

Stratégies pharmaco-thérapeutiques actuelles dans le traitement de l'hypertension artérielle

M. Beaufils¹ et D.L. Clément²

¹ Service de Médecine Interne, Hôpital Tenon, Paris, France

² Service de Cardiologie et Angiologie, Hôpital Universitaire, Gent, Belgique

Abstract

Current Pharmacotherapeutic Strategies in the Treatment of Arterial Hypertension

The aim of the treatment of hypertensive disease is to reduce its associated cardiovascular morbidity and mortality. Simply reducing blood pressure levels is clearly not adequate since its impact on coronary heart disease is particularly unsatisfactory. Moreover, the beneficial effects of antihypertensive treatment seem to plateau for several years, and the incidence of cardiac and renal failure is even increasing. Therefore, recommendations by groups of national or international experts are periodically updated on the basis of current epidemiological data. Two such recommendations appeared in 1997, one from the Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) in France and the other from the Joint National Committee (JNC) on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, in the United States. Both advocate the use of lifestyle modifications in all patients. The threshold blood pressure level at which pharmacological therapy is introduced largely depends on associated cardiovascular risk factors and/or involvement of target organs. The JNC recommends a particularly low threshold in patients with diabetes.

Pharmacological treatment is usually initiated with a single drug. The choice of any one drug depends on the patient profile and takes into consideration such characteristics as age and associated risk factors or comorbidity. Some represent a contraindication for certain therapeutic classes (for example, asthma for β -blockers, renovascular hypertension for ACE inhibitors), while others are a specific or even 'compelling' indication (heart failure, angina, renal disease, peripheral vascular disease etc.). This patient profiling is very precisely described in the new recommendations. However, any such single drug therapy provides adequate blood pressure control in no more than about 50 to 60% of patients.

When the patient does not respond to the drug used or experiences side effects, substitution of a drug from another pharmacological class is recommended. In contrast, if the patient is a responder but blood pressure remains above the target level, it is preferable to add a second drug from a class offering complementary action. The use of a combination therapy allows blood pressure control in more than 80% of patients. More authors are suggesting that combination therapy as first-line treatment may increase the number of responders and reduce the impact of counter-regulatory effects occurring with single drug therapy (e.g. sodium

retention, or sympathetic activation). This alternative strategy is now acknowledged in the recommendations.

Résumé

Le but du traitement d'une hypertension artérielle est de réduire à terme la morbidité et la mortalité cardiovasculaires associées à cette affection. Ce résultat n'est que très imparfaitement atteint avec les stratégies thérapeutiques actuelles, ce qui conduit à réactualiser périodiquement les recommandations. Deux recommandations sont apparues en 1997, celle de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) et celle du Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure dans sa sixième version. L'une et l'autre préconisent le passage dans tous les cas par des mesures hygiéno-diététiques, ce qui n'est pas nouveau. La décision d'instaurer un traitement pharmacologique apparaît, dans les nouvelles recommandations, de plus en plus guidée par les facteurs associés du risque vasculaire et l'existence d'une atteinte des organes cibles. En fonction du risque associé, le traitement médicamenteux est débuté à des seuils très différents de pression artérielle.

Le traitement pharmacologique débute classiquement par une monothérapie, dont la nature est largement guidée par des profils patients, définis de manière de plus en plus précise par les recommandations. Une telle monothérapie ne permet d'obtenir un contrôle tensionnel suffisant que chez 50 à 60% des patients. En cas de non réponse, il est conseillé de changer de classe thérapeutique. En cas de réponse incomplète, la meilleure attitude est d'associer un second produit d'une classe synergique. L'usage en première intention d'une association fixe à faible dose est une stratégie alternative, encore discutée, mais dont les adeptes sont de plus en plus nombreux. Cette stratégie est maintenant admise par les grandes recommandations.

L'hypertension est une affection dont la fréquence est considérable, et qui est associée à une morbidité et une mortalité élevées. L'on pourrait imaginer (et c'est ce qui a été fait jusqu'à une période relativement récente) que le risque vasculaire associé à l'hypertension soit maîtrisé par la seule normalisation des chiffres de pression artérielle. La discussion d'une stratégie thérapeutique serait donc simplement celle du ou des meilleurs agents permettant d'obtenir cette réduction.

