

Prévalence, facteurs prédictifs et pronostic de l'Hypertension artérielle résistante à propos d'une cohorte Béninoise de 850 cas.

Prevalence, predictive factors and prognosis of resistant hypertension: a Beninese cohort of 850 cases.

Lemoné Houchinné¹, Martin Dèdonougbo Houénassi¹, Faïçal Jarreya², Phillipe Mahouna Adjagba¹, Murielle Hounkponou¹, Yessoufou Tchabi¹

1 : Unité de Soins, d'Enseignement et de Recherche en cardiologie. Faculté de médecine. Université d'Abomey Calavi. BP 188

2 : Service de Néphrologie, Unité de Recherche UR12ES14, Centre Hospitalier et Universitaire Hédi Chaker. Sfax 3029, Tunisie

Résumé

Introduction: Bien que les dernières recommandations européennes de cardiologie aient consacré quelques pages à l'HTA résistante (HTAr), son épidémiologie demeure largement méconnue. Nous tâcherons de déterminer principalement la prévalence, les facteurs prédictifs et le pronostic de cette affection.

Méthodes: Notre cohorte rétrospective a inclus 850 hypertendus. Nous avons distingué deux groupes de patients (résistants et non résistants). Nous avons calculé et comparé avec ajustement les taux de MACE (décès, IDM, IVG, AVC, IRC) entre les deux groupes, uniquement chez ceux qui en étaient demeurés indemnes.

Résultats: Le sexe féminin prédominait (60,60%); et l'âge moyen était de $60,51 \pm 10,87$ ans. A l'inclusion, 36,80%, 46,10% et 17,10% des patients avaient respectivement l'HTA grade I, grade II et grade III. Au cours du suivi d'une durée moyenne de $5,96 \pm 6,03$ ans, la prévalence de l'HTAr était de 4,1%. Après ajustement, la PAS > 170 mmHg ($P=0,01$), PP > 70 mmHg ($p=0,01$), l'HVG révélée par l'échocardiographie ($p=0,04$), l'HVG révélée par l'ECG ($p=0,03$) étaient indépendamment prédictifs de l'HTAr. Pour ce qui est du pronostic, après ajustement selon le modèle de Cox, les patients résistants étaient à risque de développer l'IDM, l'AVC, l'IVG, de l'IRC et le critère combiné MACE ($HR=2,19$, $P < 0,001$) que chez les non résistants.

Conclusion: notre étude a apporté une réponse à la question sur existence de l'HTAr dans notre milieu avec un poids pronostic important.

Mots-clés

Hypertension artérielle résistante; facteurs prédictifs ; prévalence ; pronostic

Summary

Background: Despite a recent European Society of Cardiology (ESC) consensus statement about RH, no study has properly investigated the epidemiology of RH in our conditions. We aimed to evaluate in hypertension patients prevalence, predictors and prognosis of resistant hypertension (RH).

Methods: This retrospective cohort study included 850 patients under hypertensive drug care during the minimum of one year. We determined two groups of patients (RH and no RH). Afterwards, we compared MACE (death, MI, stroke, CKD, HF) between these groups with adjustment.

Results: These patients were more often women (60.60%), mean age was 60.51 ± 10.87 years. Initially, 36.80%, 26.10% and 17.10% of patients were respectively grade 1 HT, grade 2 HT and grade 3 HT. Over 5.96 ± 6.03 years of median follow-up, prevalence of RH was 4.1%. After adjustment, PAS SBP > 170 mmHg ($p = 0.01$), PP > 70 mmHg ($p = 0.01$), echocardiographic LVH ($p = 0.043$) and ECG LVH ($p = 0.038$) were independently predictors for RH.

The estimated hazard ratio of MI, Stroke, LVF, CKD and MACE ($HR = 2.19$, $P < 0,001$), using a fully adjusted Cox model, were significantly greater for patients with RH compared with those without RH.

Conclusions: this study has reported that RH exist in our context and its prognostic is bad.

Keywords

Resistant hypertension; predictor factors; prevalence; prognostic

Correspondance

Lemoné HOUCINNE

email : houchinne.lemone@gmail.com

Unité de Soins, d'Enseignement et de Recherche en cardiologie. Faculté de médecine. Université d'Abomey Calavi. BP 188

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle (HTA) représente quantitativement le facteur de risque cardiovasculaire le plus important, qui touche 26,5 % de la population mondiale adulte et qui est responsable de 4,4% de la mortalité globale mondiale [1]. Elle constitue un véritable problème de santé publique dans le monde.

En Afrique, la prévalence globale de l'HTA est autour de 46 % selon le rapport de l'OMS de 2013 [2]. Au Bénin, l'HTA représente 15% des motifs de consultation en milieu hospitalier et elle entraîne une mortalité hospitalière variant entre 3 à 7% [3,4].

L'HTA résistante (HTAr) est une forme clinique de l'HTA qui pose de problèmes de prise en charge et de pronostic. Elle est définie comme une HTA non contrôlée en consultation et confirmée par une mesure en dehors du cabinet médical malgré une stratégie thérapeutique comprenant des règles hygiéno-diététiques adaptées et une trithérapie antihypertensive depuis au moins 4 semaines, à dose optimale, incluant un diurétique [5]. La prévalence de l'HTAr varie grandement avec les définitions et la population d'étude. Elle est de l'ordre de 3 à 30 % [6-9]. Certaines caractéristiques initiales des patients seraient identifiées comme des facteurs prédictifs de l'HTAr. La correction de ces facteurs prédictifs permettrait de limiter le risque d'apparition de l'HTAr au cours du suivi [10,11]. L'HTAr présente une charge supplémentaire sur le risque cardiovasculaire, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), et le risque de dysfonction rénale [6, 10, 12-14]. Par ailleurs, elle augmente le risque de mortalité notamment chez les patients coronariens [15].

