes pourvoyeuses d'HTA, l'obésité, le diabète et l'âge avancé, sont non seulement fréquents mais ont aussi dans plusieurs pays une prévalence accrue et constituent en eux-mêmes des problèmes importants (158). Ceci explique que l'HTA résistante restera une entité clinique problématique à l'avenir et des nouvelles recherches dans ce domaine seront nécessaires.

CONCLUSION

Les quatre cas cliniques que nous avons rapportés sont en accord avec les données de la littérature, l'hyperaldostéronisme primaire, la sténose des artères rénales et l'insuffisance rénale chronique, étant les étiologies les plus fréquentes d'HTA résistante. Le faible nombre de patients retrouvés dans notre recherche peut faire penser que l'HTA résistante reste sous-évaluée et n'est pas prise en charge de façon adéquate. La recherche de l'HTA résistante devrait faire partie de la prise en charge par le praticien afin d'éliminer les problèmes de non observance ou des facteurs particuliers tel qu'un apport important en sel, une consommation excessive d'alcool, le syndrome d'apnée du sommeil avant de demander le cas échéant un bilan spécialisé d'HTA secondaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. P. M. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds, P. Muntner, P. K. Whelton, and J. He, Global burden of hypertension: analysis of worldwide data, Lancet, vol. 365, no. 9455, pp. 217–223, 2005.

2. French League Against Hypertension Survey, étude réalisée par Tns-Sofres en 2004. Publiée lors du Congrès de l'European Society Hypertension meeting, Milan, 2005.

3. Godet-Thobie H et al. Niveau tensionnel moyen et prévalence de l'hypertension artérielle chez les adultes de 18 à 74 ans, Étude Nationale Nutrition Santé 2006-2007
BEH 16 décembre 2008

4. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC,
Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Hypertension. 2008 Jun;51(6):1403-19

5. Egan BM, Zhao Y, Axon RN, Brzezinski WA, Ferdinand KC
Uncontrolled and Apparent Treatment Resistant Hypertension in the United States, 1988 to 2008 (NHANES survey). Circulation. 2011 Aug 8

6. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Rocella EJ,
Levy D. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. Hypertension. 2000;36:594 –599.

7. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, Levy D. Treatment and control of hypertension in the community: a prospective analysis. Hypertension, 2002;40:640–646.

8. D'Agostino RB et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care. The Framingham heart study. Circulation 2008; 117: 743.

9. The seventh report of the Joint National Committee. Journal of American Medical Association 2003; 289 : 2560-72

10. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative
Research Group.
Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981–2997.

11. Décret n° 2011-726 du 24 juin 2011
Journal Officiel de la République Française n°0147 du 26 juin 2011, page 10873, texte n° 9

12. BP Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different BP-lowering regimens on major CV events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet 2003; 362::1527–35

13. Outcomes in hypertensive patients at high CV risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Weber MA et al. Lancet 2004; 363: 2022–31.

14. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. J Hypertens 2005; 23:2157–2172

15. Hansson L et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the HOT randomised trial. Lancet 1998; 351: 1755-62.

16. Pepine CJ, Handberg-Thurmond E, Marks RG, Conlon M, Cooper-DeHoff R, Volkers P, Rationale and design of the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): an Internet-based randomized trial in coronary artery disease patients with hypertension
J Am Coll Cardiol. 1998 Nov; 32(5):1228-3

17. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2005 Sep 10-16;366(9489):895-906

18. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé ; Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. Recommandations cliniques et données économiques. Paris, avril 2000

19. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, Diagnostic et Prise en charge de l'Hypertension Artérielle essentielle de l'adulte. Paris, 2005

20. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effect of treatment on morbidity in hypertension: results in patients with diastolic blood pressure averaging 115–129 mm Hg. JAMA. 1967;202:1038 –1034.

21. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension. 2003;42:878–884.

22. Nishizaka MK, Pratt-Ubunama M, Zaman MA, Cofield S, Calhoun DA. Validity of plasma aldosterone-to-renin activity ratio in African American and white subjects with resistant hypertension. Am J Hypertens. 2005;18: 805–812.

23. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, Lin PH, Karanja N. A clinical trial of the effects of dietary

patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. N Engl J Med. 1997;336: 1117–1124.

24. He FJ, MacGregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. The Cochrane Database of Systemic Reviews. 2004;(3): CD004937.

