

# NOUVELLES DIRECTIVES AMÉRICAINES ET EUROPÉENNES EN 2003 POUR LA PRISE EN CHARGE DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

J-M. KRZESINSKI (1)

**RÉSUMÉ :** De nouvelles directives, tant américaines qu'euro-péennes, ont vu le jour en 2003 pour tenter d'améliorer la prise en charge de l'hypertension artérielle. Le traitement de l'hypertension repose maintenant davantage sur l'appréciation du risque cardio-vasculaire global que sur le niveau de pression artérielle *sensu stricto*. On sera ainsi parfois amené à prescrire des médicaments antihypertenseurs chez des sujets se trouvant dans le groupe à PA normale haute pour autant que leur risque cardio-vasculaire à 10 ans soit > 20 %. A l'inverse, chez un patient hypertendu, mais de grade 1 ou 2 et à risque faible, il sera conseillé d'attendre plusieurs mois avant d'instaurer un traitement médicamenteux actif sur la PA. Dans tous les cas, les règles hygiéno-diététiques devront être expliquées et appliquées individuellement. La cible tensionnelle à atteindre sera < 140/90 mmHg pour les risques faibles et < 130/80 mmHg pour les risques élevés. Pour y arriver, il faudra souvent recourir à des associations de molécules, contenant un diurétique à faible dose. Il est d'ailleurs maintenant proposé, d'emblée, en première ligne, le choix entre une monothérapie ou une thérapie combinée à faible dose. Une approche globale des facteurs de risque est capitale. Le patient sera revu souvent au début et constamment encouragé; son traitement sera adapté en fonction des résultats obtenus, de façon à atteindre le niveau de risque le plus bas possible.

## INTRODUCTION

En 2003, de nouvelles directives pour la prise en charge de l'hypertension artérielle (HTA) ont été proposées par la Société Américaine d'Hypertension artérielle sous la forme du "JNC 7 report" (1) et par la Société Européenne d'Hypertension, en accord avec la Société Européenne de Cardiologie (2).

Pourquoi de nouvelles directives, alors que l'Organisation Mondiale de la Santé avait, en association avec la Société Internationale d'Hypertension, publié en 1999 des recommandations (3) que nous avons d'ailleurs résumées dans ce journal (4) ?.

Tout d'abord, parce que beaucoup de travail reste à faire dans le domaine de l'HTA. En effet, la prise de conscience par les hypertendus de leur maladie hypertensive stagne aux environs de 70 % depuis 15 ans (1). Le pourcentage de patients traités et contrôlés est loin en dessous des 50 % prévus pour 2010. Dans notre revue de 2002, 30 % des patients hypertendus voyaient leur PA normalisée sous traitement (5). Ce pourcentage atteindrait 34 % en 2000 aux USA (1).

(1) Professeur de Clinique, Agrégé du Service de Néphrologie et Hypertension Artérielle (Pr. G. Rorive) CHU Sart Tilman; Chef de Service Médecine Interne CHU Ourthe-Ambève.

## NEW AMERICAN AND EUROPEAN GUIDELINES 2003 FOR THE MANAGEMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

**SUMMARY :** New American and European guidelines have been released in 2003, the purpose of which is to improve the management of arterial hypertension. The decision to treat high blood pressure now mainly relies on the individual cardiovascular risk rather than on the sole blood pressure level. Thus, antihypertensive drugs could be proposed even to normotensive individuals, provided they have a high cardiovascular risk (> 20 % at 10 years). On the other hand, grade 1 or 2 hypertensive patients, if their baseline cardiovascular risk is low, will be prescribed antihypertensive drugs only after 3 to 6 months of follow-up. In all cases, individualised non pharmacological means must always be proposed and their use stimulated. The target blood pressure under treatment will be < 140/90 mmHg when the cardiovascular risk is low or moderate, but < 130/80 mmHg when high risk exists. To reach this target, a drug combination is very often necessary, and it frequently includes a low dose of diuretic. To-day, the option of using a low dose bitherapy as an alternative to monotherapy is even proposed as first step antihypertensive treatment. After initiation of treatment, the patient must be regularly followed up and stimulated to decrease his cardiovascular risk to the lowest possible level, following an inclusive approach.

**KEYWORDS :** Arterial hypertension - Management - Treatment - Cardiovascular risk

Depuis 1999, de multiples études portant sur le traitement de l'HTA ont aussi été publiées; elles tentent notamment de confirmer une éventuelle supériorité des nouvelles molécules (inhibiteur de l'enzyme de conversion, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et antagonistes calciques) sur les anciens traitements à base de diurétique, surtout mais aussi de bêta-bloquants.

Les nouvelles directives 2003 ont plus un but éducationnel que décisionnel sur la manière de traiter les patients hypertendus. Elles ont été rédigées en s'appuyant sur des études contrôlées randomisées et sur des méta-analyses fournissant les arguments les plus objectifs et scientifiques disponibles actuellement.

