

Hypertension artérielle résistante

L'hypertension artérielle résistante ou réfractaire (HTAr) est un problème fréquent, qui grève de façon importante le risque cardiovasculaire.

L'approche diagnostique recherchera systématiquement les facteurs favorisant l'HTAr, ainsi qu'une hypertension artérielle secondaire. La vérification rigoureuse de plusieurs éléments clés permettra souvent une amélioration de la tension artérielle. Quatre classes thérapeutiques ou même davantage sont fréquemment utilisées. L'ajout d'un antagoniste de l'aldostérone est souvent efficace. Le suivi par pilulier électronique peut être utile. Plusieurs nouvelles approches thérapeutiques sont en développement: les antagonistes du récepteur de l'endothéline-1 ont démontré leur efficacité et deux interventions invasives ont été récemment étudiées dans de petits groupes de patients sélectionnés.

INTRODUCTION

Seule la moitié des patients hypertendus avec une pression artérielle $\geq 140/90$ mmHg est contrôlée sous traitement.¹ L'hypertension reste *quantitativement le facteur de risque cardiovasculaire le plus important* et est responsable de 4,4% de la mortalité globale mondiale.² En Suisse, l'étude CoLaus suggère que la prévalence de l'hypertension est de 36,7% (adultes de 35-75 ans), soit d'un niveau similaire aux autres régions du monde avec revenu élevé.³

Le nombre précis de patients atteints d'*hypertension résistante* (HTAr) n'est pas connu, mais certaines études cliniques avancent une prévalence d'environ 20% parmi l'ensemble des malades hypertendus.⁴ L'HTAr est associée à un risque cardiovasculaire particulièrement élevé et à une atteinte fréquente des organes cibles. Ces faits sont basés sur des observations directes,⁵ mais aussi fondés par la relation pression artérielle/risque cardiovasculaire qui est exponentielle avec un doublement de ce risque pour chaque augmentation de 20 mmHg de pression systolique et 10 mmHg de pression diastolique, cela chez des adultes d'âge moyen avec une pression $> 115/75$ mmHg.⁶ De plus, le nombre de patients avec hypertension résistante va augmenter avec le vieillissement de la population, la prévalence croissante de l'obésité, du syndrome des apnées du sommeil et de l'insuffisance rénale chronique.

ÉTIOLOGIE

Bien que de *multiples facteurs favorisant* puissent être identifiés dans la plupart des cas d'hypertension résistante, la cause primaire, vraisemblablement identique dans l'hypertension artérielle essentielle en général, reste peu claire. Les axes principaux générant de nouvelles hypothèses physiopathologiques sont: une activité neuronale sympathique augmentée,⁷ un excès d'activité, ou une activité inadaptée de l'aldostérone et de l'angiotensine II⁸ par rapport aux apports sodiques, une prédisposition congénitale ou développée durant la vie fœtale



Rev Med Suisse 2010; 6: 1721-7

G. B. Ehret
 A. Pechère-Bertschi

Resistant hypertension

Resistant hypertension (rHTN) is a frequent problem with a high impact on cardiovascular risk.

The preferred diagnostic approach is to systematically evaluate risk factors for rHTN and the presence of secondary hypertension. The follow-up of several key elements will often allow an improvement of blood pressure. Four therapeutic classes or even more are often used in these patients. Adding an aldosterone antagonist is often beneficial. Monitoring of patient compliance by electronic medication event monitoring systems can be helpful. Several new therapeutic approaches are currently in development: antagonists of the endothelin receptor and two interventional methods, carotid sinus stimulators and catheter-based renal sympathetic denervation therapy, have shown some promise.



(nombre de néphrons, poids de naissance, etc.),⁹ et l'observation que la pression artérielle est environ à 30-50% héréditaire.¹⁰

PSEUDO-RÉSISTANCE AU TRAITEMENT

Dans un certain nombre de situations, le contrôle de la tension artérielle insuffisant est dû à des *facteurs qui ne sont pas liés à l'hypertension elle-même*. La **figure 1** en indique les causes les plus fréquentes.

La technique de *mesure correcte de la tension artérielle* a été largement décrite, mais pas toujours bien appliquée.¹¹ Parmi les problèmes les plus fréquemment observés, figurent la bonne position du patient et la taille de la manchette. Il est également important de prendre la pression à plusieurs reprises lors de la visite. G. Mancia et coll. ont démontré de façon élégante, il y a quelques années, que la visite chez le médecin augmente la pression de 22 mmHg lors des premières minutes (moyenne sur 30 patients) (**figure 2**).