25. Weinberger MH, Cohen SJ, Miller JZ, Luft FC, Grim CE, Fineberg NS. Dietary sodium restriction as adjunctive treatment of hypertension. JAMA. 1988;259:2561–2565.

26. Anyfanti P, Gavriilaki E, Douma S. Evaluating the True Prevalence of Resistant Hypertension. Hypertension. 2011 Aug 8.

27. Bis E. Pimenta, K. K. Gaddam, S. Oparil et al., "Effects ofdietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial," Hypertension, vol. 54, no. 3, pp. 475–481, 2009.

28 Ter Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, Appel LJ, Bray GA, Simons-Morton DG, Conlin PR, Svetkey LP, Erlinger TP, Moore TJ, Karanja N; DASHSodium. Trial Collaborative Research Group. Effects of diet and sodium intake on blood pressure: subgroup analysis of the DASH-sodium trial. Ann Intern Med. 2001;135:1019 –1028

29. Wildman RP, Gu D, Muntner P, Huang G, Chen J, Duan X, He J. Alcohol intake and hypertension subtypes in Chinese men. J Hypertens. 2005;23:737–743.

30. Aguilera MT, de la Sierra A, Coca A, Estruch R, Fernández-Solá J, Urbano-Márquez A. Effect of alcohol abstinence on blood pressure: assessment by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. Hypertension. 1999;33:653– 657.

31. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med. 2002;136:493–503

32. M. A. Weber, "Treatment of patients with hypertension and arthritis pain: new concepts," American Journal of Medicine, vol. 122, no. 5, pp. S16–S22, 2009.

33. G. C. Curhan, W. C. Willett, B. Rosner, andM. J. Stampfer, "Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger women," Archives of Internal Medicine, vol. 162, no. 19, pp. 2204–2208, 2002.

34. J. Dedier, M. J. Stampfer, S. E. Hankinson, W. C. Willett, F. E. Speizer, and G. C. Curhan, "Nonnarcotic analgesic use and the risk of hypertension in US women," Hypertension, vol. 40, no. 5, pp. 604–608, 2002.

35. A. G. Johnson,T. V. Nguyen, and R. O. Day, "Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A metaanalysis," Annals of InternalMedicine, vol. 121, no. 4, pp. 289–300, 1994.

36. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. Ann Intern Med. 1994; 121:289 –300.

37. Radack KL, Deck CC, Bloomfield SS. Ibuprofen interferes with the efficacy of antihypertensive drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ibuprofen compared with acetaminophen. Ann Intern Med. 1987;107:628–635.

38. Conlin PR, Moore TJ, Swartz SL, Barr E, Gazdick L, Fletcher C, DeLucca P, Demopoulos L. Effect of indomethacin on blood pressure lowering by captopril and losartan in hypertensive patients. Hypertension. 2000;36:461– 465

39. G. A. Cinotti and F. Pugliese, "Prostaglandins in blood pressure regulation," Kidney International, vol. 34, no. 25, pp. S57–S60, 1988.

40. G. A. FitzGerald, "COX-2 and beyond: approaches to prostaglandin inhibition in human disease," Nature Reviews Drug Discovery, vol. 2, no. 11, pp. 879–890, 2003.

41. A. Whelton, G. Schulman, C. Wallemark et al., "Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly," Archives of Internal Medicine, vol. 160, no. 10, pp. 1465–1470, 2000.

42. T. J. Schnitzer, A. J. Kivitz, R. S. Lipetz, N. Sanders, and A. Hee, "Comparison of the COX-inhibiting nitric oxide donator AZD3582 and rofecoxib in treating the signs and symptoms of osteoarthritis of the knee," Arthritis & Rheumatism, vol. 53, no. 6, pp. 827–837, 2005.

43. C. Naproxcinod Baerwald, P. Verdecchia, B. Duquesroix, H. Frayssinet, and T. Ferreira, "Efficacy, safety and effects on BP of Naproxcinod 750Mg bid compared with Placebo and Naproxen 500 Mg bid in patients with osteoarthritis of the hip," Arthritis & Rheumatism, vol. 62, no. 12, pp. 3635–3644, 2010.

44. C. P. Cannon, S. P. Curtis, G. A. FitzGerald et al., "Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib andDiclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison," Lancet, vol. 368, no. 9549, pp. 1771–1781, 2006.

45 L. Chasan-Taber,W. C.Willett, J. E. Manson et al., "Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States," Circulation, vol. 94, no. 3, pp. 483–489, 1996.