## DÉFINITION ET CLASSIFICATION DE L'HYPERTENSION

Il est bien connu que l'élévation tant de la pression artérielle tant systolique (PAS) que diastolique (PAD) est corrélée à un accroissement continu du risque de problèmes vasculaires cérébraux (AVC) et coronariens (CHD).

La relation entre PAS et le risque relatif d'AVC suit une pente plus abrupte que celle des

CHD, mais l'excès de décès dû à l'HTA est plus élevé pour les CHD que pour les AVC, en raison de l'incidence accrue de problèmes coronariens dans nos pays industrialisés. Il faut cependant admettre que l'incidence relative des AVC augmente, elle aussi, en rapport avec le vieillissement de la population.

Bien que la mesure de la pression pulsée (PP), c'est-à-dire la différence de pression entre PAS et PAD, ait montré un intérêt comme facteur de risque chez le sujet surtout âgé, il reste que la définition de l'hypertension et de son risque repose toujours sur les valeurs de PAS et PAD. La première a un rôle plus prédictif sur le risque après 55 ans, la deuxième est l'élément principal à prendre en considération pour ce risque avant 50 ans.

La séparation entre normotension et hypertension basée sur les valeurs de 140/90 mmHg est purement arbitraire. La grande méta-analyse publiée dans le "Lancet" fin 2002 (6) sur un million d'hypertendus non compliqués au départ a de nouveau illustré la notion d'un risque cardio-vasculaire linéairement accru à partir d'une pression > 115/75 mmHg, et cela depuis l'âge de 40 ans et jusqu'au-delà de 85 ans.

Le risque cardio-vasculaire double pour chaque augmentation de PA systolique et diastolique de 20/10 mmHg à partir du seuil de 115/75 mmHg. Lorsque les valeurs tensionnelles tombent en dessous du seuil, aucune augmentation nouvelle du risque n'est observée, ce qui infirme ainsi l'existence d'une courbe en J entre le risque coronarien et la PAD notamment.

En conséquence, la classification de l'HTA s'est vue modifiée. La prise en charge des valeurs de PA doit être aussi plus flexible, adaptée individuellement en fonction d'autres facteurs de risque. Le tableau I illustre bien la notion de valeurs idéales, normales, normales hautes, d'hypertension répartie selon 3 grades.

La PA normale haute correspond bien à un état "préhypertensif", s'accompagnant par ailleurs d'un risque cardio-vasculaire déjà majoré (7, 8). Une divergence existe entre les deux nouvelles directives : pour les recommandations américaines (1), la PAD caractérisant le

stade de pression normale haute oscille entre 80 et 89 mmHg. Par contre, pour les recommandations européennes, elle se situe entre 85 et 89 mmHg.

Il convient donc maintenant de prendre en charge toute élévation de PA en se référant à un calcul de risque cardio-vasculaire global tenant compte non seulement du niveau de PA, mais aussi d'autres éléments comme les facteurs de risque cardio-vasculaires associés ou l'existence de complications en rapport direct ou non avec l'HTA. Ce calcul de risque doit idéalement être effectué à partir des données de la contrée où vit le sujet hypertendu. Il a en effet été bien démontré qu'un même niveau de PA dans 6 régions différentes du globe, entraîne un même risque relatif d'accident coronarien mortel sur 25 ans (proportion de décès pour une augmentation de PA donnée entre différentes populations). Par contre, en terme de risque absolu (probabilité de survenue d'événements observés au sein d'une population donnée), une différence de l'ordre d'un facteur 3 peut apparaître lors de la comparaison des populations vivant dans ces différentes régions (9).

Les sujets ayant une PA normale ou normale haute peuvent recevoir un traitement antihypertenseur s'ils ont un risque ajouté élevé ou très élevé (par exemple après un AVC ou un CHD) (tableau II).

Par rapport aux facteurs de risque déjà cités précédemment (3, 4), l'obésité abdominale (marqueur du syndrome métabolique), la CRP (facteur de risque d'événements cardio-vasculaires) ont été particulièrement soulignées. Une créatinine sanguine > 15 mg/l et/ou une protéinurie sont considérées comme des complications cliniques associées à l'élévation de PA et imposent d'emblée aux patients qui en sont affectés l'étiquette de la présence d'un risque ajouté d'emblée très élevé, au même titre qu'après la survenue d'un AVC ou d'un CHD.

## ÉVALUATION DIAGNOSTIQUE

Cette procédure permet de connaître le niveau de PA, les causes éventuelles responsables de l'augmentation de PA, les facteurs de risque associés, les lésions des organes cibles et les conditions cliniques associées.

