



L'hypertension artérielle maligne , un futur prometteur

Romain Boulestreau, Antoine Cremer, Aurelien Lorthioir, Sébastien Rubin, Pierre-Louis Tharaux, Alexandre Persu, Jean-Michel Halimi, Philippe Gosse

► To cite this version:

Romain Boulestreau, Antoine Cremer, Aurelien Lorthioir, Sébastien Rubin, Pierre-Louis Tharaux, et al.. L'hypertension artérielle maligne , un futur prometteur. La Presse Médicale, 2019, 48 (12), pp.1439-1444. 10.1016/j.lpm.2019.07.007 . hal-03117380

HAL Id: hal-03117380

<https://hal.science/hal-03117380>

Submitted on 26 Jan 2021

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

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



L'hypertension artérielle maligne , un futur prometteur

Romain Boulestreau¹, Antoine Cremer², Aurélien Lorthioir⁴, Sebastien Rubin³, Pierre Louis Tharaux⁶,
Alexandre Persu⁷, Jean michel Halimi⁵, Philippe Gosse²

Disponible sur internet le :
27 août 2019

1. Centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64000 Pau, France
2. CHU de Bordeaux, hôpital Saint-André, 1, rue Jean-Burquet, 33000 Bordeaux, France
3. CHU de Bordeaux, hôpital Pellegrin, service de néphrologie, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux, France
4. Hôpital européen Georges-Pompidou, unité d'hypertension artérielle, 75015 Paris, France
5. CHU de Tours, service de néphrologie, 37000 Tours, France
6. Hôpital européen Georges-Pompidou, service de néphrologie, équipe Inserm, 75015 Paris, France
7. Unité catholique de Louvain, Louvain, Belgique

Correspondance :

Romain Boulestreau, Centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64000 Pau, France.
romain.boulestreau@ch-pau.fr

■ Points essentiels

L'hypertension artérielle (HTA) maligne n'a pas disparu, elle a été oubliée. Son incidence augmente à nouveau.

Elle assombrit considérablement le pronostic de jeunes patients (35 à 55 ans en moyenne).

Il existe probablement des facteurs de prédisposition, plusieurs hypothèses sont à l'étude.

De nouveaux critères diagnostiques et de nouvelles options thérapeutiques ont été proposés, ils devront être validés.

Devant ces enjeux importants pour les patients, le premier registre prospectif multicentrique sur cette pathologie va être mis en place en France en Septembre 2019.

■ Key points

Malignant hypertension: A bright future

Malignant hypertension has not disappeared, it has been forgotten. Its incidence is increasing again.

It considerably worsens the prognosis of young patients (35 to 55 years old on average).

There might be susceptibility factors, several hypotheses are under study.

New diagnostic criteria and therapeutic options have been proposed and will have to be validated.

Faced with these important challenges for patients, the first prospective multicentric register on this pathology will be set up in France in September 2019.

Une incidence en augmentation

L'apparition des traitements antihypertenseurs a permis de reléguer l'HTA maligne au rang de pathologie rare [1]. Elle est devenue si rare, que cette forme mortelle a progressivement été oubliée par la communauté médicale.

La présentation de cette maladie systémique est souvent trompeuse, prédominant sur l'un de ses « organes cibles » : le cœur, le rein, le cerveau, les yeux ou sur un tableau de micro-angiopathie thrombotique [2].

Aujourd'hui, le patient sera le plus souvent orienté vers la spécialité concernée, et le diagnostic peut être manqué si le bilan complet des organes cibles n'est pas réalisé. La difficulté d'accès rapide à un fond d'œil dans certains centres ne facilite pas non plus ce diagnostic. Son incidence est donc probablement sous-estimée.

Il va être important de sensibiliser l'ensemble des praticiens susceptibles de prendre en charge ces patients, pour améliorer nos performances diagnostiques (figure 1).

Elle n'est finalement pas exceptionnelle (1 à 2 cas par mois dans une ville de la taille de Bordeaux) et elle grève nettement le pronostic de jeunes patients. Ils ont en moyenne entre 35 et 55 ans, et vont présenter 18 % d'événements cardiovasculaires, rénaux et de mortalité à 4 ans [3].

L'incidence est même en augmentation dans notre centre (figure 2). Ceci n'est pas surprenant, puisque la majorité des patients présentant une HTA maligne sont soit des patients non connus hypertendus, soit mal-observants ou des patients en précarité socio-économique [1,3].