Très vite il est apparu que la baisse de la pression artérielle ne permettait pas de faire régresser le risque cardiovasculaire associé dans les proportions que l'on aurait pu espérer. Les méta-analyses récentes^[1] ont confirmé cette constatation. Si la fréquence des accidents vasculaires cérébraux régresse à peu près comme on pourrait l'attendre, tel n'est pas le cas de la maladie coronaire, qui est

pourtant la cause majeure de morbidité et de mortalité des hypertendus. De plus, un nombre important d'accidents cardiovasculaires survient chez des sujets dont la pression artérielle est au-dessus du niveau considéré comme optimal (120/80 mm Hg), mais insuffisante pour faire porter le diagnostic d'hypertension. Il apparaît donc que s'il est possible qu'un certain nombre d'hypertendus soient traités inutilement, d'autres sujets mériteraient d'être traités à des seuils de pression artérielle inférieurs à ceux actuellement recommandés.

C'est en raison de cette situation peu satisfaisante que la discussion d'une stratégie optimale de prise en charge des hypertendus reste un sujet de pleine actualité, et que de nouvelles recommandations sont périodiquement établies par des comités d'experts pour essayer de faire progresser l'impact du traitement antihypertenseur sur

la santé publique. L'année 1997 a vu apparaître deux nouvelles recommandations qui permettent de faire le point. L'une, française, émane de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES),^[2] l'autre, américaine, émane du Joint National Committee (JNC) on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure dont c'est la sixième recommandation en date.^[3] Notre discussion sera ici largement fondée sur ces recommandations. A noter par ailleurs qu'elles comportent l'une et l'autre une bibliographie qui peut être considérée comme référence.

1. Qui traiter? Quand traiter?

1.1 Objectifs thérapeutiques

Le but de la prise en charge est de réduire la morbidité et la mortalité. Le JNC VI stipule que ce but peut être obtenu en abaissant et en maintenant la pression artérielle à une valeur inférieure à 140mm Hg pour la systolique et à 90mm Hg pour la diastolique, tout en contrôlant les autres facteurs de risque cardiovasculaire. Il mentionne que la réduction de la pression artérielle à des niveaux plus bas peut être utile pour prévenir les accidents vasculaires cérébraux, pour préserver la fonction rénale, et ralentir l'évolution d'une insuffisance cardiaque. L'objectif tensionnel fixé tient compte des études publiées à ce jour. Les résultats de l'étude Hypertension Optimal Treatment (HOT), qui viennent d'être publiés,^[4] permettent de confirmer cet objectif: dans cette étude sur près de 19 000 patients traités, avec des objectifs tensionnels définis, la réduction maximale du risque cardiovasculaire est obtenue lorsque la diastolique se situe entre 82 et 86mm Hg.

Cet objectif, quel que soit son niveau quantitatif, peut – et doit – être atteint avec la mise en œuvre de mesures hygiéno-diététiques, seules ou associées à des médicaments antihypertenseurs.

1.2 Le traitement non pharmacologique

Il est considéré comme la première démarche essentielle chez un sujet hypertendu, et devrait être, au moins dans un premier temps, appliqué

seul chez les sujets porteurs d'une hypertension légère à modérée. Nous ne nous y attarderons pas en détail, rappelant que ces mesures consistent essentiellement à:

- perdre du poids si celui-ci est en excès
- limiter la consommation d'alcool
- augmenter l'exercice physique aérobie
- réduire l'apport sodé à moins de 100 mmol par jour
- maintenir un apport adéquat de potassium, calcium et magnésium
- enfin, arrêter le tabac et réduire les apports de graisses saturées et de cholestérol, mesures qui, si elles n'ont pas d'influence directe sur le niveau de pression artérielle, ont un impact majeur sur la survenue de complications cardiovasculaires.

1.3 Quand instaurer un traitement médicamenteux?

La décision de débiter un traitement médicamenteux repose sur plusieurs facteurs: le niveau d'élévation de la pression artérielle, la présence d'une atteinte des organes cibles (rétinopathie hypertensive, hypertrophie ventriculaire gauche, insuffisance rénale...), et la présence d'une maladie cardiovasculaire patente ou de facteurs de risque associés (voir tableau I). Le JNC VI préconise l'instauration d'un traitement médicamenteux pour:

- les sujets diabétiques ou avec une atteinte des organes cibles, quel que soit le niveau des autres facteurs de risque, ayant une pression artérielle "normale haute" (130-139/85-89mm Hg)
- en l'absence d'atteinte des organes cibles, les sujets avec une pression artérielle de 140 à 159/90 à 99mm Hg s'ils ont plusieurs facteurs de risque associés
- tous les autres sujets hypertendus avec une pression artérielle supérieure ou égale à 160/100mm Hg.

