

QUAND INTRODUIRE UN TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE DANS L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE ?

J. M. KRZESINSKI ⁽¹⁾, G. L. RORIVE ⁽²⁾

Résumé

La décision de traiter des sujets dont la pression artérielle diastolique (PAD) dépasse 105 mmHg ne se discute plus. En effet, les bénéfices retirés de l'abaissement tensionnel dépassent de loin la contrainte et les effets secondaires inhérents au traitement.

Par contre, pour des PAD se situant entre cette limite supérieure et 90 mmHg, l'utilité d'un traitement antihypertenseur reste discutée. Les effets favorables sont plus nets dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux que des infarctus du myocarde, en tout cas chez les patients de moins de 60 ans. En outre, les effets secondaires liés à la prise de médicaments antihypertenseurs sont relativement fréquents.

Il ressort de grandes études multicentriques que pour ce type d'hypertension (HTA) légère, la plus fréquemment rencontrée, sans répercussion systémique, on peut postposer de quelques mois le début d'un traitement médicamenteux pour confirmer l'élévation de PA. Pendant cette période, des règles hygiéno-diététiques sont proposées et des contrôles tensionnels réguliers sont réalisés. A la fin de cette période, les patients dont la PAD demeure supérieure ou égale à 100 mmHg justifient probablement un traitement médicamenteux. Par contre, pour ceux dont la PAD se situe entre 90 et 99 mmHg, aucun consensus n'a pu être obtenu. Pour ce type de patients, il apparaît nécessaire d'établir un profil de risque cardio-vasculaire pour s'efforcer d'identifier ceux qui tireront un réel bénéfice du traitement pharmacologique de leur hypertension artérielle.

Introduction

Les maladies cardio-vasculaires constituent une cause très importante de morbidité et de mortalité dans nos pays occidentaux. Toute mesure qui permettrait de réduire le risque d'accident vasculaire cérébral et/ou de maladie coronarienne serait bienvenue. Aussi, un effort considérable a-t-il été consenti en ce domaine pour identifier et classer les principaux facteurs de risque. La maladie coronarienne paraît influencée surtout par le tabagisme et l'hypercholestérolémie, alors que l'incidence de l'accident vasculaire cérébral semble en relation directe avec l'hypertension artérielle (3).

Le traitement de l'hypertension artérielle modérée ou sévère (PAD supérieure à 105 mmHg) permet de réduire de manière significative la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires. Cette réduction est particulièrement nette pour les accidents vasculaires cérébraux alors que l'influence du traitement sur la morbidité et la mortalité coronaire n'a pas pu être démontrée de manière indiscutable (17). Par contre, l'utilité du traitement de l'hypertension légère (PAD entre 90 et 104 mmHg) continue de faire l'objet de vives discussions illustrées par deux éditoriaux récents défendant dans la même revue des conclusions diamétralement opposées (13, 15).

La solution à ce problème n'a pourtant pas un intérêt uniquement académique, elle a une portée pratique et économique importante. En effet, près de 70 % des sujets hypertendus ont une PA qui se situe dans cette zone de PA diastolique. De par sa fréquence, l'HTA légère contribue ainsi d'une manière très importante à l'excès de mortalité ou de morbidité cardio-vasculaires lié à l'augmentation de la PA. Pour Moser (12), l'HTA légère serait responsable de près de 55 % de cet excès de mortalité. Dans le même ordre d'idées, pour Kaplan (8), il y aurait une surmortalité de 36 % liée à l'HTA au cours des 20 années suivantes parmi les hommes dont la PA diastolique oscille entre 88 et 92 mm Hg. Si l'HTA légère au niveau individuel comporte un risque cardio-vasculaire relativement faible, de par sa grande fréquence, elle constitue un problème préoccupant de santé publique.

(¹) Assistant, (²) Agrégé, Université de Liège, Département de Médecine, Secteur de Néphrologie-Hypertension.

