



HAL
open science

Prise en charge thérapeutique de l'hypertension artérielle maligne : étude de faisabilité, sécurité et efficacité du protocole bordelais

Camille Brockers

► To cite this version:

Camille Brockers. Prise en charge thérapeutique de l'hypertension artérielle maligne : étude de faisabilité, sécurité et efficacité du protocole bordelais. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02558641

HAL Id: dumas-02558641

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02558641>

Submitted on 29 Apr 2020

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.

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2020
Thèse N° 3014 :

**Thèse pour l'obtention du
DIPLÔME d'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement
Le 13 mars 2020 par

Camille BROCKERS
Interne des Hôpitaux de Bordeaux
Spécialité Cardiologie et Maladies Vasculaires
Née le 10/04/1992 à Nancy (54)

**PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DE
L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE MALIGNE :
ÉTUDE DE FAISABILITÉ, SÉCURITÉ ET EFFICACITÉ DU
PROTOCOLE BORDELAIS**

Directeur de thèse
Monsieur le Docteur Romain Boulestreau

Jury
Monsieur le Professeur Christian Combe, Président
Monsieur le Professeur Jean-Michel Halimi, Rapporteur
Monsieur le Professeur Pierre Coste, Membre
Monsieur le Docteur Philippe Gosse, Membre
Monsieur le Docteur Romain Boulestreau, Directeur

Abréviations

ARA II : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

AVC : Accident vasculaire cérébral

CHU : Centre hospitalo-universitaire

EDAR : Écho-doppler des artères rénales

HTA : Hypertension artérielle

HTAM : Hypertension artérielle maligne

HVG : Hypertrophie ventriculaire gauche

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IRA : Insuffisance rénale aiguë

LEPR : Leucoencéphalopathie postérieure réversible

MOD-HTA : Multi-organ-damage hypertension (hypertension artérielle avec lésions d'organes multiples)

PA : Pression artérielle

PAD : Pression artérielle diastolique

PAS : Pression artérielle systolique

RAASi : Inhibiteur du système rénine angotensine aldostérone

SRAA : Système rénine angiotensine aldostérone

PLAN

1^{ère} partie : Revue de la littérature sur la prise en charge thérapeutique de l'hypertension artérielle maligne.....p.5

I. Introduction.....p.5

II. Physiopathologie de l'HTAM.....p.5

III. Historique des modèles thérapeutiques dans l'HTAM.....p.7

III. 1) Les premiers essais.....p.7

III. 2) L'arrivée des traitements antihypertenseurs.....p.8

III. 3) Les thérapies modernes.....p.10

IV. État des lieux en 2020.....p.10

V. Conclusion.....p.11

2^{ème} partie : Article scientifique :

Prise en charge thérapeutique de l'hypertension artérielle maligne : étude de faisabilité, efficacité et sûreté du protocole bordelais.....p.12

I. Introduction.....p.12

II. Matériel et méthodes.....p.13

II. 1) Design de l'étude, population et critères d'inclusion.....p.13

II. 2) Recueil des données.....p.13

II. 3) Définition des atteintes d'organes.....p.14

II. 4) Protocole thérapeutique.....p.15

II. 5) Définition des critères d'efficacité et de sécurité.....p.16

II. 5) A- Efficacité.....p.16

II. 5) B- Sécurité.....p.17

II. 6) Statistiques.....p.17

III. Résultats.....p.17

III. 1) Caractéristiques de la population.....p.17

III. 2) Résultats concernant les prescriptions médicamenteuses.....	p.19
III. 3) Faisabilité	p.19
III. 4) Efficacité.....	p.19
III. 5) Sécurité du protocole.....	p.20
IV. Discussion	p.22
Conclusion.....	p.27
Références bibliographiques	p.28
Annexes	p.31
Abstract	p.32

1^{ère} partie : Revue de la littérature sur la prise en charge thérapeutique de l'hypertension artérielle maligne

I. Introduction

L'hypertension artérielle maligne (HTAM) est une forme particulière d'hypertension artérielle (HTA), se démarquant par son extrême gravité avec une mortalité supérieure à 80 % à 2 ans en l'absence de traitement. (1) Depuis sa découverte en 1914 par Fahr et Vohlard, le premier but des thérapies a été de traiter, puis de prévenir ces épisodes de "malignisation". Avec la démocratisation des traitements antihypertenseurs, on pourrait penser que cette forme a disparu, mais son incidence demeure en réalité stable. (2) Si le pronostic s'est nettement amélioré, la population touchée, âgée en majorité de 35 à 55 ans, reste exposée à une lourde morbi-mortalité. (1) Ces épisodes de malignisation répondent à une physiopathologie spécifique, différente de celle de l'HTA "classique". Il est donc attendu que la prise en charge proposée soit différente, mais celle-ci est particulièrement hétérogène, et il n'existe pas de recommandations précises. (3) Cela s'explique simplement par la pauvreté de la littérature scientifique dans ce domaine.

Nous avons réalisé une revue de la littérature sur le traitement de l'hypertension artérielle maligne depuis sa découverte, afin de mieux comprendre les propositions des recommandations actuelles et les possibilités futures. Cette présentation sera précédée d'un rappel physiopathologique afin de préciser les mécanismes d'action des différents traitements.

II. Physiopathologie de l'HTAM

La physiopathologie de l'HTAM rend compte d'un véritable cercle vicieux dans lequel l'échec de l'autorégulation tensionnelle, les lésions micro vasculaires, ainsi que le système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) aboutissent à des lésions ischémiques d'organes cibles que sont l'œil, le cœur, le cerveau et le rein. (Figure 1) (4)

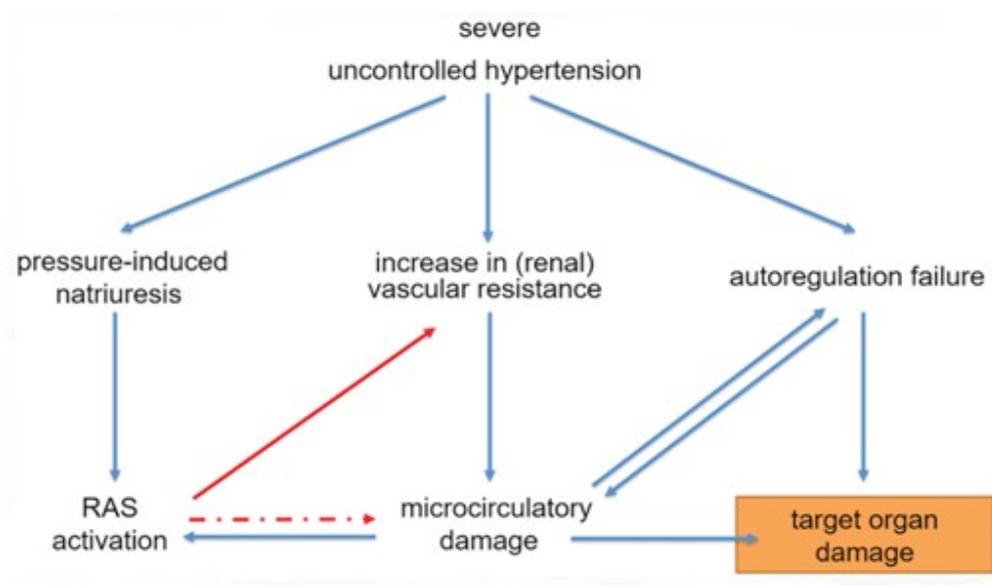


Figure 1 : Le cercle vicieux physiopathologique de l'HTAM

Une augmentation aiguë de la pression artérielle (PA) est certainement nécessaire pour amorcer ce schéma pathologique, et la circulation rénale est probablement la première cible. Toutefois les événements initiateurs de l'escalade soudaine de la pression artérielle sont encore incomplètement élucidés.

L'augmentation de la PA induit une natriurèse de pression, mais ces pertes sodées à l'étage rénal vont malheureusement accentuer la stimulation du système rénine angiotensine afin de tenter de les compenser. L'autorégulation rénale a pour but de préserver la transmission de la pression artérielle systémique élevée aux capillaires glomérulaires. Cependant, cette protection connaît des limites et lorsque la PA dépasse un plafond critique, une néphrosclérose maligne est susceptible de se développer rapidement avec des lésions de l'endothélium. (5–7) Ainsi, les lésions anatomopathologiques classiquement observées sont celles de l'endartérite proliférante avec hyperplasie marquée des cellules musculaires lisses réalisant un aspect en "bulbe d'oignon", ainsi que la nécrose fibrinoïde de la paroi des petites artères et artérioles. Ces différentes lésions peuvent se compliquer de thromboses des microvaisseaux aboutissant à des lésions ischémiques, notamment au niveau des glomérules, et à des lésions de microangiopathie thrombotique. Or la première conséquence d'une lésion rénale est l'activation du système rénine angiotensine, ce qui alimente le cercle vicieux et exacerbe les lésions rénales. Le SRAA stimule le système nerveux sympathique qui lui-même stimule la production de rénine via les récepteurs rénaux. Cela contribue probablement aux lésions vasculaires des autres organes avec des dommages dépendant des capacités de l'autorégulation tensionnelle locale. L'augmentation de la pression artérielle ne semble par conséquent pas être le seul facteur explicatif du déclenchement d'une HTAM.

Malgré une physiopathologie qui demeure incomplètement élucidée de nos jours, différentes stratégies thérapeutiques ont été élaborées dès le début du XX^{ème} siècle pour tenter d'enrayer cette pathologie à l'époque rapidement létale une fois déclarée.

III. Historique des modèles thérapeutiques dans l'HTAM

Le contrôle tensionnel a permis de diminuer la mortalité de l'hypertension artérielle maligne, mais également sa morbidité et notamment le risque de survenue d'une insuffisance rénale terminale, d'une insuffisance cardiaque ou d'un accident vasculaire cérébral (AVC). On constate dans la littérature une diminution de la mortalité de l'HTAM au fil des décennies et de l'avènement de nouvelles molécules antihypertensives, comme en témoigne la cohorte historique de Birmingham : 76% de létalité à 5 ans avant 1967 et 7% entre 1997 et 2006. (Figure 2) (8,9) Nous allons retracer l'historique des thérapies mises au point dans l'hypertension artérielle maligne jusqu'à nos jours.