La recommandation de l'ANAES admet des chiffres tensionnels un peu plus hauts. Elle préconise le traitement pharmacologique:

Tableau I. Classification des facteurs de risque associés et des atteintes des organes cibles dans le Joint National Committee (JNC) on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure dans sa sixième version (d'après JNC VI^[3])

Facteurs de risque

Tabac

Dyslipidémie

Diabète

Age >60 ans

Sexe masculin ou femme ménopausée

Antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire (<65 ans pour femmes, <55 ans pour hommes)

Atteinte des organes cibles/maladies cardiovasculaires patentes

Cœur

HVG

Angor ou infarctus

Insuffisance cardiaque

Accident vasculaire cérébral ou AIT

Néphropathie

Artériopathie périphérique

Rétinopathie

AIT = accident ischémique transitoire; **HVG** = hypertrophie ventriculaire gauche.

- quel que soit l'âge, si la pression artérielle est vérifiée supérieure ou égale à 180 et/ou 110mm Hg
- chez les patients de 60 à 80 ans si la pression artérielle systolique (PAS) est ≥ 160 mm Hg
- chez les patients de moins de 60 ans si la pression artérielle diastolique (PAD) est ≥ 100 mm Hg
- chez les patients de moins de 60 ans si la PAD est dans la fourchette 90 à 99 en cas de facteurs de risque associés.

Ces recommandations sont par ailleurs fondées sur la mesure conventionnelle de la pression artérielle au cabinet médical, alors que certaines équipes auraient tendance à privilégier la mesure ambulatoire (MAPA). Une étude européenne est actuellement en cours pour comparer l'impact de ces deux méthodes.^[5] Par ailleurs, la MAPA a l'incontestable avantage de mieux dépister l'hypertension dite "de la blouse blanche", dont les indications thérapeutiques ne sont assurément pas les mêmes.^[6]

1.4 Le "risque absolu"

Si les facteurs de risque associés sont de plus en plus pris en compte dans les recommandations récentes, cette prise en compte reste néanmoins très en retrait par rapport à la stratégie dans laquelle seul le "risque absolu" doit être un argument décisif. L'explication de cette prudence des grandes recommandations réside dans le fait qu'elles font appel uniquement à des données parfaitement validées et disposant d'un "niveau de preuve" satisfaisant, ce qui n'est pas le cas de la stratégie du risque absolu.

Le risque absolu est la probabilité pour un individu ou groupe donné, d'avoir un événement (cardiovasculaire dans notre cas) dans un intervalle de temps donné. Il s'oppose au risque relatif qui ne prend en compte qu'un rapport de risque entre deux populations, sans tenir compte du niveau absolu.

S'il est connu depuis longtemps que la sommation de facteurs de risque a un impact bien plus important qu'un seul facteur pris isolément, dans ce concept cette sommation prend le pas sur chaque facteur individuel qui, jusqu'à présent représentait un diagnostic, et donc une pathologie nécessitant pour elle même un traitement au delà d'un certain seuil. Le diagnostic (la "maladie") se trouve donc réduit au rang d'élément unitaire d'une constellation, et perd son pouvoir décisionnel propre. Dans une cohorte d'hypertendus, certains individus (pas forcément ceux dont la pression artérielle est la plus élevée) décéderont très jeunes, d'autres vivront jusqu'à un âge avancé sans éprouver le moindre inconvénient de leur hypertension. La différence entre ces deux sujets tient aux autres facteurs de risque. Ainsi, Alderman^[7] fait valoir qu'un sujet ayant une PAS de 195mm Hg et un risque absolu faible par ailleurs, a 10 fois moins de chances d'avoir un "événement" cardiovasculaire qu'un sujet dont le risque absolu est élevé, même si sa PAS est de 105mm Hg.

Une telle évaluation du risque ne peut reposer que sur l'observation prolongée d'une cohorte, doublée d'une analyse statistique multivariée, qui permet (i) de sélectionner les facteurs les plus pertinents du risque, et (ii) d'impartir à chacun une

pondération au sein de l'ensemble. Le problème est d'affiner cette approche, afin que l'équation donne une estimation du risque absolu aussi proche que possible de la réalité de l'individu. Les équations actuellement utilisées dérivent pour l'essentiel de la cohorte de Framingham, pour des raisons faciles à comprendre. Si elles permettent une approche globalement satisfaisante, elles restent nécessairement très perfectibles. Par ailleurs, l'équation de Framingham repose sur des données prospectives, et il ne faut pas y voir une démonstration de la réversibilité du risque par un traitement.

Dans une stratégie fondée sur le risque absolu, la décision de traiter est donc fonction du seul niveau de risque, quelles que soient les valeurs observées pour un paramètre individuel. L'unanimité n'est pas faite sur le seuil motivant une intervention thérapeutique. Les propositions les plus usuelles mettent ce seuil aux alentours de 10 à 15% à 10 ans. Une sérieuse évaluation prospective de cette stratégie demeure, à ce jour, indispensable.^[8,9]

2. Les médicaments antihypertenseurs

Si un traitement initial en monothérapie continue à être habituellement recommandé, les mérites des associations fixes à faibles doses sont de plus en plus reconnus et pris en considération (cf. chapitre 5). Les antihypertenseurs se répartissent en différentes classes.

