

FAIRE FACE À L'HYPERTENSION RÉSISTANTE

Christophe, 55 ans, a reçu récemment un diagnostic d'hypertension artérielle.

Au moment de l'annonce, sa pression artérielle était élevée à 180 mmHg/110 mmHg.

Une évaluation a révélé qu'il souffrait d'hypertension artérielle primaire. Malgré l'instauration d'un traitement pharmacologique et non pharmacologique, et bien qu'il soit fidèle à son traitement, sa pression artérielle demeure hors cible. Vos idées commencent à manquer.

Michel Vallée

DÉFINITION ET PRÉVALENCE

L'hypertension résistante au traitement constitue un défi thérapeutique qui embête souvent les médecins. Elle survient lorsque la pression artérielle du patient est hors cible malgré la prise de trois médicaments antihypertenseurs à dose maximale, dont un est un diurétique pseudothiazidique¹. C'est une situation fréquente qui se produit chez au moins 5% des patients hypertendus². Il est très important d'atteindre les cibles de pression artérielle en cas d'hypertension résistante pour éviter une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires³, ce qui demande une intervention soutenue combinant les approches pharmacologiques et non pharmacologiques. Ultiment, une équipe multidisciplinaire et même un spécialiste de l'hypertension résistante peuvent être nécessaires.

LES CAUSES

Lorsqu'on est en présence d'un patient potentiellement atteint d'hypertension résistante, il faut s'assurer de poser le bon diagnostic. Il faut d'abord déterminer la pression artérielle ambulatoire du patient (à l'aide d'un monitoring ambulatoire de la pression artérielle de 24 heures ou de la pression artérielle prise par le patient à domicile ou à la pharmacie) pour écarter un simple syndrome de la blouse blanche. Ce phénomène survient lorsque la pression artérielle du patient est plus élevée au cabinet qu'à domicile¹. La valeur cible est celle que le patient obtient à domicile. Il faut donc utiliser les valeurs que le patient a obtenues afin de ne pas le surtraiter et d'éviter de poser un faux diagnostic d'hypertension résistante.

La pseudohypertension est un autre écueil à éviter. Le médecin doit y penser lorsque la pression artérielle diastolique est basse et que la pression systolique demeure très élevée, ce qui donne une pression différentielle anormalement élevée en l'absence d'insuffisance aortique. Ce phénomène

survient lorsque la pression artérielle systolique est surestimée (signe d'Osler), c'est-à-dire que la rigidité artérielle de la paroi occasionne un facteur de résistance qui peut atteindre 30 mmHg ou plus et qui s'additionne à la valeur mesurée. La pseudohypertension n'a pas d'effet sur la pression artérielle diastolique. Ainsi, dans un cas de pseudohypertension, on doit viser une pression diastolique de 60 mmHg à 70 mmHg sans se fier à la pression systolique afin d'atteindre les cibles de pression artérielle sans risque de surtraitement. Il est recommandé de ne pas réduire la pression artérielle sous 60 mmHg afin de ne pas surtraiter les patients¹.

Après avoir évalué la possibilité d'un syndrome de la blouse blanche et de pseudohypertension, il faut ensuite vérifier si le patient adhère aux traitements pharmacologiques et non pharmacologiques, surtout la diète faible en sel. Si le diagnostic d'hypertension résistante persiste malgré une bonne observance, il faut alors rechercher une cause secondaire ou la consommation d'une substance pouvant accroître la pression artérielle. C'est le sujet de l'article du D^r Sébastien Savard intitulé: «Hypertension artérielle secondaire: parce qu'il est essentiel d'y penser!», dans le présent numéro. Malgré tout, la cause principale d'hypertension résistante reste l'hypertension essentielle, difficile à maîtriser dans plus de 85% des cas.

TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE

Après avoir optimisé autant que possible les manœuvres non pharmacologiques, il faut améliorer le traitement pharmacologique. Habituellement, les patients atteints d'hypertension résistante prennent trois classes de médicaments, soit un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou un antagoniste des récepteurs de type 1 de l'angiotensine II, un diurétique pseudothiazidique et un bloqueur des canaux calciques. Il est important à ce stade de maximiser les doses de chaque classe, ce qui sera généralement suffisant.