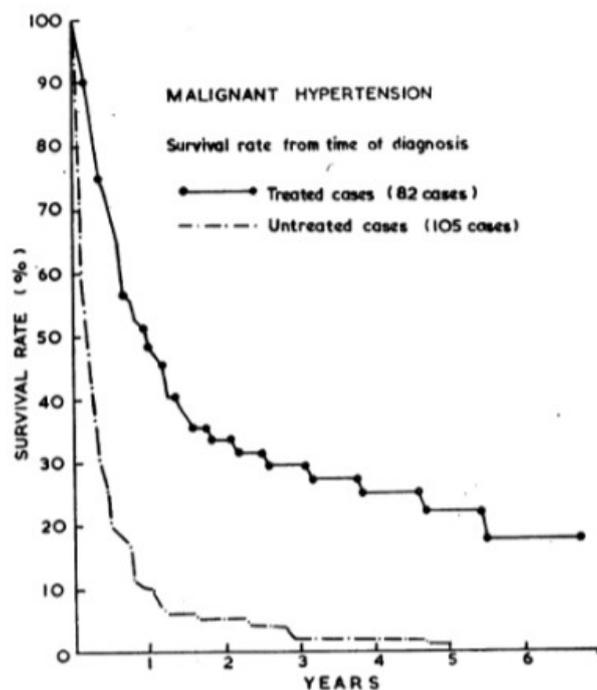


Figure 2 : Courbe de survie comparative d'HTAM traitée et non traitée

III. 1) Les premiers essais

Au début du XX^{ème} siècle, alors qu'aucun antihypertenseur efficace n'était disponible, différentes approches thérapeutiques ont été expérimentées. Ces mesures, parfois désespérées, visaient les trois principaux facteurs d'augmentation

de la pression artérielle : le sel, l'activité sympathique et le système rénine-angiotensine. Parmi elles, le traitement-régime à base de fruits et de riz, sans sel du Dr Kempner, probablement difficile à maintenir au long cours. La sympathectomie lombaire bilatérale, beaucoup plus agressive, pouvait permettre d'améliorer la survie au prix d'effets secondaires sévères comme l'hypotension orthostatique. (10) Plus tard, la stimulation électrique des barorécepteurs carotidiens a également été expérimentée dans l'HTAM, mais son efficacité n'a été rapportée que dans quelques cas. (11,12) Après l'arrivée de l'hémodialyse, la néphrectomie bilatérale a été proposée à certains patients présentant une insuffisance rénale terminale et une PA très élevée. (13) Cette mesure extrême était parfois proposée à des patients dont la fonction rénale était relativement préservée mais souffrant de complications cérébrales ou cardiaques potentiellement mortelles. (14) Ces patients ne répondaient pas à la déplétion sodée et avaient leur activité rénine plasmatique augmentée, le cercle vicieux physiopathologique de l'HTAM ne permettant en aucune façon un rétrocontrôle négatif susceptible d'inhiber la sécrétion de rénine.

III. 2) L'arrivée des traitements antihypertenseurs

L'émergence de traitements antihypertenseurs en 1950 a radicalement changé le pronostic de l'hypertension artérielle maligne. Les premières données publiées en 1959 par Harington et al font état d'une survie à un an passant de 10 à 50% sous hexaméthonium, pentolinium, réserpine et/ou hydralazine. (Figure 3) (8) L'effet était principalement dû à une diminution de la mortalité par insuffisance cardiaque, déplaçant la cause du décès vers l'insuffisance rénale terminale. Le pronostic était meilleur pour les patients sans insuffisance rénale sévère et après l'émergence de la dialyse en 1960.

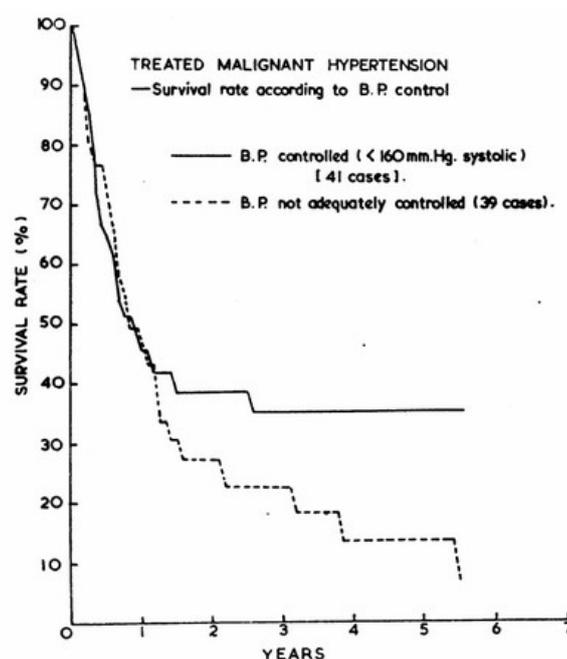


Figure 3 : Courbes de survie dans l'HTAM en fonction du contrôle tensionnel

Ces premiers traitements ont permis d'abaisser la pression artérielle diastolique du patient hypertendu malin aux alentours de 100 mmHg en quelques jours, ce qui était en fait le seuil définissant l'hypertension à l'époque (95 mmHg de pression artérielle diastolique). (15) Cette prise en charge était associée à une régression significative des lésions vasculaires malignes rénales. (16) Pour la première fois, la fonction rénale de certains patients s'est améliorée lors du suivi et il est devenu possible de les sevrer de la dialyse. (17)

De nouveaux médicaments ont été progressivement introduits, tels que les diurétiques (hydrochlorothiazide), les vasodilatateurs intraveineux (diazoxide), les inhibiteurs calciques et plus tard les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAASi). Les thérapies parentérales ont entraîné une action antihypertensive plus rapide et plus forte. Elles ont parfois causé des diminutions spectaculaires de la pression artérielle, associées à la cécité, à l'ischémie myocardique, ou à des événements neurologiques invalidants. (18) Des études sur l'autorégulation cérébrale ont alors montré qu'au-delà d'une diminution aiguë de 25% de la pression artérielle moyenne, l'autorégulation cérébrale pouvait être compromise et que les phénomènes ischémiques se produisaient au-delà de 50%. (19) Ces données ont conduit à de nouvelles recommandations.

En cas d'urgence hypertensive menaçant le pronostic vital (œdème pulmonaire, encéphalopathie, dissection aortique), une baisse rapide de la pression artérielle, par voie parentérale, est nécessaire. Dans l'HTAM non compliquée, il semblait raisonnable d'utiliser un traitement oral pour abaisser progressivement la pression artérielle diastolique à 100 mmHg en quelques heures, la PA pouvait alors être normalisée en quelques jours. La sécurité de cette stratégie thérapeutique ayant fait ses preuves dans la pratique quotidienne, elle a été largement mise en œuvre pour la prise en charge des patients.

Cependant, aucune étude à grande échelle n'a comparé les thérapies et les stratégies médicamenteuses entre elles. Cela explique pourquoi le consensus des experts ne peut proposer que des lignes directrices empiriques avec de longues listes de médicaments envisageables. (3)

En 1973, le groupe de John Laragh a attiré l'attention sur le mécanisme de l'HTAM dépendant de la rénine, et sur le rôle potentiel des inhibiteurs du SRAA, comme l'ont fait Van den Born et al plus tard en 2007. (20) Il existe une littérature notable publiée sur l'utilisation des bêtabloquants oraux, (21) inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) par voie orale (22,23) et bloqueurs intraveineux des récepteurs de l'angiotensine (ARB) dans l'HTAM non compliquée. Ils présentent les avantages d'une baisse progressive de la tension artérielle chez ces patients, et prodiguent également un traitement spécifique en cas de maladie rénale sous-jacente, de crise rénale sclérodermique ou de microangiopathie thrombotique (l'un des maillons du cercle vicieux, cf [Figure 1](#)). Des études précliniques ont suggéré un avantage sur les lésions vasculaires malignes

indépendamment de la réduction de la pression artérielle. (24) La multiplication des études concordantes a conduit à citer le captopril dans les recommandations américaines sur le traitement de l'hypertension maligne non compliquée de 1984 à 1997, considérée comme "urgence hypertensive" Par la suite, l'introduction d'un traitement antihypertenseur intraveineux (IV) en continu a donné l'impression que la pression artérielle pouvait être ajustée "minute par minute". (25)

III. 3) Les thérapies modernes

Cette stratégie empirique intraveineuse s'est progressivement imposée comme dominante dans les recommandations, (26) malgré l'absence de nouvelles données scientifiques. Les dernières recommandations de la Société Européenne de Cardiologie publiées en 2018 préconisent l'instauration du traitement de l'hypertension artérielle maligne dans les heures suivant la suspicion diagnostique, par perfusion intraveineuse, en privilégiant des molécules telles que le labetalol, la nicardipine, le nitroprusside et l'urapidil. Elles citent par ailleurs l'intérêt potentiel des antagonistes du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) pour leur action spécifique dans le contexte. (3)

Dans l'étude STAT, cette prise en charge par voie intraveineuse des patients en situation d'urgence hypertensive était associée à 4% d'hypotension soudaine nécessitant une intervention et 29% d'hypertension aiguë sévère récurrente. (27) Ces événements indésirables sont associés à une augmentation de la mortalité mais cette étude n'a pas modifié ces nouvelles recommandations générales.

D'un autre côté, les IEC étaient accusés d'aggraver une insuffisance rénale aiguë (en particulier dans la sténose artérielle rénale) et de provoquer une hypotension délétère dans l'hypovolémie. (28) Les IEC oraux ont disparu des recommandations américaines de 2003 et 2014, là encore sans preuves scientifiques à l'appui. Dans le même temps, les termes "hypertension artérielle maligne" ou "accélérée" sont devenus rares dans les recommandations modernes. Ils ont été remplacés par les termes "hypertension emergencies" et "hypertension urgencies", qui sont des concepts différents.

IV. État des lieux en 2020

Aujourd'hui, en l'absence d'essai contrôlé et de preuves solides, il n'existe pas de recommandation sur la façon de traiter l'HTAM. On retrouve un consensus relatif sur un traitement basé sur la perfusion intraveineuse de traitements antihypertenseurs dans les premiers jours. (3) Le labétalol, la nicardipine et l'urapidil sont les médicaments les plus utilisés dans ce contexte. L'objectif est de réduire

progressivement la PA aux alentours de 140/90 mmHg au cours des deux ou trois premiers jours. Une réduction importante et soudaine de la pression artérielle doit être évitée car elle est susceptible d'aggraver les lésions ischémiques. Les traitements antihypertenseurs oraux sont ensuite progressivement introduits, mais là encore sans recommandations précises, et il n'existe pas de protocole standardisé indiquant comment passer des thérapies intraveineuses aux thérapies orales.