46 World Health Organization, "Low dose combined oral contraceptives," in Improving Access to Quality Care in Family Planning: Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, WHO, Geneva, Switzerland, 3rd edition, 2004.

47 American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin, "Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists,"Obstetrics &Gynecology, vol. 107, pp. 1453–1472, 2006.

48. D. A. Sica, "Angiogenesis inhibitors and hypertension: an emerging issue," Journal of Clinical Oncology, vol. 24, no. 9, pp. 1329–1331, 2006.

49. H. M. W. Verheul and H. M. Pinedo, "Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition," Nature Reviews Cancer, vol. 7, no. 6, pp. 475–485, 2009

50. Vrijens, G. Vincze, P. Kristanto, J. Urquhart, and M. Burnier, “Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories,” British Medical Journal, vol. 336, no. 7653, pp. 1114–1117, 2008.

51. G. Corrao, A. Zambon, A. Parodi et al., “Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy, Journal of Hypertension, vol. 26, no. 4, pp. 819–824, 2008.

52. W. A. de Souza, M. Sabha, F. de Faveri Favero, G. Bergsten- Mendes, J. C. Yugar-Toledo, and H. Moreno, “Intensive monitoring of adherence to treatment helps to identify ”true” resistant hypertension,” Journal of Clinical Hypertension, vol. 11, no. 4, pp. 183–191, 2009.

53. J. Park and V. Campese, “Clinical characteristics of resistant hypertension: the importance of compliance and the role of diagnostic evaluation in delineating pathogenesis,” Journal of Clinical Hypertension, vol. 9, no. 1, pp. 7–12, 2007.

54. C. L. Trewet and M. E. Ernst, “Resistant hypertension: identifying causes and optimizing treatment regimens,”Southern Medical Journal, vol. 101, no. 2, pp. 166–173, 2008.

55. L. S. Phillips, W. T. Branch, C. B. Cook et al., “Clinical inertia,” Annals of “Clinical inertia,” Annals of Internal Medicine, vol. 135, no. 9, pp. 825–834, 2001

56. E. M. Furmaga, F. E. Cunningham, W. C. Cushman et al., “National utilization of antihypertensive medications from 2000–2006 in the Veterans Health Administration: focus on thiazides diuretics,” Journal of Clinical Hypertension, vol. 10, pp. 770–778, 2008.

57. M. Egan, Y. Zhao, and R. N. Axon, “US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988–2008,” Journal of the American Medical Association, vol. 303, no. 20, pp. 2043–2050, 2010.

58. G. Mancia, G. de Backer, A. Dominiczak et al., “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),” Journal of Hypertension, vol. 25, no. 6, pp. 1105–1187, 2007.

59. S. D. Pierdomenico, D. Lapenna, A. Bucci et al., “Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension,” American Journal of Hypertension, vol. 18, no. 11, pp. 1422–1428, 2005

60. Garg JP, Elliott WJ, Folker A, Izhar M, Black HR, for the RUSH Hypertension Service. Resistant hypertension revisited: a comparison of 2 university-based cohorts. Am J Hypertens. 2005;18:619–626.

61. Asmar R, Gosse P, Queré S, Achouba A. Efficacy of morning and evening dosing of amlodipine/valsartan combination hypertensive patients uncontrolled by 5 mg of amlodipine Blood Press Monit. 2011 Apr;16(2):80-6.

62. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, Henderson WG. Results of combination anti-hypertensive therapy after failure of each of the components. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Anti-hypertensive Agents. J Hum Hypertens. 1995;9:791–796.

63. Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. Hypertension. 2002;39: 982–988.

64. Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, Steffensmeier JJ, Phillips BB, Zimmerman MB, Bergus GR. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. Hypertension. 2006;47:352–358.

65. R. C. Hermida, D. E. Ayala, J. R. Fernandez, and C. Calvo, "Chronotherapy improves blood pressure control and reverts the nondipper pattern in patients with resistant hypertension," Hypertension, vol. 51, no. 1, pp. 69–76, 2008.

66. B Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, Mancia G, Nachev C, Palatini P, Parati G, Tuomilehto J, Webster J. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. JAMA. 1999;282:539 –546.

67. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama study. Hypertension. 2005;45:240 –245.

68. J. Ouzan, C. Perault, A. M. Lincoff, E. Carr´e, and M. Mertes, "The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension," American Journal of Hypertension, vol. 15, no. 4, pp. 333–339, 2002.