Le D^r Michel Vallée, Ph. D, est néphrologue à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont. Il est professeur agrégé au Département de médecine de l'Université de Montréal, président de la Société des sciences vasculaires du Québec (SSVQ) et membre d'Hypertension Canada.

TABLEAU

TRUCS ET ASTUCES CONTRE L'HYPERTENSION RÉSISTANTE

- 1) Prescription de spironolactone
- 2) Utilisation de diurétiques pseudothiazidiques
- 3) Recours à des bêtabloquants vasodilatateurs
- 4) Utilisation d'agents antihypertenseurs les plus efficaces des autres classes.
- 5) Chronothérapie

Tableau de l'auteur.

LES MÉDICAMENTS ANTIHYPERTENSEURS À ÉVITER

Trois classes de médicaments antihypertenseurs sont à éviter. En effet, il est maintenant recommandé d'écartier les diurétiques thiazidiques dans le traitement de l'hypertension¹, particulièrement l'hydrochlorothiazide qui a une courte demi-vie et qui s'est révélé moins puissant et moins efficace que les diurétiques pseudothiazidiques et le placebo pour réduire les accidents coronariens dans les études sur la protection cardiovasculaire^{4,5}.

Il faut également éviter les alphabloquants, surtout en première intention¹ et surtout la doxazosine, l'agent utilisé dans l'étude ALLHAT qui a produit plus d'événements cardiovasculaires que les autres molécules étudiées⁶.

Les agonistes alpha-2 adrénergiques à action centrale sont aussi à éviter, car leurs résultats dans les études ne sont pas concluants non plus. C'est particulièrement vrai de la clonidine qui ne réduit pas l'hypertrophie ventriculaire gauche⁷ ni les événements cardiovasculaires⁸, mais augmente les arrêts cardiaques⁹. De plus, les alphabloquants sont responsables d'effets indésirables inacceptables pour les patients : confusion, étourdissements, bouche sèche et baisse de pression artérielle abrupte menant à des chutes, à des syndromes coronariens de type 2 et à des déliriums⁸.

TRUCS ET ASTUCES EN CAS D'HYPERTENSION RÉSISTANTE

LA SPIRONOLACTONE : UN ANTIHYPERTENSEUR DE QUATRIÈME INTENTION

Dans les dernières années, plusieurs études ont tenté de répondre à la question suivante : quel est le meilleur quatrième médicament antihypertenseur à utiliser pour diminuer efficacement la pression artérielle ? Chaque fois, la réponse est la même : la spironolactone¹⁰. C'est le meilleur médicament en quatrième intention pour ce problème¹⁰. La spironolactone est un antagoniste de l'hormone minéralocorticoïde aldostérone. C'est donc un antihypertenseur, un diurétique faible et un médicament d'épargne potassique. C'est aussi, dans une moindre mesure, un antagoniste des androgènes. À fortes doses, il peut ainsi causer de la

gynécomastie. Le cas échéant, on peut avantageusement la remplacer par l'éplérénone, un agent plus sélectif du récepteur des minéralocorticoïdes donnant le même effet antihypertenseur dans les cas d'hypertension résistante. Autre effet indésirable de la spironolactone à surveiller plus particulièrement : l'élévation du taux de potassium, l'augmentation caractéristique chez les personnes ayant une fonction rénale normale étant de moins de 0,5 mmol/l.

En cas d'hypertension résistante, lorsqu'on utilise la spironolactone comme quatrième médicament, on peut s'attendre à une baisse de plus de 10 mmHg/5 mmHg au monitoring de la pression artérielle de 24 heures et de plus de 17 mmHg/5 mmHg en cabinet¹⁰. Parfois, la réponse est spectaculaire, la diminution de la pression artérielle dépassant 20 mmHg/10 mmHg. L'addition d'une petite dose de spironolactone est très souvent la seule intervention nécessaire pour atteindre la cible de pression artérielle visée chez un patient souffrant d'hypertension résistante. La dose à donner est alors de 25 mg à 50 mg par jour, rarement plus. Elle est tellement efficace qu'il faut l'essayer même si le patient prend plus de quatre médicaments antihypertenseurs. Il se peut même qu'elle nous oblige à réduire la dose, voire à enlever d'autres agents antihypertenseurs. Autrement dit, il ne faut pas y avoir recours seulement comme quatrième médicament, mais aussi quand les prescripteurs qui nous ont précédés n'y ont pas pensé. La gynécomastie apparaît surtout à fortes doses et est donc rare aux doses de 25 mg à 50 mg par jour qui ont été étudiées dans les cas d'hypertension résistante¹⁰.