Elle comprend :

- la mesure répétée de la PA dans des conditions standardisées au cabinet de consultation,
- une anamnèse fouillée (avec notamment les antécédents héréditaires, les médicaments pris

TABLEAU I. DÉFINITION ET CLASSIFICATION DES VALEURS DE PA

Pression artérielle (PA)	systolique (mmHg)		diastolique (mmHg)
1. Optimale	< 120	ET	< 80
2. Normale	120 – 129	ET	80-84
3. Normale haute	130-139	ET/OU	85-89
4. Hypertension grade 1	140-159	ET/OU	90-99
5. Hypertension grade 2	≥ 160	ET/OU	≥ 100
6. Hypertension grade 3	≥ 180	ET/OU	≥ 110

TABEAU II. STRATIFICATION DU RISQUE CARDIO-VASCULAIRE QUANTIFIANT LE PRONOSTIC

Facteurs de risque (F.R.) ou maladies associées	PA (mmHg)				
	Normale	Normale Haute PAS 130-139 PAD 85-89	Grade 1 PAS →159 PAD →89	Grade 2 PAS →179 PAD →109	Grade 3 ≥ 180/110
0 F.R.	—	—	risque ajouté faible	risque ajouté moyen	risque ajouté élevé
1-2 F.R.	risque ajouté faible	risque ajouté faible	risque ajouté moyen	risque ajouté moyen	risque ajouté très élevé
≥ 3 F.R. ou lésions organes cibles ou diabète	risque ajouté moyen	risque ajouté élevé	risque ajouté élevé	risque ajouté élevé	risque ajouté très élevé
Complications CV	risque ajouté élevé	risque ajouté très élevé	risque ajouté très élevé	risque ajouté très élevé	risque ajouté très élevé

- Un risque ajouté élevé ou très élevé d'émolée impose rapidement un traitement médicamenteux antihypertenseur.
- Un risque ajouté faible ou moyen permet une période d'observation en stimulant les règles hygiéno-diététiques.

par le patient, sa consommation d'alcool, son tabagisme, ses plaintes).

- un examen clinique complet,
- des examens de laboratoire simples au départ et paracliniques minimum de routine (rapportés dans le tableau III).

Les tests de routine à programmer systématiquement sont la détermination à jeun de la glycémie, du cholestérol total et du HDL cholestérol, éventuellement des triglycérides si suspicion de syndrome métabolique ou pour le calcul du LDL cholestérol, de la créatinine et de l'acide urique, du potassium, de l'hémogramme.

TABEAU III. INVESTIGATION D'UNE ÉLÉVATION DE PA.

Tests de routine incontournables	Anamnèse complète et examen clinique A jeun : glycémie, cholestérol total et HDL, triglycérides K+, Ca2+, créatinine, acide urique, hémoglobine et hématocrite Analyse urinaire sur échantillon ECG
Tests à recommander parfois	Echocardiogramme, doppler carotidien (fémoral) CRP Microalbuminurie, quantification de protéinurie F.O.
Tests décidés après évaluation par un spécialiste	Rechercher des séquelles cardiaques, cérébrales, rénales Rechercher l'étiologie de l'HTA

Une analyse d'urine fraîche et un électrocardiogramme compléteront cette exploration.

Dans certaines situations, on pourra recourir à l'échocardiogramme, à un écho-doppler carotidien, à la détermination de la microalbuminurie, à la détermination de la CRP et au fond d'œil. Les autres tests sont à programmer, après avis d'un spécialiste.

La mesure ambulatoire de la PA sur 24 heures (MAPA) doit être réservée aux situations de grande variabilité de la PA ou de suspicion de l'HTA de blouse blanche (PA élevée de façon répétée sans complications associées) ou encore lors d'une résistance au traitement médicamenteux. Soulignons en passant que la MAPA, réalisée au début du suivi d'un patient hypertendu, est plus prédictive du risque cardio-vasculaire ultérieur que la mesure de la PA au cabinet de consultation (10).

L'automesure de la PA qui s'est assez bien généralisée dans nos régions et qui offre l'avantage de mesures plus nombreuses de la PA pour préciser le diagnostic et d'une prise de conscience de la nécessité de mieux prendre ses médicaments, doit utiliser des appareils dont le brassard s'applique au bras et non au poignet, dans des conditions de mesure particulières rarement suivies ! (11, 12).

## APPROCHE THÉRAPEUTIQUE

Le traitement actif de l'HTA permet de réduire le risque cardio-vasculaire par rapport à la prise d'un placebo. La mortalité de toute cause est réduite de 14 % et la mortalité cardio-vasculaire de 21 % en présence d'une HTA systolo-diastolique (S-D). Pour une HTA isolée, ces réductions de mortalité sont respectivement de 13 et 18 %. Pour ce qui est des accidents cérébrovasculaires mortels ou non, ils sont réduits de 42 % dans l'HTA S-D et de 30 % dans l'HTA isolée. En ce qui concerne la morbidité et la mortalité coronaires, le traitement antihypertenseur actif a réduit ce risque pour l'HTA S-D de 14 % et pour l'HTA S isolée de 23 % (2). Ceci démontre bien l'intérêt non remis en question du traitement antihypertenseur efficace dans l'HTA établie.