**Définition
de l'HTA**

L'étude de Framingham (7) a démontré une augmentation progressive, quasi linéaire, de la mortalité cardio-vasculaire en fonction de l'élévation de la PA aussi bien systolique que diastolique et ce déjà à partir de valeurs de PA supérieures à 110/70 mmHg. Cette relation continue est cependant d'utilisation difficile pour évaluer le risque encouru par un patient donné. C'est pourquoi il a été proposé de classer les sujets en fonction des valeurs de PA. Une de ces classifications les plus généralement acceptées est celle proposée par le Comité national américain sur la Détection, l'Évaluation et le Traitement de l'HTA (16). Pour ce comité, le diagnostic d'une HTA est posé si la moyenne de PA, au moins à 2 visites successives, égale ou dépasse 140/90 mmHg. L'HTA est dite légère quand la PAD se situe entre 90 et 104 mmHg sans signes de répercussions de cette HTA au niveau des viscères. Cette classification est quelque peu différente de celle proposée par l'Organisation mondiale de la Santé. Pour celle-ci, l'HTA est décelée à partir de 160/95 mmHg, c'est-à-dire à un niveau plus élevé que l'organisation américaine (18). Pour des valeurs comprises entre 140/90 et 160/95 mmHg, l'Organisation mondiale de la Santé parle d'HTA marginale et pour des valeurs de PAD entre 95 et 104 mmHg, elle parle d'HTA légère.

Dans la gamme étroite des valeurs de PA définissant cette HTA légère, la détermination de la PA elle-même a une importance capitale. Nous savons que la variation liée à la mesure de la PA peut facilement atteindre 10 mmHg pour la PA systolique et 5 mmHg pour la PAD. Cependant, cette erreur liée à la technique de mesure apparaît relativement faible comparée à la variabilité de la PA au fil de la journée, voire des mois. Rappelons à ce propos l'évolution de la PA chez des hypertendus légers à modérés (PAD entre 95 et 109 mmHg), âgés de 30 à 69 ans, traités en simple aveugle par placebo dans l'étude australienne (2). Cette étude compare deux groupes de patients, l'un traité par un agent antihypertenseur, l'autre recevant à son insu un placebo et ce pendant 4 ans. À l'entrée, aucun de ces sujets ne souffrait d'affection cardio-vasculaire. Dans le groupe placebo, on a pu constater une diminution rapide de la PA dans les quatre premiers mois de l'étude pour se maintenir en plateau ensuite (175/102 mmHg à l'entrée, 145/92 mmHg au quatrième mois). L'importance de cette diminution sous placebo se rapproche de celle attendue avec une médication antihypertensive quelle qu'elle soit, administrée seule. Dans cette étude, il apparaît que dans le groupe sous placebo, 80 % des patients voient leur PAD s'abaisser sous les 100 mmHg, 48 % sous les 95 mmHg et 18 % ont une PA inférieure à 140/90 mmHg à chaque visite. Cela signifie donc que près d'un patient sur cinq ne satisfait plus les critères de définition de l'HTA. Cette diminution de PA n'est par ailleurs ni affectée par l'âge ni par le sexe des sujets (4). L'étude anglaise du « Medical Research Council Working Party » (11) aboutit à des conclusions fort voisines. Mais ces études démontrent aussi que l'HTA légère non traitée peut évoluer vers une forme plus sévère (PAD plus élevée que 110 mmHg) dans 10 à 15 % des cas sur une période d'observation de 4 à 5 ans (2, 5, 11). Cette aggravation est tout à fait inhabituelle dans le groupe de patients traités de manière efficace et ce, quelle que soit la substance antihypertensive utilisée.

De façon pratique, à la lumière de ces observations, il est conseillé de réaliser plusieurs mesures de PA dans les 3 mois qui suivent la découverte d'une élévation modeste des valeurs tensionnelles, sans répercussions viscérales. Ceci permettra d'établir de façon formelle le caractère réel de l'élévation de PA avant de prendre une décision thérapeutique médicamenteuse. Pendant cette période, des règles hygiéno-diététiques doivent être proposées, telles que la correction d'un excès pondéral, la restriction sodée modérée, une activité physique régulière et pratiquée dans un esprit de détente, la diminution de la consommation d'alcool et peut-être du tabagisme. Ces différentes mesures ont en effet démontré une efficacité hypotensive modeste mais sans effets secondaires (pour revue, 9).

Si la PA se normalise de cette manière, il reste nécessaire de surveiller régulièrement ces sujets afin de détecter précocement toute évolution vers une nouvelle élévation des chiffres tensionnels. Le comité américain pour la détection, l'évaluation et le traitement de l'HTA (16) propose une adaptation de la fréquence des contrôles de PA en fonction de la valeur de PAD obtenue après cette période initiale d'observation. Si cette PAD est inférieure à

85 mmHg, un contrôle tous les 2 ans doit probablement suffire; entre 85 et 90 mmHg, un contrôle annuel est souhaitable. Si, par contre, la PAD se situe entre 90 et 95 mmHg, un contrôle tous les 3 mois serait utile.