Dans une étude portant sur 292 patients sans traitement antihypertenseur se présentant au cabinet, 21% présentaient un *effet dit de la «blouse blanche»* – hypertension au cabinet, mais tension normale à la maison.¹² Ce diagnostic est facilement écarté par des automesures en ambulatoire ou par un profil tensionnel ambulatoire de 24 heures.

Sur le plan thérapeutique, l'observance médicamenteuse est un problème majeur dans l'HTAr, avec une prévalence estimée entre 10% jusqu'à 70% des sujets dits résistants.¹³ L'utilisation de *piluliers électroniques* (MEMS – «*medication event monitoring system*») avec enregistrement de l'heure et de la date d'ouverture du flacon de médicaments (puce dans le couvercle), donc théoriquement de la prise médicamenteuse, est une aide précieuse à l'observance thérapeutique, comme démontré par M. Burnier et

coll.¹⁴ Dans une étude randomisée et contrôlée, 68 patients ambulatoires avec HTAr ont été alloués soit à leur traitement standard, soit à un reconditionnement de leur traitement habituel dans un pilulier électronique MEMS avec l'aide d'un pharmacien dispensant les médicaments.

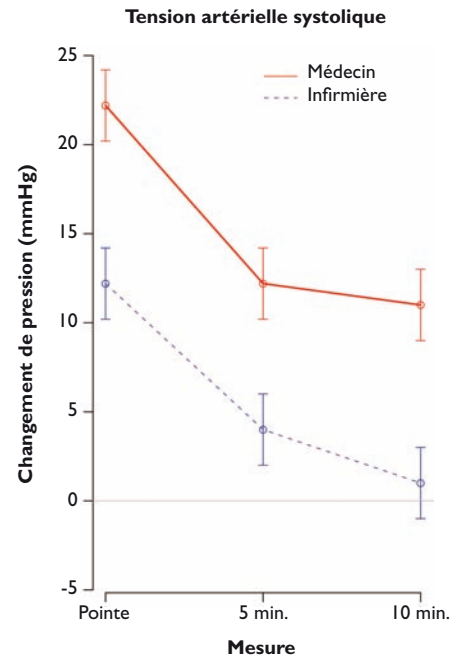


Figure 2. Augmentation de la pression systolique (par mesure intra-artérielle) chez 30 patients au cours d'une prise tensionnelle au moyen d'un sphygmomanomètre par un médecin ou une infirmière inconnue (Selon réf.³⁵).