2.1 Les diurétiques

Il peut s'agir de diurétiques de l'anse, de thiazides ou apparentés, ou de diurétiques distaux (peu natriurétiques et donc peu antihypertenseurs, surtout antikaliurétiques). Quel que soit le type de diurétique utilisé, il convient que la galénique du produit permette une action sur 24 heures, et donc une monoprise. Les diurétiques sont parmi les plus anciens des antihypertenseurs. Ce sont des produits dont l'efficacité est largement prouvée. Ce sont, par ailleurs, ceux dont l'effet en prévention de la mortalité de cause cardiovasculaire est le mieux démontré, raison pour laquelle ils sont mis en premier choix (alternativement aux β -bloquants) par le JNC VI. Ils sont très bien tolérés à condition de faire

usage de doses plus faibles (équivalent à 12,5 à 25mg d'hydrochlorothiazide) que celles utilisées il y a seulement dix ans (50 à 100mg d'hydrochlorothiazide).^[10] L'effet antihypertenseur pourrait même apparaître à des doses encore plus faibles, non natriurétiques.^[11] A de faibles doses, leurs effets indésirables (déshydratation et ses conséquences, hypokaliémie, troubles métaboliques, que nous ne décrivons pas en détail ici) sont en tout cas rares et transitoires. Les diurétiques ont, de surcroît, l'avantage du plus faible coût parmi les traitements antihypertenseurs.

2.2 Les β -bloquants

Les β -bloquants sont nombreux. Tous ont prouvé leur efficacité antihypertensive. Leurs propriétés annexes (sélectivité, activité sympathomimétique intrinsèque, lipo- ou hydrophilie) viennent essentiellement nuancer les précautions d'emploi, et donnent des profils de tolérance différents. Les β -bloquants sont les seconds produits à avoir fait la preuve d'un effet sur la mortalité chez les hypertendus. Ils sont particulièrement intéressants chez les sujets coronariens de même que chez les sujets hyperadrénergiques. Leurs contre-indications doivent être scrupuleusement respectées [bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire de grade 2 ou plus, asthme (suivant contrôle et gravité) ou équivalent, syndrome de Raynaud]. L'insuffisance cardiaque non contrôlée, tout en étant une classique contre-indication des β -bloquants, en est cependant un nouvel axe de recherche. A ce titre, l'un d'entre eux est indiqué dans cette pathologie, mais doit être utilisé selon des modalités bien précises et très strictes.

2.3 Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Il s'agit de produits plus récents que les précédents, et qui pour cette raison n'ont pas le même recul en termes d'études prospectives que ceux-ci. C'est pourquoi ils sont (sans doute injustement) placés en second choix par le JNC VI. Les recommandations non spécifiquement américaines [OMS-ISH (International Society of Hyper-

tension) ou plus récemment ANAES] sont moins restrictives, mais indiquent néanmoins qu'il convient de privilégier les classes ayant validé un effet sur la morbi-mortalité.

Les avantages de ces produits sont pourtant conséquents: ils représentent le traitement majeur de l'insuffisance cardiaque,^[12] ils ont montré un effet bénéfique en post-infarctus si la fraction d'éjection est diminuée, certains réduisent l'évolutivité de l'insuffisance rénale diabétique^[13] et non diabétique,^[14] enfin ils sont d'une neutralité métabolique appréciable. Des arguments expérimentaux, non encore bien validés en clinique, suggèrent qu'ils ont une action hautement favorable sur la croissance et la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires. Ces propriétés pourraient leur conférer une action toute particulière sur l'hypertrophie cardiaque et vasculaire.

2.4 Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Ces produits sont d'apparition toute récente. Ils partagent pour l'essentiel les indications spécifiques et les contre-indications des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) [sténose artérielle rénale, surtout si bilatérale, grossesse]. Leur tolérance clinique semble assez remarquable, en particulier ils n'induisent pas de toux comme le font les IEC chez un nombre non négligeable de patients. Nombre de travaux sont en cours pour déterminer si leur mécanisme d'action, différent de celui des IEC, peut ou non apporter des bénéfices supplémentaires par rapport au bilan, déjà très positif, de ces derniers.