69. B Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. Am J Hypertens. 2003; 16:925–930.

70. F. de Souza, E. Muxfeldt, R. Fiszman, and G. Salles, "Efficacy of spironolactone therapy in patients with true resistant hypertension," Hypertension, vol. 55, no. 1, pp. 147–152,2010.

71. S. J. Hood, K. P. Taylor, M. J. Ashby, and M. J. Brown, "The Spironolactone, Amiloride, Losartan, and Thiazide (SALT) double-blind crossover trial in patients with low renin hypertension and elevated aldosterone

72. Urgences néphrologiques et transplantation rénale, Inserm U702, hôpital Tenon, Paris
Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy: a new cause of secondary hypertension. Rev Prat. 2010 May 20;60(5):644-5, 647-8

73. S. Wu, J. J. Chen, A. Kudelka, J. Lu, and X. Zhu, "Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis," Lancet Oncology, vol. 9, no. 2, pp. 117–123, 2008.

74. Vishesh K Kapur MD MPH. Obstructive Sleep Apnea: Diagnosis, Epidemiology, and Economics. Respiratory Care, septembre 2010, volume 55 n°9.

75. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. JAMA. 2000; 283:1829 –1836.

76. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. N Engl J Med. 2000;342:1378 –1384.

77. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TD. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. J Hypertens. 2001;19: 2271–2277.

78. Grote L, Hedner J, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. J Hypertens. 2000;18:679–685.

79. Lavie P, Hoffstein V. Sleep apnea syndrome: a possible contributing factor to resistant. Sleep. 2001;24:721–725.

80. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. J Clin Invest. 1995;96: 1897–1904.

81. Grassi G, Facchini A, Trevano FQ, Dell'Oro R, Arenare F, Tana F, Bolla G, Monzani A, Robuschi M, Mancia G. Obstructive sleep apneadependent and -independent adrenergic activation in obesity. Hypertension. 2005;46:321–325.

82. Lavie L, Hefetz A, Luboshitzky R, Lavie P. Plasma levels of nitric oxide and L-arginine in sleep apnea patients: effects of nCPAP treatment. J Mol Neurosci. 2003;21:57– 63.

83. Robinson GV, Stradling JR, Davies RJ. Sleep 6: obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome and hypertension. Thorax. 2004;59: 1089–1094.

84. J. W. Conn, "Presidential address. Part I. Painting background. Part II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome," Journal of Laboratory and Clinical Medicine, vol. 45, no. 1, pp. 3–17, 1955.

85. N. M. Kaplan, "Hypokalemia in the hypertensive patient, with observations on the incidence of primary aldosteronism," Annals of Internal Medicine, vol. 66, no. 6, pp. 1079–1090, 1967.

86. Fagugli RM, Taglioni C. Changes in the perceived epidemiology of primary hyperaldosteronism Int J Hypertens. 2011;2011:162804. Epub 2011 Aug 4

87. N. M. Kaplan, "Is there an unrecognized epidemic of primary aldosteronism? Con.," Hypertension, vol. 50, no. 3, pp. 454–458, 2007.

88. Fardella CE, Mosso LM, Carvajal CA. Primary aldosteronism. Rev Med Chil. 2008 Jul;136(7):905-14. Epub 2008 Sep 4

89. Fardella CE, Mosso L, Gómez-Sánchez C, Cortés P, Soto J, Gómez L, Pinto M, Huete A, Oestreicher E, Foradori A, Montero J. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85: 1863–1867.

90. M. Stowasser and R. D. Gordon, "Primary aldosteronism— careful investigation is essential and rewarding," Molecular and Cellular Endocrinology, vol. 217, no. 1-2, pp. 33–39, 2004.

91. P.Mulatero, R. G. Dluhy, G. Giacchetti, M. Boscaro, F. Veglio, and P. M. Stewart, "Diagnosis of primary aldosteronism: from screening to subtype differentiation," Trends in Endocrinology and Metabolism, vol. 16, no. 3, pp. 114–119, 2005.

92. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. Hypertension. 2002;40:892– 896.

93. J. Gallay, S. Ahmad, L. Xu, B. Toivola, and R. C. Davidson, "Screening for primary hyperaldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio," American Journal of Kidney Diseases, vol. 37, pp. 699–705, 2001.

94. I. K. Eide, P. A. Torjesen, A. Drolsum, A. Babovic, and N. P. Lilledahl, "Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment," Journal of Hypertension, vol. 22, no. 11, pp. 2217–2226, 2004.