Nécessité d'un traitement pharmacologique

Si la PAD reste supérieure à 90 mmHg malgré les règles diététiques et le changement de style de vie, y a-t-il un intérêt à prescrire un médicament hypotenseur?

Une réponse indiscutable à cette question ne peut être apportée que par des études analysant l'influence du traitement antihypertenseur, pharmacologique aussi bien que non pharmacologique, sur la PA, mais surtout sur la mortalité et la morbidité de la population traitée. Le bénéfice thérapeutique que retire le patient d'un traitement est en effet le résultat de la balance entre l'efficacité, d'une part, et les effets secondaires d'autre part. Dans l'exemple de l'HTA légère, vu le risque modeste lié à l'augmentation de pression artérielle, le bénéfice que retire le patient du traitement est-il suffisant pour compenser les désavantages objectifs, mais aussi subjectifs d'un traitement clinique?

Au stade actuel de nos connaissances, la réponse à cette question ne peut être apportée de manière définitive. En effet, certaines études (2, 11, 17) démontrent, chez ce type de patients, une réduction significative de la morbidité et de la mortalité cardio-vasculaires; cette réduction porte principalement sur l'incidence et la sévérité des accidents vasculaires cérébraux et non sur les accidents coronariens cependant les plus fréquents chez les hypertendus légers. D'autres études (1, 6) démontrent un effet discret mais significativement favorable de la diminution de PA sur la survenue d'accidents cardiaques. Ces dernières études portent cependant sur des populations particulières, l'étude « EWPHE » (1) s'adresse à des sujets âgés de plus de 60 ans et l'étude américaine « HDFP » (6) comporte un pourcentage considérable de sujets de race noire.

Par ailleurs, les grandes études thérapeutiques illustrent combien, quantitativement, le bénéfice du traitement de l'hypertension artérielle légère est réduit. Dans l'étude australienne, l'incidence des décès ou complications cardio-vasculaires graves est de 16,9 pour 1.000 patients par année de traitement dans le groupe traité, contre 23,7 dans le groupe placebo, soit une diminution de 6,6 complications par an et par 1.000 sujets traités (2). Dans l'étude du « Medical Research Council », la diminution des complications cardio-vasculaires n'est que de 1,6/1.000 patients par an, et aucun bénéfice n'est observé en ce qui concerne la mortalité globale du groupe traité par rapport au groupe placebo (11). Dans certaines études, telle celle d'Oslo (5), celle sur les facteurs de risque multiples « MRFIT » (14) et l'étude des services de santé américains (10), le traitement de l'HTA légère n'a pas affecté de manière significative la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires.

Le bénéfice du traitement de l'hypertension artérielle légère paraît donc relativement réduit puisqu'il n'a pu être établi que par une étude de très grande envergure, traitant plusieurs milliers de patients pendant des périodes de l'ordre de 3 à 5 ans. Il n'empêche que vu la fréquence de cette forme d'hypertension artérielle, si les résultats de l'étude australienne peuvent être extrapolés à la population belge, le traitement systématique de l'HTA légère permettrait d'éviter quelque 700 décès par an; mais un tel résultat nécessiterait le traitement régulier de plusieurs centaines de milliers de patients. On peut dès lors se demander si la solution la plus efficace ne consisterait pas à identifier, dans la population d'hypertendus légers, ceux à risque de complications cardio-vasculaires, les seuls, en fait, susceptibles de tirer bénéfice d'un traitement antihypertenseur. La grande majorité des patients présentant des valeurs de PAD comprises entre 90 et 104 mmHg ne feront jamais de complications en relation avec la hausse très modérée de leur pression artérielle. Ces patients ne justifient dès lors aucun traitement.

L'étude australienne, qui a comparé de manière très précise la mortalité dans le groupe traité et dans le groupe placebo, pour chaque niveau de pression artérielle semble bien démontrer que le traitement se justifie pour tout sujet de sexe mâle, dont la PA est habituellement supérieure à 100 mmHg. L'incertitude paraît par contre totale pour des niveaux de PAD se situant entre 90 et 99 mmHg.

