

# LA VIGNETTE THÉRAPEUTIQUE DE L'ÉTUDIANT

## Comment gérer une hypertension artérielle qui devient résistante ?

J.M. KRZESINSKI (1)

**RÉSUMÉ :** La prise en charge de l'hypertension artérielle, ce tueur silencieux bien connu, reste un défi quotidien pour les médecins en quête d'un contrôle optimal des valeurs tensionnelles. Le problème est, par ailleurs, encore plus compliqué quand, après une phase de bonne réponse, ce contrôle se déstabilise. L'histoire médicale rapportée souligne les différentes étapes à suivre pour améliorer l'efficacité de la prise en charge face à ces formes d'hypertension artérielle devenues secondairement résistantes.

**MOTS-CLÉS :** *Hypertension artérielle - Hypertension résistante - Traitement - Hypertension secondaire*

### HOW TO MANAGE AN ARTERIAL HYPERTENSION RESISTANT TO DRUG TREATMENT

**SUMMARY :** The management of arterial hypertension, a well known silent killer, is still a challenge for physicians fighting for an optimal control of blood pressure values. The problem is even more complex when, after a good response, the control of blood pressure becomes again worse.

Our case record underscores the different steps allowing to increase the efficacy of blood pressure management in such secondary resistant form of hypertension.

**KEYWORDS :** *Arterial hypertension - Resistant hypertension - Treatment - Secondary hypertension*

### INTRODUCTION

L'hypertension artérielle constitue un facteur de risque cardio-vasculaire parmi d'autres. L'élévation de pression artérielle génère deux grands types de complications, l'un en rapport avec le niveau de pression artérielle favorisant décompensation cardiaque, accident vasculaire cérébral hémorragique ou insuffisance rénale rapidement progressive, l'autre en rapport avec le développement d'une athérosclérose suite à l'agrégation d'autres facteurs de risque (hypercholestérolémie, tabagisme, obésité, diabète,...), fréquemment retrouvée chez le patient hypertendu (1).

La gestion d'une hypertension artérielle détectée au cabinet de consultation nécessite une stratégie méthodique qui doit être en permanence réévaluée en fonction des résultats obtenus (2).

L'objectif d'un traitement de l'hypertension artérielle est de ramener les chiffres tensionnels au moins en dessous de 140/90 mmHg et de corriger, en parallèle, les autres facteurs de risque cardio-vasculaire identifiés (1, 2).

Nous rapportons ici l'histoire d'un patient dont l'équilibre tensionnel sera fluctuant au cours du temps et tentons d'aborder les raisons de cette fluctuation et les manières de les contourner.

### CAS CLINIQUE

Il s'agit d'un patient de 52 ans qui consulte une première fois à la demande d'un médecin traitant, lequel souhaite un avis avant de débiter un traitement antihypertenseur.

Cet homme est employé de banque et a, dans ses antécédents familiaux, un père lui-même hypertendu et décédé d'infarctus du myocarde à l'âge de 58 ans et une maman toujours en vie, souffrant de diabète de type 2.

Ce patient n'a pas de passé médical particulier. Il est sédentaire, fume depuis 30 ans un demi paquet de cigarettes par jour et est peu symptomatique. Le diagnostic d'une hypertension artérielle a été évoqué lors d'une visite chez son médecin de famille à l'occasion d'une infection de la sphère O.R.L.

L'examen clinique montre un patient mesurant 1m75, pesant 74 kgs. Son indice de masse corporelle est de 24 kg/m<sup>2</sup>, sa circonférence abdominale de 92 cm. Le pouls est régulier, mesuré à 72/min. Les artères périphériques sont bien perçues et l'examen cardio-pulmonaire est normal.

L'utilisation d'un brassard adapté à la circonférence de son bras (de 24 à 32 cm, le recours à un brassard normal est adéquat) donne une pression artérielle de 160/100 mmHg, valeurs confirmées à l'autre bras.