Si le patient ne répond pas à la dose de 50 mg par jour, il faudra envisager d'autres options thérapeutiques. La réponse à la spironolactone en cas d'hypertension résistante est si spectaculaire que certains ont émis l'hypothèse que ces 5% de patients hypertendus résistants sont hypersensibles aux effets hypertenseurs de l'aldostérone et répondent donc très bien à la spironolactone. Malgré l'efficacité de la spironolactone contre l'hypertension résistante, d'autres interventions peuvent s'avérer nécessaires pour atteindre la cible de pression artérielle. C'est ce que nous allons voir dans les prochaines sections (tableau).

LES DIURÉTIQUES PSEUDOTHIAZIDIQUES

Les diurétiques pseudothiazidiques (comme l'indapamide et la chlorthalidone) présentent plusieurs avantages dans les cas d'hypertension résistante comparativement aux diurétiques thiazidiques. Ainsi, l'indapamide et la chlorthalidone sont beaucoup plus efficaces pour diminuer la pression artérielle que l'hydrochlorothiazide. De plus, ils agissent pendant plus de 24 heures contrairement à l'hydrochlorothiazide. Donc, en remplaçant cette dernière par l'indapamide ou la chlorthalidone chez les patients atteints d'hypertension résistante, on pourra obtenir une meilleure maîtrise de la pression artérielle sur 24 heures et réduire la pression de quelques millimètres de mercure afin de nous rapprocher de

notre cible. En effet, il est maintenant recommandé d'éviter l'hydrochlorothiazide et de lui préférer l'indapamide et la chlorthalidone qui protégeraient mieux l'appareil cardiovasculaire, en plus d'abaisser davantage la pression artérielle^{4,5}. On peut utiliser aussi les diurétiques pseudothiazidiques en cas d'insuffisance rénale même très avancée¹¹.

LES BÊTABLOQUANTS DITS VASODILATATEURS

Dans la classe des bêtabloquants, on trouve des agents dits vasodilatateurs qui diminuent la pression artérielle de quelques millimètres de plus que les autres. Dans cette catégorie, le labétalol et le carvedilol provoquent la vasodilatation par leur effet alphabloquant. Le nébivolol, quant à lui, fait augmenter le taux d'oxyde nitrique, un vasodilatateur naturel. Donc, quand un patient atteint d'hypertension résistante prend déjà un bêtabloquant, on peut remplacer ce dernier par un des trois bêtabloquants vasodilatateurs afin de réduire la pression artérielle un peu plus. En outre, quand on doit impérativement instaurer un traitement bêtabloquant ou qu'on l'envisage parce que, par exemple, le patient n'a pas assez répondu à la spironolactone, le recours aux bêtabloquants dits vasodilatateurs nous permettra de diminuer la pression artérielle de quelques millimètres de mercure de plus par rapport aux bêtabloquants courants. Il est à noter que le labétalol et le carvedilol ne sont pas cardiosélectifs et qu'ils donneront par conséquent plus d'effets indésirables (fatigue, faiblesse à l'exercice, trouble érectile, etc.) que les bêtabloquants cardiosélectifs. Quant au nébivolol, c'est le bêtabloquant le plus cardiosélectif sur le marché et donc celui qui occasionne le moins d'effets indésirables de tous les bêtabloquants.

AGENTS ANTIHYPERTENSEURS

LES PLUS EFFICACES DES AUTRES CLASSES

Comme pour les diurétiques et les bêtabloquants, toutes les classes d'agents antihypertenseurs comportent des différences quant à leur puissance pour faire baisser la pression artérielle. Par conséquent, en cas d'hypertension résistante, il sera avantageux d'utiliser les agents les plus puissants afin de réduire la pression artérielle de quelques millimètres supplémentaires qui seront les bienvenus dans notre quête vers l'atteinte de la pression artérielle cible. Par exemple, pour la classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le périndopril et le trandolapril seraient les plus efficaces, tandis que le ramipril est probablement le moins puissant. Dans la classe des antagonistes de l'angiotensine II, les plus puissants¹² sont l'olmésartan et l'azilsartan tandis que le losartan est possiblement le moins puissant¹³. Encore une fois, pour un patient atteint d'hypertension résistante, on pourra obtenir une baisse de quelques millimètres en changeant un médicament de faible puissance pour un autre plus puissant.

