

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017

N° 206

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINERisque de complications aiguës cardio-vasculaires lors de la mise
sous traitement antihypertenseur « neutre » pour la recherche
d'une hypertension artérielle secondairePrésentée et soutenue publiquement
le 10 octobre 2017
Par***Laure Alexandre***

Née le 18 novembre 1988 à Schiltigheim (67)

Dirigée par Mme Le Docteur Laurence Amar, MCU-PH

Jury :

M. Le Professeur Étienne Larger, PU-PH Président

Mme Le Docteur Emmanuelle Vidal-Petiot, MCU-PH

M. Le Docteur Michel Delahousse, PH

Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

- Merci au Dr Laurence Amar, qui m'a proposé ce sujet de thèse et m'a ensuite accompagnée dans le périple de la rédaction.
- Merci au Pr Etienne Larger d'avoir accepté de présider mon jury, et pour le coaching en diabétologie depuis mon 1^{er} semestre.
- Merci au Dr Emmanuelle Vidal-Petiot de me faire l'honneur de faire partie de mon jury.
- Merci au Dr Michel Delahousse d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de m'avoir appris à ne pas paniquer devant une insuffisance rénale.

- Merci au Dr Anne-Sophie Jannot, qui a élaboré une séquence d'extraction des données de l'entrepôt de données de l'HEGP.
- Merci au Dr Vincent Looten pour la mise en forme de ces données, et pour m'avoir énormément aidée sur les analyses statistiques.

- Merci à mes parents, qui m'ont soutenue et supportée pendant ces longues, très longues années de médecine, ce qui n'est pas toujours une mince affaire.
- Merci à mon frère David, à Catherine, Samuel et Raphaël, pour leur soutien permanent, et merci de nous donner l'occasion de faire des petites virées luxembourgeoises.
- Merci à mes grands-parents d'être toujours présents pour moi, même si le parcours d'une interne en médecine est parfois un peu dur à suivre.

- Merci à mes amis-de-médecine (Anne-Cécile, Chloé, Diane, Fidéline, Nelly, Pierre et les autres) d'avoir rendu les horaires parfois tardifs pratiqués à l'APHP beaucoup plus drôles.
- Merci à mes amis-pas-de-médecine-mais-parfois-médecins (Clara, Colin, Joanna, Marie, Naomi, Natacha, Sacha, et les autres aussi), d'être toujours là avec leur sac de bonne humeur.

- Merci à Benjamin, futur 1^{er} prix du concours Lépine pour notre projet commun en mathématiques endocriniennes, de rendre ma vie tous les jours plus jolie.

Table des matières

REMERCIEMENTS	2
INTRODUCTION.....	5
CHAPITRE 1 : HTA : DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE	5
1.1DEFINITION.....	5
1.2EPIDEMIOLOGIE.....	6
1.3BILAN INITIAL	7
CHAPITRE 2 : HYPERTENSION ARTERIELLE SECONDAIRE.....	7
2.1DEFINITION.....	7
2.2SIGNES D'APPEL D'UNE HTA SECONDAIRE	8
2.3ETIOLOGIES D'HTA SECONDAIRE	8
CHAPITRE 3 : HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE	9
3.1DEFINITION.....	9
3.2SYSTEME RENINE ANGIOTENSINE.....	10
3.3RECHERCHE D'HAP	10
3.4ARRET DES TRAITEMENTS ANTIHYPERTENSEURS.....	12
CHAPITRE 4 : TRAITEMENT NEUTRE	13
4.1RISQUES DU TRAITEMENT NEUTRE.....	13
4.2DOSAGES SOUS TRAITEMENT NON NEUTRE	14
4.3UNE LITTERATURE PEU ABONDANTE	15
CHAPITRE 5 : OBJECTIFS DE CE TRAVAIL	15
PREMIERE PARTIE : MATERIEL ET METHODES.....	18
CHAPITRE 1 : PATIENTS.....	18
1.1SELECTION DES PATIENTS.....	18
1.2ASPECT ETHIQUE.....	19
CHAPITRE 2 : CARACTERISTIQUES D'INTERET.....	19
2.1ANTECEDENTS ET HISTOIRE DE LA MALADIE.....	20
2.2PRESSION ARTERIELLE	20
2.3RESULTATS BIOLOGIQUES	21
CHAPITRE 3 : CRITERES DE JUGEMENT	22
3.1CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : COMPLICATION CARDIO-VASCULAIRE AIGUË SOUS TRAITEMENT NEUTRE	22
3.2CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRE	22
3.2.1EVOLUTION DE LA PRESSION ARTERIELLE	22
3.2.2EFFETS INDESIRABLES	22
3.2.3HYPOKALIEMIE.....	23
CHAPITRE 4 : STATISTIQUES	23
PARTIE 2 : RESULTATS.....	25
CHAPITRE 1 : POPULATION	25
CHAPITRE 2 : COMPLICATIONS CARDIO-VASCULAIRES AIGUES LORS DE LA MISE SOUS TRAITEMENT NEUTRE	28
2.1COMPLICATIONS OBSERVEES	28

2.2 COMPARAISON DES PATIENTS AYANT PRESENTE UNE COMPLICATION AIGUË AVEC LES AUTRES PATIENTS.....	31
CHAPITRE 3 : OBJECTIFS SECONDAIRES	32
3.1 ÉVOLUTION DE LA PRESSION ARTERIELLE	32
3.1.1 MESURE CLINIQUE DE LA PRESSION ARTERIELLE.....	32
3.1.2 MESURE OBJECTIVE DE LA PRESSION ARTERIELLE	36
3.2 EFFETS SECONDAIRES EN DEHORS DE L'HYPOKALIEMIE	37
3.3 HYPOKALIEMIE	38
3.3.1 ANTECEDENTS D'HYPOKALIEMIE.....	38
3.3.2 HYPOKALIEMIE SOUS TRAITEMENT NEUTRE : DESCRIPTIF	39
3.3.3 COMPARAISON DES PATIENTS AYANT PRESENTE UNE HYPOKALIEMIE SOUS TRAITEMENT NEUTRE AVEC LES AUTRES PATIENTS	40
 PARTIE 3 : DISCUSSION	 42
 CHAPITRE 1 : LIMITES DE L'ÉTUDE	 42
1.1 ÉTUDE MONOCENTRIQUE	42
1.2 ÉTUDE RETROSPECTIVE.....	42
1.3 MESURE DE PRESSION ARTERIELLE.....	43
CHAPITRE 2 : APPORTS ET PERSPECTIVES DE L'ÉTUDE	43
2.1 COMPLICATIONS CARDIO-VASCULAIRES AIGUËS SOUS TRAITEMENT NEUTRE	43
2.2 PRESSION ARTERIELLE	44
2.3 EFFETS SECONDAIRES	46
2.4 HYPOKALIEMIE	46
2.5 PERSPECTIVES ET ENSEIGNEMENTS DE L'ÉTUDE.....	47
 CONCLUSION.....	 49
 BIBLIOGRAPHIE	 50
 ANNEXE : TABLE DES ABREVIATIONS.....	 53

Introduction

L'**H**yper**T**ension **A**rtérielle (HTA) est une maladie fréquente et potentiellement grave. Le diagnostic et le traitement précoce de toute HTA et des facteurs de risque cardiovasculaires associés (tabagisme, diabète, hypercholestérolémie, sédentarité) ont prouvé leur efficacité pour en diminuer la morbi-mortalité (1,2).

Cependant, actuellement en France, seuls 50% des patients hypertendus ont un traitement permettant le contrôle de leur HTA. Il existe plusieurs explications à ce mauvais contrôle tensionnel ; l'une de ces raisons étant la méconnaissance des HTA secondaires.

En effet, bien que les indications de recherche d'HTA secondaire aient été établies par différentes sociétés savantes, le diagnostic est encore méconnu dans de nombreux pays, en partie en raison des difficultés diagnostiques.

Ainsi, la principale étiologie d'HTA secondaire est l'**H**yper**A**ldostéronisme **P**rimaire (HAP), mais sa recherche nécessite plusieurs étapes dont l'arrêt des molécules antihypertensives interagissant avec le système rénine angiotensine. Le praticien est donc confronté à un paradoxe : la recherche d'HTA secondaire est indiquée chez les patients avec des HTA de grade 3 et des HTA résistantes, mais cette recherche implique d'interrompre des traitements antihypertenseurs. De nombreux médecins sont à juste titre réticents à cet allègement thérapeutique. Pourtant il n'existe que très peu de données dans la littérature sur les risques de cette modification thérapeutique. Ainsi l'objectif de mon projet est d'évaluer rétrospectivement le risque cardiovasculaire lié aux modifications thérapeutiques nécessaires à la recherche d'HTA secondaire.

Chapitre 1 : Hypertension artérielle : définition et épidémiologie

1.1 Définition

La définition de l'HTA est arbitraire. En effet la pression artérielle (PA) a une distribution unimodale dans la population et augmente avec l'âge.

L'HTA est actuellement définie par une **P**ression **A**rtérielle **S**ystolique (PAS) ≥ 140 mmHg et/ou une **P**ression **A**rtérielle **D**iaastolique (PAD) ≥ 90 mmHg. L'**O**rganisation **M**ondiale de la **S**anté (OMS) définit 3 grades d'HTA en fonction du niveau habituel de la PA :

- HTA de grade 1 : $140 \leq \text{PAS} \leq 159$ et/ou $90 \leq \text{PAD} \leq 99$ mmHg
- HTA de grade 2 : $160 \leq \text{PAS} \leq 179$ et/ou $100 \leq \text{PAD} \leq 109$ mmHg
- HTA de grade 3 : $\text{PAS} > 180$ et/ou $\text{PAD} > 110$ mmHg

Ces seuils sont ceux de la mesure clinique de la PA au cabinet médical et doivent être adaptés pour les mesures objectives de pression artérielle que sont la **M**esure **A**mbulatoire de **P**ression **A**rtérielle (MAPA) et l'**A**uto**M**esure **T**ensionnelle au domicile du patient (AMT) (prise de 3 mesures matin et soir par le patient à l'aide d'un appareil agréé, pendant 5 jours consécutifs, puis calcul de la moyenne de toutes ces mesures).

Ces autres types de mesure sont recommandés actuellement au diagnostic de l'HTA, et permettent une meilleure représentation de la pression artérielle « réelle » du patient que par simple mesure clinique car ils permettent de s'affranchir en partie des variations physiologiques de celle-ci et de l'effet blouse blanche encore appelée HTA de consultation (augmentation de la pression artérielle en consultation non retrouvée à domicile), ainsi que de l'effet HTA masquée (HTA à domicile non retrouvée en consultation) (3).

Au seuil de PA clinique de 140/90 mmHg correspondent alors les seuils suivants :

- MAPA diurne 135/85 mmHg
- MAPA nocturne 120/70mmHg
- MAPA des 24 heures 130/80 mmHg
- Automesure tensionnelle 135/85 mmHg.

1.2Epidémiologie

En 2008, un milliard de personnes dans le monde avaient été diagnostiquées hypertendues, soit 40% des adultes de plus de 25 ans (4). En France, en 2007, la prévalence chez les adultes s'élevait à 31%, et augmentait avec l'âge jusqu'à 68% chez les plus de 65 ans. Environ 12 millions d'individus étaient traités pour une HTA (5,6).

Cette fréquence élevée s'accompagne d'une prévalence non moins importante des complications : on estime l'incidence des décès cardio-vasculaires dus à l'HTA à 9,4 millions

par an dans le monde, et l'HTA serait responsable de 45% des décès par pathologies cardiaques et de 51% des décès des suites d'un Accident Vasculaire Cérébral (AVC) (4).

Il a été prouvé que diagnostiquer et traiter l'HTA et les facteurs de risque cardiovasculaires associés est efficace pour en diminuer la morbi-mortalité (1,2).

1.3 Bilan initial

Une fois le diagnostic d'HTA posé, après confirmation par mesure objective de la pression artérielle (MAPA sur 24h ou AMT), un bilan minimal est recommandé par l'OMS. Il comprend un examen clinique avec auscultation des trajets vasculaires, un bilan biologique (kaliémie, créatinine et débit de filtration glomérulaire, glycémie à jeun, bilan lipidique, protéinurie), et un électrocardiogramme (ECG) de repos (6).

Chapitre 2 : HTA secondaire

La physiopathologie de l'HTA est encore méconnue. De nombreux mécanismes sont en effet impliqués, comme la résistance vasculaire, le débit cardiaque, le système nerveux sympathique, le système rénine angiotensine...

Dans la majorité des cas, le diagnostic retenu est l'HTA essentielle, c'est-à-dire sans cause retrouvée en dehors d'une augmentation de la rigidité des vaisseaux. Les patients avec HTA essentielle reçoivent des traitements antihypertenseurs avec une augmentation graduelle des posologies et du nombre de classes médicamenteuses.

2.1 Définition

Cependant dans 10% des cas, l'hypertension artérielle est secondaire à une pathologie. Il est important de poser le diagnostic d'HTA secondaire pour plusieurs raisons :

- L'HTA est curable dans certains cas, ou peut nécessiter des traitements spécifiques plus efficaces avec une diminution du nombre de traitements utilisés.
- Des complications spécifiques de la pathologie en cause doivent quelquefois être dépistées et traitées.
- La pathologie en cause peut nécessiter par elle-même un diagnostic ou un traitement urgent, et certaines précautions lors de l'administration de traitements.