Le patient fournit les résultats d'une biologie, déjà réalisée dans la quinzaine précédant la consultation, qui démontre principalement quelques désordres lipidiques modérés : une cholestérolémie totale à 240 mg %, un HDL cholestérol à 50 mg %, des triglycérides à 160 mg %, un LDL cholestérol calculé à 150 mg %. La glycémie est de 90 mg %, la kaliémie de 4 mmol/l et la créatinémie de 10 mg/l (soit une filtration glomérulaire > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> selon la formule MDRD). Les réactions urinaires sont négatives.

Le médecin traitant a réalisé un électrocardiogramme à la recherche d'une hypertrophie

(1) Professeur, Chef de Service, Service de Néphrologie, CHU de Liège.

ventriculaire gauche et cet examen se révèle normal.

Chez ce patient, un appareil d'auto-mesure de pression artérielle est prêté de façon à confirmer l'hypertension artérielle à domicile et éliminer une première cause d'erreur diagnostique de l'hypertension artérielle, l'hypertension de la blouse blanche.

Une semaine plus tard, après avoir réalisé deux mesures le matin et deux mesures le soir, le patient fournit le compte-rendu des valeurs de pression dont la moyenne est de 144/96 mmHg confirmant donc bien l'hypertension artérielle (les pressions maximales autorisées en auto-mesure ne doivent pas dépasser 135/85 mmHg) (3).

En appliquant la table de risque de mortalité cardio-vasculaire à 10 ans (table SCORE adaptée pour la Belgique), compte tenu de l'âge du patient, de son niveau de pression artérielle, de celui de la cholestérolémie totale et du fait qu'il fume, son risque de mortalité cardio-vasculaire à 10 ans est de 6 % (4).

Il est donc décidé de traiter ce patient en commençant par l'instauration des règles hygiéno-diététiques, en stimulant, si possible, l'arrêt du tabac, la pratique régulière d'une activité physique, au moins 30 minutes par jour de marche, vélo, natation... et la réduction de son apport en sel.

Vu les valeurs de pression artérielle qui dépassent au cabinet de consultation de 20/10 mmHg la cible de 140/90 mmHg à atteindre, selon les directives européennes publiées en 2007 de prise en charge de l'hypertension artérielle, une bithérapie est conseillée (2). Le patient est donc placé sous bêta-bloquant et antagoniste calcique en association (Logimat® 50/5). Il n'y a pas de complications pouvant orienter ce premier choix de traitement. Une bithérapie dans un seul comprimé est recommandée à posologie faible d'abord. L'utilisation d'une association bêtabloquant-diurétique aurait aussi pu être choisie.

Le patient est revu un mois plus tard chez son médecin traitant. La pression artérielle au cabinet de consultation est de 150/92 mmHg. Le patient a perdu 2 kgs, a réduit son tabagisme de moitié, pratique un peu de marche et a effectivement réduit son apport sodé, en supprimant la salière à table et les aliments fumés.

Il est revu en consultation 3 mois plus tard, la pression artérielle étant pratiquement normalisée (valeurs à 140/84 mmHg à la consultation). Une biologie objective un abaissement partiel du cholestérol total à 210 mg % avec un LDL cholestérol diminué, mais encore à 130 mg %. Un

traitement par statine est donc décidé (Zocor® 20 mg le soir).

Le patient n'est plus revu ensuite qu'un an plus tard en consultation. Il a déménagé. Il a, en fait, interrompu tout traitement, antihypertenseur comme hypolipémiant. En effet, progressivement, il s'était aperçu que ces traitements généraient une diminution de sa puissance sexuelle, quelques oedèmes des membres inférieurs en fin de journée, de vagues douleurs musculaires, alors que l'hypertension artérielle qu'il présentait auparavant était, elle, tout à fait asymptomatique. Il revient surtout envoyé par le médecin vu à la médecine du travail qui a constaté des valeurs assez élevées de pression artérielle, avoisinant les 170/110 mmHg, valeurs confirmées à la consultation.

Une discussion est à nouveau menée avec le patient quant à l'intérêt d'un traitement antihypertenseur dans le cadre de la prévention cardio-vasculaire, en insistant sur le suivi des règles hygiéno-diététiques (arrêt du tabac si possible et pratique à nouveau d'une activité physique en restreignant un peu les calories), car le patient a pris 5 kg en un an. Un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) et diurétique faiblement dosé est alors proposé (Preterax®). La statine est pour l'instant mise en attente des résultats d'une nouvelle biologie.