## QUAND DÉMARRER UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX ?

Si le traitement actif antihypertenseur réduit bien le risque d'événements cardio-vasculaires et la mortalité totale, le moment et le mode de mise en train du traitement méritent quelques commentaires. Cette démarche repose sur l'appréciation, d'abord, du niveau de risque cardio-vasculaire et, ensuite, de celui de la PA mesurée. Selon les nouvelles directives, il est maintenant possible d'envisager un traitement médicamenteux en présence d'une PA normale haute.

Dans l'étude PROGRESS (13), les sujets ayant déjà présenté un AVC retirent, en effet, lors d'un traitement antihypertenseur par perindopril, un bénéfice cardio-vasculaire significatif (diminution de 24 % sur 4 ans) même pour des niveaux de PA de départ normaux. Un bénéfice similaire a été obtenu sous ramipril dans l'étude HOPE (14) chez des sujets normotendus avec haut risque cardio-vasculaire élevé. Il en a été de même chez les sujets diabétiques de type 2 normotendus pour qui le traitement antihypertenseur est apparu particulièrement efficace pour la prévention contre l'AVC et le développement de la néphropathie (15).

Pour l'HTA de grade 1 ou 2, les anciennes directives restent toujours d'application. Les mesures de PA doivent être répétées, les règles hygiéno-diététiques encouragées et la stratification du risque effectuée. En effet, l'indication d'un traitement médicamenteux dépendra du niveau de risque cardio-vasculaire. Si celui-ci est faible ou modéré, la décision de traiter nécessitera une période d'observation d'au moins 3 à 6 mois. La persistance d'une PA > 140/90

mmHg conduira à la décision d'initier le traitement médicamenteux antihypertenseur.

Pour les patients souffrant d'HTA de grade 1 ou 2 avec risque cardio-vasculaire élevé ou de grade 3 quel que soit le risque associé, un médicament antihypertenseur doit être d'emblée proposé.

## QUELLE CIBLE TENSIONNELLE ATTEINDRE ?

Le premier but d'un traitement antihypertenseur est de réduire au maximum le risque de morbidité et de mortalité cardio-vasculaires. Ce risque dépend donc beaucoup plus du niveau de PA atteint sous traitement que du niveau tensionnel initial.

Habituellement, la cible est de 140/90 mmHg quel que soit l'âge du patient adulte. Elle n'est malheureusement atteinte que chez 1/3 des patients hypertendus, même selon les données les plus récentes américaines (1) ou belges (16). La responsabilité de ce constat de semi-échec incombe non seulement au patient (adhésion au traitement), mais aussi au médecin (17) (manque d'information prodiguée au patient et de bonne relation médecin-patient, manque d'opiniâtreté dans l'obtention du but tensionnel, satisfaction trop rapide au vu des résultats obtenus, croyance plus grande dans l'importance plus grande du contrôle diastolique plus que systolique ...).

Il est cependant clair que chez le sujet de > 50 ans, c'est surtout la PA systolique qui joue le rôle néfaste le plus important (1, 18) et, malheureusement, c'est la PAS qui est la plus difficile à normaliser, même au prix de nombreux antihypertenseurs.

Les nouvelles directives proposent à nouveau une cible de PA à atteindre de 140/90 mmHg chez les hypertendus à faible risque cardio-vasculaire. Par contre, chez les sujets à haut risque (antécédent cardio-vasculaire, diabète, insuffisance rénale, protéinurie), la cible est maintenant abaissée à < 130/80 mmHg.

## QUELS BUTS THÉRAPEUTIQUES À MENER EN PARALLÈLE ?

Outre l'introduction d'un traitement antihypertenseur, la prise en charge doit s'intéresser à corriger les autres facteurs de risque cardio-vasculaire : tabagisme, hyperlipémie, obésité abdominale, diabète.

**QUELS SONT LES RÈGLES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES À STIMULER ?**

Ces règles, à prôner déjà lorsque le patient a une PA encore normale haute, ne sont pas nouvelles. Elles ont été rappelées dans notre article récemment paru dans cette revue et qui se voulait informatif sur les moyens de prévenir la survenue d'une HTA franche (19). Ces mesures, outre qu'elles ont un impact sur la PA, agissent aussi sur les autres facteurs de risque que le patient hypertendu présente souvent.

Elles sont, dans le désordre, l'arrêt du tabagisme, la perte pondérale (-10 kg = -5 à 20 mmHg), la réduction de la consommation d'alcool sous toutes ses formes (- 2 à 4 mmHg), l'activité physique régulière (- 4 à 9 mmHg pour 30 minutes par jour), la réduction sodée (< 6 g de NaCl/jour = - 2 à 8 mmHg), l'augmentation de la consommation de végétaux et la réduction de l'ingestion de graisses saturées. Ces mesures doivent, bien sûr, être individualisées.

**STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES MÉDICAMENTEUSES**

Auparavant, la décision du traitement médicamenteux antihypertenseur reposait sur le choix d'une monothérapie. En effet, il était proposé, chez les patients sans autre anomalie que l'HTA, de démarrer soit un traitement par diurétique, soit par bêta-bloquant. En présence de problèmes particuliers (diabète, infarctus, HTA S isolée...), associés à l'élévation de la PA, le choix du médicament de première ligne était orienté en fonction de ces antécédents.