- Certaines des pathologies font partie de syndromes transmissibles à la descendance et peuvent donner lieu à un conseil génétique.

2.2 Signes d'appels d'une HTA secondaire

Il est actuellement recommandé (6–8) de rechercher une HTA secondaire devant :

- HTA sévère (PAS > 180 ou PAD > 110mmHg) d'emblée.
- HTA résistante (définie par une pression artérielle supérieure ou égale à 140/90 mmHg malgré un traitement par trois antihypertenseurs dont un diurétique thiazidique à dose optimale).
- HTA découverte avant l'âge de 30 ans.
- HTA avec hypokaliémie (kaliémie inférieure à 3,5 mmol/L).
- HTA associée à un incidentalome surrénalien.
- HTA associée à un souffle abdominal latéralisé.
- HTA associée à une altération de la fonction rénale et/ou du sédiment urinaire.
- HTA associée à la présence de signes vasomoteurs de type céphalées, sueurs, palpitations.

2.3 Etiologies d'HTA secondaire

Les HTA secondaires se répartissent en plusieurs catégories :

- Causes iatrogènes : alcool, anti-inflammatoires non stéroïdiens, contraception oestroprogestative, inhibiteurs des tyrosines kinases, corticoïdes, réglisse, amphétamines, cocaïne, immuno-suppresseurs, vasoconstricteurs nasaux.
- Causes rénales ou rénovasculaires : néphropathie parenchymateuse, sténose athéroscléreuse ou dysplasique des artères rénales.
- Causes surrénales : hyperaldostéronisme primaire, syndrome de Cushing, phéochromocytome
- Causes rares comme la coarctation de l'aorte.

Les causes iatrogènes sont recherchées par l'interrogatoire. La recherche des autres causes est orientée par l'examen clinique et le contexte (âge du patient, association à d'autres facteurs de risque cardiovasculaires...)

Les HTA de cause réno-vasculaires peuvent se manifester par les critères non spécifiques décrits plus hauts. Ils peuvent également être évoqués devant un souffle paraombilical ou lombaire à l'examen, une anomalie de la fonction rénale ou du bilan urinaire, ou la découverte fortuite à l'imagerie d'une sténose d'une artère rénale ou d'une anomalie du cortex rénal (infarctus).

Les causes endocrines, par ordre de fréquence décroissante, sont l'hyperminéralocorticisme primaire, dont surtout l'hyperaldostéronisme primaire ; les tumeurs sécrétant des catécholamines : phéochromocytome et paragangliome ; le syndrome de Cushing ; et les tumeurs sécrétant de la rénine (9).

La recherche d'HTA endocrine repose en première intention sur des dosages hormonaux : les métanéphrines pour le phéochromocytome, l'exploration de l'axe corticotrope (cortisolémie, cortisolurie, ACTH) pour le syndrome de Cushing et l'exploration de l'axe minéralocorticoïde (rénine, aldostéronémie, aldostéronurie) pour l'HAP. Nous détaillerons surtout ici les modalités d'examen à la recherche d'HAP, qui est l'étiologie la plus fréquente d'HTA secondaire et qui nécessite une modification des traitements antihypertenseurs pris par le patient. Elles valent cependant également pour toutes les pathologies qui nécessitent une évaluation précise des taux de rénine et d'aldostérone.

Chapitre 3 : Hyperaldostéronisme primaire

3.1 Définition

L'HAP se définit par une augmentation de la synthèse d'aldostérone par la surrénale, inadaptée et relativement insensible au système rénine-angiotensine. Il en découle une rétention sodée et une excrétion urinaire de potassium, et donc une HTA associée ou non à une hypokaliémie.

3.2 Système rénine angiotensine

Pour rappel, lors d'une baisse de perfusion rénale (perçue au niveau de l'artériole afférente par les barorécepteurs ou via la diminution de concentration en sodium dans la lumière du tubule distal par les chémorécepteurs de la macula densa), ou après stimulation sympathique, l'appareil juxtaglomérulaire sécrète de la rénine, qui va alors cliver l'angiotensinogène produit par le foie. Ceci libère l'angiotensine I, convertie ensuite en angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine. L'angiotensine II peut alors exercer son effet vasoconstricteur et stimuler la sécrétion d'aldostérone par la zone glomérulée de la surrénale. L'aldostérone se lie au récepteur minéralocorticoïde du tube contourné distal et du canal collecteur, avec pour effet une réabsorption de sodium et une excrétion de potassium.

Le taux de rénine peut être mesuré par deux techniques différentes : par dosage immunoradiométrique direct utilisant deux anticorps spécifiques, ce qui aboutit à la concentration de rénine active ; ou par méthode automatisée à l'aide de chemiluminescence.

L'aldostérone peut être mesurée par dosage radio-immunologique dans le plasma ou les urines, mais la technique plus récente et plus précise à utiliser actuellement est celle du dosage par chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse. Cette technique évite les réactions croisées avec d'autres minéralocorticoïdes (10).

L'aldostérone étant sécrétée de manière pulsatile, il est préférable de réaliser au moins deux mesures de sa concentration. L'aldostérone urinaire des 24 heures permet également d'avoir une mesure intégrant cette pulsativité.

3.3 Recherche d'HAP

Tout symptôme non spécifique d'HTA secondaire (voir plus haut) doit faire évoquer un HAP. Certains critères sont cependant plus spécifiques. Ainsi, les recommandations internationales sur la prise en charge de l'HAP (8) préconisent d'évoquer le diagnostic devant les signes suivants:

- HTA associée à un incidentalome surrénalien ou rénal.
- HTA > 150/100 mmHg en automesure au moins 3 jours différents.
- HTA dont le contrôle nécessite au moins 4 antihypertenseurs différents.

- HTA associée à un syndrome d'apnée du sommeil.
- HTA avec antécédents familiaux d'HTA d'apparition précoce ou d'AVC avant l'âge de 40 ans.
- HTA avec antécédent familial d'hyperaldostéronisme primaire.

Les recommandations françaises conjointes de la Société Française d'Endocrinologie, de la Société Française d'HTA et de l'Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne proposent également d'évoquer un HAP devant une HTA associée à une morbidité cardiovasculaire ou rénale plus sévère qu'attendue pour le niveau de pression artérielle du patient (7).

Le diagnostic formel d'HAP est difficile à établir, et repose sur des dosages biologiques quantitatifs, qui peuvent varier d'un laboratoire à l'autre. Il est recommandé de débiter les explorations par un **Rapport Aldostérone/ Rénine (RAR)**, qui constitue le test de dépistage et qui présente une bonne sensibilité et une moindre variabilité que les autres mesures (7). Si ce rapport est élevé, un test de confirmation (charge en sel orale ou intraveineuse, test à la fludrocortisone, test au captopril) est ensuite réalisé. Si l'HAP est confirmé, on réalise souvent dans un deuxième temps un cathétérisme des veines surrenaliennes afin de déterminer si la sécrétion est uni- ou bilatérale, car la prise en charge sera alors différente. Ce deuxième examen nécessite également un dosage précis de la rénine et de l'aldostérone.

En dehors des techniques de dosage, de nombreux facteurs peuvent faire varier la sécrétion d'aldostérone, avec notamment une régulation par les apports sodés, le cycle nyctéméral, la position, la kaliémie (l'hypokaliémie inhibe la sécrétion d'aldostérone y compris dans l'HAP et peut donc induire des faux négatifs). C'est pour cette raison que les mesures de rénine et d'aldostérone doivent être réalisées dans des conditions standardisées :

- Régime normosodé (natriurèse > 100mmol/24heures).
- Le matin à jeun entre 8 et 10 heures.
- En position assise depuis 15 minutes.
- Après correction, si possible, de la kaliémie (par apports de chlorure de potassium).

3.4 Arrêt des traitements antihypertenseurs

Le dernier critère à respecter, qui nous intéresse tout particulièrement, est celui des traitements antihypertenseurs à interrompre. En effet, de nombreux traitements interfèrent avec le système rénine-angiotensine-aldostérone (**tableau 1**) et compliquent voire empêchent l'interprétation des examens.

	Effet sur l'aldostérone	Effet sur la rénine	Effet sur le Rapport Aldostérone/Rénine
Bêta bloquant	↘	↘ ↘	↗
Diurétiques (de l'anse, thiazidique)	↗	↗ ↗	↘
Épargneur de potassium	↗	↗ ↗	↘
IEC	↘	↗ ↗	↘
ARA2	↘	↗ ↗	↘
Inhibiteur calcique (dihydropyridine)	→ ↘	↗	↘
Inhibiteur de rénine	↘	↘ ↗	↘ ↗

Tableau 1 : Effet des traitements antihypertenseurs sur le Rapport Aldostérone/ Rénine (8). Epargneur de potassium : antagonistes de l'aldostérone et amiloride. IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion. ARA2 : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine 2.

Il est donc généralement recommandé d'interrompre les traitements (8,11):

- Quinze jours avant l'examen pour les diurétiques de l'anse et les thiazidiques, les Bêta-bloquants, les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC), les Antagonistes du Récepteur AT1 de l'Angiotensine II (ARA2) et l'amiloride.
- Six semaines avant pour les antagonistes de l'aldostérone (spironolactone et eplérénone).

Il est à noter que certains autres traitements peuvent également perturber les dosages : les AINS sont connus pour augmenter le RAR, les inhibiteurs de recapture de la sérotonine (sertraline, escitalopram) pour le diminuer.

Chapitre 4 : Traitement neutre

Cette interruption de traitements peut s'avérer complexe dans certains cas, notamment chez les patients avec une HTA sévère, résistante ou une hypokaliémie profonde.

Afin de ne pas laisser des patients avec une HTA sévère sans aucun traitement antihypertenseur pendant plusieurs semaines, on introduit des molécules antihypertensives qui n'interfèrent pas ou peu avec les dosages de rénine et d'aldostérone.

Ces molécules regroupent

- Les inhibiteurs calciques non dihydropyridine de type vérapamil, diltiazem.
- Les alpha-bloquants de type prazosine ou urapidil.
- Les antihypertenseurs centraux de type rilménidine.

Ce traitement qui n'interfère pas avec les dosages d'aldostérone et de rénine est appelé classiquement « **traitement neutre** ».

4.1 Risques du traitement neutre

Le traitement neutre, s'il évite d'interrompre complètement le traitement antihypertenseur durant les explorations biologiques, n'est pas dépourvu d'effets secondaires.

Les molécules utilisées peuvent en effet être pourvoyeuses de certains symptômes par « effet de classe » :

- Les inhibiteurs calciques non dihydropyridines peuvent ainsi induire œdème des membres inférieurs, céphalées, sensations vertigineuses, bradycardie, palpitations, hypotension, fatigue, troubles digestifs, sensibilité gingivale et réaction allergique. Un surdosage peut être à l'origine de troubles de conduction cardiaque (bloc auriculoventriculaire de haut degré), d'une hypotension sévère ou de convulsions.
- Les alpha-bloquants peuvent induire asthénie, malaise, sueurs, hypotension orthostatique, vertiges, céphalées, troubles digestifs, arthralgies, épistaxis, bradycardie, tachycardie, œdème des membres inférieurs, rougeur de la face, ou réaction allergique.

- Les antihypertenseurs centraux peuvent induire anxiété, insomnie, somnolence, céphalées, vertiges, palpitations, gastralgies, prurit, crampes musculaires, dysfonction sexuelle, asthénie, ou œdèmes.

Par ailleurs, les alpha-bloquants ne sont pas recommandés en première ligne dans la prise en charge de l'HTA car ils préviennent moins efficacement les complications cardio-vasculaires de l'HTA à long terme (12). Quant aux antihypertenseurs centraux, aucune étude de bonne qualité n'a été réalisée pour montrer leur supériorité vis-à-vis des traitements comme les inhibiteurs calciques, les IEC ou les diurétiques, ils ne sont donc pas non plus recommandés en première ligne (13). Cependant, l'efficacité sur la pression artérielle et en prévention cardio-vasculaire à court terme est mal connue.

Enfin, les antagonistes de l'aldostérone, très efficaces dans le traitement de l'HAP, doivent être interrompus six semaines avant le début des explorations, ce qui induit des difficultés importantes lors de la mise sous traitement neutre chez certains patients.

Les patients chez qui les examens sont réalisés présentant par définition une fréquence plus importante d'HTA résistante ou modérée à sévère, le passage au traitement neutre peut donc légitimement inquiéter le praticien.

4.2 Dosages sous traitement non neutre

Les recommandations internationales récentes sur l'HAP prennent d'ailleurs cette problématique en compte (8). Elles signalent que l'arrêt des traitements non neutres est recommandé dans l'idéal mais que ceux-ci peuvent être poursuivis afin d'aboutir rapidement à un diagnostic (sans attendre le délai de « wash-out ») ou dans le cas des patients présentant une HTA sévère (14).

Les recommandations françaises (11), quant à elles, proposent d'utiliser le traitement neutre si possible, mais proposent également une autre possibilité : les explorations peuvent être réalisées en poursuivant les traitements habituels (en dehors des Bêta-bloquants et des antagonistes de l'aldostérone, qui doivent être interrompus), mais il est alors nécessaire de modifier les seuils diagnostics du RAR en fonction du traitement en cours, et ces seuils ne sont pas définis de manière formelle.