L'afflux de migrants, la perte de l'ALD 12 (Hypertension artérielle sévère), le mauvais contrôle tensionnel en France et le recul des connaissances de la population générale sur l'HTA favorisent sa résurgence (Étude FLAHS 2017).

La redécouverte de sa physiopathologie

Hypertension artérielle, hypertension artérielle maligne : la même maladie ?

L'HTA maligne est caractérisée par une physiopathologie différente de l'HTA « classique ». L'emballement des systèmes de

régulation de la pression artérielle, créant un cercle vicieux, va conduire à une élévation tensionnelle importante et à une atteinte rapide, sévère et diffuse des organes cibles (figure 3). Les lésions d'organes sont nettement disproportionnées par rapport à ce que l'on peut voir habituellement dans l'hypertension artérielle, évoquant une pathologie différente (figure 4).

En 1955, Pererra décrit une cohorte de patients hypertendus non traités [4]. Les patients présentant une HTA maligne avaient une espérance de vie moyenne de 1 an, bien plus courte que tous les autres groupes, y compris les patients hypertendus présentant un AVC ou une insuffisance cardiaque. Ces données renforcent également l'idée que l'HTA maligne est une forme à part.

L'HTA maligne n'est donc ni une élévation tensionnelle sévère isolée, ni même une HTA sévère associée à l'atteinte d'un seul organe cible (hypertension artérielle sévère et accident vasculaire cérébral, œdème du poumon, dissection aortique). Dans ces exemples le « cercle vicieux » n'est la plupart du temps pas activé, et les patients ne présentent d'ailleurs pas le tableau clinico-biologique qui caractérise l'HTA maligne (figure 3).

Une prédisposition pour l'HTA maligne est probable

Il est montré que seuls 1 à 7 % des patients hypertendus non traités vont présenter une HTA maligne au cours du suivi [4]. Une susceptibilité individuelle est donc probablement nécessaire. D'autres observations supportent cette hypothèse : certains patients présentent des épisodes d'HTA maligne récidivants et quelques cas familiaux sont décrits.

Parmi les facteurs de prédisposition supposés, l'intérêt se porte actuellement sur des anomalies de régulation la voie alterne du complément. Ces anomalies ont déjà été rapportées chez certains patients présentant une HTA sévère associée à un tableau de micro-angiopathie thrombotique [5]. Ces patients pourraient bénéficier d'un traitement spécifique ciblant le complément.

D'autres hypothèses, issues de modèles animaux, vont être étudiées chez l'homme dans le cadre du registre HAMA, et permettront peut être l'élaboration de nouvelles voies thérapeutiques.

Au delà du traitement, une meilleure compréhension de la maladie est nécessaire. Parmi les patients présentant une HTA maligne, il semble exister différents phénotypes cliniques. Il existe en tout cas clairement des formes cardiaque, rénale, cérébrale. Il est possible que des terrains génétiques différents conduisent à ces tableaux cliniques différents.

En améliorant nos connaissances physiopathologiques, nous pourrions imaginer évoluer vers une médecine de précision, personnalisée, capable de prédire qui est susceptible de présenter une HTA maligne et adapter sa prise en charge préventive.

Glossaire

ECG	électrocardiogramme
ETT	échocardiographie trans-thoracique
FEVG	fraction d'éjection ventriculaire gauche
GLS	strain longitudinal global
HTA	hypertension artérielle
HVG	hypertrophie ventriculaire gauche
IRM	imagerie par résonance magnétique
LDH	lactate déshydrogénase
MAT	microangiopathie thrombotique
MVG	masse ventriculaire gauche
SRAA	système rénine angiotensine aldostérone