De nombreux case reports de la littérature proposent des stratégies différentes, basées sur les IEC, les ARAlI, ou encore la spironolactone. Il serait intéressant de pouvoir comparer ces différentes stratégies entre elles, par le biais des résultats du registre HAMA.

V. Conclusion

La prévention de l'HTAM avec un traitement antihypertenseur reste un objectif majeur et s'est avérée efficace, ce qui rend cette pathologie relativement rare. Cependant, elle n'a certainement pas disparu. (2) Cette forme d'hypertension gravissime doit être reconnue le plus tôt possible afin de limiter les dommages des organes cibles. La meilleure stratégie de prise en charge de ces patients en aigu n'est pas clairement définie. Les recommandations actuelles mettent largement en avant la voie intraveineuse, y compris dans les formes n'engageant pas le pronostic vital à court terme. Elles s'appuient sur des données essentiellement empiriques, et s'opposent aux recommandations et aux expériences antérieures, à une époque où la pathologie était bien plus fréquente. Nous allons présenter les résultats de faisabilité, sécurité et efficacité d'un protocole de titration orale des IEC dans cette indication.

2^{ème} partie : Article scientifique :

Prise en charge thérapeutique de l'hypertension artérielle maligne : étude de faisabilité, efficacité et sûreté du protocole bordelais

I. Introduction

Bien que peu fréquente, l'hypertension artérielle maligne (HTAM) est une entité d'incidence relativement stable (29) et dont le pronostic demeure extrêmement sévère en l'absence de traitement adéquat. (30)

De sa faible incidence découle le manque de données dans la littérature, en particulier dans le domaine de sa prise en charge thérapeutique. En l'absence d'études randomisées contrôlées sur le sujet, aucun protocole thérapeutique n'est à l'heure actuelle clairement défini, et le consensus communément admis ne repose que sur de faibles niveaux de preuve.

La Société Européenne de Cardiologie préconise l'instauration du traitement de l'hypertension artérielle maligne dans les heures suivant la suspicion diagnostique en privilégiant les thérapeutiques intraveineuses pour la flexibilité de leur adaptation posologique en temps réel. (3) Les antagonistes du système rénine-angiotensine-aldostérone sont évoqués pour leur action spécifique dans le contexte, ces dernières molécules n'étant actuellement disponibles que dans une galénique orale en France.

Le protocole de prise en charge de l'HTAM mis en place à l'hôpital Saint André (CHU de Bordeaux) dans les années 90 se démarque de ceux utilisés classiquement en se focalisant sur un blocage précoce et intense du SRAA. Ceci implique un traitement per os au détriment des recommandations actuelles, empiriques, avec une volonté d'enrayer au plus vite le cercle vicieux de l'hypertension artérielle maligne.

Ces modalités de prise en charge offrent l'avantage de limiter la durée du séjour aux soins intensifs cardiologiques, avec ses surcoûts et la nécessité d'abord veineux prolongés, avec l'inconfort et les complications qui en résultent pour le patient.

Dans ce contexte, et en l'absence de stratégie fondée sur des preuves, nous décrivons une alternative possible à la prise en charge "classique" de l'HTAM, pratiquée à Bordeaux depuis une trentaine d'années.

L'objectif de notre étude était de décrire les résultats du protocole bordelais de prise en charge de l'hypertension artérielle maligne en termes de faisabilité, d'efficacité et de sûreté.

II. Matériel et méthode

II. 1) Design de l'étude, population et critères d'inclusion

La cohorte bordelaise d'hypertension artérielle maligne est constituée prospectivement depuis 1995, et le protocole thérapeutique mis au point dans le service a ensuite été standardisé. Depuis 2008, l'informatisation des dossiers médicaux permet d'y accéder a posteriori, et de compléter les travaux de recherche sur cette entité.

Nous avons réalisé la présente étude à partir de cette cohorte, en incluant tous les patients pris en charge en phase aiguë d'HTAM dans le service d'hypertension artérielle du CHU de Bordeaux, et dont les dossiers étaient accessibles informatiquement. Nous avons complété le recueil prospectif par les données suivantes, récupérées en rétrospectif : hydratation à la phase aiguë, relevés tensionnels et de créatinine pluriquotidiens, schéma d'adaptation posologique des antagonistes du système rénine angiotensine aldostérone.

Nous avons exclu les patients qui nous ont été référés à distance de la phase aiguë d'HTA maligne (plus de 10 jours après le début de la prise en charge).

Les atteintes d'organes (atteintes rénale, ophtalmologique, cardiaque, cérébrale, et hémolyse) ont été vérifiées pour chaque patient, nous avons ainsi écarté les dossiers pour lesquels les données disponibles n'avaient pas permis de valider a posteriori le diagnostic d'HTAM. Nous avons retenu comme critères d'inclusion l'existence d'une atteinte ophtalmologique spécifique de l'HTAM, comme détaillé ci dessous, ou la présence d'au moins trois critères parmi les atteintes rénale, ophtalmologique, cardiaque, cérébrale et les stigmates d'hémolyse, ceci conformément à la définition de la MOD-HTA (définie ci-dessous).

II. 2) Recueil des données

Les données ont pour la plupart été collectées prospectivement, dès l'admission du patient dans le service, à l'aide du dossier papier et informatique. Les données biologiques initiales étaient réalisées au sein des laboratoires du CHU de Bordeaux, celles du suivi étaient réalisées au sein des laboratoires du CHU de Bordeaux ou dans des laboratoires privés.

La mesure de la pression artérielle à l'entrée et à la sortie du patient était effectuée par un infirmier du service d'hypertension artérielle après 5 minutes de repos en position assise ou allongée, à l'aide d'un tensiomètre oscillométrique (ProCare 100 de General Electric ou Mindray VS 800). La mesure de suivi était recueillie via les résultats du holter tensionnel des 24h (Diasys integra®, Novacor)

ou à défaut lors de la consultation, où elle était mesurée par le cardiologue à l'aide d'un manomètre manuel. Le fond d'œil était pratiqué par l'équipe d'ophtalmologie du CHU de Bordeaux le plus souvent. Certains examens fundoscopiques ont été pratiqués par des ophtalmologues de ville nous adressant le patient suite à la découverte de la rétinopathie hypertensive sévère.

II. 3) Définition des atteintes d'organes

La définition de l'hypertension artérielle maligne sur laquelle se fonde ce travail est celle de la MOD-HTA, ou Multi-organ-damage hypertension, proposée en 2016 dans l'article de Cremer et Al. (31) Cette description inclut l'atteinte classique ophtalmologique (définie ci-dessous) mais également l'atteinte d'au moins trois organes cibles (parmi le rein, le cœur, le cerveau, et un tableau de microangiopathie thrombotique) en association à une forte élévation de la pression artérielle. Le critère historique d'atteinte ophtalmologique, qui suffit à lui seul à poser le diagnostic, n'est ainsi plus une condition nécessaire pour affirmer le diagnostic d'hypertension artérielle maligne.

L'atteinte ophtalmologique est définie par un stade III ou IV de la classification de Keith et Wagener au fond d'œil, soit l'association d'hémorragies et d'exsudats rétiniens, et/ou la présence d'un œdème papillaire, avec des lésions bilatérales.

L'atteinte cardiaque était définie par la présence d'au moins deux critères parmi : la présence d'une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), électrique (onde R en aVL > 10 mm ou indice de Sokolov > 35 mm) ou échocardiographique (septum interventriculaire \geq 13 mm), un strain longitudinal global \leq 14%, une élévation de la troponine (> 0.04 ng/mL pour la troponine Ic et > 14 ou > 35 ng/L respectivement chez l'homme et la femme pour la troponine I ultrasensible) et/ou du BNP (> 100 pg/mL).

L'atteinte néphrologique a été définie par une créatininémie supérieure à 120 μ mol/L conformément aux travaux précédemment réalisés. (32)

L'atteinte cérébrale était définie par la présence d'un ou plusieurs critères parmi : un accident vasculaire cérébral (AVC) hémorragique ou ischémique, une leucoencéphalopathie postérieure réversible (LEPR), des lésions de microangiopathie trop importantes pour l'âge (SVD score>2 avant 60 ans).

L'atteinte hémolytique était reconnue en cas d'haptoglobine inférieure au seuil de dosage du laboratoire.

II. 4) Protocole thérapeutique

Les patients présentant un diagnostic d'hypertension artérielle maligne telle que définie ci-dessus étaient hospitalisés en unité de soins intensifs cardiologiques. Une titration des antagonistes du SRAA était débutée per os, après un premier bilan biologique comprenant notamment un ionogramme sanguin et une évaluation de la fonction rénale. Le jour d'initiation de ce traitement était défini comme le J0, avec un relevé pluriquotidien des chiffres tensionnels, de kaliémie et de créatininémie. Un écho-doppler des artères rénales (EDAR) était systématiquement demandé en urgence, mais le protocole était démarré sans attendre d'en obtenir le résultat. A ce stade, une réhydratation par sérum physiologique isotonique n'était débutée qu'en cas de stigmates de déshydratation extra cellulaire.

Le protocole thérapeutique consistait en une titration progressive du traitement inhibiteur du SRAA, jusqu'à une posologie correspondant au maximum au double de la pleine dose définie par le laboratoire pharmaceutique. Une fois cette dose d'antagoniste du SRAA atteinte, si la pression artérielle n'était pas contrôlée, les classes suivantes étaient successivement ajoutées toutes les 24 heures : inhibiteurs calciques, bêtabloquants, diurétiques thiazidiques, anti-aldostérone.

La molécule était en première intention un inhibiteur de l'enzyme de conversion (majoritairement le ramipril), ou à défaut un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II (ARA II) en cas de contre-indication spécifique ou effet secondaire des IEC. Le traitement était débuté à la dose la plus faible, soit 1,25 mg, et la posologie était doublée toutes les six heures jusqu'à atteindre 20 mg par jour lorsque les chiffres tensionnels le nécessitaient et que la kaliémie et la fonction rénale le permettaient. En cas de majoration de la créatinine supérieure à 50%, la titration des IEC était interrompue, mais poursuivie à la posologie en cours. (Figure 4)

Si le patient était déjà traité par un inhibiteur du SRAA à son arrivée dans le service, la titration était débutée à partir de la dose en cours.