De ces études thérapeutiques, il apparaît donc que le bénéfice du traitement de l'hypertension légère est faible, surtout si l'on considère le nombre de patients améliorés par rapport au nombre soumis au risque de l'intervention thérapeutique. C'est ainsi qu'à partir des résultats de l'étude australienne (2), on peut estimer que 7 patients devront être traités pendant 20 ans pour prévenir une complication cardio-vasculaire non létale chez un patient, et que 25 devront être traités pendant le même délai pour postposer un décès. Dans l'étude anglaise du « MRC » (11), pour prévenir un accident cardio-vasculaire, 31 patients doivent être traités de manière efficace et continue pendant 20 ans. De plus, dans cette étude, le traitement de l'HTA légère, du moins dans les limites du protocole suivi, n'affecte pas la mortalité cardio-vasculaire alors que chaque groupe expérimental comporte plusieurs milliers de patients. Par contre, dans le « HDFP » (6), les auteurs américains ont démontré une réduction de la mortalité de 20 % dans le groupe de patients avec HTA légère traitée de manière active. Sur cette base, il a été calculé que le diagnostic et la correction de l'HTA légère permettaient d'éviter 46.000 décès annuels aux USA, soit 4 fois le nombre de décès évités par les unités coronaires chaque année. Si on extrapole ces résultats à la Belgique, le traitement de 700.000 sujets qui dans notre pays ont une PAD comprise entre 90 et 104 mmHg permettrait de postposer environ 1.500 décès par an. Il semble cependant que ces estimations soient trop optimistes, la mortalité cardio-vasculaire observée dans l'étude américaine (HDFP) est en effet trop élevée, probablement en raison du nombre important de sujets de race noire. En tenant compte des données de l'étude australienne et du « MRC trial », on peut estimer que le traitement systématique de l'HTA légère permettrait de postposer 700 décès dans notre pays.

Ces chiffres, en terme de santé publique, sont très impressionnants. Il n'empêche que la majorité des patients présentant une augmentation discrète de la PA ne souffre jamais de complications en rapport avec cette pathologie, et dès lors ils recevront et subiront les effets secondaires des médications antihypertensives sans en tirer le moindre bénéfice. Il est inutile ici de détailler le problème économique du traitement d'une masse aussi importante de patients (7 % de l'ensemble de la population belge) pour le bénéfice d'une petite fraction d'entre eux.

Profil de risque cardio-vasculaire

La solution la plus rationnelle serait de pouvoir détecter parmi l'ensemble des patients présentant une HTA légère ceux qui vont présenter des complications en rapport avec le niveau de leur PA et sont donc susceptibles de tirer bénéfice du traitement antihypertenseur. Des tentatives ont été faites dans ce sens, en particulier à partir des données des études thérapeutiques que nous avons mentionnées.

Différents paramètres ont ainsi été analysés soit isolément, soit en association : la PAD avant traitement ou mieux la moyenne de la PAD tout au long de l'étude, le taux sérique du cholestérol, l'excès de poids, la consommation de tabac, l'âge et le sexe. Ces tentatives de sélection de patients à haut risque cardio-vasculaire se sont cependant révélées décevantes. En tenant compte des différents facteurs de risque cardio-vasculaires, on peut détecter correctement les patients qui vont présenter à brève échéance des complications vasculaires, avec seulement 10 % de faux négatifs; mais on identifie également comme sujets à risque un nombre important de sujets qui ne présenteront pas d'accidents cérébro-vasculaires ou coronariens. Le nombre de patients identifiés à tort (faux positifs) est beaucoup plus important que celui de patients effectivement à risque de complications. Ce pourcentage élevé de faux positifs enlève à la méthode tout intérêt pratique.

Attitude thérapeutique pratique

Ces différentes données, émanant de grandes études thérapeutiques de ces dix dernières années et plus particulièrement les plus récentes, publiées dans le courant de l'année 1985, ont servi de base aux recommandations d'un groupe d'experts réunis sous les auspices de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et de la Société internationale d'Hypertension artérielle (ISH).

1. Avant toute décision thérapeutique, il est indispensable de vérifier le caractère permanent de l'élévation de la PA et aussi l'absence de répercussions viscérales. Des mesures

répétées de PA sont nécessaires pendant une période de 1 à 6 mois en fonction du niveau de PA.

2. Durant cette période, on prescrira les moyens non pharmacologiques de traitement de l'hypertension artérielle, en particulier la correction de l'excès pondéral et la réduction de l'apport sodé; on recherchera et on s'efforcera de corriger les autres facteurs de risque cardio-vasculaires : consommation de cigarettes, hyperlipémie, etc...

3. Si après 3 à 6 mois d'observation, la PAD reste supérieure à 100 mmHg, un traitement médicamenteux doit être prescrit. Son utilité paraît en effet bien établie par les études épidémiologiques. Si la PAD est comprise entre 95 et 100 mmHg, un traitement paraît également justifié, mais dans cette zone de valeurs de PA, son utilité n'est pas démontrée de manière indiscutable. Par contre, il ne paraît pas justifié de prescrire un traitement médicamenteux aux patients dont la PAD est inférieure à 95 mmHg. Ces patients doivent cependant faire l'objet d'une surveillance régulière, un pourcentage non négligeable de ces sujets (de l'ordre de 15 à 20 %) sont en effet susceptibles de présenter une hypertension artérielle plus sévère, dans les 5 ans.