Selon les recommandations actuelles, une bithérapie peut, au même titre qu'une monothérapie, être envisagée dès le départ. La figure 1 reprend cette prise en charge possible. Tout d'abord, on envisage le niveau de PA initial, les

facteurs de risque associés et les complications au niveau des organes-cibles.

On peut, comme antérieurement, choisir soit l'option monothérapie à faible dose : on réévalue alors le résultat tensionnel après quelques semaines. Si la cible n'est pas atteinte, on augmente soit la dose du premier médicament, ou l'on change de catégorie de molécule. Ce nouveau médicament, on le commence à faible dose, pour ensuite arriver à sa pleine dose ou le combiner au premier traitement si la réponse est encore insuffisante.

On peut, par contre, décider de recourir d'emblée à une combinaison de molécules appartenant à 2 familles différentes et complémentaires (*vide infra*), on débute cette combinaison à très faible dosage, que l'on augmente ensuite si nécessaire ou que l'on associe à une troisième molécule à faible dose, avant d'arriver aux dosages maximum des 3 composés.

Par molécules d'efficacité complémentaire, on entend des substances qui agissent sur des mécanismes différents du contrôle de la PA, lesquels seront bloqués lors de l'usage de combinaison thérapeutique empêchant ainsi la contre-régulation de la PA qui se met habituellement en place dès qu'un agent médicamenteux tente d'abaisser la pression artérielle (intérêt d'un diurétique ou d'un antagoniste calcique de type dihydropyridine avec un bêta-bloquant ou un inhibiteur du système rénine angiotensine, peu d'intérêt antihypertenseur d'associer diurétique et dihydropyridine ou bêta-bloquant et sartan ou inhibiteur de l'enzyme de conversion) (tableau IV).

**POURQUOI UNE COMBINAISON D'EMBLÉE ?**

Chez la plupart des patients hypertendus, la cible tensionnelle, pour être atteinte, nécessitera au moins 2 agents médicamenteux. Par ailleurs,

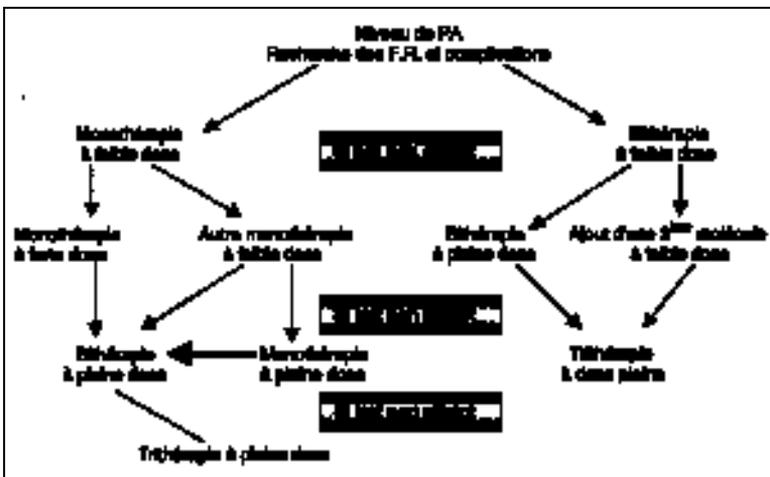


Fig. 1. Adaptation thérapeutique médicamenteuse et antihypertensive

TABLEAU IV. TRAITEMENT COMBINÉ D'EMBLÉE : CHOISIR 1 COMPOSANT DE CHAQUE GROUPE (OPTION POSSIBLE SOIT À FAIBLE DOSE DANS HTA DE GRADE 1 OU À DOSE USUELLE DANS LES HTA DE GRADE 2 ET 3)

Groupe 1	Groupe 2
β-bloquant	Diurétique
ACEI	Antagoniste calcique I
AIIRA (sartan)	Antagoniste calcique II
Inhibiteur central du système OS	
α <sub>1</sub> -bloquant	

I : non dihydropyridine (vérapamil, diltiazem)  
 II : dihydropyridine (amlodipine, félodipine, isradipine, lacidipine, lercanidipine, nicardipine, nitrendipine, nifédipine, nisoldipine)  
 Attention : ne pas associer β-bloquant et antagoniste calcique I  
 ACEI : inhibiteur de l'enzyme de conversion  
 ARB : antagoniste des récepteurs de l'Ang II  
 OS : orthosympathique

le choix d'une monothérapie de première ligne est très souvent empirique et le succès, loin d'être d'emblée assuré (résultat favorable en moyenne chez un patient sur deux).

Ce tâtonnement thérapeutique peut créer, chez le patient, un climat de moindre confiance envers le médecin qui cherche le meilleur traitement. Or, il est acquis que, dans ce domaine particulier le plus fréquent d'HTA de grade 1 ou 2 où le patient est asymptomatique, la relation médecin-patient est capitale pour la meilleure adhésion au traitement et pour le succès au long cours.