2.5 Les antagonistes du calcium

Cette classe est nettement moins homogène que d'autres. On y distingue le groupe des dihydropyridines, et deux médicaments particuliers aux effets originaux que sont le vérapamil et le diltiazem. Ces médicaments sont actuellement très utilisés car ils n'ont que peu de contre-indications et de rares effets indésirables graves, même si les effets indésirables bénins sont fréquents (céphalées,

flush, œdèmes périphériques), surtout, à vrai dire, avec les dihydropyridines. Il est à noter que l'administration de dihydropyridines de cinétique courte pour contrôler une "poussée hypertensive" est à proscrire compte tenu d'un effet incontrôlable dont le caractère délétère est prouvé.^[2-3] Le vérapamil et le diltiazem sont à éviter en cas de dysfonction sinusale, de troubles de conduction, ou d'insuffisance cardiaque. Une intense polémique est en cours depuis plusieurs années sur la sécurité à moyen terme des inhibiteurs calciques, quant au risque d'infarctus du myocarde et d'autres pathologies les plus diverses. Cette polémique a concerné initialement les produits de cinétique courte, mais tend à s'étendre à l'ensemble de la classe. Nous ne nous engagerons pas ici dans cette polémique, attendant que le dossier soit mieux instruit. De fait, ces médicaments disposent d'un bon recul et d'une expérience clinique satisfaisante. En tout état de cause, au moins une étude contrôlée de bonne facture a montré un bénéfice en terme de morbidité et de mortalité cardiovasculaire avec la nitrendipine dans l'hypertension artérielle (HTA) systolique du sujet âgé.^[15]

2.6 Les α -bloquants

Leur efficacité est convenable mais la posologie doit rester modérée, sous peine d'un risque important d'hypotension orthostatique. Ils sont d'une grande neutralité métabolique, et pourraient même avoir des effets bénéfiques chez les sujets diabétiques ou hyperlipidémiques. Ils ont également un effet favorable sur la symptomatologie fonctionnelle en cas d'hypertrophie bénigne de la prostate, pathologie fréquente dans le sexe masculin à l'âge de l'hypertension.

2.7 Autres classes

Les antihypertenseurs centraux sont moins utilisés, même si cette classe a été quelque peu renouvelée par les médicaments agissant sur les récepteurs des imidazolines, dont les effets secondaires sont moindres. Les vasodilatateurs périphériques, tels qu'hydralazine ou minoxidil,

ont également vu leur impact se réduire fortement du fait d'effets secondaires importants.

3. Effets du traitement sur les organes cibles et les facteurs de risque

Nous le disions au début de cet exposé, la réduction de la pression artérielle n'est pas une fin en soi et n'est vraiment utile que si elle réduit le risque vasculaire.

Un élément important de ce risque chez l'hypertendu est l'hypertrophie ventriculaire gauche. Le traitement antihypertenseur a dans l'ensemble une action très favorable sur celle-ci. Mis à part les vasodilatateurs périphériques (hydralazine, minoxidil), tous les antihypertenseurs font régresser l'hypertrophie ventriculaire gauche, ce qui est probablement un point hautement bénéfique.^[16] Diverses études comparatives indiquent que parmi les différentes classes, les IEC ont une performance supérieure aux autres classes de ce point de vue.^[17] Sur d'autres paramètres cardiaques les effets sont plus contrastés. Les IEC améliorent la fonction ventriculaire gauche. D'autres antihypertenseurs ont un effet anti-arythmique, différent selon les produits (vérapamil, β -bloquants...). D'autres encore sont anti-angineux (β -bloquants, à un moindre degré antagonistes calciques).

Un effet bénéfique sur la fonction rénale à moyen et long terme n'a été réellement démontré que pour les IEC.^[13,14]

Les antagonistes calciques ont un effet vasodilatateur bénéfique dans les maladies athéroscléreuses ou vasospastiques.^[18]

Concernant les paramètres métaboliques du risque vasculaire, les données sont tout à la fois contrastées et débattues. Il a été largement reproché aux diurétiques d'altérer la tolérance au glucose et les paramètres lipidiques. Ces faits ont été établis à une époque où les posologies utilisées étaient beaucoup plus élevées que ce qu'elles sont de nos jours. Avec des posologies raisonnables l'effet des diurétiques sur ces paramètres semble mineur, et de plus, très transitoire.^[10]

Des reproches du même ordre sont adressés aux β -bloquants qui peuvent altérer, bien modérément à vrai dire, le bilan lipidique voire la tolérance au glucose. Pour peu contestables que soient les faits, il est probable que leur intensité et leur impact sont souvent mis en avant avec quelque exagération. Ne s'agit-il pas en réalité d'un faux procès intenté aux deux classes thérapeutiques qui ont le mieux démontré un effet bénéfique sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire dans les grandes études?