4.3 Une littérature peu abondante

Lorsque j'ai débuté ce projet, une seule étude rétrospective (15) sur les risques du passage au traitement neutre avait été publiée dans la littérature. Cette étude portait sur 50 patients déjà préselectionnés (RAR élevé lors des explorations préliminaires sous traitement non neutre). 25 d'entre eux étaient finalement réellement porteurs d'un HAP. Seuls 26 patients avaient eu un passage effectif au traitement neutre pour réaliser les explorations, les autres poursuivaient au moins une molécule non neutre (poursuivie par prudence devant des pressions artérielles élevées lors de l'initiation des explorations). 20% des patients avaient vu leur pression artérielle augmenter (de 38 mmHg en moyenne sur la PAS) sous traitement neutre ou sous traitement partiellement modifié, 7 patients avaient présenté une hypokaliémie inférieure à 3 mmol/L, et 6 patients sur 50 avaient été hospitalisés (2 pour poussée hypertensive, 2 pour HTA maligne et 2 pour palpitations, dont 1 ayant présenté une fibrillation atriale).

Cependant, une nouvelle étude a été publiée durant la rédaction de ma thèse (16). Il s'agit d'une étude prospective réalisée sur une période de 6 ans et incluant 604 patients. Dans cette étude hollandaise, le traitement antihypertenseur était complètement interrompu durant 2 semaines de façon protocolisée pour la recherche d'HTA secondaire, un traitement d'échappement, neutre, étant possible si la pression artérielle devenait supérieure à 180/110 mmHg. Un suivi rapproché était réalisé, avec un suivi des éventuels effets secondaires par des infirmières formées. Les résultats étaient encourageants puisque les complications cardio-vasculaires n'étaient pas plus nombreuses chez les patients que dans un groupe témoin de 604 patients issus d'une cohorte de patients similaires suivis dans le même hôpital, et dont le traitement antihypertenseur n'avait pas été modifié : 3 patients ont présenté des complications (un infarctus du myocarde, un AIT et une crise d'angor instable avec fibrillation atriale), contre 5 dans le groupe témoin sur la même période.

Chapitre 5 : Objectifs de ce travail

Les données sur le sujet sont donc rares, et aucune étude n'a été réalisée dans les conditions réelles des examens réalisés dans les services d'HTA en France.

L'objectif principal de ce travail est donc l'évaluation du taux de complications aiguës cardiovasculaires lors du passage au traitement neutre pour la recherche d'une HTA secondaire. Ce critère composite est constitué de : décès de cause cardio-vasculaire, Syndrome Coronarien Aigu (SCA), AVC hémorragique, AVC ischémique ou Accident Ischémique Transitoire (AIT), Œdème Aigu Pulmonaire (OAP), HTA maligne, dissection aortique, occlusion artérielle rétinienne, fibrillation atriale, hospitalisation ou passage en service d'accueil des urgences pour poussée hypertensive.

Pour cela, nous avons procédé à une étude observationnelle rétrospective à l'Hôpital Européen Georges Pompidou chez les patients ayant été hospitalisés pour recherche d'HTA secondaire entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2015 et dont le traitement habituel a été modifié pour un traitement neutre, afin d'étudier les éventuelles complications cardio-vasculaires et les effets secondaires suite à cette modification.

Afin d'évaluer les complications cardio-vasculaires aiguës liées à l'utilisation du traitement neutre pour la recherche d'une hypertension artérielle secondaire, nous avons réalisé une étude rétrospective chez les patients du service d'HTA de l'Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP).

A l'aide de l'entrepôt de données de l'HEGP (17), nous avons pu analyser les données issues des patients ayant eu une modification de traitement antihypertenseur pour un traitement neutre entre janvier 2013 et décembre 2015, en recueillant les éventuels effets secondaires et les complications cardio-vasculaires survenues durant cette période sous traitement neutre.

Chapitre 1 : Patients

1.1 Sélection des patients

A l'aide de l'entrepôt de données de l'HEGP, nous avons recherché tous les patients qui, entre janvier 2013 et décembre 2015 avaient suivi la séquence suivante :

- En premier lieu, **une consultation** dans le service d'HTA, à laquelle ils arrivaient **sous traitement « non neutre »** (c'est à dire que leur traitement habituel comportait au moins un des traitements qui n'est pas dans la liste des traitements neutres).
- **Sortie de consultation** avec une **ordonnance ne comportant aucun traitement non neutre**. Les patients pouvaient donc soit avoir une ordonnance de traitement neutre soit une ordonnance sans traitement antihypertenseur. Les patients sortis sans aucune ordonnance n'ont pas été inclus. Le traitement neutre pouvait être prescrit dès la sortie de consultation, ou pour une durée courte précédant l'hospitalisation programmée. Si elle était différente de la durée entre la consultation et l'hospitalisation, la durée prescrite de prise de traitement neutre a été notée.
- Puis programmation d'une **hospitalisation de jour ou de semaine** (document de programmation retrouvé dans l'entrepôt). Ainsi, des patients pour qui une hospitalisation était prévue mais qui ne s'y seraient pas rendu étaient également inclus dans l'étude.

Une relecture de chaque dossier a ensuite été réalisée pour vérifier la sélection. Certains dossiers ont été exclus manuellement en raison de la persistance d'un traitement non neutre dans l'ordonnance de sortie du fait de champs mal renseignés dans l'entrepôt de données.

Des patients ayant eu une séquence similaire mais sans consultation (avec prescription de traitement neutre lors d'un hôpital de jour par exemple, ou introduit par le médecin qui nous adressait le patient) n'étaient pas inclus pour obtenir une population homogène. Si un patient avait suivi la « séquence » à plusieurs reprises, seule la première « séquence » était retenue.

Enfin, si un patient était hospitalisé une première fois sous traitement neutre et que ce traitement était prolongé jusqu'à une deuxième hospitalisation pour poursuite des explorations (en général pour réalisation d'un cathétérisme des veines surrenaliennes dans le cas des HAP), les données cliniques de la deuxième hospitalisation étaient recueillies et la durée totale sous traitement neutre (donc entre la consultation et la deuxième hospitalisation) était retenue. Les événements (complication, effet secondaire, hypokaliémie) survenus lors de la première hospitalisation étaient également comptabilisés. Il est à noter que certains patients avaient repris un traitement non neutre lors de l'hospitalisation, soit par mauvaise compréhension, soit en raison d'effets secondaires. Ces patients n'ont pas été exclus de l'analyse afin d'évaluer les raisons des modifications de ces traitements et d'en tenir compte dans les effets secondaires.

1.2 Aspect éthique

Cette étude est rétrospective et non interventionnelle. La prise en charge habituelle des patients n'a pas été modifiée. Nous avons obtenu l'accord du CERHUPO (recherches non CPP, recherche non interventionnelle) en avril 2016 pour réaliser cette étude. Tous les dossiers ont été anonymisés.

Chapitre 2 : Caractéristiques d'intérêt

De nombreuses données d'intérêt ont été relevées pour chaque dossier. Ainsi, des données de l'histoire personnelle ou familiale du patient, les traitements pris avant et après le passage au traitement neutre, des données cliniques et paracliniques ont été relevées.

Les effets secondaires suite au passage au traitement neutre ont également été pris en compte. Ces données ont soit été extraites de l'entrepôt de données, soit été relevées par lecture de chaque dossier (notamment pour les effets secondaires, le diagnostic final et les traitements).

2.1 Antécédents et histoire de la maladie

Les antécédents et l'histoire de la maladie ont été relevés de la manière la plus exhaustive possible :

- **Caractéristiques personnelles** : sexe, âge au moment de la consultation, **Indice de Masse Corporelle (IMC)**.
- **Antécédents vasculaires / facteurs de risque cardio-vasculaires** : Tabagisme actif au moment de la consultation, diabète, dyslipidémie, âge à la découverte de l'HTA, antécédent de coronaropathie, d'AVC, ou d'Artérite **Oblitérante des Membres Inférieurs**.
- **Antécédents personnels d'hypokaliémie**, nadir de kaliémie si celui-ci était connu.
- **Traitement antihypertenseur en consultation, sur l'ordonnance de sortie et à l'arrivée en hospitalisation**. Les classes de traitement ont été notées. Les posologies des traitements avant et après la mise sous traitement neutre ont été évaluées à l'aide de la **Defined Daily Dose (DDD)** (18), un score évaluant la posologie globale des traitements établi par l'Organisation Mondiale de la Santé. Plus le score est haut, plus le nombre et la posologie des traitements utilisés sont élevés. Le score « moyen » sous trithérapie antihypertensive est d'environ 3.
- **Durée passée sous traitement neutre**.
- **Diagnostic étiologique** établi à l'aide des résultats cliniques et biologiques disponibles et vérifié dans les compte-rendus de réunion de concertation pluridisciplinaire. Les diagnostics étiologiques possibles étaient les suivants : HTA essentielle, HTA essentielle à rénine basse, HAP, hyperaldostéronisme secondaire (sans sténose des artères rénales), sténose des artères rénales athéromateuse ou dans un contexte de **Dysplasie FibroMusculaire (DFM)**, phéochromocytome ou paragangliome, syndrome de Cushing, tumeur à rénine, cause iatrogène, autre diagnostic.

2.2 Pression artérielle

La **pression artérielle en consultation** (moyenne de 3 mesures en position semi-assise, et pression artérielle couchée chez 3 patients pour qui la mesure semi-assise n'était pas notée) était disponible pour tous les patients sauf un, sur probable oubli de notation dans l'observation.

La **pression artérielle mesurée en hospitalisation** (pression artérielle suite à l'admission en hospitalisation) était disponible pour tous les patients.

Par ailleurs, certains patients ont bénéficié d'une **MAPA ou d'une AMT** avant la consultation, elles ont alors été retenues respectivement comme MAPA et AMT **de consultation**. Nous avons agrégé les données de la MAPA diurne et de l'AMT car les résultats sont habituellement similaires entre ces deux types de mesure. Lorsqu'un patient avait eu une mesure de pression par MAPA et automesure, nous avons gardé celle mesurée par MAPA.

Parmi eux, certains patients ont également bénéficié d'une **MAPA au moment de l'hospitalisation** sous traitement neutre.

Ce sous-groupe de patients ayant eu des mesures objectives de pression artérielle avant et pendant mise sous traitement neutre a pu être étudié séparément.

2.3 Résultats biologiques

Un grand nombre de paramètres biologiques ont été relevés. La plupart d'entre eux (aldostérone, rénine, aldostérone urinaire, cortisol, cortisol libre urinaire, métanéphrines, créatinine) ont été utilisés pour confirmer le diagnostic étiologique, en plus des résultats d'imagerie et des conclusions de réunion de concertation pluridisciplinaire.

Par ailleurs, un autre paramètre relevé pour tous les patients était la **kaliémie à l'entrée en hospitalisation**.

Chapitre 3 : Critères de jugement

3.1 Critère de jugement principal : complication cardio-vasculaire aiguë sous traitement neutre

Le critère de jugement principal était défini comme la **survenue durant la période sous traitement neutre** (donc entre la consultation et la fin de la dernière hospitalisation sous traitement neutre) **d'une complication aiguë cardio-vasculaire** parmi les suivantes : décès de cause cardio-vasculaire, syndrome coronarien aigu, AVC hémorragique ou ischémique ou AIT, OAP, HTA maligne, dissection aortique, occlusion de l'artère centrale de la rétine, fibrillation atriale, hospitalisation ou passage par un service des urgences pour poussée hypertensive.

Les dossiers des patients non venus en hospitalisation ont été recherchés dans la base CépiDC (19), qui répertorie tous les décès en France, afin de ne pas méconnaître une complication mortelle qui serait survenue sous traitement neutre.

3.2 Critères de jugement secondaire

Les critères de jugements secondaires étaient :

- L'évolution des pressions artérielles
- La fréquence des effets indésirables
- La fréquence d'apparition d'une hypokaliémie.

3.2.1 Evolution de la pression artérielle

Nous avons étudié l'évolution de la pression artérielle entre la consultation et l'hospitalisation, avec notamment le passage d'un stade d'HTA à un autre sur les pressions cliniques, et quand cela était possible, l'évolution de la pression artérielle mesurée par MAPA / AMT.

3.2.2 Effets indésirables

Pour chaque patient, les effets secondaires notés dans les observations ont été recherchés parmi les suivants : vertiges / chute / hypotension artérielle, palpitations, céphalées, œdème des membres inférieurs, troubles digestifs / vomissements, réaction allergique.

Tout autre symptôme rapporté par le patient pendant la durée passée sous traitement neutre était noté comme un éventuel effet secondaire.

Enfin, toute modification de traitement (augmentation de posologie, diminution de posologie, arrêt ou ajout d'un traitement), même sans explication dans l'observation, pouvant être due à un effet secondaire, nous avons réalisé une analyse en comptabilisant toute modification de traitement comme un effet secondaire, et une autre analyse sans prendre en compte ces modifications.