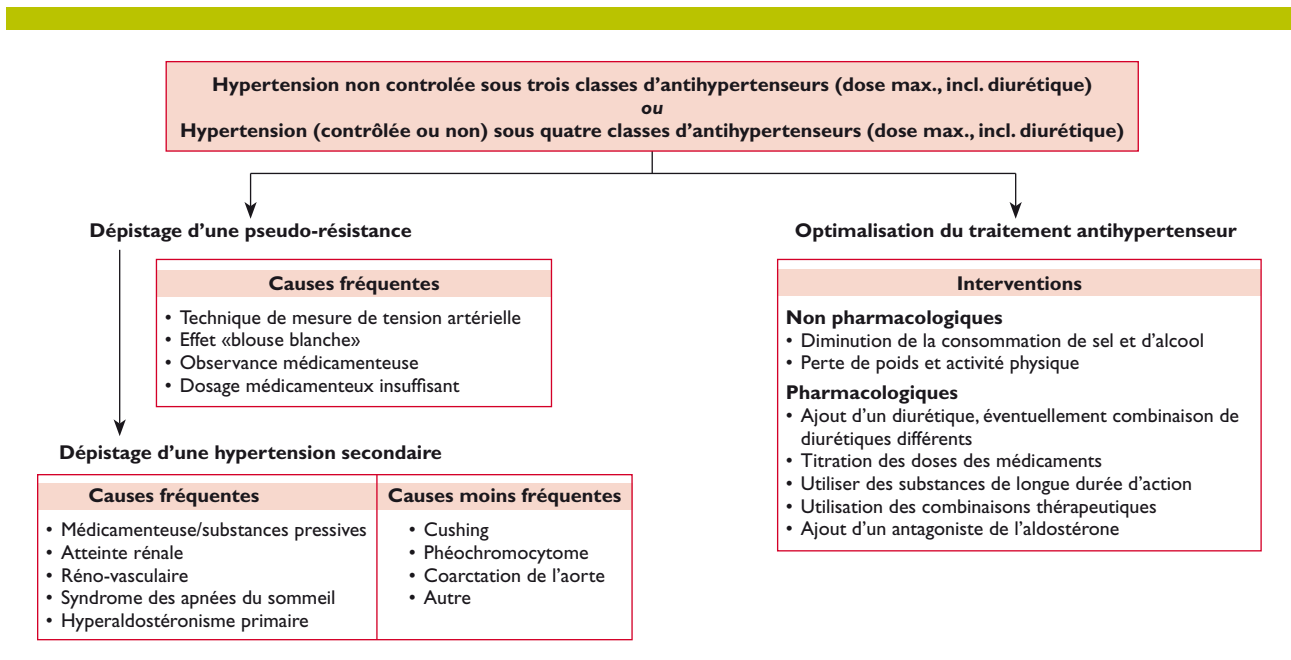


Figure 1. Présentation schématique de la prise en charge diagnostique (à gauche), et thérapeutique (à droite) de l'hypertension résistante



A quatre mois, 38% des patients dans le groupe MEMS avaient atteint une pression artérielle $< 140/90$ mmHg, comparé à 12% dans le groupe contrôle. Même à douze mois une différence a pu être détectée entre les deux groupes, elle était par contre plus petite (21 vs 9%). Les piluliers électroniques peuvent être maintenant prescrits aux patients (aide à l'observance thérapeutique), à condition de le faire pour trois molécules, et sont pris en charge par l'assurance avec un soutien du pharmacien, sous forme d'entretien motivationnel de base (en Suisse).

BILAN D'UNE HYPERTENSION SECONDAIRE

Environ 10% seulement des hypertensions sont secondaires, mais dans le cas d'une HTAr, on les recherchera systématiquement (figure 1). Parmi les médicaments et substances qui augmentent classiquement la tension artérielle figurent les AINS et les COX-2, via l'inhibition des prostaglandines vasodilatatrices rénales et une rétention hydrosodée. Les contraceptifs oraux peuvent être, rarement, responsables d'une HTA sévère, et dans ce cas, on prescrira des composés comprenant de la drospirénone, un antagoniste des minéralocorticoïdes qui tend à diminuer la pression artérielle. Les sympathomimétiques (décongestionnants nasaux, NeoCitran), les drogues (cocaïne, amphétamines), la ciclosporine et autres inhibiteurs de la calcineurine, l'érythropoïétine, la réglisse feront l'objet d'une enquête anamnétique. Parmi les substances pressives exogènes, l'alcool est un facteur de résistance au traitement extrêmement fréquent (avec le sodium), un effet sur la pression artérielle survenant déjà à partir de 30 grammes d'éthanol/jour. La façon d'ingérer l'alcool importe également, les buveurs compulsifs étant plus à risque de montées tensionnelles importantes.¹⁵ De nouveaux médicaments anticancéreux, tel le bévacizumab, peuvent entraîner des hypertensions importantes et répondent bien aux bloqueurs du système rénine-angiotensine.

Les patients avec une atteinte rénale parenchymateuse et des valeurs de créatininémie $> 140 \mu\text{mol/l}$ nécessitent de multiples médications antihypertensives (75% des patients) et la cible tensionnelle ($< 130/80$ mmHg) est rarement atteinte. Dans une analyse récente de patients avec insuffisance rénale chronique suivis dans des centres de néphrologie, moins de 15% des patients présentaient une tension $< 130/80$ mmHg malgré une moyenne de trois antihypertenseurs différents.¹⁶ La prescription de diurétiques de l'anse est souvent indispensable pour maîtriser la rétention hydrosodée.