En cas de chute tensionnelle, d'insuffisance rénale aiguë ou d'hyperkaliémie nécessitant une intervention, les IEC étaient stoppés. L'hydratation était alors systématiquement proposée et l'écho-doppler des artères rénales réalisé dans la journée à la recherche d'une sténose artérielle rénale significative.

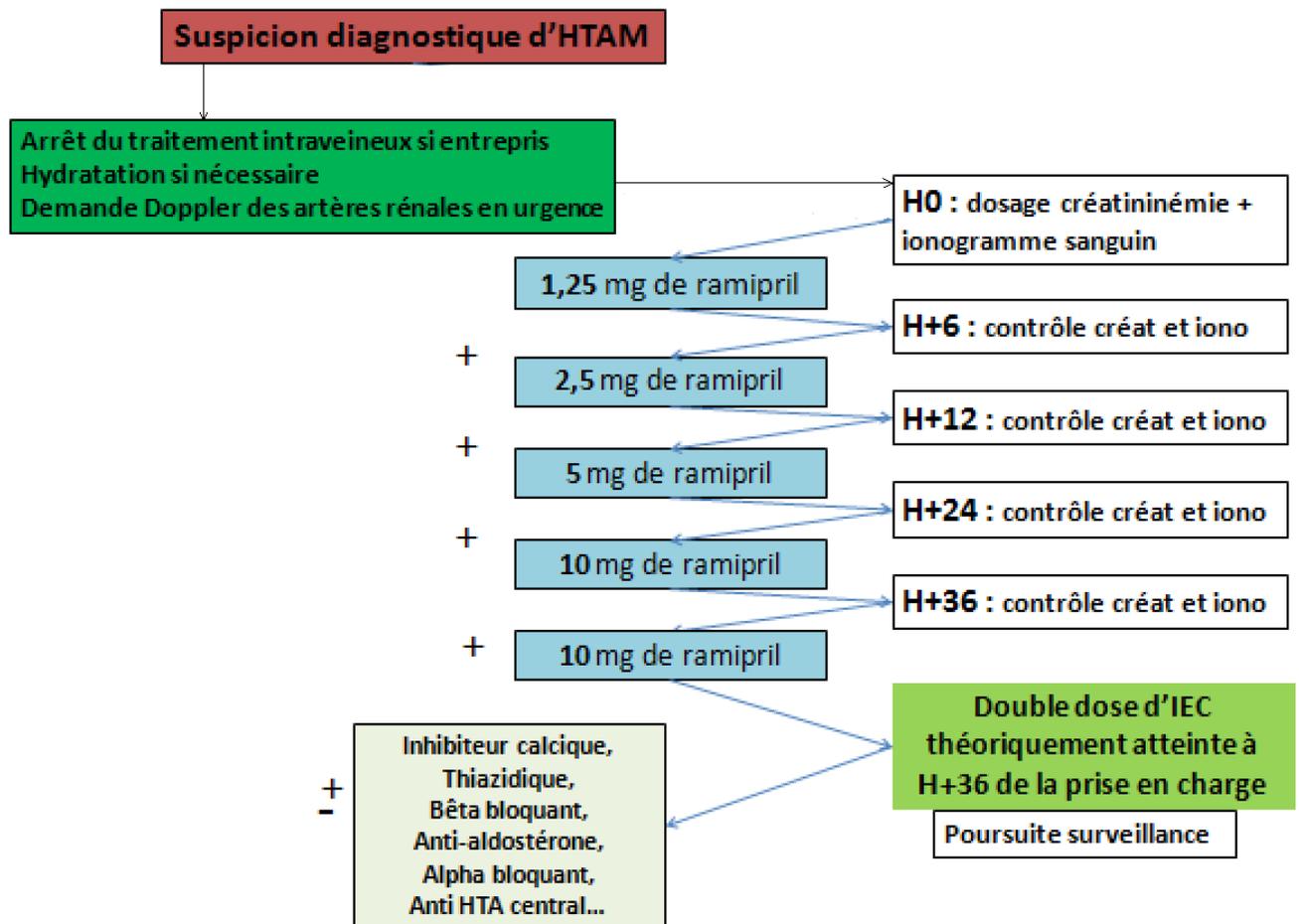


Figure 4 : Protocole thérapeutique

II. 5) Définition des critères d'efficacité et de sécurité

Une première analyse s'intéressait aux données de sécurité du protocole, et une seconde analyse aux données de son efficacité thérapeutique.

II. 5) A- Efficacité

Le critère de jugement principal d'efficacité était l'obtention de chiffres tensionnels à l'objectif lors du premier bilan de réévaluation en consultation, sur les résultats du holter tensionnel de 24 heures (objectif $\leq 135/85$ mmHg), ou à défaut avec la mesure prise par le cardiologue du service lors de cette consultation (objectif $\leq 140/90$ mmHg). Les critères secondaires étaient la baisse tensionnelle entre l'admission pour HTAM et la 24^{ème} heure d'hospitalisation, et l'absence de réadmission non programmée au CHU de Bordeaux avant la première visite de contrôle (quel que soit le service, y compris les urgences).

II. 5) B- Sécurité

Le critère de jugement principal de sécurité du protocole était défini par l'absence de survenue d'une hypotension brutale, d'une hyperkaliémie ou d'une insuffisance rénale aiguë sévères nécessitant le transfert du patient en réanimation ou aux soins continus. Le critère de jugement secondaire était l'arrêt complet des IEC pour insuffisance rénale aiguë, hyperkaliémie ou hypotension.

II. 6) Statistiques

Les statistiques ont été réalisées avec le logiciel BiostaTGV. Les variables quantitatives étaient représentées à l'aide de moyennes et écart-types, médiane et écarts interquartiles. Nous avons utilisé un test de Mann et Whitney pour comparer les variables quantitatives, et les tests du Chi2 et de Fisher exact pour les variables qualitatives. Un $p < 0,05$ était considéré statistiquement significatif.

III. Résultats

III. 1) Caractéristiques de la population

Nous avons sélectionné rétrospectivement 127 patients entre Janvier 2008 et juillet 2019. 74 ont été inclus ([Figure 5](#)), dont les caractéristiques sont renseignées dans le [Tableau 1](#).

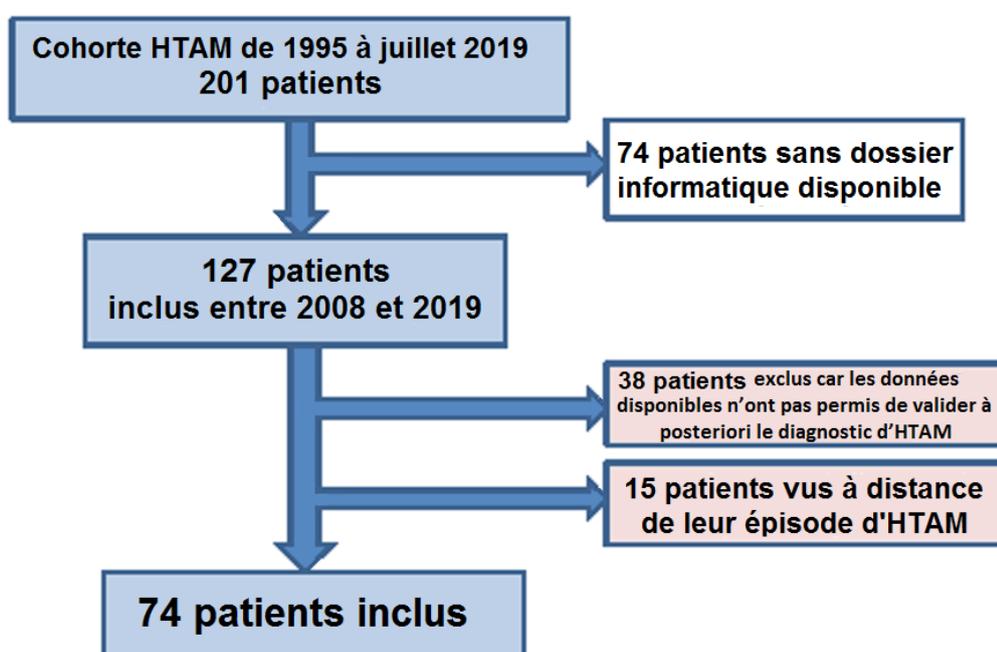


Figure 5 : Flow chart

	effectif	moyenne	écart-type	médiane	Q1	Q3
Nombre de patients	74 (100%)					
Âge moyen		47,1	11,5	47	40,3	53
Sexe féminin	25 (34%)					
Origine Afro-Caraibéenne	11 (15%)					
Obésité	22 (30%)					
Tabagisme	34 (46%)					
Diabète	3 (4%)					
Nombre d'atteintes d'organes		3,2	0,9	3	3	4
MOD-HTA	8 (11%)					
HTA secondaire	12 (16%)					
PAS à l'entrée (mmHg)		219	29	220	203	240
PAD à l'entrée (mmHg)		125	22	120	110	140
Créatinine à l'entrée		198	181	135,5	103	228,3
Hydratation	26 (35%)					

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

Le détail de la répartition des différentes atteintes d'organes cibles est disponible en annexe, de même que le mode de révélation de l'HTAM (Tableau 2).

47% des patients ont reçu un traitement per os exclusif, et 53% un traitement per os à l'admission dans le service en remplacement du traitement intraveineux. La durée de traitement intraveineux reçu était en moyenne de 2,7 (+/- 1,9 jour) dans ce sous-groupe. Les deux tiers de ces patients avaient reçu une unique molécule par voie intraveineuse, et un tiers avait reçu deux molécules simultanément parmi le risordan, la nicardipine et l'urapidil.

Il n'y avait pas de différence entre la plupart des caractéristiques basales du groupe "traitement per os seul" et "traitement combiné intraveineux et per os". Les seules différences significatives concernaient le nombre d'atteintes d'organes (moindre dans le groupe "traitement per os") et la créatinine d'entrée (plus élevée dans le groupe "traitement combiné"). (cf Tableau 3).