3.2.3 Hypokaliémie

La présence d'une hypokaliémie à l'arrivée en hospitalisation a été notée. En effet, l'arrêt de traitements épargneurs de potassium peut accentuer une hypokaliémie préexistante, et l'hypokaliémie est fréquente lors de l'HAP. La prise ou non d'une supplémentation potassique lors de la période sous traitement neutre était notée également.

Chapitre 4 : Statistiques

Les données ont été analysées à l'aide de Excel et de R.

Les métriques utilisées pour les résultats continus étaient la médiane, le 1^{er} et le 3^{ème} quartile.

Les variables catégorielles étaient exprimées en valeur absolue et en pourcentage.

Les tests utilisés étaient le test de Wilcoxon pour les variables continues et le test de Fisher pour les variables catégorielles. Les différences étaient considérées comme significatives si p était inférieur ou égal à 0,05.

L'évolution des stades de pression artérielle en mesure clinique entre la consultation et l'hospitalisation a été représentée à l'aide d'un graphe dit « de Sankey » : la répartition des stades de pression artérielle en consultation est représentée sur l'axe de gauche, celle en hospitalisation sur l'axe de droite. La proportion de passage d'un stade à l'autre est représentée par des courbes plus ou moins épaisses, avec une couleur pour chaque stade de pression artérielle initial (en vert, pression artérielle normale en consultation ; en bleu, HTA stade 1 en consultation ; en rose, HTA stade 2 en consultation ; en mauve, HTA stade 3 en consultation).

Chapitre 1 : Population

Les 307 patients reconnus dans l'entrepôt de données pour avoir suivi la séquence « consultation dans le service d'HTA de l'HEGP sous traitement non neutre - sortie avec une ordonnance sans traitement non neutre – programmation d'hospitalisation » entre janvier 2013 et décembre 2015 ont été sélectionnés.

Parmi eux, 131 patients n'avaient en fait pas réellement un traitement neutre sur leur ordonnance de sortie de consultation (classification des traitements mal renseignée dans l'entrepôt de données) ou avaient été mis sous traitement neutre en dehors de la consultation. Ils ont donc été exclus.

Huit patients avaient des « séquences » reconnues par le logiciel à 2 reprises, seule la première a été conservée.

Un patient avait eu sa consultation en 2015 mais a été hospitalisé en 2016.

Enfin, 5 patients avaient eu des modifications de traitement antihypertenseur en faveur de molécules faisant partie du traitement neutre, mais pas à visée d'exploration de l'HTA, et n'entraient donc pas dans le cadre de cette étude.

Au total, 162 patients ont donc pu être inclus et analysés (**Figure 1**).

Quatre d'entre eux ne se sont pas présentés en hospitalisation. Les données sur le diagnostic étiologique, l'évolution de pression artérielle ou les effets secondaires n'étaient donc pas disponibles pour ces patients.

L'une de ces patientes n'a en fait pas suivi le traitement neutre et a fait savoir qu'elle ne voulait pas se présenter en hospitalisation. Les données du CépiDc pour les trois autres patients ont montré qu'ils étaient toujours vivants durant cette période.

Les analyses suivantes ont donc été réalisées sur les 158 patients qui se sont effectivement présentés en hospitalisation.

La médiane des âges des patients analysés était de 51 ans, ils étaient en majorité des hommes (61%), et présentaient souvent un surpoids (IMC médian à 28,4kg/m²) (**Tableau 2**).

53% d'entre eux présentaient un antécédent d'hypokaliémie.

Les diagnostics étiologiques finaux les plus fréquents étaient l'HTA essentielle ou l'HTA essentielle à rénine basse (49% au total) et l'HAP (42%).

La durée passée sous traitement neutre était en moyenne de 27 jours.

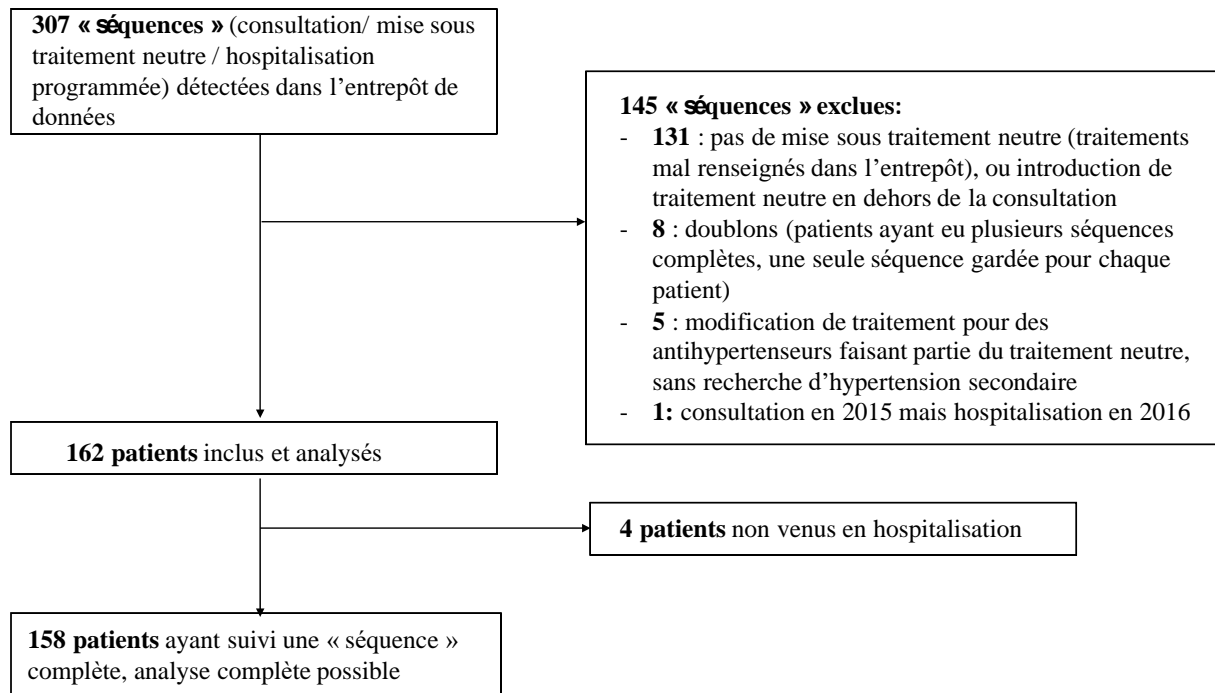


Figure 1 : Patients inclus dans l'étude

Caractéristiques	Population totale (158)
Age (années : médiane (Q1 ; Q3))	51 (43 ; 58)
IMC ¹ (kg/m ² : médiane (Q1 ; Q3))	28,4 (25,9 ; 32,8)
Homme (n, %)	97 (61,4%)
Tabagisme actif au moment de la consultation (n, %)	25 (15,8%)
Diabète (n, %)	34 (21,7%)
Dyslipidémie (n, %)	54 (34,4%)
Antécédent de coronaropathie (n,%)	4 (2,9%)
Antécédent d'AVC² (n,%)	8 (5,1%)
Antécédent d'AOMI³ (n,%)	9 (5,7%)
Antécédent d'hypokaliémie (n,%)	84 (53,2%)
Age à la découverte de l'HTA (années : médiane (Q1 ; Q3))	41 (33 ; 48)
Traitement	
Score DDD ⁴ en consultation : médiane (Q1 ; Q3)	3,67 (2 ; 5)
Score DDD ⁴ en hospitalisation : médiane (Q1 ; Q3)	3 (2 ; 4)
Type de traitement en consultation	
Inibiteur calcique (n, %)	111 (70,3%)
IEC ⁵ (n, %)	36 (22,8%)
ARA2 ⁶ (n, %)	96 (60,8%)
Diurétiques (n, %)	94 (59,5%)
Antialdostérone (n, %)	20 (12,7%)
Bêta-Bloquant (n, %)	66 (41,8%)
Alpha-bloquant (n, %)	27 (17,1%)
Antihypertenseur central (n, %)	18 (11,4%)
Inhibiteur de rénine (n, %)	1 (0,6%)
Vasodilatateur (n, %)	1 (0,6%)
Type de traitement en hospitalisation	
Inibiteur calcique (n, %)	150 (94,9%)
IEC ⁵ (n, %)	1 (0,6%)
ARA2 ⁶ (n, %)	4 (2,5%)
Diurétique (n, %)	2 (1,3%)
Antialdostérone (n, %)	2 (1,3%)
Bêta-Bloquant (n, %)	2 (1,3%)
Alpha-bloquant (n, %)	83 (52,5%)
Antihypertenseur central (n, %)	85 (53,8%)
Diagnostic étiologique	
HAP ⁷ (n, %)	66 (42%)
HTA essentielle (n, %)	77 (48,7%)
Hyperaldostéronisme secondaire (n, %)	5 (4,5%)

Tableau 2 : caractéristiques des patients

¹Indice de Masse Corporelle (poids / taille au carré) ²Accident Vasculaire Cérébral ³Artérite Oblitérante des Membres Inférieurs ⁴Defined Daily Dose ⁵Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion ⁶Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine ⁷Hyperaldostéronisme Primaire

Chapitre 2 : Complications cardio-vasculaires aiguës lors de la mise sous traitement neutre

Quatre patients (soit 2,5% des patients analysés) ont présenté une complication cardio-vasculaire aiguë durant la période sous traitement neutre.

2.1 Complications observées

- **La Patiente 1**, âgée de 55 ans, a été hospitalisée dans un autre hôpital pendant 4 jours pour **poussée hypertensive** avec une pression artérielle maximale à 220/110mmHg, mais sans retentissement sur les organes cibles. Le traitement neutre a pu être poursuivi.

Cette patiente avait initialement consulté dans le service d'HTA pour un bilan d'hypertension artérielle avec hypokaliémie (nadir de kaliémie à 2,8mmol/L). Son IMC était de 25,4kg/m².

L'HTA avait été découverte à l'âge de 27 ans. La patiente présentait par ailleurs un antécédent de péricardite récidivante sans étiologie retrouvée et un syndrome d'apnées obstructives du sommeil appareillé.

La durée passée sous traitement neutre a été de 65 jours. La DDD des traitements antihypertenseurs est passée de 4,85 en consultation à 2,5 sous traitement neutre.

Sa pression artérielle clinique est passée de 163/82mmHg en consultation à 179/92mmHg en hospitalisation. La MAPA sous traitement neutre était de 165/83mmHg, la MAPA nocturne à 160/85mmHg. Sous supplémentation potassique, elle n'a pas présenté d'hypokaliémie.

Le diagnostic d'HAP non latéralisé a été posé suite aux explorations réalisées dans le service.

- **Le Patient 2**, âgé de 49 ans, a **présenté un équivalent de SCA** : douleur thoracique durant la période sous traitement neutre, avec ischémie inféro-apicale (2 segments sur 17) à la scintigraphie myocardique réalisée à ce moment, l'effort étant sous-maximal (64% de la force maximale théorique). L'ECG montrait des troubles de

repolarisation (dans un contexte d'hypertrophie ventriculaire gauche connue). La troponine était cependant négative à 0,03µg/L, et la coronarographie réalisée ultérieurement était normale. Un traitement supplémentaire n'a donc pas été nécessaire. Le diagnostic cardiologique final après explorations était celui d'une cardiopathie hypertrophique avec angor stable.

Ce patient avait consulté dans le service d'HTA pour suspicion d'HAP devant une HTA hypokaliémique (nadir de kaliémie 3,2mmol/L) avec nodule surrénalien gauche, compliquée d'une insuffisance cardiaque hypertrophique. Son IMC était de 26,1kg/m².

L'HTA avait été découverte à l'âge de 41 ans, et le patient ne présentait pas d'autre antécédent cardio-vasculaire personnel. Sa mère avait présenté une HTA avant l'âge de 65 ans et était décédée de cause cardio-vasculaire.

La durée passée sous traitement neutre a été de 117 jours. La DDD des traitements antihypertenseurs est restée stable à 2,25 entre la consultation et la mise sous traitement neutre.

La pression artérielle clinique est passée de 156/95mmHg en consultation à 152/88mmHg en hospitalisation. L'automesure avant la consultation était de 170/101mmHg, la MAPA diurne de 166/102mmHg, la MAPA nocturne de 165/102mmHg. Sous traitement neutre, la MAPA diurne était de 152/88mmHg, la MAPA nocturne de 137/80mmHg. La pression artérielle est donc restée stable, voire s'est améliorée sous traitement neutre.

Sous supplémentation potassique, le patient a présenté une hypokaliémie, résolutive après augmentation de posologie du Kaleorid. Il n'a pas présenté d'effet secondaire par ailleurs.

Le diagnostic d'HAP non latéralisé a été posé suite aux explorations réalisées dans le service.

- Le **patient 3**, âgé de 38 ans, a présenté une **HTA maligne**, découverte au moment de l'hospitalisation de semaine. En effet, la pression artérielle à l'arrivée était de 218/145mmHg (la tension artérielle clinique au moment de la consultation était à 181/116mmHg, la MAPA de consultation était de 163/105mmHg en journée et de 170/97mmHg la nuit). Le patient présentait une insuffisance rénale aiguë (créatinine

à 126 μ mol, clairance de la créatinine par MDRD à 55mL/min contre 78mL/min en consultation) et une rétinopathie hypertensive stade 3 avec hémorragies papillaires au fond d'œil.