Dès lors, certains, après avoir testé l'hypothèse qu'un plus grand pourcentage d'hypertendus sont normalisés par l'usage d'une bithérapie faiblement dosée d'emblée, ont proposé cette nouvelle approche. Il faut bien reconnaître qu'elle permet un minimum d'effets secondaires, un coût réduit (si on utilise des associations présentes d'entrée de jeu dans le même comprimé) et une adhésion supérieure au traitement.

Ont ainsi vu le jour des associations très faiblement dosées de diurétique et bêta-bloquant, de diurétique et d'inhibiteur de l'enzyme de conversion (comprimé sécable) et de bêta-bloquant avec antagoniste calcique de la famille des dihydropyridines.

Les conditions de remboursement des sartans en Belgique empêchent actuellement chez l'hypertendu non compliqué la prescription en première ligne de sartan et diurétique à la moitié de la dose dès le départ (ces associations médicamenteuses fort complémentaires existent et vont se multiplier à l'avenir vu le bienfait prouvé maintenant des sartans dans le domaine de l'hypertension surtout compliquée d'hypertrophie ventriculaire gauche ou de néphropathie). Cette prescription sera cependant possible après l'es-

sai d'une autre classe thérapeutique insuffisante ou mal tolérée.

### QUELLE(S) MOLÉCULE(S) PRESCRIRE EN PREMIÈRE LIGNE ?

En résumé de ce paragraphe (qui pourrait être hypertrophié à l'extrême en raison de discussions internationales scientifiques mais aussi fort commerciales excessivement passionnées publiées dans la littérature à ce sujet), ce choix doit être individualisé.

De récents travaux randomisés ont comparé l'intérêt respectif des différentes classes thérapeutiques et des méta-analyses ont tenté de préciser lesquelles, des nouvelles molécules ou des anciennes, avaient la meilleure efficacité. Il en est ressorti que toutes les classes thérapeutiques, à contrôle de la PA identique, apportent le même bénéfice cardio-vasculaire. C'est donc l'abaissement de la PA qui est l'élément dominant dans la réduction du risque lors d'un traitement antihypertenseur. Il apparaît cependant que, dans certaines situations particulières, à contrôle équivalent de la PA, certains médicaments procurent un bénéfice supplémentaire : par exemple, le losartan (antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou sartan) par rapport à l'aténolol (bêta-bloquant) en présence d'une hypertrophie ventriculaire gauche (20), et l'irbésartan (sartan) par rapport à l'amlodipine (dihydropyridine) dans la progression de la néphropathie du diabète de type 2 (21).

Quoi qu'il en soit, le choix de la ou des molécules de première ligne sera orienté en fonction des caractéristiques individuelles du patient (antécédents cardio-vasculaires ou pathologies concomitantes), de son expérience éventuelle antérieure avec l'un ou l'autre agent antihypertenseur, du coût du traitement, des conditions administratives du pays, du profil de risque, de la préférence du patient...

Le tableau V, peu modifié par rapport à celui publié dans notre synthèse sur les directives 1999 (4), résume les indications reconnues comme privilégiées de certaines classes thérapeutiques antihypertensives.

### QUELLE COMPOSITION D'UNE TRITHÉRAPIE ?

Si 3 molécules antihypertensives doivent être prescrites chez un patient hypertendu qui n'a pas atteint les valeurs de PA optimales pour lui, il faudra toujours veiller aux associations complémentaires où les diurétiques devront siéger en

TABLEAU V. DIRECTIVES POUR SÉLECTIONNER LES AGENTS MÉDICAMENTEUX ANTIHYPERTENSEURS.

Classe de médicaments	Indications absolues	Contre-indications
Diurétiques	Décompensation cardiaque Patients âgés race noire Hypertension systolique	Goutte, grossesse
β-bloquants	Angor, décompensation cardiaque (titration progressive de la dose) Post-infarctus, tachyarythmie, grossesse	Asthme et BPCO Trouble de conduction Sportif de haut niveau
IEC	Décompensation cardiaque Post-infarctus Néphropathie protéinurique	Sténose d'artère rénale bilatérale Hyperkaliémie, grossesse
Antagonistes calciques	Angor Patients âgés, athérosclérose Hypertension systolique, grossesse	Troubles conductifs cardiaques
α-bloquants	Hypertrophie prostatique	Décompensation cardiaque Hypotension orthostatique
Antagonistes A II (AII RA)	Toux engendrée par les IEC	Grossesse Sténose d'artère rénale bilatérale Hyperkaliémie

IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion; AII RA : antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II.

permanence sauf cas rare de patient intolérant ou gouteux.

*HYPERTENSION DANS QUELQUES POPULATIONS PARTICULIÈRES*

*Sujet âgé*

Il s'agit d'une classe de patients présentant fréquemment une HTA, surtout S isolée chez qui le bénéfice de l'abaissement de la PA est particulièrement rentable, même bien au-delà de 80 ans. L'abaissement de la PA doit cependant être très progressif, en tenant compte principalement de la PA debout.