	Groupe traitement per os				Groupe traitement combiné				p
	n	moyenne	σ	médiane [Q1-Q3]	n	moyenne	σ	médiane [Q1-Q3]	
Nombre de patients	35 (47%)				39 (53%)				0,65
Âge moyen		46,5	11,9	44 [40,5-53]		47,6	11,3	47 [40,5-55]	0,60
Sexe féminin	13 (37%)				12 (31%)				0,56
Origine Afro-Caraibéenne	7 (20%)				4 (10%)				0,24
Obésité	11 (31%)				11 (28%)				0,76
Tabagisme	16 (46%)				18 (46%)				0,97
Diabète	1 (3%)				2 (5%)				1
Nombre d'atteintes d'organes		3	0,92	3 [2-3,5]		3,4	0,79	3 [3-4]	0,04
MOD-HTA	3 (9%)				5 (13%)				0,71
HTA secondaire	5 (14%)				7 (18%)				0,67
PAS à l'entrée (mmHg)		218	29	220 [220-230]		221	29	220 [220-245]	0,91
PAD à l'entrée (mmHg)		122	21	120 [120-140]		127	23	120 [120-140]	0,47
Créatinine à l'entrée		148	87	117 [89-177]		243	227	165 [119,5-235,5]	0,01
Hydratation	15 (43%)				11 (28%)				0,19

Tableau 3 : Comparaison des caractéristiques entre les groupes "traitement per os" et "traitement combiné"

III. 2) Résultats concernant les prescriptions médicamenteuses

La posologie d'IEC était titrée jusqu'à atteindre la double dose pour 60 des 74 patients (81%), avec un délai moyen de 3,7 jours ($\pm 2,6$ jours) et cette double dose était maintenue à la sortie pour 55 d'entre eux (74%).

11 patients (15%) ont reçu un protocole avec double blocage du SRAA (IEC + ARA II), dont 9 avec 200% de la posologie habituelle d'IEC et 100% de celle d'ARAI et 2 avec 200% de la posologie de chacune des deux molécules.

À la sortie d'hospitalisation, le nombre moyen de molécules antihypertensives prescrites était de 3,5 ($\sigma=1,1$) ; médiane 4 [Q1=3 ; Q3=4] avec une distribution des molécules disponible dans le Tableau 4 en annexe.

III. 3) Faisabilité

Le protocole thérapeutique a été entrepris chez tous les patients pris en charge dans le service d'hypertension artérielle à la phase aiguë d'un épisode d'HTAM entre novembre 2008 et mai 2019.

Parmi ces 74 patients inclus on retrouvait des patients pour lesquels la titration des IEC avait été débutée en amont, dans le service hospitalier de provenance.

Pour 8 patients, l'augmentation de posologie des IEC est abandonnée en cours de titration lors du constat de chiffres tensionnels aux objectifs. Il en est de même pour 4 patients devant une augmentation significative de la créatinine, et pour 1 patiente du fait d'hypotensions itératives.

Enfin, pour 4 autres patients, la double dose d'IEC est finalement désescaladée après avoir été atteinte : devant une majoration de la créatinine pour deux d'entre eux, pour hypotension non ressentie pour l'une des patientes. La raison de la diminution de posologie des IEC après que la double dose ait été atteinte n'était pas retrouvée pour la dernière patiente.

III. 4) Efficacité

Les critères d'efficacité sont rassemblés dans le Tableau 5 et la Figure 6. Le premier bilan de réévaluation à distance était réalisé en moyenne à $1,9 \pm 1,7$ mois de l'épisode aigu d'hypertension artérielle maligne (médiane 1 mois). Le relevé tensionnel alors réalisé (holter des 24 heures ou à défaut mesure retrouvée par le cardiologue lors de la consultation) retrouvait une pression artérielle systolique (PAS) moyenne à 133 ± 20 mmHg et 82 ± 11 mmHg pour la diastolique (PAD). 84 % des patients étaient à l'objectif tensionnel à ce stade ($\leq 140/90$ mmHg si la mesure avait

été prise en consultation, ou $\leq 135/85$ mmHg sur les données du holter tensionnel). Un allègement du traitement antihypertenseur était pratiqué chez 46% des patients à ce stade.

À la sortie d'hospitalisation, la PAS moyenne était de 148 ± 17 mmHg et la PAD de 91 ± 16 mmHg versus 219 ± 29 mmHg et 124 ± 22 mmHg lors de la prise en charge initiale. 43% des patients avaient une pression artérielle inférieure ou égale à $140/90$ mmHg.

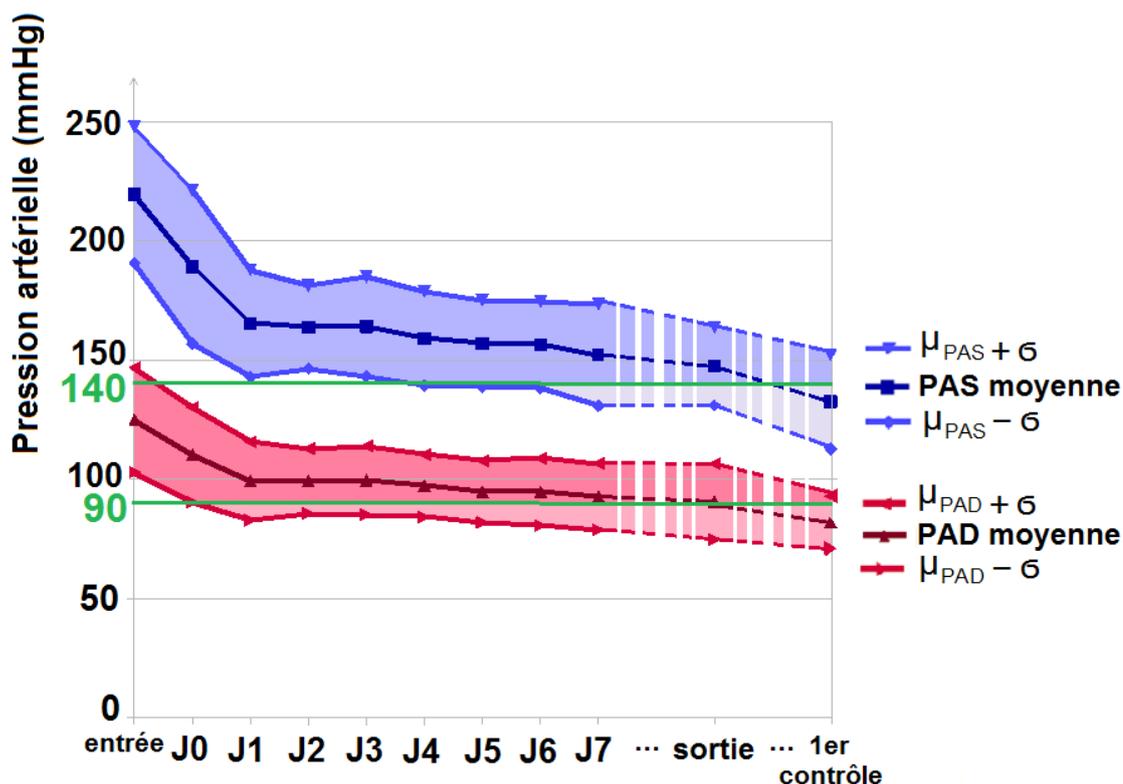


Figure 6 : Evolution de la pression artérielle moyenne au cours de la prise en charge

Enfin, 1 patient a été réhospitalisé de manière non programmée avant l'échéance de la première consultation de suivi, pour la prise en charge d'un AVC ischémique survenu à 1 mois de l'épisode d'HTAM. Cet AVC a été étiqueté secondaire à l'épisode d'HTAM par l'équipe de neurologie du CHU après un bilan étiologique complet.

III. 5) Sécurité du protocole

Les données relatives à la sécurité d'utilisation du protocole sont également rapportées dans le Tableau 5.

	Effectif (%)
PA \leq 140/90 mmHg au 1 ^{er} contrôle	59 (84%)
Diminution de la PA entre l'entrée et la 24 ^{ème} heure d'hospitalisation	68 (97%)
Réadmission en urgence au CHU avant la date du 1 ^{er} contrôle	1 (1,4%)
Hyperkaliémie, hypotension ou IRA nécessitant un transfert aux soins continus	0
Hyperkaliémie, hypotension ou IRA ayant entraîné un arrêt des IEC	1 (1,4%)
Kaliémie \geq 5,5 mmol/L au cours de l'hospitalisation	5 (7%)

Tableau 5 : Résultats du protocole (critères d'efficacité et de sécurité)

Parmi les 74 patients pris en charge pour HTA maligne selon notre protocole, aucun n'a présenté d'hypotension, d'insuffisance rénale aiguë, ou d'hyperkaliémie sévère nécessitant son transfert aux soins continus ou en réanimation.

Deux patients ont dû être hémofiltrés dès leur admission dans le service, avant même de débiter le protocole, du fait d'une atteinte rénale secondaire à l'HTAM extrêmement sévère, sans que cela ne gêne la titration des IEC jusqu'à la double dose. Une patiente était déjà dialysée chronique à son arrivée dans le service, du fait d'un rejet aigu humoral de son greffon rénal. Enfin, 1 patiente est entrée dans les critères de dialyse lors du premier bilan de réévaluation, elle était porteuse d'une glomérulopathie connue de longue date mais non suivie, avec une insuffisance rénale chronique sévère préalable à l'épisode d'HTAM.