95. S. Douma, K. Petidis, M. Doumas et al., "Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study," Lancet, vol. 371, no. 9628, pp. 1921–1926, 2008.

96. Charles Faselis, Michael Doumas, and Vasilios Papademetriou, Common Secondary Causes of Resistant Hypertension and Rational for Treatment, International Journal of Hypertension, Volume 2011, Article ID 236239

97. Fiche technique Exploration du Système Rénine Angiotensine chez l'hypertendu, Dr Herpin, service de Cardiologie, CHU de Poitiers Institut Français de cardiologie, AMC pratique n°171, Octobre 2008

98. Mantero F, Mattarello MJ, Albiger NM. Detecting and treating primary aldosteronism: primary aldosteronism. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2007 Mar;115(3):171-4

99. B Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, Cowley DC, Ward G, Archibald C, Smithers BM. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'non-selective' screening of hypertensive patients J Hypertens. 2003 Nov;21(11):2149-57

100. Rossi et al. Primary aldosteronism : Part I, J Nephrol. 2008;21:447-454

101. Rossi GP, Seccia TM, Pessina AC. Primary aldosteronism: part II: subtype differentiation and treatment. J Nephrol. 2008 Jul-Aug;21(4):455-62.

102. Kempers MJ, Lenders JW, van Outheusden L, van der Wilt GJ, Schultze Kool LJ, Hermus AR, Deinum J. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. Ann Intern Med. 2009 Sep 1;151(5):329-37

103. Engeli S, Böhnke J, Gorzelniak K, Janke J, Schling P, Bader M, Luft FC, Sharma AM. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system. Hypertension. 2005;45:356 –362.

104. Ehrhart-Bornstein M, Lamounier-Zepter V, Schraven A, Langenbach J, Willenberg HS, Barthel A, Hauner H, McCann SM, Scherbaum WA, Bornstein SR. Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100:14211–14216.

105. C. Gonzaga, K. K. Gaddam, M. I. Ahmed et al., "Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension," Journal of Clinical Sleep Medicine, vol. 6, no. 4, pp. 363–368, 2010.

106. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. Chest. 2004;125:112–117

107 Méthodes diagnostiques de sténose de l'artère rénale ANAES, Mai 2004

108. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. N Engl J Med. 2001;344: 431–442.

109. Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, Cherr GS, Jackson SA, Appel RG et al. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study. J Vasc Surg 2002;36(3):443-51.

110. Aqel RA, Zoghbi GJ, Baldwin SA, Auda WS, Calhoun DA, Coffey CS, Perry GJ, Iskandrian AE. Prevalence of renal artery stenosis in high-risk veterans referred to cardiac catheterization. J Hypertens. 2003;21: 1157-1162.

111. Crowley JJ, Santos RM, Peter RH, Puma JA, Schwab SJ, Phillips HR, Stack RS, Conlon PJ. Progression of renal artery stenosis in patients undergoing cardiac catheterization. Am Heart J. 1998;136:913–918.

112. Leiner T, de Haan MW, Nelemans PJ, van Engelshoven JM, Vasbinder GB. Contemporary imaging techniques for the diagnosis of renal artery stenosis. Eur Radiol. 2005;15:2219 –2229.

113. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, Derkx FH, Deinum J, Postma CT, Dees A, Woittiez AJ, Bartelink AK, Man in 't Veld AJ, Schalekamp MA. 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.

114. Ives NJ, Wheatley K, Stowe RL, Krijnen P, Plouin PF, van Jaarsveld BC, Gray R. 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.

115. Plouin PF, Bax L. Diagnosis and treatment of renal artery stenosis. Nat Rev Nephrol. 2010 Mar;6(3):151-9. Epub 2010 Jan 26.

116. Coresh J, Wei GL, McQuillan G, Brancati FL, Levey AS, Jones C, Klag MJ. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988 –1994). Arch Intern Med. 2001; 161:1207–1216.

117. Saelen MG, Prøsch LK, Gudmundsdottir H, Dyrbekk D, Helge Hunderi O, Arnesen E, Paulsen D, Skjønsberg H, Os I. Controlling systolic blood pressure is difficult in patients with diabetic kidney disease exhibiting moderate-to-severe reductions in renal function. Blood Press. 2005;14: 170–176.

118. Adler JT, Meyer-Rochow GY, Chen H, Benn DE, Robinson BG, Sippel RS, Sidhu SB Pheochromocytoma: current approaches and future directions Oncologist. 2008 Jul;13(7):779-93. Epub 2008 Jul 10.