LA CHRONOTHÉRAPIE

La chronothérapie est la science qui étudie le meilleur moment de la journée pour administrer un médicament. Pour l'hypertension, ce moment se situe au coucher. En

effet, selon de nombreuses études¹⁴⁻¹⁷, l'administration d'un agent antihypertenseur le soir plutôt que le matin accroît la baisse de la pression artérielle, peu importe la classe de médicaments étudiée.

Sur le plan pharmaco-économique, c'est une intervention qui ne coûte rien, car on obtient une diminution supplémentaire avec la même dose de médicament. Sur le plan des effets indésirables, les médicaments antihypertenseurs pris le soir sont aussi mieux tolérés (moins de fatigue, de faiblesse et d'étourdissements), car le pic d'action se produit la nuit plutôt que le jour. C'est particulièrement important pour les bloqueurs des canaux calciques qui causent 90% moins d'œdème des membres inférieures quand ils sont pris le soir plutôt que le matin¹⁴. En ce qui concerne la baisse de la pression, on peut s'attendre à une diminution supplémentaire de 2 mmHg à 5 mmHg. Par contre, en cas d'hypertension résistante, cette intervention est encore plus efficace et peut réduire la pression artérielle d'environ 10 mmHg/6 mmHg¹⁵. De plus, en ce qui a trait aux bienfaits cliniques, deux études ont montré une baisse importante des événements cardiovasculaires et de la mortalité totale^{16,17}.

L'hypothèse la plus plausible pour expliquer des résultats aussi spectaculaires est que la prise d'un médicament antihypertenseur au coucher permet de restaurer ou d'améliorer l'homéostasie normale de la pression artérielle qui est de baisser la nuit par rapport au jour. Il est donc important d'ajouter la chronothérapie dans notre arsenal de traitement de l'hypertension, particulièrement dans les cas d'hypertension résistante.

ORIENTATION EN SPÉCIALITÉ

Lorsque l'atteinte de la pression artérielle cible semble difficile malgré l'observance du traitement, le recours à une équipe multidisciplinaire et l'optimisation des traitements pharmacologiques et non pharmacologiques, une orientation vers un spécialiste peut être nécessaire. Ce dernier pourra alors réévaluer la possibilité d'une cause secondaire et tenter une nouvelle optimisation pharmacologique, parfois en intégrant le patient à des protocoles de recherche.

L'AVENIR DE L'HYPERTENSION RÉSISTANTE

La recherche se poursuit dans le domaine de l'hypertension résistante. Plusieurs avenues thérapeutiques encourageantes permettront bientôt d'atteindre les cibles de pression artérielle chez un plus grand nombre de patients. La neuro-modulation de l'hypertension par la dénervation rénale est une technologie prometteuse qui sera offerte sous peu sur le marché. D'autres techniques de neuromodulation de la pression artérielle sont en cours de développement, comme la stimulation du sinus carotidien et l'électroacupuncture. De nouveaux médicaments antihypertenseurs particulièrement intéressants pour le traitement de l'hypertension résistante arriveront aussi bientôt sur le marché, comme des inhibiteurs

de l'endothéline et des inhibiteurs de la synthèse de l'aldostérone. Enfin, un vaccin antiangiotensine, encore à l'étude, semble intéressant, surtout pour les patients chez qui l'observance aux médicaments à prise quotidienne constitue un défi.

Pour notre patient Christophe, après révision de sa pharmacothérapie et utilisation de la chronothérapie, la prochaine étape est l'ajout de la spironolactone. Si cette dernière ne permet pas d'atteindre notre cible de pression artérielle, une orientation vers un spécialiste de l'hypertension résistante sera nécessaire.