Concernant la tolérance du protocole sur le plan rénal, la créatininémie moyenne était de $192 \pm 152 \mu\text{mol/L}$ lors du premier bilan de réévaluation, versus $182 \pm 108 \mu\text{mol/L}$ à la sortie d'hospitalisation, soit une augmentation moyenne de 6% ($\pm 29\%$) (ceci en excluant de l'analyse les 3 patients mis en dialyse antérieurement à cette consultation). (Figure 7)

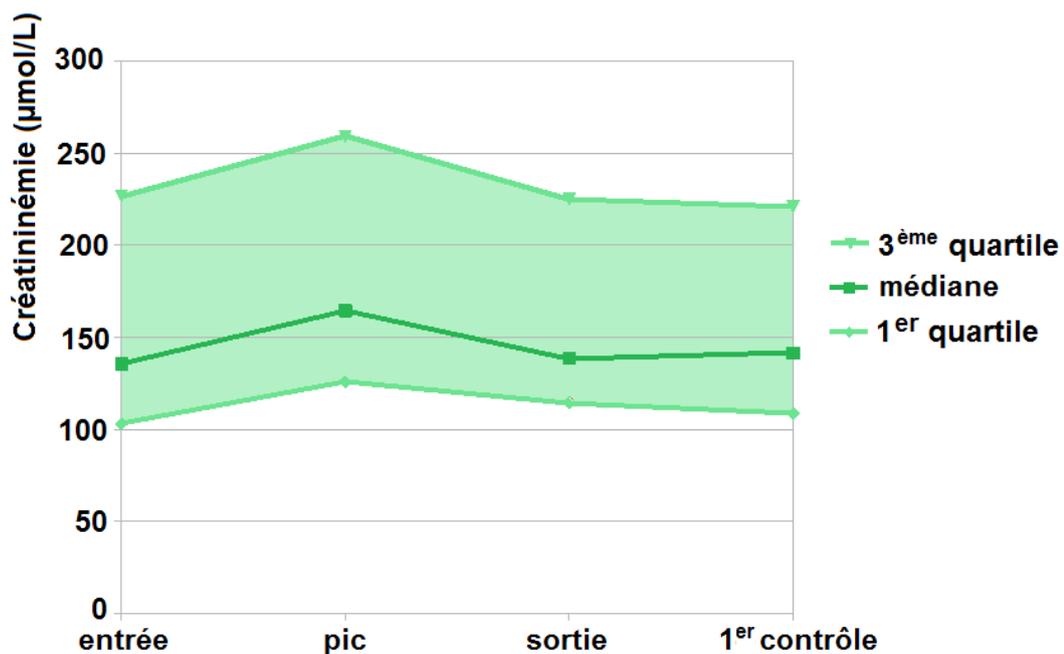


Figure 7 : Évolution de la créatininémie au cours de la prise en charge

22 patients (35%) présentaient une majoration de la créatinine supérieure à 10% entre la sortie d'hospitalisation et le premier contrôle (hausse de la créatininémie de 33% en moyenne dans ce sous-groupe), dont la patiente porteuse de la glomérulopathie ancienne non suivie, sa créatinine était passée de 407 à 1089 $\mu\text{mol/L}$ (168% d'augmentation).

Le taux de créatinine est demeuré stable ($\pm 10\%$) pour 25 patients (40%).

Il a diminué de plus de 10% pour 15 d'entre eux (24%), avec une diminution moyenne de 20% comparé au taux de créatininémie à la sortie d'hospitalisation dans ce sous-groupe.

5 patients ont présenté un pic de kaliémie supérieur à 5,5 mmol/L au cours de leur hospitalisation, avec parmi eux les 2 patients dialysés d'emblée du fait de la sévérité de l'atteinte rénale. La normalisation de la kaliémie a été obtenue, chez les 3 autres patients, par un arrêt de l'aldostérone pour l'un d'entre eux, par hydratation intraveineuse (solution isotonique de chlorure de sodium) pour le second, et enfin spontanément pour le dernier patient, sans arrêt des IEC.

IV. Discussion

Notre étude décrit pour la première fois la sécurité et l'efficacité d'une prise en charge protocolisée de l'HTAM sans complication vitale, basée sur une titration orale rapidement progressive en bloqueur du SRAA.

Ce protocole est efficace, avec une baisse effective des chiffres tensionnels dès la 24^{ème} heure de prise en charge pour 97% des patients, et avec, au premier bilan de réévaluation une PA moyenne à 133/82 mmHg et 84% des patients à l'objectif tensionnel. 4 patients (5%) étaient perdus de vue à ce stade. Ceux pour lesquels cet objectif n'était pas atteint étaient dialysés (3 patients), éligible à la dialyse (1 patient) ou avec un profil peu compliant, par la suite rapidement perdus de vue, et donc potentiellement imparfaitement observants sur le plan médicamenteux (3 patients). Ces résultats se maintiennent lors du second bilan de réévaluation, avec une PA moyenne à 130/82 mmHg (8 patients perdus de vue à ce stade, soit 11%).

L'intérêt physiopathologique et l'efficacité des IEC dans le traitement de l'HTAM avaient déjà été évoqués dans la littérature des années plus tôt. (33) En 1987, Shionoiri et al suggéraient que de petites doses de captopril permettaient d'améliorer la fonction rénale dans l'HTAM via l'inhibition du SRA, la diminution de la pression artérielle et des résistances vasculaires rénales. (34) En 1995 Ohta et al prouvaient, grâce à leurs travaux de recherche sur le rat, qu'une autre classe d'inhibiteur du SRAA, les ARAlI amélioraient les lésions microvasculaires

indépendamment de la baisse de pression artérielle. (24) En comparaison, les inhibiteurs calciques avaient une efficacité équivalente en terme de contrôle tensionnel, mais ne permettaient pas d'obtenir les mêmes résultats en terme d'inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires.

Dans notre étude, on relève un taux de réhospitalisation non programmée au CHU de Bordeaux de 7% dans l'année suivant l'épisode d'HTA maligne (5 patients) : une hospitalisation pour AVC ischémique à 1 mois, une pour syndrome coronarien aigu à 3 mois, et 3 pour déséquilibre tensionnel important, dont un patient qui sera finalement équilibré sur le plan tensionnel après plusieurs ajustements thérapeutiques, et 2 patients peu compliants à la prise en charge, malheureusement rapidement perdus de vue par la suite. En comparaison, le registre STAT (27) (1588 patients américains hospitalisés pour crise aiguë hypertensive ou urgence hypertensive et traités par voie intraveineuse) retrouvait un taux de réadmission à 90 jours de 37%, dont un quart pour nouvelle crise aiguë hypertensive. (Figure 8) Dans notre étude, le taux de réhospitalisation à 90 jours était de 4% (3 patients, dont 1 pour déséquilibre tensionnel).

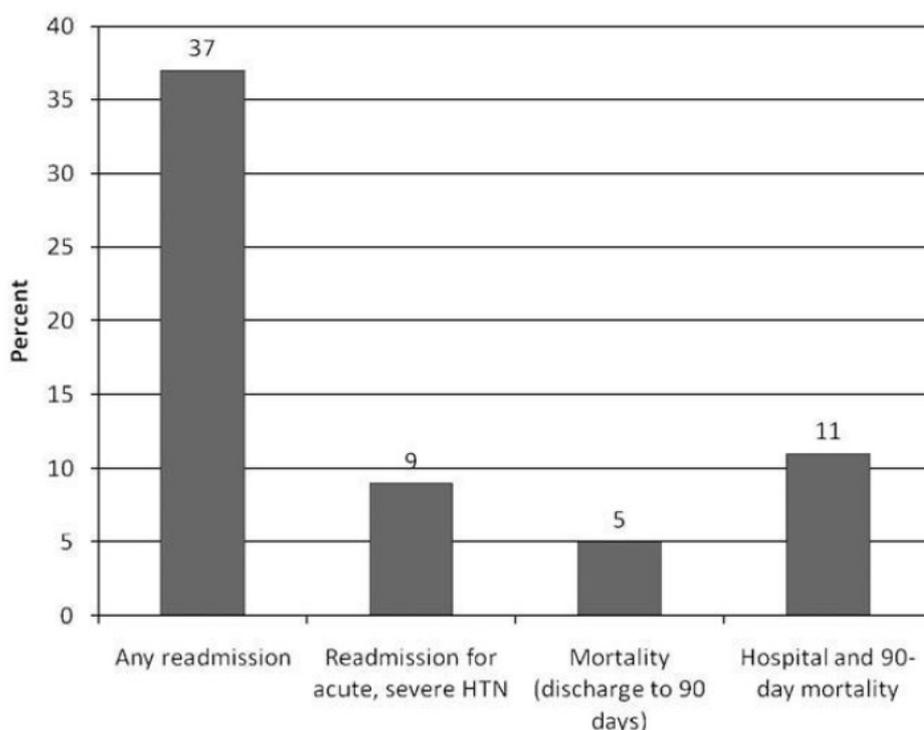


Figure 8 : Résultats à 90 jours de l'étude STAT

Les données concernant la sécurité de ce protocole thérapeutique sont également rassurantes, puisqu'aucun effet indésirable grave n'a été déploré au cours de la prise en charge de ces 74 patients hospitalisés pour HTAM.

Concernant la tolérance, la surveillance biologique rapprochée a conduit à stopper transitoirement les IEC pour un patient, devant un taux de créatinine à 467

µmol/L au palier de la pleine dose d'IEC. La hausse du taux de créatinine était de 39% (taux à 336 µmol/L à l'arrivée du patient dans le service) à la 72^{ème} heure de prise en charge. L'arrêt des IEC n'a été que temporaire, et le traitement a pu être rapidement repris à la posologie antérieure (pleine dose), maintenue à l'identique jusqu'à la sortie d'hospitalisation puis au domicile.

La titration des IEC a été interrompue pour 8 patients (11%) devant un bon contrôle tensionnel d'emblée, obtenu avec une posologie inférieure à la double dose. Elle est également interrompue (avec maintien des IEC à la posologie en cours) pour effet indésirable survenu chez 5 patients (soit 7% ; 4 pour majoration de la créatinine sans critère de dialyse et 1 pour hypotension bien tolérée). A cela s'ajoutent les 4 patients pour lesquels la posologie d'IEC est finalement désescaladée après que la double dose ait été atteinte, comme détaillé plus haut.

Au total, on relevait 10 patients (14%) pour lesquels les IEC ont été transitoirement stoppés, leur posologie diminuée ou leur titration interrompue du fait d'un effet indésirable directement imputable au protocole thérapeutique (8 pour insuffisance rénale aiguë [IRA] sans critère de dialyse et 2 pour hypotension asymptomatique ou bien tolérée). (Figure 9) Ces événements sont survenus à la posologie moyenne de 157% ($\pm 45\%$) de la pleine dose d'IEC, désescaladée à la posologie moyenne de 79% ($\pm 27\%$), poursuivie à l'identique jusqu'à la sortie d'hospitalisation puis au domicile.