La recherche d'une hypertension réno-vasculaire sera systématique chez les patients avec hypertension résistante, car sa prévalence est plus élevée dans ce sous-groupe, et la correction de la sténose de l'artère rénale peut notablement améliorer le profil tensionnel.¹⁷ Les avantages, inconvénients et performances des différents tests diagnostiques (IRM, angio-CT et échographie rénale avec Doppler, etc.) ne seront pas traités dans cet article.¹⁸

Le syndrome des apnées du sommeil (SAS) est extrêmement fréquent chez les patients avec une hypertension résistante. Dans une étude portant sur 41 patients avec HTAr (59% d'hommes), 83% souffraient d'un syndrome des ap-

nées du sommeil, avec comme critères un index d'apnée-hypopnée de ≥ 10 événements par heure.¹⁹ L'hypertension est également nocturne (*nondipping status*), avec des pics de tension concomitants aux épisodes de désaturation. Nous recommandons la recherche du SAS en cas d'HTA résistante. Le traitement efficace du SAS permet non seulement d'améliorer l'hypertension artérielle, mais aussi d'atténuer les anomalies neurohumorales et métaboliques, en réduisant le risque cardiovasculaire.

L'hyperaldostéronisme primaire est beaucoup plus répandu que ce qui est rapporté historiquement, sa prévalence variant avec la sévérité de l'hypertension. Dans deux études portant sur des patients avec hypertension sévère ($\geq 180/110$ mmHg), la prévalence d'hyperaldostéronisme primaire était de 13-20%.^{20,21} Dans ces études et d'autres travaux d'ailleurs, la kaliémie était rarement basse chez les patients avec hyperaldostéronisme primaire, suggérant que l'hypokaliémie est une manifestation tardive qui est précédée par le développement de l'hypertension.²² Dans notre Unité, nous effectuons un dépistage systématique chez tous les patients avec hypertension sévère ou résistante, basé sur le rapport aldostérone/activité de la rénine plasmatique dans le plasma, réalisé à jeun, à huit heures le matin. Pour ce faire, idéalement tout antihypertenseur autre que les anticalciques de longue durée d'action, les alpha-bloquants et les antihypertenseurs centraux, doit être arrêté pendant environ une semaine, sauf pour ce qui est des antagonistes de l'aldostérone qui doivent être interrompus au moins 6-8 semaines. Dans notre laboratoire, si ce rapport est supérieur à 1, nous continuons la démarche diagnostique par des tests de stimulation de l'activité de la rénine plasmatique (diurétiques, déambulation), et de freinage du taux d'aldostérone plasmatique par surcharge hydrosaline. Ce rapport seuil varie d'un centre à l'autre selon les unités utilisées pour les hormones. Le bilan sera utilement complété par l'excrétion urinaire d'aldostérone de 24 heures sous apports de sodium et potassium suffisants.

Les autres causes d'hypertension résistante sont plus rares et seront investiguées en présence d'une suspicion anamnétique, clinique ou paraclinique suggestive. Un phéochromocytome sera recherché en présence de céphalées, palpitations et sudations, chez des patients avec hypertension sévère, paroxystique ou réfractaire, incidentalome surrénalien, anamnèse familiale de syndrome de néoplasie endocrine multiple ou maladie de von Hippel-Lindau. Le diagnostic passe par le taux de normétanéphrines et métanéphrines plasmatiques totales (ou libres) et/ou urinaires dans des urines de 24 heures acidifiées. Le syndrome de Cushing est une cause rare d'hypertension secondaire, sa prévalence exacte dans l'hypertension résistante n'est pas connue, mais à l'inverse, une grande partie des patients avec syndrome de Cushing se présente avec une hypertension sévère et réfractaire (17% dans l'étude d'Arnaldi et coll.).²³ A Genève, nous dosons le cortisol (sur des urines de 24 heures, ou dans la salive à minuit), ou nous effectuons un test de suppression par dose faible de dexaméthasone, chez les patients avec obésité centrale, faciès pléthorique, vergetures pourpres abdominales, myopathie proximale, acné et autres signes cliniques classiques.



QUELQUES RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Parmi les *approches non pharmacologiques* de la prise en charge de l'hypertension résistante, la modération de la consommation en sel de cuisine a une importance particulière: l'expansion volumique occulte est bien décrite, et certains individus sont particulièrement sensibles à l'effet presseur du sodium.²⁴ La quantité de sel ingéré peut être estimée d'une manière simple sur des urines de 24 heures (idéalement environ 100 mmol/24 heures, correspondant à l'ingestion d'environ 6 g/j).