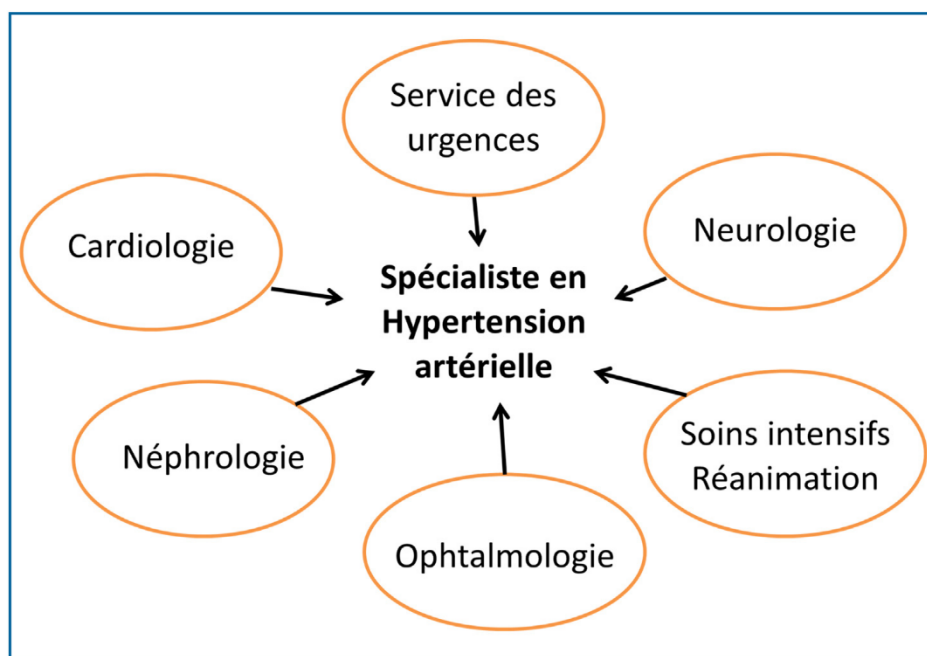


FIGURE 1

Spécialités médicales susceptibles de prendre en charge des patients porteurs d'une hypertension artérielle maligne

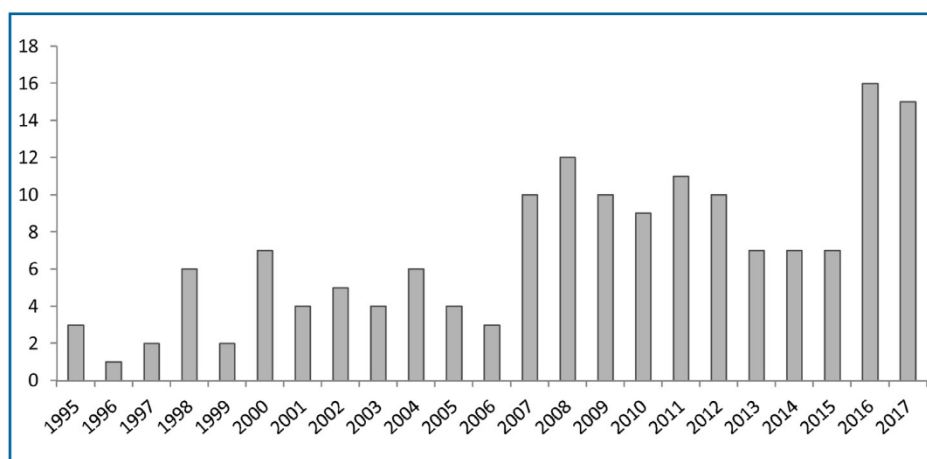


FIGURE 2

Incidence annuelle de l'hypertension artérielle maligne dans notre centre au cours du temps

Le renouvellement de la prise en charge diagnostique

L'HTA maligne dans la « vraie vie »

Arrêtons-nous sur un cas réel pour mieux cerner la pathologie. Mme IE, 25 ans, présente en mars 2014 une HTA sous pilule oestro-progestative, persistante malgré son arrêt. Le bilan étiologique est négatif, la créatininémie est alors à 65 $\mu\text{mol/L}$, et elle est bien contrôlée sous bithérapie.

En janvier 2015, elle se présente aux urgences pour une hypertension artérielle sévère (250/120), symptomatique avec une asthénie, anorexie, perte de 6 kg, soif intense et nausées. La biologie retrouve une insuffisance rénale avec une créatininémie à 300 $\mu\text{mol/L}$, une protéinurie (1,5 g/24 h), une hypokaliémie à 3,3 mmol/L. À cela s'associe un tableau de microangiopathie thrombotique avec une haptoglobine effondrée, des LDH à 3 N, des schyzocytes à 2 %, une thrombopénie