Ce patient avait consulté initialement pour HTA résistante précoce sévère, avec une probable observance médiocre. Il avait également des antécédents d'hypokaliémie (nadir à 2,9mmol/L). Son HTA avait été découverte à l'âge de 31 ans. Son IMC était de 47,9kg/m². Ses deux parents avaient présenté une HTA avant l'âge de 65 ans.

La durée passée sous traitement neutre a été de 28 jours. La DDD des traitements antihypertenseurs a diminué de 5,06 en consultation à 4 en hospitalisation. Le patient a présenté une hypokaliémie à 2,9mmol/L sous traitement neutre, sans supplémentation potassique (à noter, le traitement initial ne comportait pas de traitement hyperkaliémiant et le patient n'était pas sous supplémentation potassique.)

Le patient ne s'est pas plaint d'autres effets secondaires en dehors d'une asthénie.

Le diagnostic d'HTA essentielle (avec découverte d'un incidentalome non sécrétant) a été posé suite aux explorations réalisées dans le service. Lors du suivi, après modification du traitement antihypertenseur, les pressions artérielles se sont améliorées, ainsi que la fonction rénale.

- Enfin, **le patient 4**, âgé de 55 ans, a présenté un **AVC ischémique** bulbaire latéral postérieur gauche sous traitement neutre se manifestant par une dysphonie, des troubles de déglutition, une ataxie, des céphalées et des cervicalgies d'apparition brutale. Les explorations réalisées n'ont pas montré de dissection artérielle. Le Holter ECG, l'échographie cardiaque transthoracique, le doppler des TSA n'ont pas montré d'anomalie expliquant l'AVC. La pression artérielle exacte au moment de l'AVC n'a pas été notée mais était de stade 3. En raison d'un retard de programmation d'hospitalisation, cela faisait 126 jours qu'il était sous traitement neutre. Il a été pris en charge dans une unité neuro-vasculaire et un traitement antihypertenseur non neutre a été repris avant l'hospitalisation dans le service d'HTA. Il a poursuivi son traitement dans un centre de rééducation, permettant une récupération lente de ses facultés.

Il avait initialement consulté dans le service d'HTA pour HTA de découverte précoce (à l'âge de 31 ans) avec hypokaliémie ancienne (nadir à 2,7mmol/L). Son

IMC était de 32,6kg/m² et il était porteur d'un diabète de type 2 traité par mesures hygiéno-diététiques seules. Il ne présentait pas d'autre facteur de risque cardiovasculaire personnel. Ses deux parents présentaient une HTA découverte avant l'âge de 65 ans et sa mère avait présenté un AVC à l'âge de 55 ans.

Sous traitement neutre, la DDD était passée de 2,5 à 1,6.

La pression artérielle à la consultation initiale était de 145/81mmHg. En hospitalisation (sous traitement non neutre, prescrit dans le service de neurologie), la pression artérielle était de 157/95mmHg. La MAPA diurne sous ce traitement était de 156/102mmHg et la MAPA nocturne de 138/91mmHg.

Le patient a par ailleurs présenté une hypokaliémie à 2,6mmol/L sous traitement neutre (dosage réalisé lors de l'hospitalisation à la découverte de l'AVC).

Le diagnostic d'HAP a été posé suite aux explorations réalisées dans le service. Dans ce contexte, le cathétérisme des veines surrenaliennes n'a pas été réalisé.

2.2 Comparaison des patients ayant présenté une complication aiguë avec le reste de la population étudiée

2,5% des patients étudiés sur 3 ans ont présenté une complication cardio-vasculaire aiguë.

Devant le faible effectif de patients avec complications, il n'a pas été possible de faire une analyse statistique avec une puissance suffisante. Les caractéristiques générales des patients ayant présenté une complication étaient assez similaires au reste de la population (**tableau 3**) : l'âge au moment de la consultation, le sex ratio et l'IMC n'étaient pas différents.

En revanche, 3 patients sur 4 avaient un HAP contre 41% dans le reste de la population. L'âge de découverte de l'HTA tendait à être plus précoce chez ceux ayant présenté des complications (31 ans contre 41 ans dans le reste de la population).

Les pressions artérielles tendaient à être plus élevés chez les patients ayant présenté une complication aiguë que chez les autres patients, avant et après mise sous traitement neutre. Aucun des 4 patients ayant présenté une complication n'avaient une pression artérielle normalisée sous traitement (**Tableaux 4a et b**).

Les classes de traitements utilisées et leurs posologies étaient similaires, à la fois en consultation et en hospitalisation.

En revanche, la durée passée sous traitement neutre différait entre les deux groupes : les patients avec complication avaient passé en moyenne 92 jours sous traitement neutre, contre 27 jours pour le reste de la population. 3 patients sur les 4 ayant présenté une complication étaient restés pendant au moins 50 jours sous traitement neutre, contre 19,7% dans le reste de la population. Les patients ayant présenté un événement avaient reçu un traitement neutre pendant 28, 65, 117 et 126 jours respectivement.

Chapitre 3 : Objectifs secondaires

3.1 Evolution de la pression artérielle

3.1.1 Mesure clinique de la pression artérielle

La pression artérielle n'ayant pas été notée chez un patient en consultation, les analyses ont été réalisées chez 157 patients.

Entre la consultation et l'hospitalisation sous traitement neutre, la pression artérielle de 68 patients est restée stable (43,3%). 28 patients ont vu leur pression artérielle baisser d'1 stade (17,8%), 6 de 2 stades (3,8%), 3 de 3 stades (1,9%). 35 patients (22,3%) ont vu leur pression artérielle monter d'1 stade sous traitement neutre, 11 (7%) de 2 stades, 6 (3,8%) de 3 stades. Au total, sous traitement neutre, 19 patients (12,1%) présentaient une HTA de stade 3 (contre 12 patients en consultation) (**Figure 2**).

Ainsi, la proportion de patients ayant vu leur pression artérielle diminuer (23,6%) était légèrement inférieure à celle des patients ayant vu leur pression artérielle augmenter (33%) sous traitement neutre.

Les 52 patients dont l'HTA s'est aggravée sous traitement neutre avaient un âge médian et un IMC similaire aux autres patients, mais étaient plus souvent de sexe masculin (75 contre 55%, $p = 0,026$) (**tableau 5**).

Les antécédents cardio-vasculaires n'étaient pas différents entre les deux groupes.

En ce qui concerne les traitements, la DDD en consultation était identique chez les patients dont la pression artérielle s'était aggravée et chez les autres, avec des classes de traitement similaires.

Caractéristiques	Patients n'ayant pas présenté de complication (154)	Patients ayant présenté une complication (4)
Age (années : médiane (Q1 ; Q3))	51 (43 ; 59)	53 (47 ; 55)
IMC¹ (kg/m ² : médiane (Q1 ; Q3))	28,4 (25,9 ; 32,8)	28,8 (25,9 ; 32)
Homme (n, %)	94 (61%)	3 (75%)
Tabagisme actif au moment de la consultation (n, %)	25 (16,2%)	0 (0%)
Diabète (n, %)	33 (21,6%)	1 (25%)
Dyslipidémie (n, %)	53 (34,6%)	1 (25%)
Antécédent de coronaropathie (n,%)	4 (3%)	0 (0%)
Antécédent d'AVC² (n,%)	8 (5,2%)	0 (0%)
Antécédent d'AOMI³ (n,%)	9 (5,8%)	0 (0%)
Antécédent d'hypokaliémie (n,%)	78 (50,6%)	4 (100%)
Age à la découverte de l'HTA (années : médiane (Q1 ; Q3))	41 (33 ; 48)	31 (30 ; 33,5)
Traitement		
Score DDD⁴ en consultation : médiane (Q1 ; Q3)	3,67 (2 ; 5)	3,55 (1,7 ; 4,9)
Score DDD⁴ en hospitalisation : médiane (Q1 ; Q3)	3 (2 ; 4)	2,38 (1,69 ; 2,88)
DDD⁴ diminuée entre consultation et hospitalisation (n, %)	79 (51,6%)	3 (75%)
Diagnostic étiologique		
HAP⁵ (n, %)	63 (41,2%)	3 (75%)
HTA essentielle (n, %)	76 (49,3%)	1 (25%)
Hyperaldostéronisme secondaire (n, %)	5 (4,6%)	0 (0%)
Hypokaliémie en hospitalisation (n, %)	69 (44,8%)	2 (50%)
Temps passé sous traitement neutre (jours : médiane (Q1 ; Q3))	27 (18 ; 41)	92 (57 ; 120)
Prise de traitement neutre pendant plus de 50 jours (n, %)	30 (19,7%)	3 (75%)

Tableau 3 : comparaison des patients ayant présenté une complication cardio-vasculaire aiguë sous traitement neutre aux patients n'ayant pas présenté de complication.

¹Indice de Masse Corporelle (poids / taille au carré) ²Accident Vasculaire Cérébral ³Artérite Oblitérante des Membres Inférieurs

⁴Defined Daily Dose ⁵Hyperaldostéronisme Primaire

a

Pression artérielle : consultation	Pas de complication (153)	Patients avec complication (4)
Normale (n,%)	58 (37,9%)	0 (0%)
HTA stade 1 (n,%)	52 (34,0%)	2 (50%)
HTA stade 2 (n,%)	32 (20,9%)	1 (25%)
HTA stade 3 (n,%)	11 (7,2%)	1 (25%)

b

Pression artérielle : hospitalisation	Pas de complication (154)	Patients avec complication (4)
Normale (n,%)	48 (31,2%)	0 (0%)
HTA stade 1 (n,%)	54 (35,1%)	1 (25%)
HTA stade 2 (n,%)	33 (21,4%)	2 (50%)
HTA stade 3 (n,%)	19 (12,3%)	1 (25%)

Tableau 4 : comparaison des stades de pression artérielle clinique chez les patients ayant présenté une complication ou non, en consultation (Tableau 4a) et en hospitalisation (tableau 4b) après passage sous traitement neutre. Pression artérielle normale <140/90mmHg. HTA stade 1 : PAS 140-159mmHg ou PAD 90-99mmHg. HTA stade 2 : PAS 160-179mmHg ou PAD 100-109mmHg. HTA stade 3 : PAS >179mmHg ou PAD >109mmHg.

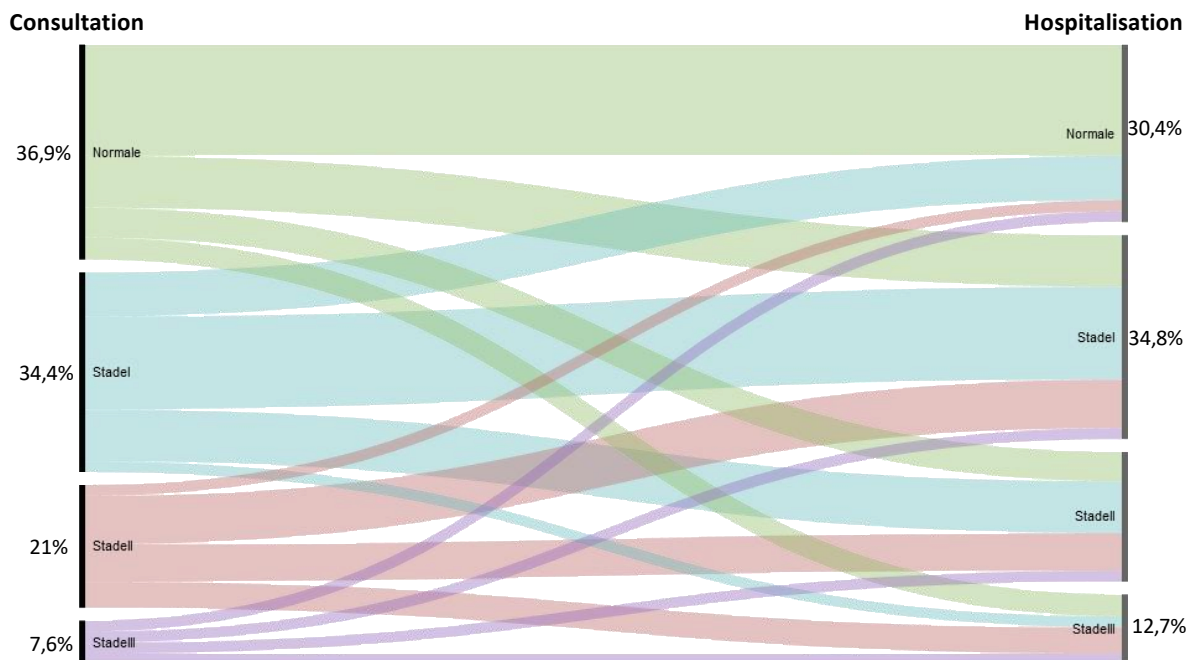


Figure 2 : représentation dite « de Sankey » des pressions artérielles en consultation et en hospitalisation (sous traitement neutre). En vert, pression artérielle normale en consultation ; en bleu, HTA stade 1 en consultation ; en rose, HTA stade 2 en consultation ; en mauve, HTA stade 3 en consultation. A gauche, répartition en % des stades de pression artérielle en consultation. A droite, répartition en % des stades de pression artérielle en hospitalisation (sous traitement neutre).