En Afrique subsaharienne, très peu d'études se sont penchées sur l'épidémiologie de l'HTAr. Au Bénin, aucune étude n'a été consacrée à l'HTAr, raison pour laquelle nous nous sommes résolus à déterminer la prévalence, les facteurs prédictifs et le pronostic de l'HTAr. Nous voulons ainsi contribuer à mieux prendre en charge nos patients hypertendus suivis à l'Unité de Soins d'Enseignement et de Recherche en Cardiologie (USERC) de Cotonou.

METHODES

Population d'étude.

Tous patients adultes (âge supérieur à 18 ans) hypertendus, suivis à l'USERC dans la période de 1981 à 2015, chez lesquels un traitement antihypertenseur associé à des règles hygiéno-diététiques adaptées a été instauré un mois avant le début de notre étude, ont été recrutés. Cet intervalle d'un mois a été choisi pour garantir la prise durable de plusieurs antihypertenseurs appartenant à des classes différentes.

L'hypertension artérielle a été définie sur la base des valeurs de pression artérielle (PA) systolique et diastolique respectivement égales ou supérieures à 140 mmHg et à 90 mmHg retenues comme seuil par les sociétés savantes [16-18].

Les femmes enceintes, les patients porteurs de bloc auriculoventriculaire (BAV) et les patients jeunes n'ont pas été inclus dans notre population d'étude dès le départ.

Les patients hypertendus perdus de vue depuis plus d'un an, les patients ayant de temps de participation à l'étude inférieur à un mois et les dossiers inexploités ont été exclus de notre étude.

MÉTHODE

Définition et diagnostic de l'HTAr au cours du suivi.

Nous avons utilisé les critères de définition la société française de l'hypertension artérielle de 2013 [5] pour retenir le diagnostic de l'HTAr.

Tous les dossiers des patients suivis à l'USERC ont été exploités pour recenser les patients hypertendus confirmés ayant au moins débuté un traitement anti hypertenseur. Nous avons exploité les dossiers médicaux de ces patients, depuis le premier jour où au moins un antihypertenseur avait été prescrit jusqu'à la fin de la période de notre étude. Après avoir exclu les patients non répondants aux critères d'inclusion, nous avons obtenu notre population d'étude (figure 1).

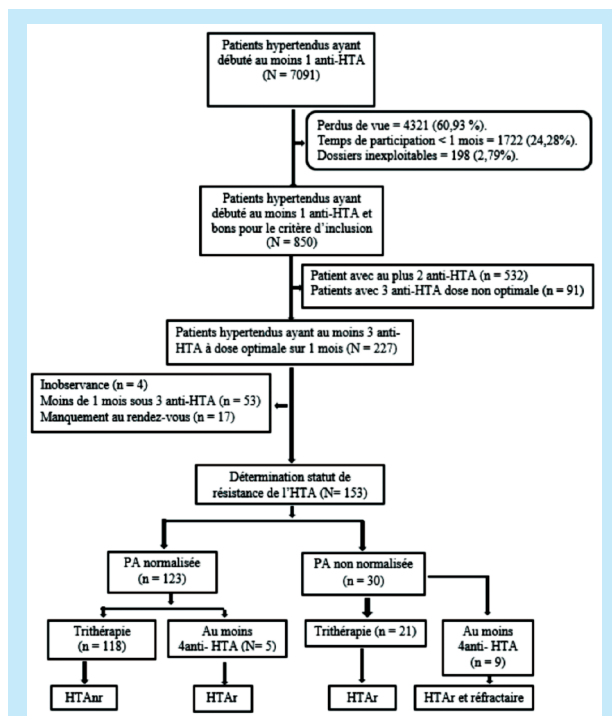


Figure 1 : algorithme d'étude

Dans un premier temps, les dossiers des patients retenus pour notre étude ont fait l'objet d'une exploitation permettant de séparer ceux chez qui au plus deux antihypertenseurs ou trois antihypertenseurs à dose non optimale avaient été prescrits. Il s'agit des patients chez qui le statut de l'HTAr ne pouvait être déterminé.

Les patients chez qui il a été nécessaire de prescrire trois antihypertenseurs ou plus à dose optimale dont un diurétique ont été considérés comme un ensemble des patients répondants aux critères de définition du statut de l'HTAr. Nous avons éliminé de cet ensemble, les patients non observant, ceux qui avaient moins d'un mois de suivi sous au moins trois médicaments et ceux qui avaient manqué à leurs rendez-vous de consultation pour un éventuel renouvellement de l'ordonnance.

Ensuite, nous avons observé le profil tensionnel des patients restants dont la détermination du statut de résistance a été définitivement possible afin de déterminer si leur PA s'était normalisée ou non. La PA était considérée comme normalisée lorsque l'objectif thérapeutique était atteint selon les critères des nouvelles recommandations [16-18]. Cette dernière étape nous a permis de déterminer deux groupes.

Le premier groupe est formé par les patients qui avaient une PA normalisée. Dans ce groupe, les patients contraints de prendre quatre antihypertenseurs pour contrôler leur PA étaient considérés comme développant une HTAr. Par contre, les patients qui avaient une PA normalisée sous trois antihypertenseurs étaient considérés comme porteurs d'HTA non résistante.