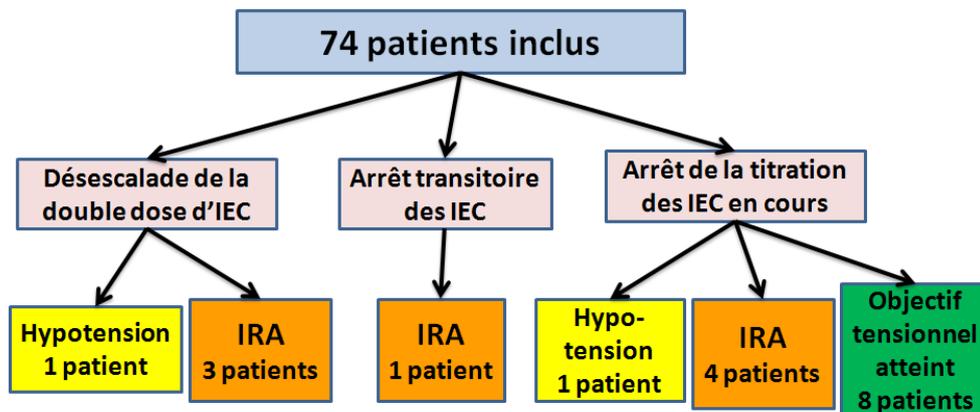


Figure 9 : Adaptation du traitement par IEC au cours du protocole en fonction de la survenue d'effets indésirables

Parmi les 2 patientes (3%) sujettes à des hypotensions au cours de la prise en charge, seule l'une d'entre elle était symptomatique. Cette patiente faisait l'objet d'une labilité tensionnelle extrême du fait d'un phéochromocytome mis en évidence au terme du bilan d'HTAM, ce diagnostic ayant été confirmé par analyse anathomopathologique de la pièce de surrénalectomie. A noter que l'étude STAT retrouvait 4% d'hypotensions iatrogènes au cours de la mise en œuvre du traitement antihypertenseur par voie intraveineuse nécessitant l'administration d'un remplissage vasculaire et/ou un traitement vasopresseur. (27) Nos 2 patientes n'ont quant-à elles

pas nécessité d'autres interventions que la simple diminution de la posologie d'IEC, qui a permis de rapidement corriger ces hypotensions.

On constate que l'évolution de la créatininémie sanguine est relativement stable malgré la prise des IEC et la normalisation tensionnelle, alors que ces éléments auraient pu faire attendre une ascension significative de celle-ci. On relève une élévation de la kaliémie supérieure à 5,5 mmol/L chez 5 patients (7 %), ces épisodes ayant tous été résolutifs sans que les IEC n'aient été stoppés ni même leur posologie diminuée. Aucun épisode d'hyperkalémie menaçante n'est survenu au cours de la mise en œuvre du protocole chez nos 74 patients.

La force de cette étude repose sur le caractère prospectif de la constitution de la cohorte bordelaise des patients hypertendus malins, appuyée par la relecture attentive de chacun des dossiers, afin de confirmer le diagnostic d'HTAM pris en charge à la phase aiguë et de restituer au plus près l'évolution clinico-biologique des patients au cours de leur hospitalisation. Il s'agit d'un effectif important rapporté à la faible incidence de l'hypertension artérielle maligne en France.

Les limites de cette étude découlent de la variabilité des parcours de prise en charge, en fonction de la rapidité du diagnostic au sein du service de provenance, des complications initiales ayant parfois nécessité une hospitalisation en réanimation ou en unité neuro-vasculaire, et également du fait que la moitié des patients aient initialement reçu un traitement intraveineux. Il s'agit d'un recrutement essentiellement cardiologique, de patients présentant un profil probablement différent de ceux admis en néphrologie (84% d'atteinte cardiaque versus 65% d'atteinte rénale au sein de notre population).

On constate que le délai moyen de la titration effective à la double dose était de 3,7 ($\pm 2,6$) jours (médiane 3 jours, [2;3]) plutôt que les 36 heures prévues par le protocole. L'une des explications à cela pourrait être la prise en charge dans d'autres services (centres hospitaliers de périphérie mais également service d'urgences et de neurologie du CHU), non familiers du protocole.

L'analyse des critères de sécurité et d'efficacité du protocole entre les sous groupes "avec" et "sans" atteinte rénale initiale mettait en évidence une différence concernant l'obtention de chiffres tensionnels à l'objectif lors du premier contrôle ($p=0.04$). Le détail de ces résultats est disponible en annexe ([Tableau 6](#)). Ceci rejoint ce que nous avons constaté plus haut, et rejoint ce que nous constatons en pratique courante de suivi d'HTA, à savoir que les patients insuffisants rénaux chroniques sont plus difficiles à équilibrer sur le plan tensionnel que les autres.

Cette étude montre donc une bonne sécurité et efficacité du protocole, y compris chez les patients insuffisants rénaux. Cette remarque est vraie dans la limite du recrutement plutôt cardiologique de cette cohorte.

Un avantage important du protocole thérapeutique dont cette étude fait l'objet est sa simplicité, avec la titration progressive d'IEC per os, sous monitoring pluriquotidien de la pression artérielle, du ionogramme sanguin et de la fonction rénale. Seul l'écho-doppler des artères rénales peut se révéler d'accès plus difficile car sa réalisation nécessite un radiologue ou médecin vasculaire spécifiquement formé à cette technique au sein du centre hospitalier. La prise en charge des patients selon ce protocole ne contraint nullement à leur maintien en service de soins intensifs en dehors de la phase diagnostique initiale. L'absence de voie veineuse périphérique, outre le gain de confort pour le patient, permet également de réduire le risque de complication iatrogène et notamment d'infection du cathéter. De plus la voie per os offre l'avantage de la facilité d'accès et de la simplicité de mise en œuvre pratique dans les pays en développement, notamment en Afrique où l'incidence de l'HTAM est plus élevée qu'en Europe.

Ce protocole a par ailleurs l'avantage de démarrer rapidement un traitement par IEC. Sur le plan physiopathologique, cette classe thérapeutique s'attaque à l'une des pierres angulaires de la physiopathologie de l'hypertension artérielle maligne. Il s'agit en outre du traitement spécifique de situations pouvant être à l'origine de l'épisode d'HTAM : crise rénale sclérodermique, néphropathies au sens large, microangiopathie thrombotique. Dans ces situations, le contrôle tensionnel peut ne pas permettre l'amélioration de la situation tant que les bloqueurs du SRAA ne sont pas introduits. (35)

Si notre étude est la première à décrire en détail un protocole basé sur les bloqueurs du système rénine angiotensine aldostérone, des expériences antérieures ont été décrites dans la littérature avec une bonne efficacité et une bonne tolérance. (36) On retrouve, dès 1999 dans l'article de Nakamoto et al, des résultats satisfaisants en termes de contrôle tensionnel et de protection néphrologique après un an de traitement per os. (37) Certains de ces 13 patients hypertendus malins avaient nécessité un recours transitoire à l'hémodialyse lors de l'épisode aigu et tous avaient reçu un traitement oral à base d'inhibiteur calcique et d'alphabêtabloquant. Cette étude bénéficie donc déjà d'une validation externe de ces résultats rassurants, qui vont à l'encontre des idées reçues attribuant aux IEC dans cette indication des risques importants d'insuffisance rénale aiguë, d'hyperkaliémie ou de chutes tensionnelles.

Même si la littérature est riche d'articles mettant en avant l'efficacité des thérapies antihypertensives intraveineuses, l'étude STAT est la seule à apporter des données fiables dans une population d'urgence hypertensive. Les résultats retrouvent une efficacité ne semblant pas nécessairement meilleure, et des effets secondaires importants. Aucune étude n'a été réalisée spécifiquement dans l'hypertension artérielle maligne avec ces schémas thérapeutiques intraveineux, ce qui ne permet pas aux recommandations actuelles de s'appuyer sur des preuves scientifiques. Le propos n'est pas de dire que le traitement oral est supérieur au traitement intraveineux, car de telles études comparatives n'existent pas à ce jour.

L'objectif est de mettre en avant la possibilité d'un protocole de traitement per os dans cette indication, au même titre que le traitement intraveineux. Cette option devrait à notre sens intégrer à nouveaux les recommandations, comme cela a été le cas par le passé.

Conclusion

Nous rapportons pour la première fois la faisabilité, la sécurité et l'efficacité d'un protocole standardisé de traitement per os de l'HTAM non compliquée, basé sur une titration en IEC per os. Ces résultats sont très encourageants, et semblent au minimum équivalents à l'approche intraveineuse. Ces données devraient maintenant être répliquées dans d'autres études, et ce protocole comparé à l'approche classique par thérapie intraveineuse. Nous espérons que l'initiative HAMA permettra dans le futur d'obtenir des études comparatives. (32)

Références

1. Amraoui F, Van Der Hoeven NV, Van Valkengoed IGM, Vogt L, Van Den Born B-JH. Mortality and cardiovascular risk in patients with a history of malignant hypertension: a case-control study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. févr 2014;16(2):122-6.
2. Shantsila A, Lip GYH. Malignant Hypertension Revisited-Does This Still Exist? *Am J Hypertens*. 1 juin 2017;30(6):543-9.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 1 sept 2018;39(33):3021-104.
4. van den Born B-JH, Lip GYH, Brguljan-Hitij J, Cremer A, Segura J, Morales E, et al. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 1 janv 2019;5(1):37-46.
5. Ruggenti P, Remuzzi G. Malignant vascular disease of the kidney: Nature of the lesions, mediators of disease progression, and the case for bilateral nephrectomy. *American Journal of Kidney Diseases*. avr 1996;27(4):459-75.
6. Linton AL, Gavras H, Gleadle RI, Hutchison HE, Lawson DH, Lever AF, et al. Microangiopathic haemolytic anaemia and the pathogenesis of malignant hypertension. *Lancet*. 28 juin 1969;1(7609):1277-82.
7. Van den Born BJH, Honnebier UPF, Koopmans RP, van Montfrans GA. Microangiopathic hemolysis and renal failure in malignant hypertension. *Hypertension*. févr 2005;45(2):246-51.
8. .Harrington M, Kincaid-Smith P, McMichael J. Results of Treatment in Malignant Hypertension. *BMJ*. 14 nov 1959;2(5158):969-80.
9. Shantsila A, Shantsila E, Beevers DG, Lip GYH. Predictors of 5-year outcomes in malignant phase hypertension: the West Birmingham Malignant Hypertension Registry. *J Hypertens*. 2017;35(11):2310-4.
10. .Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc*. 15 août 1953;152(16):1501-4.
11. Rothfeld EL, Parsonnet V, Raman KV, Zucker IR, Tiu R. The effect of carotid sinus nerve stimulation on cardiovascular dynamics in man. *Angiology*. avr 1969;20(4):213-8.
12. Scheffers IJM, Kroon AA, de Leeuw PW. Carotid Baroreflex Activation: Past, Present, and Future. *Current Hypertension Reports*. avr 2010;12(2):61-6.
13. Mahony JF, Gibson GR, Sheil AG, Storey BG, Stokes GS, Stewart JH. Bilateral nephrectomy for malignant hypertension. *Lancet*. 13 mai 1972;1(7759):1036-8.
14. Lazarus JM, Hampers CL, Bennett AH, Vandam LD, Merrill JP. Urgent bilateral nephrectomy for severe hypertension. *Ann Intern Med*. mai 1972;76(5):733-9.

15. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. A cooperative study. *JAMA*. 17 janv 1977;237(3):255-61.
16. Mittal BV, Almeida AF. Malignant hypertension (a clinico-pathologic study of 43 cases). *J Postgrad Med*. avr 1987;33(2):49-54.
17. Woods JW, Blythe WB. Management of malignant hypertension complicated by renal insufficiency: further experience. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 1968;79:108-14.
18. Ledingham JG, Rajagopalan B. Cerebral complications in the treatment of accelerated hypertension. *Q J Med*. janv 1979;48(189):25-41.
19. Strandgaard S. Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients. The modifying influence of prolonged antihypertensive treatment on the tolerance to acute, drug-induced hypotension. *Circulation*. avr 1976;53(4):720-7.
20. Van den Born B-JH, Koopmans RP, van Montfrans GA. The renin-angiotensin system in malignant hypertension revisited: plasma renin activity, microangiopathic hemolysis, and renal failure in malignant hypertension. *Am J Hypertens*. août 2007;20(8):900-6.
21. Bühler FR, Laragh JH, Vaughan ED, Brunner HR, Gavras H, Baer L. Antihypertensive action of propranolol. Specific antirenin responses in high and normal renin forms of essential, renal, renovascular and malignant hypertension. *Am J Cardiol*. 20 sept 1973;32(4):511-22.
22. Abe K. Treatment of advanced hypertension: choice of the effective antihypertensive drugs using angiotensin II antagonist. *Japanese Circulation Journal*. 1981;45(7):844-51.
23. Tsuchihashi T, Abe I, Tsukashima A, Kobayashi K, Ueno M, Fujishima M. Comparison of effects of enalapril and captopril on serum potassium concentration in the treatment of malignant hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther*. oct 1992;6(5):495-8.
24. Ohta Y, Chikugo T, Suzuki T. Long-term therapeutic effects of ace inhibitor and calcium antagonists on hypertensive vascular lesions in M-SHRSP. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl*. déc 1995;22(1):S321-322.
25. Varon J, Fromm RE. Hypertensive crises. The need for urgent management. *Postgrad Med*. janv 1996;99(1):189-91, 195-6, 199-200, passim.
26. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. déc 2003;42(6):1206-52.
27. Katz JN, Gore JM, Amin A, Anderson FA, Dasta JF, Ferguson JJ, et al. Practice patterns, outcomes, and end-organ dysfunction for patients with acute severe hypertension: the Studying the Treatment of Acute hyperTension (STAT) registry. *Am Heart J*. oct 2009;158(4):599-606.e1.
28. Aggarwal M, Khan IA. Hypertensive crisis: hypertensive emergencies and urgencies. *Cardiol Clin*. févr 2006;24(1):135-46.

29. Lip GY, Beevers M, Beevers G. The failure of malignant hypertension to decline: a survey of 24 years' experience in a multiracial population in England. *J Hypertens*. nov 1994;12(11):1297-305.
30. Lane DA, Lip GYH, Beevers DG. Improving survival of malignant hypertension patients over 40 years. *Am J Hypertens*. nov 2009;22(11):1199-204.
31. Cremer A, Amraoui F, Lip GYH, Morales E, Rubin S, Segura J, et al. From malignant hypertension to hypertension-MOD: a modern definition for an old but still dangerous emergency. *J Hum Hypertens*. 2016;30(8):463-6.
32. Boulestreau R, Cremer A, Lorthioir A, Rubin S, Tharaux PL, Persu A, et al. L'hypertension artérielle maligne, un futur prometteur. *La Presse Médicale*. déc 2019;48(12):1439-44.
33. McCaa CS, Langford HG, Cushman WC, McCaa RE. Response of arterial blood pressure, plasma renin activity and plasma aldosterone concentration to long-term administration of captopril in patients with severe, treatment-resistant malignant hypertension. *Clin Sci*. déc 1979;57 Suppl 5:371s-373s.
34. Shionoiri H, Yasuda G, Takagi N, Oda H, Young SC, Miyajima E, et al. Renal haemodynamics and comparative effects of captopril in patients with benign- or malignant-essential hypertension, or with chronic renal failure. *Clin Exp Hypertens A*. 1987;9(2-3):543-9.
35. Rubin S, Lacraz A, Galantine V, Gosse P. Malignant hypertension and interferon-beta: a case report. *J Hum Hypertens*. mai 2014;28(5):340-1.
36. El Matri A, Larabi MS, Kheder A, Belkahia C, Kechrid C, Ben Maiz H, Ben Ayed. Usefulness of combined captopril-labetalol treatment in resistant hypertension (author's transl)]. *Nouv Presse Med*. 1982 May 8;11(21):1611-3. French. PubMed PMID: 7048251.
37. Nakamoto H, Nemoto H, Sugahara S, Okada H, Suzuki H. Nifedipine and arotinolol in combination for accelerated-malignant hypertension: results of one year follow-up. *Hypertens Res*. juill 1999;22(2):75-80.

Annexes

	Effectif
Atteintes d'organes	
Hémolyse	21 (28%)
Atteinte cardiaque	62 (84%)
Atteinte ophtalmologique	66 (89%)
Atteinte rénale	48 (65%)
Atteinte neurologique	42 (57%)
Mode de révélation de l'HTAM	
Baisse d'acuité visuelle	29 (39%)
Évènement neurologique (AVC, crise comitiale,...)	12 (16%)
Constat de chiffres tensionnels élevés	8 (11%)
Céphalées	6 (8%)
Insuffisance cardiaque clinique	6 (8%)
Douleur thoracique	3 (4%)

Tableau 2 : Répartition des atteintes d'organes et principaux modes de révélation de l'HTAM

	Effectif (%)
IEC	69 (93%)
ARA II	22 (30%)
Inhibiteur calcique	65 (87%)
Thiazidique	39 (53%)
Antialdostérone	36 (49%)
Bêta-bloquant	16 (22%)
Alpha-bloquant	6 (8%)
Anti-hypertenseur central	5 (7%)

Tableau 4 : Prescriptions médicamenteuses en sortie d'hospitalisation

	Groupe avec atteinte rénale, n=48 (65%)	Groupe sans atteinte rénale, n=26 (35%)	p
Objectif tensionnel atteint au 1 ^{er} contrôle	34 (77%)	25 (96%)	0,04
Diminution de la PA entre l'entrée et la 24 ^{ème} heure d'hospitalisation	45 (98%)	23 (96%)	1
Réadmission en urgence au CHU avant la date du 1 ^{er} contrôle	1 (2%)	0	1
Hyperkaliémie, hypotension ou IRA nécessitant un transfert en USC	0	0	1
Hyperkaliémie, hypotension ou IRA ayant entraîné un arrêt des IEC	1 (2%)	0	1
Hyperkaliémie \geq 5,5 mmol/L au cours de l'hospitalisation	5 (10%)	0	0,15

Tableau 6 : Critères d'efficacité et de sécurité du protocole; comparaison des résultats entre les groupes "avec atteinte rénale" et "sans atteinte rénale"

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE MALIGNE : ETUDE DE FAISABILITE, SECURITE ET EFFICACITE DU PROTOCOLE BORDELAIS

Introduction : L'hypertension artérielle maligne (HTAM) est une forme gravissime d'hypertension, potentiellement létale. Cependant, il n'existe actuellement pas de recommandations précises en termes de prise en charge thérapeutique.

Matériel et Méthodes : Notre étude réalisée à partir de la cohorte prospective d'HTAM du CHU de Bordeaux a inclus 74 patients pris en charge à la phase aiguë de la maladie entre 2009 et 2019. Les patients recevaient une titration per os d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) jusqu'à une posologie égale au double de la pleine dose habituellement recommandée. Notre objectif était de décrire les résultats de ce protocole en termes de faisabilité, d'efficacité et de sûreté.

Résultats : 66% des patients étaient des hommes, 15% d'origine Afro-Caraïbienne, avec un âge moyen de 47,1 ans, une pression artérielle moyenne d'entrée à 219 (± 29) / 125 (± 22) mmHg, 11% de MOD-HTA et un nombre moyen d'atteintes d'organes de $3,2 \pm 0,9$ (parmi le rein, le cœur, le cerveau, l'œil, et l'hémolyse). Le protocole a été mis en œuvre chez la totalité des 74 patients inclus. Aucun évènement indésirable grave de type insuffisance rénale aiguë, hyperkaliémie ou hypotension nécessitant le transfert du patient en réanimation n'est survenu au cours du protocole. 84% des patients avaient une pression artérielle $\leq 140/90$ mmHg lors du premier bilan de réévaluation à 1 mois, le taux de réhospitalisation en urgence à 90 jours était de 4%.

Conclusion : La prise en charge de l'HTAM par titration des IEC permet l'obtention d'un contrôle tensionnel efficace avec un très bon profil de tolérance.

THERAPEUTIC MANAGEMENT OF MALIGNANT HYPERTENSION : FEASIBILITY, SAFETY AND EFFECTIVENESS STUDY OF THE BORDEAUX's PROTOCOL

Introduction : Malignant hypertension (MHT) is a very serious, potentially lethal form of hypertension. However, there are currently no specific guidelines for therapeutic management.

Material and Methods : Our study based on the MHT prospective cohort of the Bordeaux University Hospital included 74 patients treated in the acute phase of the disease between 2009 and 2019. The patients received an oral titration of Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) up to twice the full recommended dose. Our objective was to describe the results of this protocol in terms of feasibility, efficiency and safety.

Results : Of the 74 patients, 66% were men and 15% were of Afro-Caribbean origin. The patients treated averaged 47.1 years of age with an entry blood pressure of 219 (± 29) / 125 (± 22) mmHg, an average organ damage of 3.2 ± 0.9 (including brain, eye, heart, hemolysis, and kidneys) and 11% of MOD-HTA. The protocol was completed on all 74 patients. No serious adverse event such as acute renal failure, hyperkalaemia or hypotension requiring the transfer to an intensive care unit occurred. By the 1 month reassessment, 84% of patients had an $\leq 140 / 90$ mmHg average blood pressure, with an emergency readmission rate at 90 days of 4%.

Conclusion : The management of MHT by titration of ACE inhibitors makes it possible to achieve effective blood pressure control with a very good tolerance profile.

Key-words : Hypertension, malignant ; treatment ; ACEI ; renal failure ; hypotension