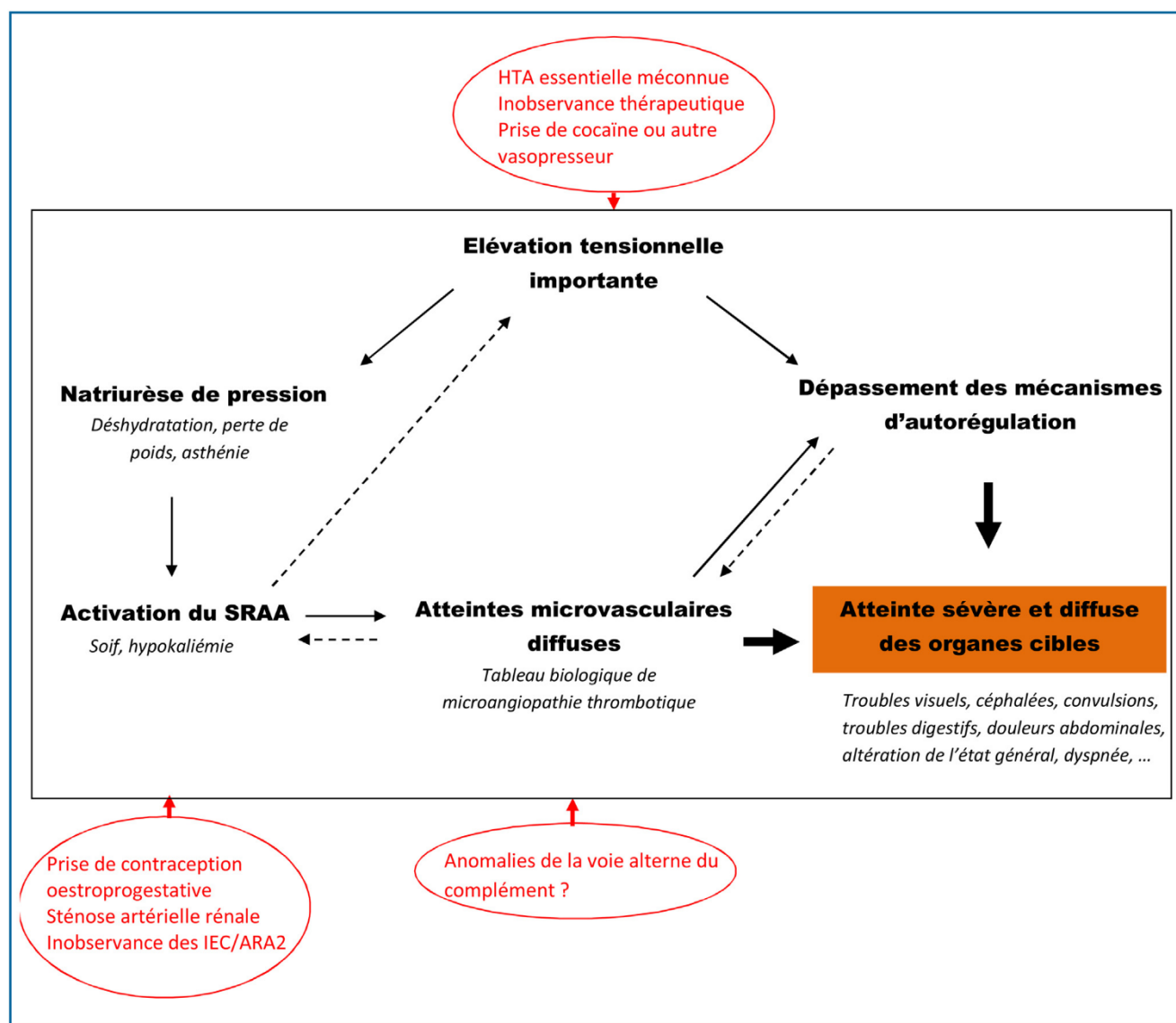


FIGURE 3

Physiopathologie de l'hypertension artérielle maligne, signes associés et exemples de facteurs déclenchants

à 70 G/L. Sur le plan cardiaque, la troponine est élevée à 3 ng/L ($N < 0,05$), le BNP à 450 pg/mL ($N < 100$).

L'électrocardiogramme et l'échocardiographie retrouvent une hypertrophie ventriculaire gauche marquée (exemple en [figure 4](#)), une FEVG à 50 % avec un Strain longitudinal global altéré à - 12 %. L'IRM cardiaque et le test d'ischémie ultérieurs élimineront une cardiopathie infiltrative et une cardiopathie ischémique. Le fond d'œil retrouve un œdème papillaire bilatéral.

Outre l'atteinte classiquement rapidement progressive, multiple et démesurée des organes cibles, ce tableau est typique dans sa présentation. Une HTA essentielle est retrouvée chez 75 % des

patients présentant une HTA maligne [6], souvent méconnue ou dans un contexte de mauvaise observance. La population est composée de 70 % d'hommes, de 47 ans de moyenne d'âge, dans un contexte social souvent difficile. L'apparition de symptômes sévères accompagnant ce déséquilibre tensionnel et rappelant le syndrome « cardinal » des diabétiques est très évocateur, de même que la présence d'une hypokaliémie malgré une insuffisance rénale aiguë.