Le second groupe était constitué des patients qui avaient une HTA persistante sous trois antihypertenseurs ou plus. Ce groupe était considéré comme un ensemble des patients porteurs d'HTAr. Les chiffres tensionnels considérés pour définir l'HTAr étaient ceux mesurés quatre semaines après le début d'une trithérapie antihypertensive à dose optimale dont un diurétique.

Événements cibles: pronostic de l'HTAr

Nous avons déterminé le pronostic de l'HTAr dans notre cohorte dont la durée moyenne du suivi est de 6 ans. Pour se faire, nous avons considéré le groupe de patients indemnes d'affection cardiovasculaire et rénale à leur entrée dans l'étude. Dans ce groupe, nous avons calculé et comparé les risques de survenue d'événements cliniques majeurs et de critère combiné ou MACE (Major Adverse Cardiac Event) respectivement encourus par les individus considérés comme atteints d'HTAr et par ceux dont l'hypertension n'était pas résistante. Les événements cliniques majeurs entrés dans le critère de jugement sont le décès d'origine cardiaque, l'infarctus du myocarde (IDM), l'accident vasculaire cérébral (AVC), l'insuffisance ventriculaire gauche (IVG) et l'insuffisance rénale chronique (IRC). Sous le terme critère combiné ou MACE est regroupé la survenue d'un décès d'origine cardiaque, d'un IDM, d'un AVC, d'une IVG ou d'une

insuffisance rénale chronique.

Nous avons procédé à l'appel téléphonique de tous les patients qui ne s'étaient pas présentés au rendez-vous de consultation de routine alors qu'ils étaient régulièrement présents ; afin de nous permettre de constater un éventuel décès à domicile ou de déterminer les patients perdus de vue (exclus de l'étude). Nous avons collecté les informations sur la survenue des événements cliniques majeurs par l'étude des dossiers de consultation de routine où sont rédigées toutes les informations médicales des patients. S'il arrivait qu'un patient ait été hospitalisé à l'USERC pour un des événements cliniques majeurs, alors le dossier d'hospitalisation du patient était systématiquement exploité. Nous nous sommes appuyés sur les renseignements clinique, biologiques, électrocardiographique et échocardiographique afin de compléter les informations relatives à la survenue de ces événements cliniques majeurs. La formule de Cockcroft a été choisie pour calculer la clairance de la créatininémie.

Analyse statistique

Les données ont été traitées et analysées sous le logiciel SPSS version 19. Les variables quantitatives ont été présentées sous la forme de moyenne $\pm$ écart-type. Nous nous sommes servis du test de Student ou du test d'ANOVA pour comparer les moyennes. Les variables qualitatives ont été présentées sous forme de nombres et de pourcentages. Nous avons utilisé le test de Chi-2 ou le test exact de Fischer pour les effectifs inférieurs à 5 afin de comparer les pourcentages. Pour chaque test, une valeur de $p < 0.05$ était considérée comme significative.

Nous avons déterminé pour l'ensemble de la population retenue, le pourcentage des patients dont l'hypertension artérielle est devenue résistante au cours du suivi. Ensuite, nous avons recherché la valeur pronostique de l'HTAr en prenant soin d'écarter les patients qui avaient déjà un antécédent d'événements cliniques majeurs à l'admission afin d'éviter tout biais. Pour cela, nous avons comparé le taux de survenue d'événements cliniques majeurs entre le groupe des patients hypertendus résistants et le groupe des patients ayant une HTA non résistante, par la méthode de régression multivariée selon le modèle de Cox. Nous avons effectué le calcul de rapport de risque ou hazard ratio (HR) qui représentait le nombre de fois par lequel la probabilité d'un événement est multipliée en cas d'exposition à un facteur (HTAr) par comparaison à la non-exposition. Nous avons transformé les variables quantitatives en variables qualitatives à deux modalités.

RESULTATS

Tous les dossiers de consultation soient un total de

10 031, rangés par ordre alphabétique ont été fouillés. Le diagnostic d'HTA nécessitant un traitement antihypertenseur a concerné 7 091 (70,69%) patients. Parmi eux, nous avons exclu 4321 (60,93 %) parce qu'ils avaient été perdus de vue depuis au moins un an. Nous avons écarté 1722 (24,28%) autres parce qu'ils étaient demeurés dans l'étude moins d'un mois après avoir débuté leur traitement antihypertenseur. Nous avons également exclu de l'analyse 198 (2,79%) patients dont les dossiers étaient inexploitable. Notre étude finale comportait 850 patients fidélisés et régulièrement suivis sans interruption depuis au moins un mois, avec une durée moyenne de suivi de $5,96 \pm 6,03$ ans. (Figure 2).

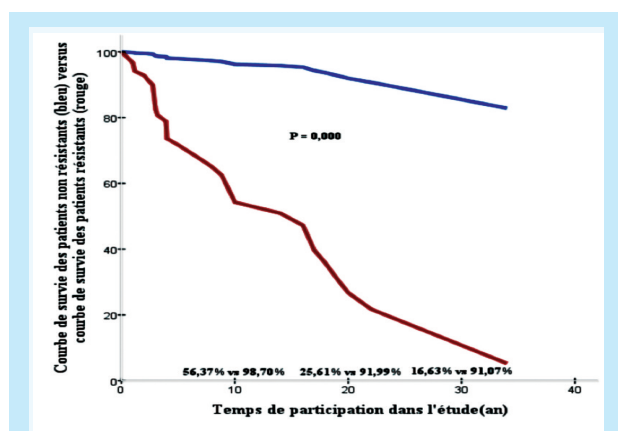


Figure 2: courbe de survie sans MACE des patients HTAr comparée à celle des patients ayant l'HTA non résistante. En bleue, courbe de survie des patients non résistants. En rouge, courbe de survie des patients ayant l'HTAr

Caractéristiques générales de la population

Nous présentons dans le tableau 1 les caractéristiques de l'ensemble de notre cohorte et détaillons les deux populations qui en découlent, à savoir celle des patients résistants et celle des patients non résistants. Il s'agissait d'une population générale à prédominance féminine soit 60,60% (515/850) et la moyenne d'âge était de $60,51 \pm 10,87$ ans avec des extrêmes de 26 et 104 ans.