Caractéristiques	Patients dont la pression artérielle est restée identique ou a diminué (105)	Patients dont la pression artérielle a augmenté sous traitement neutre (52)	p
Age (années : médiane (Q1 ; Q3))	52 (43 ; 60)	49 (43 ; 57)	0,678
IMC¹ (kg/m ² : médiane (Q1 ; Q3))	28,3 (25,8 ; 32,8)	29,6 (26,4 ; 32,9)	0,400
Homme (n, %)	58 (55,2%)	39 (75%)	0,026
Tabagisme actif au moment de la consultation (n,%)	18 (17,1%)	7 (13,5%)	0,718
Diabète (n, %)	22 (21%)	12 (23,5%)	0,874
Dyslipidémie (n, %)	33 (31,4%)	21 (41,2%)	0,307
Antécédent de coronaropathie (n,%)	2 (2,2%)	2 (4,4%)	0,602
Antécédent d'AVC² (n,%)	5 (4,8%)	2 (3,8%)	1
Antécédent d'AOMI³ (n,%)	6 (5,7%)	3 (5,8%)	1
Antécédent d'hypokaliémie (n,%)	56 (53,3%)	27 (51,9%)	1
Age à la découverte de l'HTA (années : médiane (Q1 ; Q3))	42 (33 ; 48)	39 (31 ; 46)	0,237
Traitement			
Score DDD ⁴ consultation : médiane (Q1 ; Q3)	3,42 (2 ; 5)	4 (2,5 ; 5,46)	0,105
Score DDD ⁴ hospitalisation : médiane (Q1 ; Q3)	3,25 (2 ; 4)	2,5 (1,44 ; 3,69)	0,027
DDD ⁴ diminué entre consultation et hospitalisation (n, %)	46 (44,2%)	34 (66,7%)	0,014
Diagnostic étiologique			
HAP ⁵ (n, %)	42 (40,4%)	24 (46,2%)	0,606
HTA essentielle (n, %)	56 (53,4%)	20 (38,5%)	0,105
Hyperaldostéronisme secondaire (n, %)	0 (0%)	5 (13,2%)	0,004
Hypokaliémie en hospitalisation (n, %)	47 (44,8%)	23 (44,2%)	1
Temps passé sous traitement neutre (jours : médiane, (Q1 ; Q3))	28 (20 ; 47)	27 (17 ; 39)	0,230
Prise de traitement neutre pendant plus de 50 jours (n, %)	25 (24%)	7 (13,7%)	0,201

Tableau 5 : Comparaison des patients dont le stade de pression artérielle a augmenté sous traitement neutre avec les autres patients (dont la pression artérielle est restée stable ou a diminué).

¹Indice de Masse Corporelle (poids / taille au carré) ²Accident Vasculaire Cérébral ³Artérite Oblitérante des Membres Inférieurs ⁴Defined Daily Dose ⁵Hyperaldostéronisme Primaire

La DDD en hospitalisation était plus basse chez les patients dont la pression artérielle avait augmenté que chez les autres patients (2,5 et 3,25 respectivement, $p = 0,027$) avec une diminution de DDD chez 34 d'entre eux (66,7%), contre 46 dans le reste de l'échantillon (44,2%), $p = 0,014$. Les antihypertenseurs centraux étaient moins souvent prescrits au sein du traitement neutre chez les patients dont la pression artérielle avait augmenté que chez les autres (40,4% contre 60%, $p = 0,032$). Le temps passé sous traitement neutre était identique dans les deux groupes. Les étiologies de l'HTA étaient similaires dans les deux groupes, en dehors de l'hyperaldostéronisme secondaire, plus fréquent chez ceux dont la pression artérielle avait augmenté sous traitement neutre.

Il n'y avait pas plus d'effets secondaires décrits chez ceux dont la pression artérielle avait augmenté, y compris pas plus de modification de posologie des traitements.

3.1.2 Pression artérielle mesurée par MAPA / AMT

La pression artérielle a été mesurée par MAPA / AMT avant consultation chez 97 patients. Seuls 29 patients ont bénéficié d'une mesure par MAPA / AMT avant consultation puis d'une MAPA sous traitement neutre. Dans ce sous-groupe, sous traitement neutre, la pression artérielle est restée quasi stable chez 3 patients (10,3%), elle a diminué d'au moins 5 mmHg chez 14 patients (48,3%) et d'au moins 10 mmHg chez 12 (41,4%) ; elle a augmenté d'au moins 5 mmHg chez 12 patients (41,4%) et d'au moins 10 mmHg chez 10 (34,5%). 2 patients (6,9%) ont vu leur pression artérielle diminuer d'au moins 30mmHg et 3 patients (10,3%) ont vu leur pression artérielle augmenter d'au moins 30mmHg.

3.2 Effets secondaires en dehors de l'hypokaliémie

Tout symptôme apparu pendant la période passée sous traitement neutre a été considéré comme un effet secondaire potentiel de ce traitement. Certains effets secondaires étaient attendus, par exemple en raison d'effets de classe (œdème des membres inférieurs sous inhibiteurs calciques, ou vertiges et palpitations sous alpha-bloquants notamment), d'autres ne faisaient pas partie des effets secondaires habituellement décrits.

Comme expliqué dans la partie Méthodes, nous avons également pris en compte les modifications de posologie (diminution ou augmentation), les arrêts ou ajouts d'une molécule comme dus à de potentiels effets secondaires quand aucune autre explication n'était donnée dans l'observation correspondante.

Au total, 50 personnes (soit 31,6% de notre population) ont présenté au moins un effet secondaire.

Si l'on exclut les modifications de traitement et que l'on ne prend en compte que les effets secondaires « purs », 37 patients (soit 23,4% de la population) ont présenté au moins un effet secondaire.

La posologie du traitement a été diminuée, ou l'un des traitements a été interrompu, chez 16 patients (soit 10,1% de la population), sans explication retrouvée. La posologie du traitement neutre a été augmentée chez 6 patients, soit 3,8% de la population.

Les effets secondaires les plus fréquents étaient les suivants : vertige / hypotension orthostatique (4,4% des patients), Œdème des Membres Inférieurs (OMI) (4,4% des patients), palpitations (3,8% des patients) et céphalées (3,8% des patients) (**Figure 4**).

Cinq patients (3,2%) ont également présenté une douleur thoracique sans étiologie retrouvée après explorations (ECG, troponine, imagerie). Trois patients ont présenté une asthénie, 2 patients ont présenté des modifications ECG (inversion d'ondes T) avec scintigraphie myocardique normale et n'étant pas caractéristiques des modifications dues à l'hypokaliémie, et 2 patients ont présenté des troubles digestifs (douleur abdominale, constipation).

Les autres symptômes apparus sous traitement neutre et donc comptabilisés comme possibles effets secondaires du traitement étaient :

- Œdème de la face et des membres
- Œdème d'un seul pied
- Sensation de gonflement sans œdème observé à l'examen clinique
- Troubles érectiles
- Diminution de libido
- Bouffées de chaleur
- Douleur dorsale
- Bradycardie
- Colique néphrétique
- Insomnies de fin de nuit et somnolence diurne
- Sensation de malaise diffus.

Nous n'avons observé aucune réaction allergique grave.

Au total, le traitement neutre a été interrompu chez 2 patients (1,3% des patients) en raison des effets secondaires. La première patiente avait présenté un œdème de la face et des membres, son médecin traitant a alors modifié son traitement en reprenant des IEC (reprise de son traitement habituel à sa demande, traitement ne lui provoquant pas d'effet secondaire à sa connaissance) ; le deuxième patient a arrêté son traitement en raison d'effets secondaires selon lui, mais non précisés dans l'observation.

A noter, 3 personnes ont interrompu leur traitement neutre avant l'hospitalisation en raison d'une mauvaise compréhension des prescriptions.

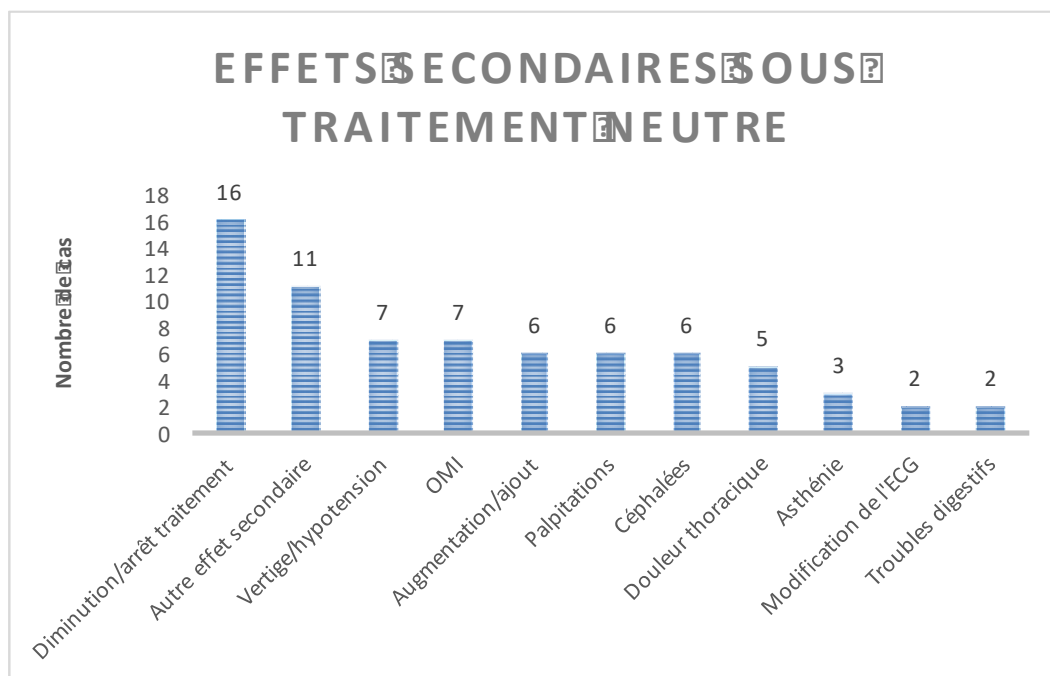


Figure 4 : Effets secondaires sous traitement neutre (hors hypokaliémie) en nombre de cas observés, par ordre décroissant. OMI : Œdème des membres inférieurs. Douleur thoracique : explorations cardiaque et thoracique négatives. Modification de l'ECG : non caractéristiques d'hypokaliémie, exploration cardiaque négative.

3.3 Hypokaliémie

3.3.1 Antécédents d'hypokaliémie

Quatre-vingt-sept patients (55% des patients) présentaient un antécédent d'hypokaliémie. Cette proportion particulièrement importante était attendue, puisque l'HTA avec hypokaliémie est l'une des pathologies qui incite à rechercher une HTA secondaire.

Le nadir de kaliémie était connu chez 73 patients. Trente-neuf d'entre eux avaient un nadir de kaliémie inférieur à 3mmol/L. La kaliémie la plus basse observée était de 1,1mmol/L, chez un patient présentant un HAP.

Cinquante-sept (65,5%) des patients avec antécédent d'hypokaliémie présentaient un HAP, contre 12 (15,6%) chez ceux sans antécédent d'hypokaliémie, $p < 0,001$.

L'HAP était encore plus fréquent chez les 39 patients dont la kaliémie avait déjà été inférieure à 3mmol/L (33 HAP, soit 84,6%, contre 35, soit 28,7%, chez les autres patients, $p < 0,001$).

Enfin, on peut noter que 83% des patients porteurs d'un HAP avaient un antécédent d'hypokaliémie.

Les patients avec antécédents d'hypokaliémie étaient plus souvent traités initialement par inhibiteurs calciques, alpha bloquants, antagonistes de l'aldostérone, et amiloride que les patients sans antécédent d'hypokaliémie (respectivement 79,3% contre 60,5%, $p = 0,016$; 24,4% contre 9,2%, $p = 0,020$; 19,5% contre 5,3%, $p = 0,014$; et 17,1% contre 1,3%, $p = 0,02$). Les traitements prescrits dans le cadre du traitement neutre n'étaient pas différents entre les deux groupes.

3.3.2 Hypokaliémie sous traitement neutre : descriptif

La crainte lors du passage au traitement neutre et donc lors de l'arrêt des traitements permettant de « retenir » le potassium est d'induire une nouvelle hypokaliémie avec les complications qui peuvent y être liées. Cinquante-cinq patients avec antécédents d'hypokaliémie (soit 63,2%) ont bénéficié d'une supplémentation potassique lors de la mise sous traitement neutre, surtout si le nadir de kaliémie était important (85% des patients ayant déjà eu une kaliémie inférieure à 3 ont eu une supplémentation).

Malgré cette supplémentation, 71 patients ont présenté une hypokaliémie pendant la période sous traitement neutre (hypokaliémie objectivée au bilan d'entrée en hospitalisation, ou rapportée par le patient pour la période sous traitement neutre). Trente-sept d'entre eux (52,1%) étaient sous supplémentation potassique.

Ces hypokaliémies se sont compliquées de :

- Un passage dans un service d'accueil des urgences devant une hypokaliémie à 2,9mmol/L chez un patient porteur d'un HAP, avec augmentation de la posologie du Kaleorid à 9g par jour et retour à domicile le jour même. Sous ce traitement, la kaliémie en hospitalisation était à 3,4mmol/L.