A l'opposé, IEC et inhibiteurs calciques n'ont en général que peu d'effets sur les paramètres métaboliques. Il en est de même pour les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

4. Choix d'un médicament de première intention

Dans l'hypertension essentielle sans complication particulière, le JNC VI^[3] recommande en premier choix un diurétique ou un β -bloquant en raison des grandes études évoquées plus haut.^[19,20] En réalité, ce choix initial ne saurait être standardisé et dépend largement du patient et du contexte. Sommairement nous rappellerons que:

- Sur de vastes cohortes de patients, les antihypertenseurs de différentes classes réduisent tous la pression artérielle dans les mêmes proportions,^[21] et avec une tolérance globalement comparable.^[22,23]
- Si l'on considère des sous-groupes de patients, un effet plus favorable est observé avec les IEC et les β -bloquants chez les sujets jeunes et de race blanche. A l'inverse, un effet plus favorable semble apparent avec les diurétiques et les inhibiteurs calciques chez les sujets âgés et/ou de race noire.^[24,25] Ces différences en fonction de l'âge et de l'ethnie sont aussi classiques que débattues. En tout cas, pour significatives qu'elles soient dans certaines études, elles restent relativement marginales.

Un autre critère du choix, probablement plus important, se situe dans les propriétés "ancillaires" des différents médicaments vis-à-vis des co-morbidités du patient. D'une part, chaque classe thérapeutique a des contre-indications.

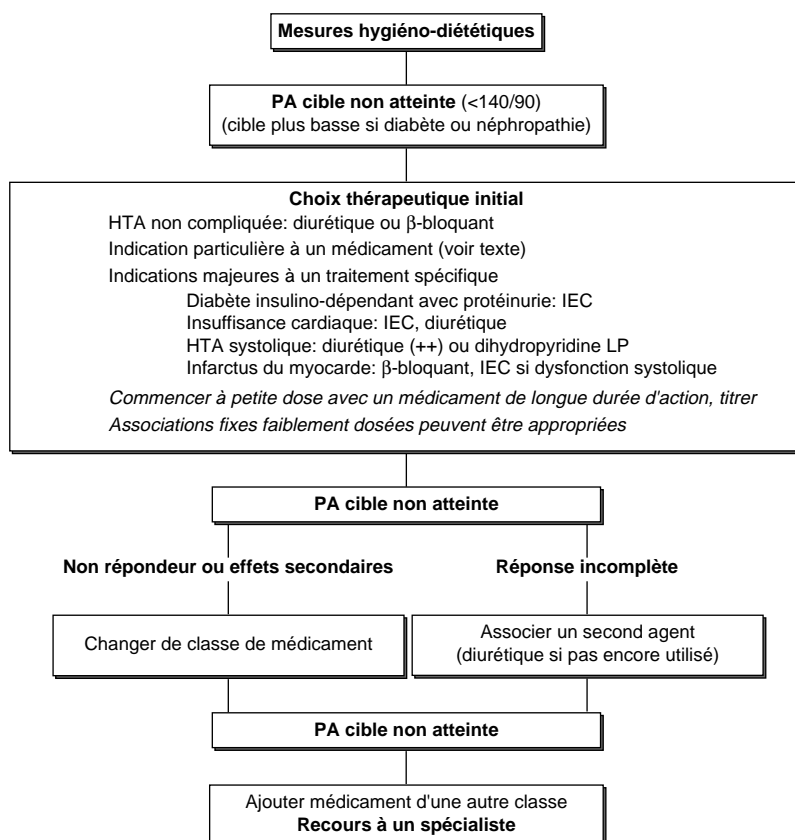


Fig. 1. Schéma de la prise en charge d'une hypertension modérée recommandée par le Joint National Committee (JNC) on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure dans sa sixième version (d'après JNC VI^[3]). HTA = hypertension artérielle; IEC = inhibiteurs de l'enzyme de conversion; LP = libération prolongée; PA = pression artérielle.^[3]

D'autre part, certains effets spécifiques peuvent être mis à profit, tel l'effet des β -bloquants en cas d'insuffisance coronaire, de migraine ou de tremblement essentiel. Tel également, l'effet particulièrement favorable des IEC sur l'insuffisance cardiaque ou chez l'hypertendu diabétique, ou encore chez le sujet porteur d'une insuffisance rénale modérée. Ces indications particulières sont remarquablement décrites dans le JNC VI.

La figure 1, adaptée d'après le JNC VI, donne un algorithme thérapeutique qui peut être utilisé directement par le praticien.

En France, des recommandations médicales opposables ont été émises,^[26] dans la prise en charge de l'HTA essentielle légère non compliquée de

l'adulte, en dehors de la grossesse et, par ailleurs, il existe une fiche de transparence pour les anti-hypertenseurs.^[27]

5. Monothérapie ou bithérapie?

5.1 Limites de la monothérapie initiale

Même avec un choix parfaitement judicieux de la monothérapie initiale, l'obtention d'un contrôle de la pression artérielle à la valeur cible ne sera pas obtenu dans plus de 50, ou au mieux 60% des cas.^[24] Trois attitudes sont alors théoriquement possibles:

- augmenter la posologie du médicament

- changer de médicament (monothérapie séquentielle)
- associer un autre médicament (bithérapie).