Par définition, le patient hypertendu résistant reçoit au moins trois classes différentes d'antihypertenseurs. Le traitement couramment utilisé en pratique combine un bloqueur du système rénine-angiotensine de longue durée d'action, un anticalcique de type dihydropyridine et un diurétique thiazidique, mais le choix doit être individualisé selon les données cliniques, les intolérances et les comorbidités. Le traitement par bêtabloquant peut être ajouté en cas d'échec thérapeutique. De plus en plus de *combinaisons* sont sur le marché incluant jusqu'à trois substances, dont celles évoquées ci-dessus, qui facilitent la prise médicamenteuse et abaissent le prix total de la médication.

En présence d'une tension non contrôlée avec trois médicaments, il convient d'abord de titrer correctement *les doses des molécules au maximum de leur posologie*. Le diurétique est particulièrement important et souvent la tension ne peut pas être contrôlée sans un *diurétique utilisé à dose maximale (25-50 mg/j si nécessaire pour un thiazidique)*. Les données de la littérature favorisent les diurétiques thiazidiques dans la réduction du risque cardiovasculaire.²⁵ L'hydrochlorothiazide est couramment utilisé, mais la chlorthalidone semble plus puissante, a une plus longue durée d'action, et sera préférée dans les cas difficiles.²⁶ Les recommandations américaines donnent la priorité à la chlorthalidone.²⁷ Si le taux de filtration glomérulaire est < 30 ml/minute, les thia-

zidiques perdent de leur efficacité et le recours à un diurétique de l'anse est nécessaire (furosémide 40-80 mg/j, torasémide 20-50 mg/j selon la clairance de la créatinine), éventuellement combiné au thiazidique pour une synergie au niveau tubulaire rénal. Des effets indésirables comme l'hypokaliémie sont à surveiller et surviennent surtout au cours des premières semaines de traitement. En cas de profil tensionnel insatisfaisant, une option très efficace est d'ajouter un *antagoniste de l'aldostérone*, la spironolactone, à doses faibles (12,5 à 25 mg/j) en surveillant la kaliémie.^{28,29} Dans une étude, la titration progressive de spironolactone jusqu'à 50 mg/j, chez 76 sujets avec HTAr, a été associée à une diminution de la pression de 21/10 mmHg à six semaines et de 25/12 mmHg à six mois.²⁹ La diminution était similaire dans les sous-groupes avec et sans hyperaldostéronisme primaire. Ces résultats sont présentés dans la **figure 3**: l'efficacité de la spironolactone est similaire à celle de la dénervation des nerfs sympathiques rénaux. Chez les malades hypertendus d'origine africaine, souvent sensibles à l'effet presseur du sodium, et chez certains sujets hypertendus résistants, des variants génétiques des sous-unités β et γ du canal sodique apical collecteur rénal (ENaC) ont été plus fréquemment retrouvés, et favorisent une réabsorption accrue de sodium au niveau de ce segment. Ces patients devraient donc bien répondre à l'amiloride, qui bloque ce canal sodique, ce qui a été démontré dans une étude chez ce sous-groupe de patients.³⁰

OPTIONS THÉRAPEUTIQUES EN DÉVELOPPEMENT

Plusieurs nouvelles approches thérapeutiques sont actuellement à l'étude.

L'endothéline est un vasoconstricteur endogène très puissant, et peut induire une atteinte rénale, notamment des podocytes, avec une protéinurie.³¹ Un *antagoniste du*