La dyslipidémie 29,76% (253/850) et l'obésité 38,20% (325/850) étaient les facteurs de risque cardiovasculaire les plus fréquemment observés chez nos patients à leur entrée dans l'étude.

L'analyse statistique multivariée a montré que le syndrome d'apnée du sommeil et l'obésité étaient respectivement corrélés à la survenue de l'HTAr de manière significative ($p < 0,001$; $HR=6,37$, $IC95\% : 2,80-9,45$ et $p < 0,001$, $HR = 2,52$, $IC95\% : 1,26-5,03$).

La répartition de la population générale en fonction du niveau tensionnel selon la classification de l'OMS (1999) montrait que la plus part des patients soient 46,10% (392/850) avaient présenté initialement une HTA de grade II. La moyenne de la pression artérielle systolique (PAS) à l'entrée dans l'étude était de $162,19 \pm 16,82$ mmHg dans la

population générale. Le test statistique a trouvé que cette moyenne était statistiquement plus significative chez les patients résistants que chez ceux qui étaient non résistants ($170,62 \pm 17,08$ mmHg vs $162,46 \pm 16,74$ mmHg, $p = 0,00$). Aussi, la moyenne de la pression artérielle pulsée (PP) initiale était statistiquement plus élevée chez les patients résistants que ceux qui n'étaient pas résistants.

En ce qui concerne le bilan para clinique initial, l'hypokaliémie était plus fréquente chez les patients ayant l'HTAr que chez les patients porteurs d'HTA non résistante; avec une différence statistiquement non significative ($p = 0,49$, $HR = 1,37$, $IC95\% : 0,55-3,43$). L'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) révélée par l'électrocardiogramme (ECG) et par l'échocardiographie étaient plus fréquemment retrouvées chez les patients qui avaient développé l'HTAr que chez ceux qui étaient restés non résistants avec une différence statistiquement significative ($p = 0,00$, $HR = 2,67$, $IC95\% : 1,29-5,49$ et $p = 0,01$, $HR = 3,63$, $IC95\% : 1,20-6,94$ respectivement).

Sur le plan thérapeutique, les inhibiteurs calciques représentaient la classe thérapeutique la plus prescrite (65,05%) dans la population générale contrairement aux diurétiques épargneurs de potassium (6,11%). En revanche, les diurétiques épargneurs de potassium étaient plus prescrits chez les patients résistants que chez ceux qui étaient demeurés non résistants ($p = 0,00$, $HR = 4,27$, $IC95\% : 2,77-5,32$).

Suivi au long cours

Le suivi au long cours dont la durée moyenne était de $5,96 \pm 6,03$ ans avait permis de déterminer le caractère résistant de l'HTA afin d'en déduire la prévalence, les facteurs prédictifs et pronostics.

Prévalence de l'HTAr

Un total de 153/850 (18%) étaient bien suivis sous un régime thérapeutique comprenant au moins 3 médicaments à dose optimale dont un diurétique. Pour déterminer la prévalence de l'HTAr, nous avons déterminé, chez ces patients, le profil tensionnel (contrôlé ou non contrôlé) en fonction du nombre de médicaments administrés au cours de la dernière année du suivi.

Le premier groupe était constitué des patients qui ont vu leur tension artérielle contrôlée ($PA < 140/90$ mmHg). Dans ce groupe, 118/850 (18,88%) patients étaient sous trois médicaments. Ces patients étaient ceux qui avaient une HTA non résistante. Par contre, 5/850 (0,58%) avaient contrôlé leur tension artérielle sous au moins quatre médicaments (dont un diurétique thiazidique ou indapamide) utilisés à doses optimales. Dans ce cas, l'HTA a été considérée comme une HTA résistante.

Le second groupe était formé des patients qui avaient une tension artérielle non contrôlée ($PA > 140/90$ mmHg) sous au moins trois médicaments. L'HTA n'était pas contrôlée sous trois médicaments chez 21/850 (2,47%).

Tableau 1: caractéristiques initiale de la population générale selon que leur hypertension artérielle s'était ou non révélée secondairement résistante au traitement.