119. Björklund K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. Prognostic significance of 24-h ambulatory blood pressure characteristics for cardiovascular morbidity in a population of elderly men. J Hypertens. 2004;22:1691–1697.

120. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, Tsuji I, Michimata M, Matsubara M, Ota M, Nagai K, Araki T, Satoh H, Ito S, Hisamichi S, Imai Y. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study. Hypertension. 2000;36:901–906.

121. Sinclair AM, Isles CG, Brown I, Cameron H, Murray GD, Robertson JW. Secondary hypertension in a blood pressure clinic. Arch Intern Med. 1987;147:1289 –1293.

122. Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP, Zinzindohoue F, Chatellier G, Plouin PF. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:2110 – 2116.

123. Sutton MG, Sheps SG, Lie JT. Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Review of a 50-year autopsy series. Mayo Clinic Proc. 1981;56:354 –360.

124. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, et al. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: Measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:553-558.

125. Smythe GA, Edwards G, Graham P, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma by simultaneous measurement of urinary excretion of epinephrine and norepinephrine. Clin Chem 1992;38:486-492.

126. Harding JL, Yeh MW, Robinson BG, et al. Potential pitfalls in the diagnosis of phaeochromocytoma. Med J Aust 2005;182:637-640.

127. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: Which test is best? JAMA 2002;287:1427-1434.

128. Bravo EL. Pheochromocytoma: New concepts and future trends. Kidney Int 1991;40:544-556

129. Maurea S, Cuocolo A, Reynolds JC, Iodine-131-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in preoperative and postoperative evaluation of paragangliomas: Comparison with CT andMRI. J Nucl Med 1993;34:173-179.

130. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: State-of-the-art and future prospects. Endocr Rev 2003;24:539-553.

131. Ilias I, Pacak K. Diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma in MEN 2 syndrome Endocr Regul. 2009 Apr;43(2):89-93.

134. Treadwell BLJ, Sever ED, Savage O, et al. Side-effects of long-term treatment with corticosteroids and corticotrophin. Lancet. 1964;1(7343):1121–3. [PubMed]

135. Ferrari P. Cortisol and the renal handling of electrolytes: role in glucocorticoid-induced hypertension and bone disease. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2003;17:575–589.

136 Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(5):1526–40.

137. Speiker C, Barenbrock M, Rahn KH, et al. Circadian blood pressure variations in endocrine disorders. Blood Pressure. 1993;2:35–9.

138. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:713–718.

139. Sacerdote A, Weiss K, Tran T, Rokeya Noor B, McFarlane SI. Hypertension in patients with Cushing's disease: pathophysiology, diagnosis, and management. Curr Hypertens Rep. 2005;7:212–218.

140. Arnaldi G, Mancini T, Polenta B, Boscaro M. Cardiovascular risk in Cushing's syndrome. Pituitary. 2004;7:253–256.

141. Muiesan ML, Lupia M, Salvetti M, Grigoletto C, Sonino N, Boscaro M, Rosei EA, Mantero F, Fallo F. Left ventricular structural and functional characteristics in Cushing's syndrome. J Am Coll Cardiol. 2003;41: 2275–2279.

142. Faggiano A, Pivonello R, Spiezia S, De Martino MC, Filippella M, Di Somma C, Lombardi G, Colao A. Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:2527–2533.

143 Zacharieva S, Orbetzova M, Natchev E, et al. Losartan in Cushing's syndrome. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 1998;20:163–168.

144 G. L. Bakris, L. H. Lindholm, H. R. Black et al., "Divergent results using clinic and ambulatory blood pressures: report of a darusentan-resistant hypertension trial," Hypertension, vol. 56, no. 5, pp. 824–830, 2010.

145 J. J. Oliver, J. W. Dear, and D. J. Webb, "Clinical potential of combined organic nitrate and phosphodiesterase type 5 inhibitor in treatment-resistant hypertension," Hypertension, vol. 56, no. 1, pp. 62–67, 2010.

146 B Saseen JJ, Carter BL, Brown TE, Elliott WJ, Black HR. Comparison of nifedipine alone and with diltiazem or verapamil in hypertension. Hypertension. 1996;28:109 –114.

147. M. Doumas, D. Guo, and V. Papademetriou, "Carotid baroreceptor stimulation as a therapeutic target in hypertension and other cardiovascular conditions," Expert Opinion on Therapeutic Targets, vol. 13, no. 4, pp. 413–425, 2009.