Le choix de l'antihypertenseur, particulièrement dans cette catégorie de patients, doit être très individualisé, en raison d'autres pathologies fréquemment associées.

Les études pharmacologiques sur le traitement antihypertenseur des patients âgés ont particulièrement démontré les bienfaits des diurétiques, des antagonistes calciques de type dihydropyridine et des sartans dont le candésartan (22). Dans ce groupe d'âge, plusieurs antihypertenseurs sont le plus souvent nécessaires et le recours d'emblée à une combinaison faiblement dosée pourrait être prôné. La protection cardio-vasculaire des bêta-bloquants dans le cadre d'une HTA semble moins efficace chez le sujet de plus de 70 ans.

Enfin, le traitement antihypertenseur peut réduire la progression d'une altération cognitive fréquente chez le sujet âgé.

*Hypertension chez la femme*

Les contraceptifs oraux peuvent augmenter la PA et donc le risque de voir apparaître une HTA. Si une HTA se développe dans ces conditions, une discussion quant aux moyens contraceptifs alternatifs est à envisager. Par contre, les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause n'apparaissent pas accroître ce risque d'hypertension.

L'hypertension qui se développe au cours d'une grossesse doit être traitée idéalement par α-méthylidopa, labétalol ou vasodilatateur. Les diurétiques sont déconseillés. Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine (IEC et sartan) sont à proscrire formellement.

*Sujet diabétique*

La prise en charge du diabète, particulièrement de type 2, doit être multifactorielle. Plusieurs travaux récents dont ceux de la STENO-2 (23) ont démontré l'intérêt de l'équilibre glycémique (Hb A<sub>1C</sub> < 7 %), de l'abaissement de la PA < 130/80 mmHg, de la correction des troubles lipidiques. En présence d'une microalbuminurie, il faudra privilégier les inhibiteurs du système rénine-angiotensine. Bien souvent plusieurs molécules antihypertensives sont nécessaires en association pour atteindre le but fixé tensionnel.

*Sujet insuffisant rénal*

Comme le patient diabétique, l'insuffisant rénal est à très haut risque cardio-vasculaire. Tant pour le protéger au niveau des vaisseaux que sur le plan du frein quant à l'évolutivité de la maladie rénale, le but tensionnel est < 130/80

mmHg. Chez le patient protéinurique, l'usage d'un inhibiteur du système rénine-angiotensine avec un diurétique (de l'anse de Henlé si la clairance de créatinine est  $< 30$  ml/min), est conseillé. Le recours à d'autres traitements à visée protectrice cardio-vasculaire (statine, aspirine) est aussi préconisé.

### *Hypertension dite résistante*

La définition de cette condition repose sur le maintien de valeurs de PA élevées malgré au moins 3 médicaments antihypertenseurs pris pendant quelques semaines à posologie pleine et dont le schéma contient un diurétique. Il faudra, dans ce cadre, exclure les erreurs de mesures de la PA (24), l'HTA de la blouse blanche, penser à l'obésité récente, à la consommation sodée élevée, aux HTA secondaires (insuffisance rénale, sténose d'artère rénale, hyperaldostéronisme primaire surtout), à la mauvaise adhésion au traitement, à la prise de substances augmentant la PA (alcool, AINS, gouttes sympathicomimétiques, amphétamines), et au syndrome d'apnée du sommeil.

### **AUTRES APPROCHES MÉDICAMENTEUSES CHEZ L'HYPERTENDU**

L'utilisation de statine en prévention primaire et en association avec les traitements antihypertenseurs, chez l'hypertendu même sans hypercholestérolémie (cholestérol total  $< 250$  mg/dl) mais à risque cardio-vasculaire à 10 ans égal ou  $> 20$  %, a été récemment expérimentée (25). Cette étude a jeté une lumière nouvelle sur la prise en charge de l'HTA en illustrant l'impact négatif de l'HTA sur la paroi vasculaire, impact partiellement corrigé par la prise d'atorvastatine 10 mg (25). Ce traitement a diminué le risque relatif d'infarctus du myocarde de 36 % et celui d'AVC de 27 % par rapport au placebo, alors que le contrôle de la PA était identique et performant dans les 2 bras de l'étude. En nombre absolu d'événements prévenus, le bénéfice apparaît cependant moins spectaculaire. Le contrôle de PA est donc à nouveau essentiel.

L'usage d'une faible dose quotidienne d'aspirine ( $< 100$  mg) en prévention primaire chez l'hypertendu de plus de 50 ans sous contrôle tensionnel et qui présente une discrète insuffisance rénale (créatinine plasmatique  $< 1,3$  mg/dl), et donc un risque cardio-vasculaire  $> 20$  % à 10 ans, apporte un bénéfice cardio-vasculaire incontestable par rapport au risque de saignement substantiel (2).