	Pop. générale (n = 850)	HTAr (n = 35)	HTAnr (n = 815)	P
Age				
Sexe masculin	60,51±10,85	62,86±10,61	60,41±10,86	0,19
Facteurs de risque	335 (39,40%)	18 (51,42%)	317 (38,90%)	0,13
Diabète				
Dyslipidémie	127 (14,94%)	6 (17,14%)	121 (14,84%)	0,70
Obésité	253 (29,76%)	9 (25,71 %)	244 (29,93 %)	0,59
SAS	325 (38,23%)	21 (60 %)	304 (37,30%)	0,00
Antécédents	51 (6%)	9 (25,71%)	42 (5,15%)	0,00
AVC				
IVG	52 (6,11%)	3 (8,60%)	49 (6%)	0,36
IRC	30 (3,52%)	1 (2,90%)	29 (3,60%)	0,64
AOMI	25 (2,94%)	1 (2,90%)	24 (2,90%)	0,72
IDM	11 (1,29%)	1 (2,90%)	10 (1,22%)	0,37
HTA familiale	10 (1,17%)	0	10 (1,22%)	0,65
Profil tensionnel de base	231 (27,2%)	10 (28,6%)	221 (27,1%)	0,85
PAS (mmHg)				
PAD (mmHg)	162,19±16,82	170,62±17,08	162,46±16,74	0,00
PP (mmHg)	95,27±12,37	94,28±12,82	95,21±15,40	0,72
PAM (mmHg)	67,52±14,71	75,68±13,58	66,95±9,5	0,00
Ancienneté de l'HTA	117,77±12,16	119,59±12,74	117,52±15,35	0,45
Ancienneté > 10 ans	9,52±8,23	12,18±9,28	9,40±8,17	0,05
HTA de grade I	327 (38,47%)	20 (57,14%)	307 37,66%)	0,02
HTA grade II	313 (36,82%)	6 (17,14%)	307 (37,66%)	0,01
HTA grade III	392 (46,11%)	20 (57,14%)	372 (45,64%)	0,18
PAS > 170 mmHg	145 (17,05%)	9 (25,71%)	136 (16,68%)	0,16
PP > 70 mmHg	228 (26,82%)	15 (42,85%)	213 (26,13%)	0,02
Bilan initial à l'entrée	321 (37,76%)	22 (62,85%)	299 (36,68%)	0,00
Hypokaliémie				
HVG-ECG	112 (15,1%)	6 (19,4%)	106 (14,9%)	0,49
HVG-échographique	275 (36,4%)	19 (59,4%)	256 (35,4%)	0,00
Anti-HTA prescrits à l'entrée	102 37,2%)	10 (66,7%)	92 (35,5%)	0,01
Bétabloquants				
IEC/ARAII	190 (22,35%)	9 (25,71%)	181 (22,20%)	0,62
IC	328 (38,58%)	17 (48,57%)	311 (38,15%)	0,21
Thiazidiques	553 (65,05%)	28 (80%)	525 (64,17%)	0,05
Epargneurs K+	209 (24,47%)	13 (37,14%)	196 (24,03%)	0,07
Durée moyenne du suivi (an)	52 (6,11%)	7 (20%)	45 (5,42%)	0,00
	5,96±6,03	8,06±7,65	5,88±5,95	0,04

Pop: Population, HTAr: hypertension artérielle résistante, HTAnr: hypertension artérielle non résistante, OR: Odds ratio, IC: intervalle de confiance, SAS: syndrome d'apnée du sommeil, IVG: insuffisance ventriculaire gauche, IRC insuffisance rénale chronique, AOMI: artériopathie oblitérante des membres inférieurs, IDM: infarctus du myocarde, PAS: pression artérielle systolique, PAD: pression artérielle diastolique, PP: pression pulsée, PAM: pression artérielle moyenne, IEC/ARA II: inhibiteur de l'enzyme de conversion/antagoniste du récepteur de l'angiotensine II, IC: inhibiteur calcique, Epargneurs K+: diurétiques épargneurs potassiques. PP: pression pulsée, HVG-ECG: hypertrophie ventriculaire gauche révélée par l'électrocardiogramme, HVG-échographique: hypertrophie ventriculaire gauche révélée par l'échocardiogramme.

Ce type d'HTA était considéré comme résistant. Et, 9/850 (1,05%) patients n'avaient pas contrôlée leur tension artérielle malgré la prise d'au moins quatre antihypertenseurs.

Dans ce cas, l'HTA était étiquetée de résistante et réfractaire.

Au terme de l'analyse du profil tensionnel des patients traités par au moins trois médicaments dont un diurétique utilisés à dose optimale, nous avons trouvé 35/850 soient 4,10% patients ayant une HTAr.

Facteurs prédictifs de l'HTAr

Tous les paramètres qui ont été testés sont issus des caractéristiques initiales des patients (Tableau 1). A l'analyse multivariée, nous avons intégré les variables du tableau 1 dont les valeurs de $p < 0,10$. Le tableau 2

résume les résultats de l'analyse multivariée des facteurs prédictifs de l'HTAr.

Tableau 2: analyse multivariée des facteurs de risque corrélés à l'apparition de l'HTAr au cours du suivi.

	HR	95% à IC	P
PAS > 170 mmHg	2,52	2,50 - 2,54	0,01
PP > 70 mmHg	2,02	1,99 - 2,09	0,01
SAS	0,38	0,36 - 0,40	0,10
HVG-ECG	1,02	0,98 - 1,09	0,03
HVG-échographie	1,00	0,98 - 1,02	0,04

PAS: pressions artérielle systolique, PP : pression pulsée, SAS: Syndrome d'Apnée du Sommeil, HVG -ECG : hypertrophie ventriculaire gauche révélée par l'électrocardiogramme, HVG -ECG: hypertrophie ventriculaire gauche révélée par l'échocardiographie

Il est ressorti de cette analyse que des chiffres tensionnels élevés et/ou l'hypertrophie ventriculaire gauche révélée par l'ECG ou par l'échocardiographie au moment du bilan initial sont indépendamment prédictifs de la résistance de l'HTA au traitement.