148. Ng MM, Sica DA, Frishman WH. Rheos: an implantable carotid sinus stimulation device for the non pharmacologic treatment of resistant hypertension. Cardiol Rev. 2011 Mar-Apr;19(2):52-7

149. Joshi N, Taylor J, Bisognano JD. Implantable device therapy for the treatment of resistant hypertension J Cardiovasc Transl Res. 2009 Jun;2(2):150-3

150. Taylor JG, Bisognano JD. Baroreflex stimulation in antihypertensive treatment. Curr Hypertens Rep. 2010 Jun;12(3):176-81.

151. Rothstein M. Chronic treatment of resistant hypertension with an implantable device: interim 2 year results of two studies of the Rheos hypertension system. The heart.org, mars 2009

152. J. M. Scheffers, A. A. Kroon, J. Schmidli et al., "Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study," Journal of the American College of Cardiology, vol. 56, no. 15, pp. 1254–1258, 2010.

153. M. Doumas, C. Faselis, and V. Papademetriou, "Renal sympathetic denervation and systemic hypertension," American Journal of Cardiology, vol. 105, no. 4, pp. 570–576, 2010.

154. Papademetriou V, Doumas M, Tsioufis K. Renal Sympathetic Denervation for the Treatment of Difficult-to-Control or Resistant Hypertension. Int J Hypertens. 2011;2011:196518. Epub 2011 Mar 30.

155. H. Krum, M. Schlaich, R. Whitbourn et al., "Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study," Lancet, vol. 373, no. 9671, pp. 1275–1281, 2009.

156. b Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. Hypertension. 2011 May;57(5):911-7. Epub 2011 Mar 14.

157. Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial
Lancet. 2010 Dec 4;376(9756):1903-9

158. Sarafidis PA. Epidemiology of resistant hypertension, J Clin Hypertens (Greenwich). . 2011 Jul;13(7):523-8. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00445.x. Epub 2011 Mar 28

ANNEXE

Le Score de Framingham :

Ce score donne le risque cardiovasculaire global, c'est-à-dire la survenue d'un premier évènement, qu'il s'agisse d'une maladie coronarienne fatale ou non, d'un accident vasculaire cérébral, d'une maladie vasculaire périphérique ou d'une insuffisance cardiaque.
Il permet de prédire le risque cardiovasculaire global à 10 ans, pour les hommes et les femmes de 30 à 74 ans.

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE ET MECANISMES D'ACTION DES MEDICAMENTS

6.1 Physiopathologie de l'Hypertension Artérielle :

La Pression Arterielle correspond au Produit :

Résistances Artérielles Périphériques (RAS) X Débit Cardiaque (DC)

Le Débit Cardiaque DC est le Produit : Volume d'Ejection Systolique (VES) x Fréquence Cardiaque (FC).

Les Résistances Artérielles Périphériques (RAS) sont liés au tonus vasomoteur des artères (surtout de petit calibre) et à la Volémie.

La Tension Artérielle est donc liée à la Volémie, à la Résistances des Artères Périphériques, au Tonus Vasomoteur, au Volume d'Ejection Systolique et à la Fréquence Cardiaque.

Le plus souvent, l'HTA est consécutive à l'augmentation des RAS.

Les systèmes de Régulation de la TA :

-le Système Nerveux Sympathique : via la sécrétion de catécholamines (retrouvées dans le Phéochromocytome) permet l'augmentation du DC et des RAS ; accessoirement activation du SRAA.

-le Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (SRAA) : effets vasoconstricteurs de l'angiotensine II et de la rétention hydro-sodée induite par l'aldostérone.

-le Métabolisme Sodé : la volémie et l'homéostasie du sel est assurée par la fonction régulatrice du rein : l'excrétion rénale est fonction du débit de filtration glomérulaire, de l'aldostérone, de l'hormone anti diurétique.

L'Hypertension Artérielle Essentielle obéit à des déterminants génétiques et comportementaux.

6.2 Les complications de l'HTA au niveaux des organes cibles :

L'HTA entraîne par le biais de l'athérosclérose des complications cérébrales (AVC ischémiques ou hémorragiques, AIT), cardiaques (insuffisance coronarienne) , des gros vaisseaux (AOMI, anévrismes, dissections).
Sur le plan cardiaque, elle provoque une Hypertrophie Ventriculaire Gauche.
Sur le plan rénal, elle provoque une néphroangiosclérose et peut entraîner une HTA rénovasculaire.
Sur le plan ophtalmique, elle provoque une rétinopathie hypertensive.