- Un cas d'anomalie à l'ECG avec ondes T plates diffuses lors d'un épisode d'hypokaliémie à 3 mmol/L dans un contexte d'HAP.
- L'hypokaliémie pouvant induire des troubles du rythme, nous avons étudié les patients ayant présenté des palpitations : 3 de ces 6 patients présentaient également une hypokaliémie (les trois patients présentaient un HAP, et les kaliémies en hospitalisation étaient de 2,8mmol/L, 3,2mmol/L et 3,4mmol/L). Aucun trouble du rythme à l'ECG n'a été relevé.

Quinze patients (9,5% de la population totale) ont présenté une kaliémie inférieure à 3mmol/l sous traitement neutre, la kaliémie la plus basse observée étant de 2,1mmol/L chez un patient porteur d'un HAP. Tous avaient des antécédents d'hypokaliémie avec nadir de kaliémie inférieur à 3mmol/L. Six d'entre eux (soit 15% des patients présentant un antécédent d'hypokaliémie sévère) n'avaient pas de supplémentation potassique. Treize patients sur 15 (86,7%) présentaient un HAP, 2 présentaient une HTA essentielle.

3.3.3 Comparaison des patients ayant présenté une hypokaliémie sous traitement neutre avec les autres patients

Les patients hypokaliémiques sous traitement neutre avaient un âge, un sex ratio et un IMC similaires aux autres patients. L'âge à la découverte de l'HTA et les antécédents cardiovasculaires étaient également similaires. En revanche, 54 (76,1%) des patients avaient des antécédents d'hypokaliémie, contre 29 (33,3%) parmi ceux n'ayant pas eu d'hypokaliémie sous traitement neutre, $p < 0,001$. 40,8% des patients avec hypokaliémie sous traitement neutre avaient pour antécédent un nadir de kaliémie inférieur à 3mmol/L, contre 9,2% chez ceux sans hypokaliémie sous traitement neutre ($p < 0,001$).

Parmi les 71 patients ayant présenté une hypokaliémie sous traitement neutre, 46 (65,7%) présentaient un HAP, contre 20 (23%) chez ceux n'ayant pas eu d'hypokaliémie, $p < 0,001$. A l'inverse, seuls 20 patients avec hypokaliémie (28,2%) présentaient une HTA essentielle, contre 57 (65,6%) chez ceux qui n'avaient pas d'hypokaliémie, $p < 0,001$.

Chapitre 1 : Limites de l'étude

Notre étude des complications cardio-vasculaires aiguës lors de la mise sous traitement neutre pour recherche d'une HTA secondaire comporte plusieurs limites.

1.1 Etude monocentrique

Cette étude est monocentrique et nous avons donc uniquement analysé les événements survenus chez les patients suivis dans le service d'HTA de l'Hôpital Européen Georges Pompidou. Bien que les pratiques d'exploration d'HTA secondaire soient standardisées et suivent les recommandations actuelles, il est possible que les modalités de mise sous traitement neutre soient différentes d'un centre à un autre.

Par ailleurs, malgré une inclusion sur une durée de 3 ans, notre analyse porte sur un nombre de patients qui reste assez peu élevé (158 patients au total). Cela s'explique par plusieurs raisons. Tout d'abord le choix de requête que nous avons réalisé : en effet, ce choix excluait tous les patients ayant eu les dosages hormonaux au sein du centre de prélèvement du service, tous les patients dont le traitement neutre avait été introduit avant la consultation ou après par un autre médecin (médecin généraliste, cardiologue, endocrinologue). De plus il arrive que les ordonnances soient modifiées à la main, ou que plusieurs ordonnances soient réalisées à l'issue de la consultation (une avec un traitement non neutre, et une avec un traitement neutre à ne débiter que 15 jours avant l'hospitalisation.)

1.2 Etude rétrospective

L'aspect rétrospectif de l'étude nous oblige à nous baser sur les faits notés dans les observations. Ainsi, un nombre assez important de modifications de posologie du traitement neutre n'est pas expliqué, alors que ces modifications peuvent être liées à l'apparition d'effets

secondaires. Nous avons remédié à ce problème en comptabilisant toute modification de traitement comme un potentiel effet secondaire. D'autres événements survenus pendant la période sous traitement neutre n'ont peut-être pas été relevés dans les observations (hospitalisations dans d'autres hôpitaux, consultation de médecins de ville...)

En outre, nous n'avons pas pu comparer nos patients à des témoins aux caractéristiques similaires, puisque tous les patients présentant une HTA résistante ou une HTA avec hypokaliémie sont explorés à la recherche d'une HTA secondaire.

Enfin, seuls les complications et effets secondaires survenus pendant la période sous traitement neutre ont été relevés. Les événements ultérieurs (les semaines suivant le retour au traitement non neutre) ne peuvent pas être connus, alors qu'ils pourraient encore être liés au fait d'avoir été sous traitement neutre.

1.3 Mesure de pression artérielle

La mesure de pression artérielle objective, qui est normalement plus fiable et qui permet de s'affranchir en partie des variations tensionnelles, n'était pas disponible chez tous les patients, et nous avons donc dû utiliser les pressions artérielles cliniques pour analyser l'évolution des pressions artérielles après mise sous traitement neutre.

Chapitre 2 : Apports et perspectives de l'étude

2.1 Complications cardio-vasculaires aiguës sous traitement neutre

Dans cette étude rétrospective, nous avons analysé les complications liées à la mise sous traitement neutre de 158 patients pour recherche d'une hypertension artérielle secondaire, dans les conditions réelles de mise en œuvre de ce type d'exploration

Parmi ces 158 patients, 4 ont présenté une complication aiguë (un AVC ischémique, une douleur thoracique avec ischémie myocardique à la scintigraphie mais coronarographie

normale, une HTA maligne et une poussée hypertensive sans retentissement sur les organes cibles).

La proportion de complications cardio-vasculaires aiguës sous traitement neutre (2,5%) est donc faible, d'autant plus que 2 des complications sur les 4 n'ont finalement pas eu de conséquence sur la suite de la prise en charge des patients.

Cette proportion est cependant plus élevée que celle retrouvée par Beeftink et al. en avril 2017 (16), qui s'élève à seulement 0,5%. La définition des complications cardio-vasculaires utilisée était cependant différente de la nôtre : les poussées tensionnelles et l'HTA maligne n'étaient pas comptabilisées dans l'étude de Beeftink. De plus, de nombreux critères d'exclusion étaient appliqués dans leur protocole, une HTA stade 3 ou des antécédents d'HTA maligne faisant notamment partie des contre-indications relatives, ce qui n'est pas le cas dans notre étude.

Un autre facteur permet d'expliquer le plus grand nombre de complications dans notre étude : en effet, contrairement à la prise en charge hollandaise, où les explorations sont faites dans un contexte très protocolisé avec des durées d'arrêt de traitement non neutre maximales d'une vingtaine de jours, nos patients pouvaient prendre le traitement neutre pendant des durées prolongées. Or, **la durée passée sous traitement neutre paraît être un facteur important dans la survenue des complications aiguës** : la médiane de durée passée sous traitement neutre était plus de 3 fois plus longue chez les patients ayant présenté une complication aiguë que chez les autres. Cette notion semble confirmée par Alharbi et al. (20), qui ont montré que le risque d'infarctus du myocarde augmente chez les patients ayant arrêté de prendre leur traitement antihypertenseur lorsque la période d'arrêt dépasse 90 jours.

En dehors de la durée passée sous traitement neutre, et d'une tendance à présenter plus souvent un HAP chez les patients ayant présenté une complication, aucune caractéristique étudiée n'était associée à la survenue de complications aiguës. Ainsi, la posologie des traitements, les classes de traitements utilisées dans le traitement neutre, et les antécédents cardio-vasculaires ne semblent pas avoir d'influence majeure sur la survenue de complications.

2.2 Pression artérielle

Comme nous l'avons expliqué plus haut, un fait communément admis est que les pressions artérielles sont plus élevées sous traitement neutre en raison d'un nombre de classes disponibles inférieur et de l'efficacité moindre de certaines molécules sur la pression artérielle, notamment en présence d'un HAP.

Nous avons cherché à déterminer si ce résultat attendu était effectivement observé, et si certains facteurs (doses des traitements évaluées par la DDD, diagnostic étiologique, durée passée sous traitement neutre) pouvaient prédire l'augmentation des pressions artérielles sous traitement neutre.

Etonnamment, le stade de pression artérielle n'a augmenté sous traitement neutre que chez environ un tiers des patients. Un quart des patients a même vu son stade de pression artérielle diminuer sous traitement neutre. (Le nombre de patients présentant une HTA stade 3, la plus à risque de complications aiguës, a cependant augmenté). Lorsque la pression artérielle était mesurée par MAPA / AMT, la proportion de patients dont la pression artérielle avait augmenté était équivalent à celle dont la pression artérielle avait diminué.

Beeftink et al. (16) ont observé le même phénomène, avec une légère diminution de la PAS moyenne et une PAD stable lors de la période d'explorations de l'HTA secondaire.

Une explication possible à cette observation est que l'observance des traitements antihypertenseurs n'est pas toujours parfaite, d'autant plus si la prescription comporte de multiples molécules (21,22). A l'inverse, on peut imaginer que la prise de traitements est plus régulière dans un contexte d'explorations fonctionnelles avec un suivi plus rapproché.

Une autre explication possible est que l'effet des antihypertenseurs persiste pendant quelques jours voire semaines après l'arrêt, ce qui expliquerait que même les patients sans traitement antihypertenseur dans l'étude hollandaise conservent une pression artérielle stable.

On peut néanmoins noter que les posologies de traitement antihypertenseur, évaluées par le score DDD, avaient diminué après mise sous traitement neutre chez les patients dont le stade tensionnel a augmenté sous traitement neutre. Ces patients avaient un peu moins d'antihypertenseurs centraux que les autres dans leur prescription de traitement neutre. La DDD moyenne des antihypertenseurs centraux étant plus élevée que celle des autres classes utilisées dans le traitement neutre, il est probable que cette **augmentation de pression artérielle soit donc liée purement à la diminution de posologie globale des traitements antihypertenseurs.**

2.3 Effets secondaires

Les effets secondaires sous traitement neutre sont fréquents mais sans gravité : aucune réaction allergique grave n'a été observée, le traitement neutre a été interrompu en raison des effets secondaires chez seulement 2 patients, et ces arrêts auraient pu être évités. Les effets secondaires les plus fréquemment observés sont les œdèmes des membres inférieurs et les vertiges, expliqués par des effets de classe (respectivement inhibiteur calciques et alpha-bloquants).

2.4 Hypokaliémie

Une proportion très importante (55%) des patients analysés présentait un antécédent d'hypokaliémie, ce qui s'explique par le fait que l'hypokaliémie est l'une des raisons les plus classiques de rechercher une hypertension artérielle secondaire et donc de passer les patients sous traitement neutre. La prévalence de l'hypokaliémie dans la population générale a été évaluée dans divers contextes, la probabilité de diagnostiquer une hypokaliémie augmentant avec le nombre de bilans sanguins réalisés par patient : ainsi, la prévalence de l'hypokaliémie est estimée entre 2,2 et 5,4% selon les ethnies chez des vétérans américains (23); à 13,6% chez des habitants de Stockholm (24); et à 22% chez des patients hospitalisés (toutes causes confondues) dans 5 hôpitaux suisses (25).

Dans notre étude, sous traitement neutre, l'hypokaliémie était fréquente également (45% des patients analysés). Etonnamment, une partie non négligeable des patients avec antécédents d'hypokaliémie n'a pas été supplémenté en chlorure de potassium : quasi un patient sur 6 ayant déjà présenté une kaliémie inférieure à 3mmol/L n'a pas reçu de supplémentation. Tous ces patients aux antécédents d'hypokaliémie sévère avaient au moins un traitement par IEC ou ARA2 dans leur ordonnance initiale, voire des antagonistes de l'aldostérone ou de l'amiloride. Heureusement, il a été relevé très peu de complications liées à l'hypokaliémie, et l'augmentation des doses de supplémentation a permis la régression des symptômes.

Par ailleurs dans notre étude, les patients porteurs d'un HAP présentaient des antécédents d'hypokaliémie bien plus fréquents qu'attendu (plus de 80%, contre 20 à 30% dans la littérature (26,27)).

Les patients qui avaient présenté une hypokaliémie profonde dans le passé (inférieure à 3mmol/L) étaient à fort risque de récurrence d'hypokaliémie profonde sous traitement neutre, même avec une supplémentation per os.

2.5 Perspectives et enseignements de l'étude

Cette étude a pour avantage d'avoir étudié une population diverse (patients âgés de 22 à 77 ans, sans condition de pression artérielle initiale) et dans les conditions réelles d'explorations réalisées dans les services d'HTA. A notre connaissance, elle est la première à analyser les complications cardio-vasculaires aiguës liées à la mise sous traitement neutre dans ces conditions, et à ainsi répondre aux questions légitimes des praticiens, qui pourraient être inquiets à l'idée de modifier un traitement antihypertenseur chez des patients souvent déjà à risque cardio-vasculaire et présentant des pressions artérielles difficiles à équilibrer.