Par rapport aux chiffres tensionnels, le seuil de pression artérielle systolique (PAS) > 170 mmHg et de pression pulsée (PP) > 70 mmHg étaient statistiquement associés à la survenue de l'HTAr (HR = 2,52, IC95% : 2,50 - 2,54, p = 0,01 et HR = 2,02, IC95% : 1,99 - 2,09, p = 0,01 respectivement). L'HVG révélée par l'ECG et par l'échocardiographie du bilan initial, étaient indépendamment prédictifs de l'apparition de l'HTAr au cours de l'évolution (HR = 1,02, IC95%, 0,98 - 1,09, p = 0,03 et HR = 1, IC95%, 0,98 - 1,02, p = 0,04).

Pronostic de l'HTAr

Pour éviter le biais, nous avons exclu les patients (n = 103) qui avaient présenté un antécédent d'événements cliniques majeurs ou MACE (IDM, IVG, AVC, IRC, mort d'origine cardiaque) avant que leur statut en matière de résistance au traitement n'ait été établi. L'analyse du pronostic a porté sur les 747 patients qui étaient indemnes de MACE à leur entrée dans l'étude. Au total, 8,29% (62/747) de nos patients avaient vécu des événements cliniques majeurs. Nous avons écarté les deux cas de décès du fait que ces décès ont été constatés suite à des appels téléphoniques et aussi du fait de leur très faible effectif par rapport à la population générale. Le tableau 3 résume le résultat de la valeur prédictive de l'HTAr.

Tableau 3 : analyse multivariée de la valeur prédictive de l'HTAr selon le modèle de Cox

	HR	95% IC	P
Événements cliniques majeurs			
IDM	1,59	1,58 – 1,60	< 0,001
AVC	1,48	1,47 – 1,49	< 0,001
IVG	1,27	1,25 – 1,29	0,002
IRC	1,23	1,22 – 1,24	< 0,001
Critère combiné			
MACE*	2.19	2,18 – 2.20	< 0.001

IDM: infarctus du myocarde, AVC: accident vasculaire cérébral, IVG: insuffisance ventriculaire gauche, IRC: insuffisance rénale, MACE: Major Adverse Cardiac Event.

L'analyse multivariée selon le modèle de Cox a démontré que l'HTAr augmente fortement le risque de survenue de l'IDM (HR=1.59; IC95% : 1.58 - 1.60; P < 0.001), de l'AVC (HR = 1.48, IC95% : 1,47- 1,49, P < 0,001), de l'IVG (HR=1.27; IC95% : 1.25-1.29, P=0,002) ainsi que de l'IRC (HR=1,23, IC95% : 1,22-1,24, P < 0,001). Elle a aussi montré que l'HTAr était indépendamment prédictive de la suraffection dans la plupart des pays africains. Il apparaît donc extrêmement impératif de vulgariser l'information portant sur l'HTA en général et sur l'HTAr en particulier afin de maîtriser la prise en charge en vue de limiter les complications dont les conséquences socio-économiques sont lourdes.

DISCUSSION

Cette cohorte de population africaine subsaharienne rapporte les résultats de l'activité de consultation des patients hypertendus à l'USERC pour une période moyenne de suivi d'environ 6 ans. Elle a permis d'une part, la détermination des caractéristiques générales de 850 patients et d'autre part de déterminer la prévalence de l'HTAr, les facteurs prédictifs, et le pronostic de l'HTAr. A l'inclusion, la moyenne d'âge était de 60,51±10,87 ans et la population était à prédominance féminine. Au cours du suivi, la prévalence de l'HTAr était de 4,1% (35/850). Nous avons trouvé que le seuil de PAS > 170 mmHg, de PP > 70 mmHg, l'HVG révélée par échocardiographique et l'HVG révélée par l'ECG étaient indépendamment prédictifs de l'HTAr. La régression multivariée selon le modèle de Cox a permis de démontrer que l'HTAr avait un pronostic péjoratif comparée à l'HTA non résistante.

Notre population générale des hypertendus n'était pas sélectionnée. Elle était à prédominance féminine soit 60,60% (515/850). Par contre, le sexe masculin prédominait dans le groupe des patients ayant l'HTAr (51,40% vs 48,60%, P = 0,13). L'âge moyen de nos patients résistants était de 62,86±10,61 alors qu'il était de 60,41±10,86 chez les patients non résistants (p = 0,19). Une étude burkinabaise [19] portant sur les caractéristiques épidémiocliniques de l'hypertension artérielle résistante du sujet noir africain avait aussi trouvé une prédominance du sexe masculin dans la population des hypertendus résistants avec une moyenne d'âge de 64,2 ± 5,4 ans, comparable à celle que nous avons trouvée. Plusieurs autres travaux épidémiologiques sur l'HTAr [6, 9, 15, 20] ont aussi montré la prédominance masculine dans le groupe des patients ayant l'HTAr. Daugherty SL et al [6] ont objectivé une prédominance du sexe masculin chez les patients résistants comparés aux patients non résistants (49,6% vs 44,9%, p < 0,01). Dans le registre espagnol de la MAPA incluant 8295 patients, de la Sierra et al [9] ont trouvé une prédominance masculine chez les hypertendus résistants vrais avec une fréquence de 54,6%. L'âge moyen des patients ayant l'HTAr dans ce registre (64,0±11,7 ans) est comparable à celui que nous avons trouvé. Bangalore S et al, [15] ont trouvé que 70,5% (784/1112) des patients porteurs d'HTAr associée à une coronaropathie sont de sexe masculin. Par contre, d'autres travaux épidémiologiques ont trouvé une prédominance féminine. En particulier, Persel SD et al [8] ont montré que le sexe féminin est prédominant chez les patients résistants que chez les non résistants (53,8% vs 59,2%, p=0,07). Ce résultat serait lié au fait que l'obésité, marqueur de risque majeur de l'HTAr dans son étude, est plus fréquemment retrouvé chez les sujets de sexe féminin dans son étude.