6.3 Mécanismes d'actions des Classes Médicamenteuses :

5 classes d'antihypertenseurs majeurs ont montré un bénéfice sur la morbi-mortalité cardio-vasculaire, dans les essais cliniques :
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et
- les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII)
- les inhibiteurs calciques,
- les bêtabloquants,
- Les diurétiques,

6.31 Mécanisme d'action des IEC et ARA II

Les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) inhibent l'enzyme de conversion, empêchent la synthèse d'Angiotensine II et la dégradation de la Bradykinine en principes inactifs.
Les Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II (ARA II) ou **SARTANS** bloquent l'effet de l'angiotensine II au niveau des récepteurs AT1 de l'angiotensine.

Les IEC et ARAII empêchent donc la vasoconstriction et la rétention hydro-sodée par l'aldostérone dans le système SRAA.

Effets secondaires des IEC et ARA II :

-Risque d'insuffisance rénale en cas de baisse de la perfusion rénale ; il faut alors suspecter une sténose des artères rénales, la prise de diurétiques et d'AINS.
-Toux sèche (surtout IEC, croisée, bradykinine ?)
-Hypotension artérielle (d'autant plus importante que le SRAA est stimulé)
-Hyperkaliémie (si Insuffisance Rénale et Spironolactone)
-Angiœdème (rare mais grâve, IEC : bradykinine, CI IEC croisés)
-Neutropénie (rare)
-CI pendant la grossesse

Une surveillance de la créatinine et de la kaliémie 7 à 15 jours après l'instauration du traitement est nécessaire.

6.32 Mécanisme d'action des Inhibiteurs Calciques :

Les Inhibiteurs calciques bloquent les canaux calciques voltages dépendants prédominants au niveau cardiaque et des fibres lisses vasculaires.
-Au niveau cardiaque : effets inotropes, dromotropes et chronotropes négatifs sont observés; avec diminution de la contractilité et de la fréquence cardiaque. (Exemple: Isoptine et Tidiem)
-Au niveau vasculaire : diminution de la résistance artérielle, attention aux tachycardies réflexes. (ex : Dihydropyridines)

Les effets secondaires liés à la vasodilatation sont les céphalées, vertiges, oedèmes des chevilles (10 à 20% des patients) et l'hyperplasie gingivale.

6.33 Mécanisme d'action des Bétabloquants :

Les Bétabloquants bloquent les récepteurs β1 adrénergiques : ils sont inotropes, chronotropes, dromotropes et bathmotropes négatif et entraînent une diminution de la fréquence cardiaque, de la contractilité, du volume d'éjection et de la TA.
Ils entraînent également une diminution de la sécrétion de la rénine via les récepteurs β2 adrénergiques.

Ils agissent également sur les récepteurs β2 adrénergiques et entraînent aussi : une bronchoconstriction, une diminution du glucagon et donc un retard pour corriger une hypoglycémie.

6.34Mécanismes d'action des Diurétiques :

Les diurétiques augmentent la natriurèse et diminuent donc la volémie par action sur les cellules du tube rénale.

-Les Diurétiques de l'anse :
Ils Inhibent la réabsorption active de sodium, chlore et potassium au niveau ascendant de l'anse de Henlé.

Ils ont un effet natriurétique rapide (2min après IV, 15 min après PO), d'une courte durée (6 heures), puissant (persiste même si IR), à l'origine d'alcalose et d'hypokaliémie (sécrétion H+ et K+ au niveau distal.). Ils ont un effet hypocalcémiant.

-Les Diurétiques thiazidiques :

Ils Inhibent la réabsorption active de Na Cl au niveau du tube contourné distal.

Ils ont un effet natriurétique moins important que celui des diurétiques de l'anse, sont inefficaces en cas d'insuffisance rénale, ont une durée d'action longue de 12 à 24 h.
Ils peuvent entraîner une hypokaliémie, une hypercalcémie, une hyperuricémie et une hyperglycémie chez le sujet prédisposé.

-Les Diurétiques Epargneurs de Potassium :

Les anti-aldostérones empêchent l'action de l'aldostérone : ils ont un effet hyperkaliémant.

L'effet secondaire pouvant survenir est la gynécomastie.
L'effet natriurétique est fonction du niveau de sécrétion d'aldostérone par la corticosurrénale et est inférieur à celui des autres diurétiques.