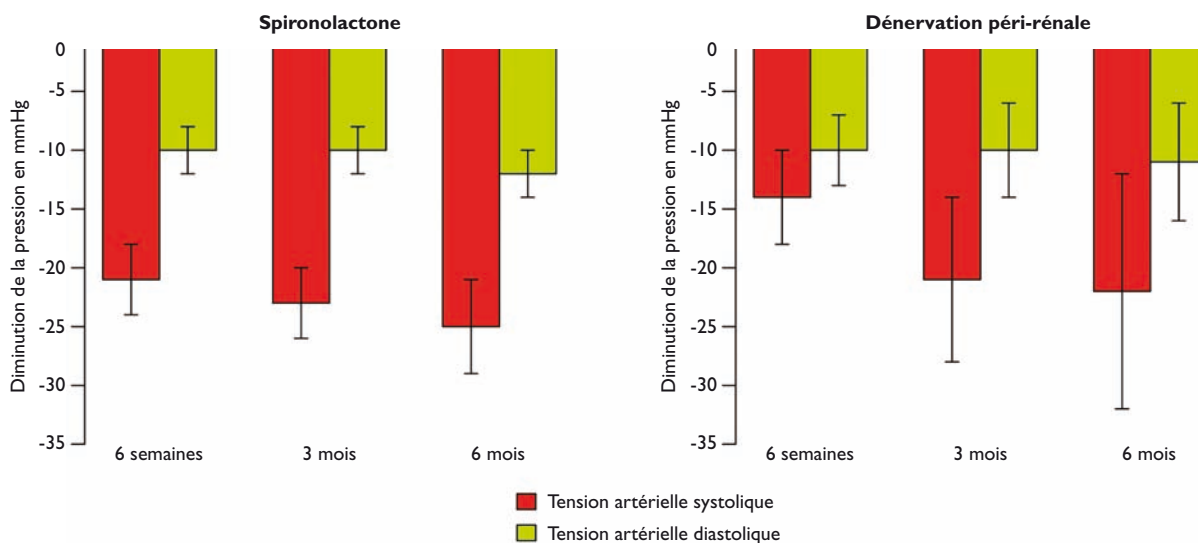


Figure 3. Diminution de la pression artérielle systolique (TAS) et diastolique (TAD) au cours du temps, après introduction d'un traitement par spironolactone ou après dénervation péri-rénale (Selon réf. 29,33).



récepteur de l'endothéline-1 (le darusentan) a été étudié dans un essai randomisé chez 379 patients avec une hypertension réfractaire traitée avec au moins trois antihypertenseurs, avec une réduction supplémentaire substantielle de la pression artérielle.³² L'effet indésirable majeur était le développement d'œdèmes, mais le darusentan est également tératogène. D'autres études sont en cours, notamment sur les paramètres rénaux. Le darusentan n'est pas encore disponible en Suisse.

L'innervation rénale sympathique joue un rôle important chez certains patients avec HTAr. Ainsi, une approche invasive avec *dénervation rénale sympathique par thermo-ablation péri-rénale*³³ a été utilisée récemment. Ce geste est effectué au cours d'une artériographie rénale, et a permis d'obtenir une réduction substantielle de la pression artérielle chez 50 patients avec une pression systolique ≥ 160 mmHg sous au moins trois antihypertenseurs. Après l'intervention, les investigateurs ont observé une diminution de plus de 10 mmHg de pression systolique chez 39/45 patients, avec une diminution moyenne de 14/10 mmHg à un mois et 27/17 mmHg à douze mois! La baisse tensionnelle semble perdurer à 18-24 mois chez les patients avec le suivi le plus long. Les résultats à un, trois et six mois sont présentés dans la **figure 3**, et comparés avec l'effet d'un traitement par spironolactone. Le profil de sécurité semble favorable. Des études de plus grande envergure sont en cours pour juger l'efficacité et la sécurité à long terme de cette méthode. Le système d'ablation des nerfs sympathiques rénaux n'est pas encore disponible en Suisse.

Finalement, un *système implantable activant le sinus carotidien* a été commercialisé, qui diminue la tension artérielle en activant le baroréflexe du sinus carotidien.³⁴ Nous sommes en attente de plus de données.

CONCLUSION

L'hypertension résistante est un problème diagnostique et thérapeutique fréquent en pratique médicale ambu-

latoire. Une enquête rigoureuse et systématique portant sur la recherche de tous les facteurs favorisants, dont le syndrome des apnées du sommeil, l'évaluation de l'observance thérapeutique, complétée par un bilan des causes d'hypertension artérielle secondaire, sera menée dans tous les cas. L'approche thérapeutique est nécessairement pharmacologique, mais des mesures d'appoint non pharmacologiques comme la réduction du sodium alimentaire et de l'ingestion de l'alcool sont cruciales. L'observance médicale peut être maintenant suivie avec des outils électroniques. De multiples antihypertenseurs de classes différentes seront utilisés à posologie maximale, dont les diurétiques. L'ajout d'un diurétique d'épargne potassique s'avère particulièrement utile, en surveillant la kaliémie.