Le patient est revu un mois plus tard en consultation. Sa pression artérielle est maintenant de 150/100 mmHg, il a effectivement arrêté le tabac, mais vient de prendre encore 3 kg sur le mois. Un doublement de la posologie de l'IEC-diurétique est proposé (Bi-Preterax®). Ce traitement semble en effet convenir au patient.

Il revient 3 mois plus tard. Malgré une adhérence au traitement que le patient dit correcte, la pression artérielle est cependant remontée à 170/106 mmHg. Ceci est confirmé par un Holter de pression artérielle de 24h.

Une réflexion sur cette résistance au traitement antihypertenseur, efficace dans un premier temps, est alors menée.

#### COMMENT GÉRER UNE HYPERTENSION ARTÉRIELLE RÉSISTANTE ? (5) (Tableaux I, II)

La première étape face à une relative inefficacité thérapeutique est de vérifier la réalité de l'élévation de la pression artérielle, ce qui a été fait de deux manières, la première fois par technique d'automesure, qui est une technique à stimuler au maximum chez les patients pour la confirmation de l'hypertension artérielle, mais aussi pour le suivi thérapeutique (3). Ce patient,

par ailleurs, ne présentait pas de complications de son hypertension artérielle. Il n'y avait pas d'hypertrophie ventriculaire gauche électrique, la fonction rénale était normale et les réactions urinaires négatives; seuls éléments péjoratifs associés à l'élévation des chiffres de pression artérielle, le tabagisme, d'une part, le cholestérol un peu trop élevé, d'autre part, deux facteurs de risque cardio-vasculaire classiques et souvent présents chez les sujets hypertendus, à tenter de corriger d'abord par les règles hygiéno-diététiques.

Une recherche de mauvaise adhérence au traitement est ensuite à mener (6). La première phase de résistance au traitement a été l'arrêt de ce dernier, lié aux effets secondaires générés par les médicaments prescrits et l'absence de symptômes malgré une hypertension artérielle de grade 2. Lors de la deuxième phase de résistance au traitement, le patient semble adhérent à celui-ci et la résistance secondaire à l'abaissement tensionnel ne semble pas être liée à une mauvaise observance thérapeutique.

Le volet suivant est de rechercher une étiologie. Lorsque nous avons examiné le patient à la première visite, un an auparavant, aucun élément ne laissait penser à une étiologie particulière : la fonction rénale et la kaliémie étaient normales, le patient ne présentait pas de signe d'apnée du sommeil, l'état vasculaire était correct malgré le tabagisme, ne faisant pas suspecter l'existence d'une sténose d'artère rénale, et la réponse tensionnelle aux médicaments antihypertenseurs proposés en première intention avait été correcte, ne laissant pas présager l'existence d'une hypertension secondaire.

Il faut donc éventuellement discuter de la prise de poids intercurrente et de l'association médicamenteuse inadaptée. En fait, une hypertension résistante se définit par l'utilisation de 3 médicaments antihypertenseurs à bonne dose comprenant au moins un diurétique. Ce patient prend actuellement, au moment de la constatation de la résistance, un traitement par diurétique à posologie correcte et par inhibiteur de l'enzyme de conversion, deux familles aux propriétés antihypertensives complémentaires (Tableau II). Le patient se voit donc conseiller d'associer au traitement actuel la prise d'un inhibiteur central du système sympathique, à savoir de la moxonidine, prescrite à raison de 0,4 mg le soir.

Il est revu 3 semaines plus tard à la consultation. Force est de constater que sa pression artérielle ne s'est guère améliorée puisque les valeurs notées s'élèvent à 168/104 mmHg. De discrets oedèmes sont constatés au niveau des

TABLEAU I. GESTION D'UNE HYPERTENSION ARTÉRIELLE RÉSISTANTE

1. Vérifier la qualité de la mesure, éliminer l'effet blouse blanche (auto-mesure, mesure ambulatoire de la PA).
2. Rechercher une mauvaise observance
3. Contrôler les apports sodés et la fonction rénale
4. Rechercher des interférences antagonistes : AINS, alcool, dépression, gain de poids important
5. Suspecter une hypertension secondaire : entamer ou reprendre le bilan étiologique.