Par rapport aux facteurs de risque de résistance, après ajustement, notre travail a montré que la PAS > 170 mmHg (HR = 2,52, IC à 95% : 2,50 - 2,54, p=0,01), la PP > 70 mmHg (HR = 2,02, IC 95% : 1,99 - 2,09, p=0,01), l'HVG à l'ECG (HR=1,02, IC 95% : 0,98 - 1,09, p=0,03) et

l'HVG objectivée par l'échocardiographie (HR=1, IC 95% : 0,98 - 1,02, p=0,04) étaient indépendamment prédictifs de survenue d'HTAr au cours de l'évolution. En effet l'HVG est une réponse ventriculaire gauche à une augmentation de la post charge secondaire à une élévation des résistances périphériques. Lorsqu'elle apparaît tôt et découverte au cours des toutes premières consultations, elle devient un facteur prédictif de résistance et en même temps un facteur de mauvais pronostic.

D'autres études épidémiologiques [10, 11, 21] ont déjà montré que certaines caractéristiques des patients sont prédictives de la survenue de l'HTAr au cours de l'évolution. Cushman WC et al [21] ont montré par une analyse multivariée par régression logistique qu'une PAS initialement élevée [OR = 1,22, IC à 95%, 1,19-1,24], le sexe masculin [OR = 1,15, IC à 95%, 1,09-1,22], l'obésité avec IMC $\geq$ 30 Kg/m² [OR = 1,16, IC à 95%, 1,10-1,22], l'hypertrophie ventriculaire gauche révélée par l'ECG de surface [OR = 1,20, IC à 95%, 1,05-1,36], la créatininémie > 1,5 mg/dl [OR = 1,06, IC à 95%, 0,96-1,18], sont des facteurs prédictifs de moins bonne réponse thérapeutique antihypertensive. Ces résultats sont concordants avec les nôtres notamment en ce qui concerne la PAS, l'HVG révélée par l'ECG de surface ou par l'échocardiographie.

L'un des plus importants apports du présent travail est l'estimation de la prévalence de l'HTAr en milieu africain subsaharien. Cette prévalence était de 4,1% (35/850) sur une période moyenne de suivi de $5,96 \pm 6,03$ ans. Yaméogo N. V. et al [19], au Burkina Faso, ont trouvé une prévalence de 14,6% dans une population de 692 hypertendus recrutés consécutivement sur une période de 2 ans. La prévalence de l'HTAr est élevée dans les études cliniques, pouvant atteindre 38% en particulier chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique [22]. Dans le registre espagnol de l'HTAr vraie (confirmée par la MAPA) [9], la prévalence de l'HTAr est de 12,2%, mais près d'un tiers avait une HTA non équilibrée par effet blouse blanche. Une étude rétrospective de Hayek et al [23] ont récemment montré que la prévalence passe de 30,9%, si l'on considère comme résistants, les patients non contrôlés sous une trithérapie ou contrôlés sous une quadrithérapie, à seulement 3,4 % si l'on prend comme définition, une HTA non contrôlée malgré trois médicaments à dose maximale comprenant un diurétique. Cette prévalence de 3,4% est comparable à la nôtre qui était 4,1% d'autant plus que les deux études ont utilisé la même définition de l'HTAr. Il apparaît claire que la prévalence de l'HTAr déterminée par les études épidémiologiques dépend étroitement de la définition de l'HTAr.

Un autre point fort de notre étude réside dans l'évaluation comparative du pronostic chez les patients ayant développé une résistance au traitement antihypertensif et chez ceux dont l'hypertension artérielle ne s'était pas montrée résistante. Le modèle de Cox multivarié nous a permis d'établir que l'HTAr augmente significativement le risque de survenue de l'IDM (HR = 1,59; IC à 95: 1,58 - 1,60; P < 0,001), de

l'AVC (HR = 1,48 ; IC à 95% : 1,47 - 1,49 ; p < 0,001) de l'IVG (HR = 1,27; IC à 95%: 1,25 - 1,29; P = 0.002), de l'IRC (HR = 1,23 ; IC à 95% : 1,22 - 1,23) et du critère combiné (HR = 2,19 ; IC à 95% : 2,18 - 2,20 ; P = 0,000). La comparaison de la courbe de survie des patients résistants à celle des patients non résistants avait montré que la probabilité de survivre sans MACE était de 56,37% vs 98,70% (p < 0,001) à 10 ans, 25,61% vs 91,99% (p < 0,001) à 20 ans et 16,63% vs 91,07% (p < 0,001) à 30 ans (figure 2). Il apparaît clairement que les patients résistants avaient une survie sans MACE plus médiocre que les patients non résistants. Daugherty SL et al. [6] ont confirmé, après ajustement multivarié, que le caractère résistant de l'hypertension artérielle contribue à augmenter le risque d'événements cardiovasculaires (OR = 1,47, 95% IC: 1,33-1,62 ; p < 0,001) dans la population des hypertendus américains. Selon la population étudiée, le pronostic de l'HTAr peut s'avérer profondément péjoratif. Bangalore S et al [15] ont démontré, dans une analyse multivariée, que l'HTAr augmente très significativement le risque cardiovasculaire chez les patients coronariens par rapport à l'HTA non résistante (OR = 1,64, 95% à IC: 1,22-2,34, p < 0,001). De Nicola L et al (JACC, 2013) [24] ont montré dans une analyse multivariée que l'HTAr augmente le risque des événements cardiovasculaires (OR = 1,98, 95% à IC: 1,14-3,43) ainsi que le risque des événements rénaux, chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique, comparée à l'HTA non résistante.