Les antagonistes du récepteur de l'endothéline-1, la stimulation du sinus carotidien ou l'ablation des nerfs sympathiques autour des artères rénales sont de nouvelles approches en voie d'investigation qui semblent prometteuses pour certains sous-groupes de patients. ■

Adresses

Drs Georg B. Ehret et Antoinette Pechère-Bertschi
Unité d'hypertension artérielle,
Services d'endocrinologie, diabétologie et nutrition
et de Médecine de premier recours
HUG, 1211 Genève 14
antoINETTE.pechere@hcuge.ch

Dr Georg B. Ehret
Service de cardiologie
HUG, 1211 Genève 14
et IUMSP, CHUV, 1011 Lausanne

Bibliographie

- 1 Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA* 2010;303:2043-50.
- 2 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.
- 3 * Firmann M, Mayor V, Vidal PM, et al. The CoLaus study: A population-based study to investigate the epidemiology and genetic determinants of cardiovascular risk factors and metabolic syndrome. *BMC Cardiovasc Disord* 2008;8:6.
- 4 Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: The Framingham study. *Am J Hypertens* 1994;7:7S-12.
- 5 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.
- 6 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.
- 7 DiBona GF. Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11:197-200.
- 8 Mackenzie IS, Brown MJ. Molecular and clinical investigations in patients with low-renin hypertension. *Clin Exp Nephrol* 2009;13:1-8.
- 9 Davies AA, Smith GD, May MT, Ben-Shlomo Y. Association between birth weight and blood pressure is robust, amplifies with age, and may be underestimated. *Hypertension* 2006;48:431-6.
- 10 Levy D, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Framingham Heart Study 100K Project: Genome-wide associations for blood pressure and arterial stiffness. *BMC Med Genet* 2007;8(Suppl. 1):S3.
- 11 Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 1: Blood pressure measurement in humans: A statement for professionals from the Subcommittee of professional and public education of the American heart association council on high blood pressure research. *Hypertension* 2005;45:142-61.
- 12 Pickering TG, James GD, Boddie C, et al. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988;259:225-8.
- 13 * Burnier M. Medication adherence and persistence as the cornerstone of effective antihypertensive therapy. *Am J Hypertens* 2006;19:1190-6.
- 14 Santschi V, Rodondi N, Bugnon O, Burnier M. Impact of electronic monitoring of drug adherence on blood pressure control in primary care: A cluster 12-month randomised controlled study. *Eur J Intern Med* 2008;19:427-34.
- 15 * Acelajado MC, Calhoun DA, Oparil S. Reduction of blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:2959-71.
- 16 Saelen MG, Prosch LK, Gudmundsdottir H, et al. Controlling systolic blood pressure is difficult in patients with diabetic kidney disease exhibiting moderate-to-severe reductions in renal function. *Blood Press* 2005;14:170-6.
- 17 * Dworkin LD, Cooper CJ. Clinical practice. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009;361:1972-8.
- 18 Olin JW, Piedmonte MR, Young JR, et al. The utility of duplex ultrasound scanning of the renal arteries for diagnosing significant renal artery stenosis. *Ann In-*



tern Med 1995;122:833-8.

19 Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2271-7.

20 Mosso L, Carvajal C, Gonzalez A, et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* 2003;42:161-5.

21 Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A, Lilledahl NP. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: A clue to efficient treatment. *J Hypertens* 2004;22:2217-26.

22 Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994;21:315-8.

23 Arnaldi G, Mancini T, Polenta B, Boscaro M. Cardiovascular risk in Cushing's syndrome. *Pituitary* 2004;7:253-6.

24 * Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, et al. Characterization of resistant hypertension: Association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med* 2008;168:1159-64.

25 Major outcomes in high-risk hypertensive patients

randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The anti-hypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.

26 Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension* 2006;47:352-8.

27 ** Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: Diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American heart association professional education committee of the Council for high blood pressure research. *Hypertension* 2008;51:1403-19.

28 Chapman N, Dobson J, Wilson S, et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007;49:839-45.

29 Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:925-30.

30 Saha C, Eckert GJ, Ambrosius WT, et al. Improvement in blood pressure with inhibition of the epithelial sodium channel in blacks with hypertension. *Hypertension* 2005;46:481-7.

31 Kohan DE. Endothelin, hypertension and chronic kidney disease: New insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:134-9.

32 Weber MA, Black H, Bakris G, et al. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374:1423-31.

33 ** Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: A multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009;373:1275-81.

34 Filippone JD, Bisognano JD. Baroreflex stimulation in the treatment of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16:403-8.

35 Mancia G, Parati G, Pomidossi G, et al. Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse. *Hypertension* 1987;9:209-15.

* à lire

** à lire absolument