Les deux diagnostics différentiels à ne pas manquer sont le Syndrome hémolytique et urémique atypique, et la glomérulonéphrite rapidement progressive. En cas de doute, il est nécessaire de prendre l'avis du néphrologue.

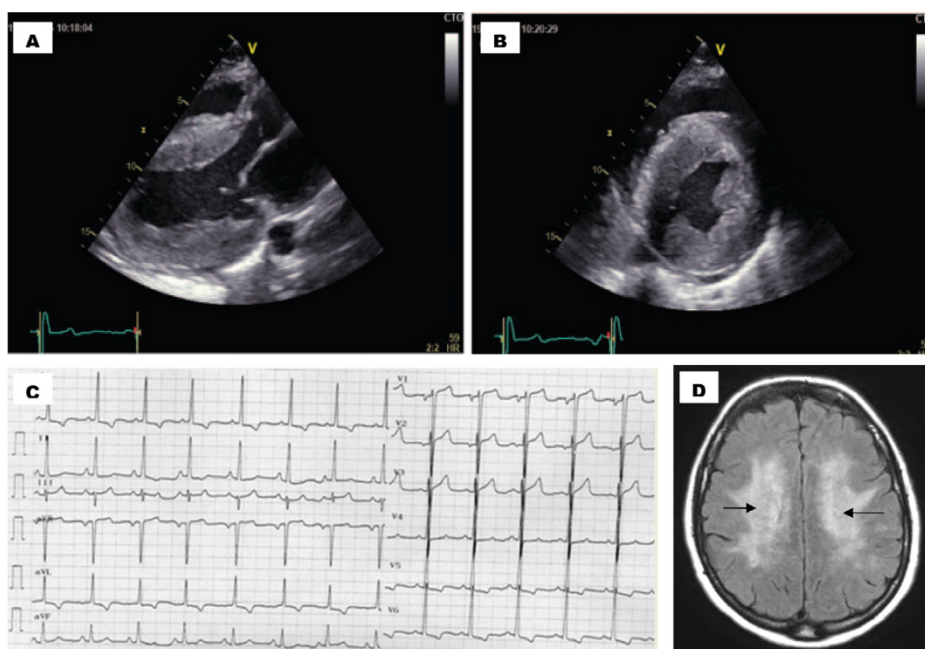


FIGURE 4
Exemples d'atteintes cardiaque et cérébrale de l'hypertension artérielle maligne

Nouveaux aspects diagnostiques

La définition « classique » de l'HTA maligne associe hypertension artérielle sévère (selon les définitions > 120 mmHg de diastolique, > 130 ou pression artérielle $> 180/110$) et une rétinopathie hypertensive sévère (œdème papillaire, hémorragies en nappes, exsudats secs, nodules cotonneux) [7]. Elle est maintenant ancienne, et n'est plus adaptée au caractère systémique de la maladie et à nos outils diagnostiques.

Le seuil de pression artérielle ne repose par exemple sur aucune base scientifique. C'est l'atteinte des organes cibles qui caractérise la pathologie, indépendamment du niveau tensionnel. L'atteinte obligatoire du fond d'œil est également remise en question.

Ces 2 paramètres ont été discutés dès la description initiale de la maladie. À cette époque, les patients mouraient d'HTA maligne et étaient autopsiés. L'histologie rénale certifiait le diagnostic. Il était déjà rapporté des tableaux évocateurs d'HTA maligne sans atteinte du fond d'œil.

Par ailleurs, cette définition ne tient pas compte des outils modernes d'exploration des organes cibles de l'HTA. Si en 1929, l'utilisation de la lampe à fente était courante, ce n'est plus aujourd'hui un examen de routine pour la communauté médicale non spécialisée. L'ECG, l'échocardiographie, l'imagerie cérébrale et la biologie se sont en revanche nettement développés, permettant d'explorer facilement le caractère systémique de cette pathologie.

Devant les limites de cette définition, une alternative a été proposée [8]. Elle ajoute à la définition classique la possibilité de retenir le diagnostic en cas :

- d'HTA sévère, inhabituelle et persistante ;
- associée à une atteinte aiguë et diffuse des organes cibles (au moins 3) ;
- même en l'absence d'anomalies du fond d'œil.