### **SUIVI DES PATIENTS**

La fréquence des visites de contrôle va dépendre du risque cardiovasculaire. Si le risque est faible et que la PA est normale haute ou classée dans le groupe HTA de grade 1, le patient peut être vu tous les 6 mois, avec, dans l'intervalle, le suivi des conseils hygiéno-diététiques et, éventuellement, la pratique de l'automesure de la PA à domicile.

Dans les situations plus complexes, à risque plus élevé, avec des niveaux de PA plus élevés, la fréquence du suivi sera rapprochée jusqu'au moment où ce risque sera réduit à un niveau faible par une normalisation de la PA et une action efficace sur les facteurs de risque associés.

Le traitement antihypertenseur est généralement établi pour la vie avec, bien sûr, des adaptations en fonction de l'évolution et d'événements intercurrents.

### **CONCLUSIONS**

De nouvelles directives ont été publiées en 2003 pour améliorer la prise en charge de l'hypertension artérielle.

Le traitement de l'hypertension repose maintenant surtout sur l'appréciation du risque cardio-vasculaire et moins sur le seul niveau de PA.

On sera donc parfois amené à prescrire des médicaments antihypertenseurs chez des sujets avec PA normale haute si le risque cardio-vasculaire à 10 ans est  $> 20$  %.

A l'inverse, pour un patient hypertendu mais à risque faible, il est conseillé d'attendre plusieurs mois avant d'instaurer un traitement médicamenteux actif sur la PA.

Dans tous les cas, les règles hygiéno-diététiques devront être expliquées et appliquées individuellement.

La cible tensionnelle à atteindre sera de 140/90 mmHg pour les risques faibles et  $< 130/80$  mmHg pour les risques élevés.

Pour y arriver, il faudra recourir bien souvent à des associations de molécules, contenant généralement un diurétique à faible dose. Les nouvelles directives proposent maintenant en première ligne d'emblée le choix entre une monothérapie ou une thérapie combinée à faible dose. Un suivi étroit du patient régulièrement encouragé est capital.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Chobanian A, Bakris G, Black H, et al.— The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA*, 2003, **289**, 2560-2572.
2. Guidelines Committee – 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*, 2003, **21**, 1011-1053.
3. Guidelines Committee – 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens*, 1999, **17**, 151-183.
4. Krzesinski JM.— Actualisation de la prise en charge de l'hypertension artérielle. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 683-687.
5. Krzesinski JM.— Qualité de la prise en charge de l'hypertension artérielle. Pouvons-nous, devons-nous faire mieux ? *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 202-206.
6. Prospective Studies Collaboration – 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**, 1903-1913.
7. Vasan R, Larson M, Leip E, et al.— Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham heart study : a cohort study. *Lancet*, 2001, **358**, 1682-1686.
8. Vasan R, Larson M, Leip E, et al.— Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 1291-1297.
9. Van Den Hoogen P, Feskens E, Nagelkerke N, et al.— The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. *N Engl J Med*, 2000, **342**, 1-8.
10. Clement D, De Buyzere M, De Bacquer D, et al.— Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 2407-2415.
11. Krzesinski JM.— Comment intégrer l'automesure de la pression artérielle dans la mise au point de l'hypertendu ? *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 552-556.
12. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al.— European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens*, 2003, **21**, 821-848.
13. PROGRESS Collaborative Group.— Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*, 2001, **358**, 1033-1041.
14. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators.— Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2000, **342**, 145-153.
15. Schrier R, Estacio R, Esler A and Mehler P.— Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int*, 2002, **61**, 1086-1097.
16. Fagard R, Van den Enden M, Leeman M, Warling X.— Survey on treatment of hypertension and implementation of World Health Organization/International Society of Hypertension risk stratification in primary care in Belgium. *J Hypertens*, 2002, **20**, 1297-1302.
17. Berlowitz D, Ash A, Hickey E, et al.— Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. *N Engl J Med*, 1998, **339**, 1957-1963.
18. Benetos A, Thomas F, Bean K, et al.— Prognostic value of systolic and diastolic blood pressure in treated hypertensive men. *Arch Intern Med*, 2002, **162**, 577-581.
19. Krzesinski JM, Saint-Remy A.— L'hypertension artérielle essentielle peut-elle être prévenue ? *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 198-205.
20. Dahlöf B, Devereux R, Kjeldsen S, et al.— Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE) : a randomised trial against atenolol. *Lancet*, 2002, **359**, 995-1003.
21. Lewis E, Hunsicker L, Clarke W, et al.— Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 851-860.
22. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al.— The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE) : principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*, 2003, **21**, 875-886.
23. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al.— Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 383-393.
24. Krzesinski JM.— Comment j'explore ... une hypertension résistante. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 475-478.
25. Sever P, Dahlöf B, Poulter N, et al.— Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid lowering Arm (ASCOT-LLA) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, **361**, 1149-1158.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J.M. Krzesinski, Service Médecine Interne CHU Ourthe-Ambève, rue Grandfosse 31, 4130 Esneux.