La première solution n'est probablement pas optimale. En effet, si la posologie utilisée était celle habituellement recommandée, l'augmentation de la dose a très peu de chances de permettre le contrôle tensionnel, mais de très fortes chances d'entraîner des effets indésirables. La seconde et la troisième attitude ont chacune des partisans inconditionnels, mais un consensus semble se dessiner autour d'une solution médiane: si le patient est totalement résistant à la monothérapie initiale, il est logique d'essayer un produit d'une autre classe (plutôt un diurétique ou un antagoniste calcique si la monothérapie consistait en un β -bloquant ou un IEC et inversement). Si au contraire le patient a été "répondeur" mais non normalisé, il convient d'associer un second produit d'une autre classe synergique.

5.2 Apport d'une bithérapie

La bithérapie a pour elle des avantages substantiels.^[28]

5.2.1 Meilleur contrôle tensionnel

La synergie de deux classes thérapeutiques (IEC ou β -bloquant, avec diurétique ou antagoniste calcique) permet d'obtenir une réduction de la pression artérielle à la valeur cible dans un plus grand nombre de cas, se situant selon les études entre 80 et 85% des patients.^[29]

5.2.2 Utilisation de doses réduites

Cette synergie permet habituellement d'utiliser des doses réduites de chacun des composants. Les antihypertenseurs ayant pour l'essentiel des effets secondaires dose-dépendants, l'on peut en attendre une réduction globale de la fréquence et de l'intensité des effets secondaires.

5.2.3 Neutralisation des contre-régulations

Toute administration d'une substance pharmacologique (et tout particulièrement lorsqu'elle agit sur la pression artérielle) dans l'organisme induit en effet des contre-régulations physiologiques qui tendent à atténuer son effet et à restaurer l'état

initial. Ainsi certains antihypertenseurs induisent une rétention sodée, et leur effet sera idéalement complété par un diurétique. D'autres entraînent une activation sympathique, à laquelle l'adjonction d'un β -bloquant est la réponse appropriée etc. Ces phénomènes compensateurs peuvent expliquer les réponses partielles à la monothérapie, tandis que le caractère multifactoriel de l'HTA peut rendre compte du nombre limité de répondeurs à une monothérapie.

Les phénomènes de contre-régulation sont d'autant plus importants à prendre en compte que leurs conséquences se manifestent aussi bien à court et moyen terme (réponse partielle à la monothérapie, échappement thérapeutique) qu'à long terme, pouvant alors favoriser la survenue d'une hypertrophie myocardique, d'un remodelage vasculaire ou d'une athérosclérose.

L'adjonction d'une seconde substance qui s'oppose à ce mécanisme de contre-régulation induit par la première, permet très souvent de rétablir l'effet thérapeutique souhaité et d'obtenir une synergie d'action sur différents facteurs de régulation tensionnelle. Ceci entraîne à court terme un meilleur contrôle des chiffres de pression artérielle et, à long terme, une meilleure maîtrise du risque cardiovasculaire. Ce point est sans doute particulièrement important en ce qui concerne une activation sympathique, dont les conséquences à terme peuvent être lourdes, et dont la neutralisation devrait apporter un bénéfice important.^[30]

5.2.4 Principales associations synergiques

Parmi les classes thérapeutiques les plus usitées actuellement, les associations synergiques sont principalement:^[29]

- β -bloquant + diurétique
- β -bloquant + antagoniste calcique (dihydropyridine principalement)
- IEC + diurétique.

5.3 Une bithérapie de première intention?

S'il est vrai qu'une bithérapie permet d'obtenir un contrôle satisfaisant chez un plus grand nombre de patients, avec pas plus (ou même moins) d'effets indésirables, et un meilleur impact sur les

organes cibles du fait de la neutralisation des contre-régulations, pourquoi ne pas utiliser d'emblée une bithérapie à doses fixes comme il en existe de nombreuses sur le marché?

La monothérapie initiale a été érigée en dogme, et il n'est pas aisé de revenir sur un dogme. La pureté d'action, réelle ou supposée, d'un médicament permettant de normaliser la pression artérielle est un concept séduisant pour l'esprit. En revanche, ce concept fait fi de la pluralité des mécanismes de la maladie hypertensive. De plus, dans une attitude pragmatique, son efficacité est limitée, comme nous l'avons vu.