CONCLUSION

L'hypertension résistante pose un défi diagnostique important aux cliniciens, mais c'est surtout un défi thérapeutique pour l'obtention de la pression artérielle cible. Plusieurs trucs et astuces permettent d'atteindre cette cible et sont à la portée du médecin de première ligne. La spironolactone constitue le traitement le plus efficace. //

Date de réception: le 2 juin 2020

Date d'acceptation: le 25 juin 2020

Le Dr Michel Vallée a fait de la recherche pour Idorsia entre 2017 et 2020. Il a été consultant pour Otsuka de 2017 à 2020 et est consultant et conférencier pour Janssen, Boehringer-Ingelheim, Lilly Canada, Bristol-Myers Squibb, Pfizer et Merck depuis 2017.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R et coll. Hypertension Canada's 2020 comprehensive guidelines for the prevention, diagnosis, risk assessment, and treatment of hypertension in adults and children. *Can J Cardiol* 2020; 36 (5): 596-624.
2. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension* 2011; 57: 1076-80.
3. Muntner P, Davis BR, Cushman WC et coll. *Hypertension* 2014; 64 (5): 1012-21.
4. Engberink RHGO, Frenkel WJ, van den Bogaard B et coll. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2015; 65 (5): 1033-40.
5. Leren P, Helgeland A. Oslo hypertension study. *Drugs* 1986; 31 (suppl. 1): 41-5.
6. Groupe de recherche participative de l'étude ALLHAT. Diuretic versus alpha-blocker as first-step antihypertensive therapy: final results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension* 2003 42 (3): 239-46. DOI: 10.1161/01.HYP.0000086521.95630.5A.
7. Tan SA, Berk LS, Tan LG. Indapamide regresses, but transdermal clonidine does not regress, left ventricular hypertrophy in hypertensive diabetic patients. *Am J Cardiol* 1996; 77 (6): 20B-22B.
8. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J et coll. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON) *Eur J Heart Fail* 2003; 5 (5): 659-67.
9. Devereaux PJ, Sessler DI, Leslie K et coll. Clonidine in patients undergoing non-cardiac surgery. *N Engl J Med* 2014; 370 (16): 1504-13.
10. Wang C, Xiong B, Huang J. Efficacy and safety of spironolactone in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart Lung Circ* 2016; 25 (10): 1021-30.
11. Sene PM, Vallée M. The usefulness of thiazide and thiazide-like diuretics in advanced chronic kidney disease. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2019; 57 (11): 571-4.
12. Ionescu DD et les chercheurs de l'étude PREFER. Antihypertensive efficacy of perindopril 5-10 mg/day in primary health care: an open-label, prospective, observational study. *Clin Drug Investig* 2009; 29 (12): 767-76.
13. White WB, Cuadra RH, Lloyd E et coll. Effects of azilsartan medoxomil compared with olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with type 2 diabetes and prediabetes. *J Hypertens* 2016; 34 (4): 788-97.
14. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A et coll. Chronotherapy with nifedipine GITS in hypertensive patients: improved efficacy and safety with bedtime dosing. *Am J Hypertens* 2008; 21 (8): 948-54.
15. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR et coll. Chronotherapy improves blood pressure control and reverts the nondipper pattern in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2008; 51 (1): 69-76.
16. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A et coll. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int* 2010; 27 (8): 1629-51.
17. Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M et coll. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J* 2019; ehz 754. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz754.

CE QUE VOUS DEVEZ RETENIR

- L'hypertension résistante se définit comme la non-atteinte de la valeur cible de pression artérielle malgré l'utilisation de trois antihypertenseurs à dose maximale (dont un est un diurétique pseudothiazidique).
- Trois classes de médicaments antihypertenseurs sont à éviter pour traiter l'hypertension résistante : les diurétiques thiazidiques (surtout l'hydrochlorothiazide), les alphabloquants (surtout la doxazosine) et les agonistes alpha-2 adrénergiques à action centrale (surtout la clonidine).
- En cas d'hypertension résistante, il est très important d'atteindre la pression artérielle cible. Pour y arriver, on peut utiliser plusieurs trucs et astuces, mais la spironolactone constitue le médicament le plus efficace.

Suivez l'actualité de la FMOQ
et retrouvez nos formations
sur les réseaux sociaux