TABLEAU II. ASSOCIATIONS ANTIHYPERTENSIVES RECOMMANDÉES (CHOISIR UNE MOLÉCULE DE LA CLASSE 1 AVEC UNE MOLÉCULE DE LA CLASSE 2)

Classe 1	Classe 2
Inhibiteur de l'enzyme de conversion Sartan Bêta-bloquant Inhibiteur central du système sympathique	Diurétique Antagoniste calcique

chevilles et ce, en dépit du traitement diurétique.

Une nouvelle biologie est demandée, tout en interrogeant le patient sur d'éventuels médicaments ou substances prises parallèlement au traitement antihypertenseur. Le patient ne prend pas d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, il ne consomme que rarement de l'alcool, il n'utilise pas de gouttes nasales sympathico mimétiques, il ne reçoit pas de stéroïdes anabolisants.

Par contre, il avoue depuis l'arrêt du tabagisme, consommer des quantités importantes de bonbons à la réglisse. L'anamnèse révèle donc un élément important pour expliquer vraisemblablement la résistance au traitement, l'utilisation de glycyrrhizine qui inhibe l'enzyme rénale de dégradation du cortisol en cortisone (la 11-bêta-hydroxy-stéroïde déshydrogénase de type 2) et permet ainsi au cortisol de stimuler le récepteur minéralocorticoïde pour lequel il a une forte affinité. Ceci génère une hypertension artérielle dépendante du sel et qui devrait s'accompagner d'un potassium plutôt abaissé, d'une activité rénine et d'un taux d'aldostérone plasmatique effondrés (pseudohyperaldostéronisme primaire).

Une nouvelle biologie est donc réalisée dans ce sens qui montre un potassium à 3,1 mmol/l, soit à la limite inférieure de la normale, une fonction rénale toujours normale avec une créatinémie stable à 10 mg/l, un sodium à 143 mmol/l, soit une valeur normale haute, l'activité rénine plasmatique en position debout est très basse (0,1 ng/ml/h), l'aldostérone est indosable, inférieure à 15 pg/ml.

L'arrêt de la réglisse, tout en poursuivant le traitement antihypertenseur préconisé préalablement et relativement bien toléré par le patient, permet de normaliser la pression artérielle. Trois mois plus tard, la pression est, en effet, à 138/88 mmHg.

Il conviendra, bien sûr, d'assurer le suivi dans les mois et les années à venir en insistant sur le retour vers un poids normal qu'il faudra maintenir par le respect des règles hygiéno-diététiques, en association avec le traitement médicamenteux antihypertenseur à prendre de façon régulière.

## DISCUSSION

Cette histoire rappelle les grandes règles de prise en charge de l'hypertension artérielle, à savoir un bon diagnostic du niveau exact de pression artérielle par les mesures adaptées et répétées, bien sûr de la pression au cabinet de consultation, mais aussi par la technique d'auto-mesure (3), voire par la mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures. Elle rappelle aussi la nécessité de calculer le risque cardiovasculaire du patient pour décider d'un traitement antihypertenseur (4).

Dans ce traitement, il y a toujours un volet comprenant les règles hygiéno-diététiques et éventuellement un volet médicamenteux antihypertenseur. Si la cible tensionnelle est inférieure de plus de 20 mmHg pour la systolique et 10 mmHg pour la diastolique par rapport à la pression notée en consultation, il est recommandé de commencer par une bi-thérapie antihypertensive. Il faut, bien sûr, démarrer avec de faibles doses, majorées ensuite si nécessaire pour arriver à la dose optimale quelques semaines plus tard (2). Cette augmentation lente, mais régulière, des posologies est indispensable pour la bonne tolérance au traitement et pour augmenter le pourcentage de sujets hypertendus arrivant à la cible tensionnelle.

Il faut régulièrement interroger le patient sur d'éventuels effets secondaires induits qui pourraient générer une mauvaise adhérence au traitement (6).