Aussi, l'idée d'une bithérapie de première intention fait lentement son chemin dans les esprits. Des signes manifestes, parmi d'autres, en sont l'apparition de cette possibilité dans les Références Médicales Opposables françaises, dans les recommandations de l'OMS ou sa suggestion presque appuyée dans le JNC VI. La stratégie du traitement de première intention est donc en train d'évoluer.

Par ailleurs, d'importants efforts sont actuellement consacrés au développement de molécules dont les potentialités pharmacologiques sont multiples. De telles molécules, combinant au mieux les propriétés de deux classes pharmacologiques ou plus, pourraient représenter une alternative intéressante comme traitement de première intention. Il reste néanmoins à en attendre les développements et l'évaluation.

Références

- Collins R, Peto R, MacMahon S. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-38
- Document ANDEM/Service des Références Médicales. Octobre 1997. Texte intégral accessible sur le site Internet de l'hôpital Broussais: <http://www.hbroussais.fr/ANDEMHTA/ANDEM.html>
- The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Int Med* 1997; 157: 2413-46
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62
- Clément DL. Office versus ambulatory recordings of blood pressure (OvA): a European multicentre study. The Steering Committee. *J Hypertens Suppl.* 1990; 8 (6): S39-41
- Clément DL, Duprez D, De Buyzere M. White-coat hypertension. In: Hansson L, editor. 1993-1994, Hypertension. Annual critical reviews for the clinician. *Current Sci* 1994: 61-71
- Alderman MH. Blood pressure management: individualized treatment based on absolute risk and the potential for benefit. *Ann Int Med* 1993; 119: 329-35
- Chatellier G, Ménard J. The absolute risk as a guide to influence the treatment decision-making process in mild hypertension. *J Hypertens* 1997; 15: 217-9
- Krakoff LR. American Society of Hypertension Workshop on Absolute Risk. *Am J Hypertens* 1996; 9 (4 Pt 1): 397-9
- Freis ED. The efficacy and safety of diuretics in treating hypertension. *Ann Intern Med* 1995; 122: 223-6
- Kaplan NM. The case for low-dose diuretic therapy. *Am J Hypertens* 1991; 4: 970-1
- Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273: 1450-6
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-62
- Hannedouche T, Landais P, Goldfarb B, et al. Randomised controlled trial of enalapril and beta blockers in non-diabetic chronic renal failure. *BMJ* 1994; 309: 833-7
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350: 757-64
- Dahlöf B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A meta-analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992; 5: 95-110
- Devereux RB. Do antihypertensive drugs differ in their ability to regress left ventricular hypertrophy? *Circulation* 1997; 95: 1983-5
- Clément DL, De Bruyere M, Duprez D. Antihypertensive effects of calcium antagonists. Clinical facts and modulating factors. *Am J Hypertens* 1994; 7: 16S-22S
- Lever AF, Ramsay LE. Treatment of hypertension in the elderly. *J Hypertens* 1995; 13: 571-9
- Insua JT, Sacks HS, Lau TS, et al. Drug treatment of hypertension in the elderly: a meta analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 355-62
- Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ, et al. Treatment of mild hypertension study: final results. *JAMA* 1993; 270: 713-24
- Grimm RH, Flack JM, Grandits GA, et al. Long-term effects on plasma lipids of diet and drugs to treat hypertension. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMS) Research Group. *JAMA* 1996; 275: 1549-56
- Grimm Jr RH, Grandits GA, Cutler JA, et al. Relationships of quality-of-life measure to long-term lifestyle and drug treatment in the Treatment of Mild Hypertension Study. *Arch Int Med* 1997; 157: 638-48
- Materson BJ, Reda DI, Cushman WC. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. The Department of Veterans Affairs

- Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. N Engl J Med 1993; 328: 914-21
25. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC. Department of Veterans Affairs single-drug therapy of hypertension study. Revised figures and new data. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Am J Hypertens 1995; 8: 189-92
26. Références Médicales Opposables françaises. Journal Officiel: 12 juillet, 1998
27. Stratégie dans le traitement de l'HTA essentielle. Fiches de transparence. Agence du Médicament, édition 1997
28. Epstein M, Bakris G. Newer approaches to antihypertensive therapy: use of fixed-doses combination therapy. Arch Int Med 1996; 156: 1969-78
29. Reid JL. Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of the choice of components of combination therapy. J Hum Hypertens 1995; 9 (S4): S19-S23
30. Menard J. Le développement clinique d'une bithérapie antihypertensive en combinaison fixe. J Hum Hypertens 1995, 9 Suppl. 4: S11-S17

Correspondance et réimpression: Dr *M. Beaufils*, Service de Médecine Interne, Hôpital Tenon, 4 rue de la Chine, 75970 Paris Cedex 20, France.