Les résultats de cette étude sont rassurants à cet égard : la pression artérielle est relativement stable après mise sous traitement neutre. **Les complications aiguës cardio-vasculaires sont rares, et leur fréquence pourrait de plus probablement encore être diminuée.**

On peut proposer certaines lignes de conduite pour prévoir des explorations à la recherche d'une HTA secondaire dans les meilleures conditions possibles :

- Prévoir une **période sous traitement neutre la plus courte possible**. Les prescriptions à ne débuter que 15 ou 30 jours avant l'hospitalisation, une fois la date d'hospitalisation connue par le patient, sont une possibilité. Cependant, elles peuvent engendrer des difficultés : certains patients qui avaient reçu ce type d'ordonnance n'ont finalement pas pris le traitement neutre en raison d'une mauvaise compréhension. Il faut donc s'assurer de la bonne compréhension du patient au moment de la prescription.
- Prescrire un traitement neutre à des **posologies suffisantes**, en utilisant par exemple le score DDD, qui devrait s'approcher le plus possible de celui du traitement prescrit jusque-là. L'utilisation (entre autres) **d'antihypertenseurs centraux** dans le traitement neutre semble une bonne solution pour y arriver.

- La survenue ou non d'effets secondaires ne peut pas être prédite par des caractéristiques particulières à la consultation. **Prévenir le patient de la possible survenue d'effets secondaires non graves** (œdème des membres inférieurs, vertiges, céphalées, palpitations) est important, afin d'éviter des arrêts intempestifs de traitement, et afin d'adapter les posologies des traitements en présence d'un effet secondaire. Les classes thérapeutiques utilisées peuvent également être modifiées tout en conservant un traitement neutre.
- **Tous les patients ayant présenté des antécédents d'hypokaliémie devraient recevoir une supplémentation potassique à dose suffisante**, d'autant plus si le nadir de kaliémie était inférieur à 3mmol/L. Une surveillance de la kaliémie pourrait être proposée à 1 semaine après mise sous traitement neutre afin d'adapter les doses de supplémentation.

Conclusion

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique à l'Hôpital Européen Georges Pompidou, afin d'analyser les complications cardio-vasculaires aiguës lors de la mise sous traitement neutre pour la recherche d'une HTA secondaire chez 158 patients, entre janvier 2013 et décembre 2015.

Quatre patients, soit 2,5% des patients, ont présenté une complication aiguë sous traitement neutre (un AVC ischémique, une douleur thoracique aiguë avec ischémie à la scintigraphie myocardique mais avec coronarographie normale, une poussée d'HTA avec hospitalisation et une HTA maligne). Ces complications sont survenues surtout chez des patients étant restés pendant une durée longue sous traitement neutre.

La pression artérielle est restée relativement stable sous traitement neutre. La posologie globale des traitements avait diminué chez les patients dont la pression artérielle avait augmenté sous traitement neutre.

32% des patients ont présenté au moins un effet secondaire non grave (œdème des membres inférieurs, vertige, céphalée, palpitations) sous traitement neutre, qui n'a pas nécessité d'arrêt de traitement.

En raison du mode de recrutement, 55% des patients avaient des antécédents d'hypokaliémie, et 45% ont présenté une hypokaliémie sous traitement neutre malgré une supplémentation en potassium prescrite assez fréquemment.

Des conditions optimales peuvent donc être définies pour assurer la plus grande sécurité possible lors du passage au traitement neutre : le traitement neutre devrait être prescrit pour la durée la plus courte possible (moins de 30 jours dans l'idéal), à posologies suffisantes (en essayant de prescrire des doses équivalentes à celles du traitement antihypertenseur de la prescription initiale). Les patients devraient être prévenus de la possible survenue d'effets secondaires non graves et réversibles en adaptant le traitement. Enfin, une supplémentation potassique devrait être prescrite à tous les patients présentant des antécédents d'hypokaliémie, et un ionogramme de contrôle pourrait être réalisé une semaine après mise sous traitement neutre pour adapter la posologie de la supplémentation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet Lond Engl*. 1990 Apr 7;335(8693):827–38.
2. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA*. 2003 May 21;289(19):2534–44.
3. Drawz P. Clinical Implications of Different Blood Pressure Measurement Techniques. *Curr Hypertens Rep*. 2017 Jul;19(7):54.
4. WHO | A global brief on hypertension [Internet]. WHO. [cited 2016 Apr 29]. Available from: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en/
5. Godet Thobie H, Vernay M, Noukpoape A, Salanave B, Malon A, Castetbon K, et al. Pression artérielle et hypertension artérielle chez les adultes de 18 à 74 ans vivant en France métropolitaine. 2008 Dec; Available from: http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=9427
6. Haute Autorité de Santé - Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte [Internet]. [cited 2017 Jul 30]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2059286/fr/prise-en-charge-de-l-hypertension-arterielle-de-l-adulte
7. Amar L, Baguet JP, Bardet S, Chaffanjon P, Chamontin B, Douillard C, et al. SFE/SFHTA/AFCE primary aldosteronism consensus: Introduction and handbook. *Ann Endocrinol*. 2016 Jul;77(3):179–86.
8. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Sep;93(9):3266–81.
9. Sica DA. Endocrine Causes of Secondary Hypertension. *J Clin Hypertens*. 2008 Jul 1;10(7):534–40.
10. Stowasser M, Ahmed AH, Pimenta E, Taylor PJ, Gordon RD. Factors affecting the aldosterone/renin ratio. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab*. 2012 Mar;44(3):170–6.
11. Douillard C, Houillier P, Nussberger J, Girerd X. SFE/SFHTA/AFCE Consensus on Primary Aldosteronism, part 2: First diagnostic steps. *Ann Endocrinol*. 2016 Jul;77(3):192–201.
12. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group. Diuretic versus alpha-blocker as first-step antihypertensive therapy: final results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2003 Sep;42(3):239–46.
13. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8).

JAMA. 2014 Feb 5;311(5):507–20.

14. Solar M, Malirova E, Ballon M, Pelouch R, Ceral J. Confirmatory testing in primary aldosteronism: extensive medication switching is not needed in all patients. *Eur J Endocrinol*. 2012 Apr;166(4):679–86.
15. Fischer E, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Reincke M. Commentary on the Endocrine Society Practice Guidelines: Consequences of adjustment of antihypertensive medication in screening of primary aldosteronism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2011 Mar 1;12(1):43–8.
16. Beeftink MMA, van der Sande NGC, Bots ML, Doevendans PA, Blankestijn PJ, Visseren FLJ, et al. Safety of Temporary Discontinuation of Antihypertensive Medication in Patients With Difficult-to-Control Hypertension. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2017 May;69(5):927–32.
17. Zapletal E, Rodon N, Grabar N, Degoulet P. Methodology of integration of a clinical data warehouse with a clinical information system: the HEGP case. *Stud Health Technol Inform*. 2010;160(Pt 1):193–7.
18. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [cited 2017 Aug 7]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
19. Rey G. [Death certificate data in France: Production process and main types of analyses]. *Rev Med Interne*. 2016 Oct;37(10):685–93.
20. Alharbi FF, Souverein PC, de Groot MC, Maitland-van der Zee AH, de Boer A, Klungel OH. Risk of acute myocardial infarction after discontinuation of antihypertensive agents: a case-control study. *J Hum Hypertens*. 2017 Aug;31(8):537–44.
21. Hamdidouche I, Jullien V, Boutouyrie P, Billaud E, Azizi M, Laurent S. Routine urinary detection of antihypertensive drugs for systematic evaluation of adherence to treatment in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2017 Sep;35(9):1891–8.
22. de Jager RL, van Maarseveen EM, Bots ML, Blankestijn PJ, SYMPATHY investigators. Medication adherence in patients with apparent resistant hypertension: findings from the SYMPATHY trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Aug 17;
23. Chen Y, Sang Y, Ballew SH, Tin A, Chang AR, Matsushita K, et al. Race, Serum Potassium, and Associations With ESRD and Mortality. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2017 Aug;70(2):244–51.
24. Nilsson E, Gasparini A, Ärnlov J, Xu H, Henriksson KM, Coresh J, et al. Incidence and determinants of hyperkalemia and hypokalemia in a large healthcare system. *Int J Cardiol*. 2017 Jul 15;
25. Greco A, Rabito G, Pironi M, Bissig M, Parlato S, Andreocchi L, et al. Hypokalaemia in hospitalised patients. *Swiss Med Wkly*. 2016;146:w14320.
26. Baguet J-P, Steichen O, Mounier-Véhier C, Gosse P. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 1: Epidemiology of PA, who should be screened for sporadic PA? *Ann Endocrinol*. 2016 Jul;77(3):187–91.
27. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Dec 5;48(11):2293–300.

Annexe

Table des abréviations

AIT	: Accident Ischémique Transitoire
AMT	: AutoMesure Tensionnelle
AVC	: Accident Vasculaire Cérébral
ARA2	: Antagoniste du Récepteur AT1 de l'Angiotensine 2
AOMI	: Artérite Oblitérante des Membres Inférieurs
DDD	: Defined Daily Dose
DFM	: Dysplasie FibroMusculaire
ECG	: Electrocardiogramme
HEGP	: Hôpital Européen Georges Pompidou
HAP	: HyperAldostéronisme Primaire
HTA	: Hypertension Artérielle
IMC	: Indice de Masse Corporelle
IEC	: Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
MAPA	: Mesure Ambulatoire de Pression Artérielle
OAP	: Œdème Aigu Pulmonaire
OMI	: Œdème des Membres Inférieurs
PA	: Pression Artérielle
PAD	: Pression Artérielle Diastolique
PAS	: Pression Artérielle Systolique
RAR	: Rapport Aldostérone/Rénine
SCA	: Syndrome Coronarien Aigu

Risque de complications aiguës cardio-vasculaires lors de la mise sous traitement antihypertenseur « neutre » pour la recherche d'une hypertension artérielle secondaire

Un traitement antihypertenseur n'interférant pas avec les dosages hormonaux (traitement neutre (TN)) est prescrit lors de la recherche d'hypertension artérielle (HTA) secondaire, mais est potentiellement moins efficace sur les pressions artérielles (PA). Notre étude rétrospective analyse les complications cardiovasculaires aiguës survenues sous TN lors de la recherche d'HTA secondaire.

Entre janvier 2013 et décembre 2015, tous les patients ayant consulté sous traitement non neutre dans notre service d'HTA, sortis sans traitement non neutre et avec hospitalisation programmée ont été inclus dans l'étude. Le critère de jugement principal est défini comme la survenue d'une complication cardiovasculaire aiguë. Les critères secondaires sont définis comme : évolution de la pression artérielle, survenue d'effets secondaires et hypokaliémie.

158 patients ont été analysés. 4 (2,5%) ont présenté une complication aiguë ; ils étaient restés plus longtemps sous TN (médiane à 92 jours contre 27). La PA est restée relativement stable, mais, chez les patients dont la PA a augmenté sous TN, les posologies d'antihypertenseurs avaient plus souvent diminué ($p=0,014$). 32% des patients ont présenté un effet secondaire non grave, et 45% une hypokaliémie (dont 76% avaient un antécédent d'hypokaliémie, contre 35% chez les autres patients, $p < 0,001$).

En conclusion, les conditions optimales de mise sous TN sont : une prescription de TN à posologies suffisantes pour une durée inférieure à 30 jours, une supplémentation potassique chez tous les patients présentant un antécédent d'hypokaliémie. Les patients doivent être prévenus de la possible survenue d'effets secondaires non graves.

Mots clés : Hypertension artérielle secondaire, traitement neutre, hyperaldostérionisme, hyperaldostérionisme primaire, hypokaliémie, complications cardiovasculaires.

Risk of acute cardiovascular events occurring under non-interfering treatment for secondary hypertension investigations.

As antihypertensive treatments can interfere with hormone dosage, a non-interfering treatment (NIT) is usually prescribed for secondary hypertension (HTN) investigations. NIT is said to be less efficient than other antihypertensive treatments; hence, we assessed the occurrence of acute cardiovascular events while taking NIT for secondary HTN investigations.

Patients were included if they had an initial non-NIT antihypertensive treatment, consulted in our HTN unit between January 2013 and December 2015, were given a prescription with no non-NIT treatment and were hospitalized afterwards.

Primary outcome was defined as the occurrence of acute cardiovascular events while taking NIT. Secondary outcomes were defined as the occurrence of adverse events and hypokalemia while taking NIT, and the evolution of blood pressure (BP) between first consult and time of hospitalization under NIT.

158 patients were included. 4 of them (2,5%) presented with an acute cardiovascular event; they had been taking NIT for a longer time than other patients (92 days vs 27). BP levels stayed globally steady under NIT. However, in patients with increased BP under NIT, a decrease in antihypertensive treatment daily dose was more often seen ($p = 0,014$). 32% of patients presented with at least one mild adverse event. 45% presented with hypokalemia (76% of them had a history of hypokalemia, vs 35% in other patients, $p < 0,001$).

In conclusion, NIT should be prescribed at sufficient daily doses, for less than 30 days. Potassium supplementation should be added for all patients with hypokalemia history. Patients should be warned of possible occurrence of mild adverse events.

Keywords : Secondary hypertension ; non interfering treatment ; primary aldosteronism, hypokalemia ; acute cardiovascular event

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06