LIMITES DE NOTRE ÉTUDE

Notre étude présente un certain nombre de limites qu'il convient de mentionner. Premièrement, nos données ont été extraites des dossiers médicaux non informatisés. En plus l'analyse porte sur des chiffres tensionnels mesurés à l'hôpital et peu de praticiens ont fait recours à la MAPA qui aurait permis une estimation plus précise de l'HTAr. Cela étant, la mesure de la PA en milieu médical correspond à la pratique actuelle et c'est sur elle que s'appuie couramment la prise en charge de l'hypertension artérielle. Deuxièmement, la détermination du taux des décès dans notre étude n'était pas fiable. Nous avons procédé aux appels des patients perdus de vue depuis au moins un an. Seulement 9,28% (401/4321) de ces patients ont répondu aux appels et parmi ces derniers, moins de la moitié avaient réellement donné des nouvelles sur leur état de santé. Les réponses à nos appels étaient variées: refus de répondre aux questions; réponses résumant l'absence des intéressés sans donner de détails si l'appel est pris par un proche; deux réponses avaient donné des nouvelles du décès des patients; changement du site de consultation pour les fonctionnaires réaffectés hors de Cotonou ou du fait du temps d'attente trop long à l'USERC. Dans ces conditions, il est certain que le nombre des décès trouvé dans notre étude est loin de la réalité.

CONCLUSION

Notre étude a apporté une réponse à la question sur l'existence de l'HTAr dans milieu africain avec une prévalence comparable à celle observée dans la littérature. Les sujets de sexe masculin à la sixième décennie sont les plus concernés. Certaines caractéristiques générales des patients hypertendus sont identifiées comme des facteurs prédictifs de l'HTAr. La recherche perpétuelle au cours de consultation et la prise en charge précoce de ces facteurs permettraient d'éviter le caractère résistant au traitement de cette affection. Enfin notre cohorte a permis de comprendre que le poids pronostic affecté à l'HTAr est important.

REFERENCES

- Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360: 1347-60.
- OMS. HTA, un problème de santé publique. Journée mondiale de la santé, Genève 2013 :10.
- Houinato D, Djrolo F, et coll. Rapport final de l'enquête STEPS 2008 au Bénin, Organisation Mondiale de la Santé, 2008: 126.
- Tchabi Y, Dossou Y, Sacca J, Houénassi M et coll. Tension artérielle au Bénin. Enquête démographique et de santé du Bénin, 4ème édition (EDSBIV), 2011-2012 ; 18 : 341-351.
- Thierry Denolle, Bernard Chamontin, Gérard Doll, Jean-Pierre Fauvel, Xavier Girerd, Daniel Herpin, Bernard Vaisse, Frédéric Villeneuve. Prise en charge de l'HTA résistante. Recommandation de la SFHTA, 2013.
- Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, O'Connor PJ, Selby JV, Ho PM. Incidence and Prognosis of Resistant Hypertension in Hypertensive Patients. *Circulation*. 2012; 125: 1635-1642.
- Egan BM, Zhao Y, Axon RN, et al. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation*. 2011; 124: 1046-58.
- Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension*. 2011; 57: 1076-1080.
- de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, Oliveras A, Ruilope LM (2011). Clinical features of 8,295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011; 57: 898-902.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2981-2997.
- D'Agostino RB et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care. The Framingham heart study. *Circulation* 2008; 117: 743.
- Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364: 937-952.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.
- Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 2063-70.
- Bangalore S, Fayyad R, Laskey R and al. Prevalence, Predictors, and outcomes in Treatment resistant Hypertension in Patients with Coronary Disease. *American Journal of Medicine* (2014) 127, 71-81.
- P.A. James, S. Oparil, B.L. Carter. 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*. 2013. doi:10.1001/jama.2013.284427.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013; 34 (28): 2159-2219.
- Chalmers J et al. Guidelines Subcommittee: 1999 World Health Organisation-International Society of Hypertension. Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens*. 1999; 17: 151-183.
- Yaméogo N.V., Samadoulougou A.K., Kagambèga L.J., Millogo G.R.C. et al. Caractéristiques épidémiocliniques de l'hypertension artérielle résistante du sujet noir africain. *Annales de cardiologie et d'angéiologie* : Volume 63, n° 2 pages 83-88 (avril 2014).
- Aghamohammadzadeh R, Heagerty AM. Obesity-related hypertension: epidemiology, pathophysiology, treatments, and the contribution of perivascular adipose tissue. *Ann Med* 2012, 44(Suppl 1):S74-S84.
- Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002; 4 (6): 393-404.
- De Nicola L, Borrelli S, Gabbai FB et al (2011). Burden of resistant hypertension in hypertensive patients with non-dialysis chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 34:58-67.
- Hayek SS, Abdou MH, Demoss BD, Legaspi JM, Veledar E, Deka A, et al. Prevalence of resistant hypertension and eligibility for catheter-based renal denervation in hypertensive outpatients. *Am J Hypertens* 2013.
- De Nicola L., MD, Gabbai B., Agarwal R., Chiodini P. et al. Prevalence and Prognostic Role of Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease Patients. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2461-7.