Si un échappement thérapeutique survient, la non-adhérence est évidemment la première question qu'il faut se poser, mais d'autres causes de résistance secondaires peuvent être présentes : prise de poids significative, développement d'une sténose d'artère rénale, prise de médicaments ou de substances interférant avec l'efficacité antihypertensive, développement d'une insuffisance rénale.

L'hypertension artérielle est une maladie chronique, avec un traitement durant de très nombreuses années. Il est donc important de tenir un dossier médical indiquant les médicaments antihypertenseurs proposés, leur efficacité et leurs effets secondaires. De la sorte, on pourra choisir, en cas d'intolérance ou d'inefficacité, d'autres classes thérapeutiques. Eventuellement, si le patient développe une certaine résistance au traitement, on pourra revenir à des molécules qui ont déjà été essayées préalablement, mais qui ont peut-être été arrêtées trop tôt, avant qu'elles n'aient pu manifester leur pleine efficacité (après minimum 4 à 6 semaines de traitement). Ces arrêts sont souvent justifiés par d'éventuels effets secondaires qui n'étaient peut-être pas en relation avec la molécule, parfois injustement incriminée au moment de l'interruption (par exemple, la toux sous IEC n'est pas toujours liée à la prise de ce médicament).

Outre l'interrogatoire et la reconstitution de l'histoire médicale d'une hypertension artérielle, il est nécessaire de préciser l'évolution des valeurs tensionnelles et de saisir à partir de quel moment l'hypertension artérielle se déstabilise.

Il est, enfin, nécessaire de questionner le patient sur toute substance prise sous forme de médicaments ou de «friandises», comme illustré dans le cas présent (2, 5).

Cette histoire rappelle aussi le bilan minimum à demander face à une hypertension artérielle, bilan qu'il conviendra d'élargir si un doute quant à une hypertension secondaire est présent.

Lorsque, malgré tous ces différents points envisagés, l'hypertension est, de façon permanente, résistante et qu'une hypertension secondaire a bien été éliminée, il faut toujours penser à la possible hypersécrétion relative d'aldostérone. Pour ce faire, il est important de réaliser un dosage d'activité rénine et d'aldostérone après interruption de certains médicaments comme les bêta-bloquants et ce, pendant au moins une quinzaine de jours avant le dosage. Bien souvent, en cas d'hypertension résistante, l'utilisation de spironolactone en sus d'un traitement comprenant 3 médicaments dont un diurétique thiazide et un inhibiteur du système rénine-angiotensine, apporte un plus dans l'obtention d'une efficacité thérapeutique supérieure (7). Dans l'histoire présentée, l'arrêt de la réglisse a suffi.

## CONCLUSION

En présence d'une hypertension artérielle qui se déstabilise, il faut reprendre l'histoire du patient pour mettre le doigt sur le moment où

la déstabilisation se produit. Une prise de poids exagérée, l'arrêt des médicaments pour diverses raisons, la prise d'une substance interférant avec l'efficacité thérapeutique, le développement d'une hypertension artérielle secondaire, sont possibles et doivent être analysés point par point.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. Krzesinski J M.— Epidémiologie de l'hypertension artérielle. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 142-147.
2. Krzesinski J M, Xhignesse P.— Nouvelles directives en 2007 pour la prise en charge de l'hypertension artérielle. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 566-574.
3. Krzesinski F, Krzesinski JM.— Pourquoi et comment faire mesurer correctement la pression artérielle par le patient. *Rev Med Liege*, 2009, **64**, (sous presse).
4. Scheen AJ.— Comment j'explore ... Le risque cardiovasculaire absolu à 10 ans : de Framingham 1998 à SCORE 2003. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 460-466.
5. Krzesinski JM.— Comment j'explore... une hypertension résistante. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 475-478.
6. Scheen AJ.— La non-observance thérapeutique : problème majeur pour la prévention des maladies cardiovasculaires. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 914-920.
7. Lane DA , Shah S, Beevers D G.— Low dose spironolactone in the management of resistant hypertension : a surveillance study. *J Hypertens*, 2007, **25**, 891-894.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J.M. Krzesinski, Chef de Service de Néphrologie-Hypertension-Transplantation rénale, CHU Liège, 4000 Liège, Belgique.