Elle devra cependant être validée avant d'être diffusée.

Mieux définir les options thérapeutiques

Sur le plan thérapeutique, les recommandations sont, là encore, empiriques. En l'absence de complication nécessitant une prise en charge dédiée (OAP, dissection aortique, AVC par exemple), il est proposé d'hospitaliser les patients en soins intensifs et de faire baisser progressivement la pression artérielle par un traitement intraveineux à la seringue électrique [7].

Si cette stratégie est efficace en pratique, elle ne repose sur aucune preuve scientifique. Plusieurs alternatives ont été proposées dans la littérature : titration per os des IEC, utilisation de la spironolactone, de « bloqueurs du complément ». Toutes ces approches devront être évaluées et comparées pour offrir une prise en charge optimale aux patients. La place de l'hydratation intraveineuse devra aussi être précisée.

Le registre français « HAMA » pour répondre à ces questions

Cette première cohorte prospective multicentrique démarrera en juin 2019. Elle devrait nous apporter des éléments de réponse à toutes ces questions.

Elle inclura 500 patients présentant une HTA maligne selon les définitions suivantes :

- HTA sévère, inhabituelle et persistante, habituellement > 180/110 mmHg ;

associée à :

- une rétinopathie hypertensive sévère (œdème papillaire, hémorragies en flammèche, nodules cotonneux, exsudats sec) ;

ou

- atteinte subaiguë de 3 des organes suivants : cœur, rein, cerveau ou tableau de micro-angiopathie thrombotique ;
- atteinte suaiguë des trois organes suivants : cœur, rein, cerveau ou tableau de micro-angiopathie thrombotique ou encore atteinte subaiguë d'un ou plusieurs des organes suivants ou tableau. . .

Son objectif principal sera de préciser le pronostic à 5 ans de ces patients.

De nombreux objectifs secondaires préciseront l'épidémiologie actuelle de la maladie, le parcours de soins des patients, étudieront la physiopathologie, les facteurs de prédisposition, l'atteinte des organes cibles et évalueront la validité des nouveaux critères diagnostiques et des propositions thérapeutiques. Trente centres français participent à ce travail soutenu par la Fédération française de Cardiologie et la Société française d'Hypertension Artérielle.

Si vous souhaitez vous joindre à nous, n'hésitez pas à nous contacter : romain.boulestreau@ch-pau.fr.

Conclusion

L'hypertension artérielle maligne est plus que jamais un sujet d'actualité. De nombreuses questions nécessitent des réponses pour améliorer la prise en charge de nos patients. Un travail collaboratif français devrait nous aider à apporter des réponses.

Remerciements : Les auteurs remercient la Fédération Française de Cardiologie et la Société Française d'Hypertension Artérielle pour leur soutien financier pour la mise en place du registre HAMA.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Shantsila A, Lip GHY. Malignant Hypertension Revisited – Does This Still Exist? *Am J Hypertens* 2017;30:543–9.
- [2] Kernohan, Keith, Wagener. The syndrome of malignant hypertension. *Arch Intern Med* 1928;230(3).
- [3] Rubin S, Cremer A, Boulestreau R, Rigotherier C, Kuntz S, Gosse P. Malignant hypertension: diagnosis, treatment and prognosis with experience from the Bordeaux cohort. *J Hypertens* 2018;36.
- [4] Perera GA. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chronical Dial* 1955.
- [5] Timmermans S, Abdul-hamid M, Vanderlocht J, Damoiseaux J, Reutelingsperger CP, Paassen Van P. Patients with hypertension-associated thrombotic microangiopathy may present with complement abnormalities. *Kidney Int* 2017;1–6.
- [6] Rubin S, Cremer A, Boulestreau R, Rigotherier C, Kuntz S, Gosse P. Malignant hypertension: diagnosis, treatment and prognosis with experience from the Bordeaux cohort. *J Hypertens* 2018;36(1):1–9.
- [7] Born Van Den BH, Lip GYH, Brguljan-hitij J, Cremer A, Segura J, Morales E, et al. POSITION PAPER ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *Eur Hear J Cardiovasc Pharmacother* 2018;1–10.
- [8] Cremer A, Amraoui F, Lip GYH, Morales E, Rubin S, Segura J, et al. From malignant hypertension to hypertension-MOD: a modern definition for an old but still dangerous emergency. *J Hum Hypertens* 2015;1–4.