4. Dans l'état actuel de nos connaissances, le premier choix thérapeutique paraît consister en la prescription, soit de bêta-bloquants, soit de diurétiques. D'autres médicaments peuvent cependant être prescrits en monothérapie tels les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de flux calciques, le prazosin et les hypotenseurs à action centrale, à doses modérées. Nous ne disposons cependant pas pour ces dérivés d'études cliniques équivalentes à celles publiées pour les diurétiques et les bêta-bloquants.

5. Ces directives ne concernent que l'HTA légère. La présence de répercussions parenchymateuses de l'HTA (hypertrophie ventriculaire gauche, atteinte du fond d'œil, néphropathie, etc...) constitue une indication à entreprendre immédiatement le traitement antihypertenseur.

6. Ces données doivent être interprétées en fonction de l'âge des patients. Dans l'étude anglaise (11) étudiant le devenir sous traitement de patients âgés de 35 à 64 ans, le bénéfice thérapeutique paraît d'autant plus important que le sujet est âgé. Par ailleurs, il n'y a pas à ce jour d'évidence de l'utilité du traitement antihypertenseur chez les sujets âgés de 80 ans et plus.

7. De toute manière, un patient chez qui on a observé une pression artérielle élevée doit faire l'objet d'une surveillance régulière, de manière à détecter toute aggravation de la maladie hypertensive.

Conclusion

Toute HTA légère ne nécessite pas la prescription d'un traitement pharmacologique hypotenseur. Elle doit tout d'abord être confirmée par une période d'observation avec contrôles fréquents des valeurs tensionnelles, conseils de vie saine et équilibrée et établissement d'un bilan des lésions attribuables à l'HTA. Après cette phase, chaque situation doit être réfléchie en tenant compte des risques potentiels liés à l'HTA et du bénéfice et des effets secondaires inhérents au traitement pharmacologique.

Remerciements

Nous tenons à témoigner notre reconnaissance à Y. Beckers pour la dactylographie du manuscrit.

Bibliographie

1. AMERY, A., BRIXHO, P., CLÉMENT, D. — Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in Elderly Trial. *Lancet*, 1985, I, 1349-1354.
2. AUSTRALIAN THERAPEUTIC TRIAL IN MILD HYPERTENSION. — Untreated mild hypertension; a report by the Management Committee of the Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension. *Lancet*, 1982, I, 185-191.
3. GORDON, T., KANNEL, W. — Predisposition to atherosclerosis in the head, heart and legs. *J. amer. med. Ass.*, 1972, 221, 661-669.
4. HARTLEY, R., VELEZ, R., MORRIS, R., D'SOUZA, M., HELLER, R. — Confirming the diagnosis of mild HTA. *Brit. med. J.*, 1983, 286, 287-289.
5. HELGELAND, A. — Treatment of mild hypertension : a five year controlled trial. The Oslo Study. *Amer. J. Med.*, 1980, 69, 725-732.
6. HYPERTENSION DETECTION AND FOLLOW-UP PROGRAM COOPERATIVE GROUP. — The effect of treatment on mortality in mild hypertension. Results of the Hypertension Detection and Follow-up Program. *New Engl. J. Med.*, 1982, 307, 976-980.

7. KANNEL, W., GORDON, T., SCHWARTZ, M. — Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Amer. J. Cardiol.*, 1971, 27, 335-346.
8. KAPLAN, N. — Whom to treat : the dilemma of mild hypertension. *Amer. Heart J.*, 1982, 101, 867-870.
9. KRZESINSKI, J. M., RORIVE, G. L. — Arsenal thérapeutique non médicamenteux dans l'hypertension artérielle. *Rev. méd. Liège*, 1985, 40, 485-497.
10. MC FATE SMITH, W. — Treatment of mild hypertension. Results of a ten year intervention trial U.S. Public Health Service Hospitalis Study Group. *Circulat. Res.*, 1977, 40 (suppl. I), 98-105.
11. MEDICAL RESEARCH COUNCIL WORKING PARTY. — MRC Trial of treatment of mild hypertension principal results. *Brit. med. J.*, 1985, 291, 97-104.
12. MOSER, M. — Clinical trials, diuretics and the management of mild hypertension. *Arch. intern. Med.*, 1984, 144, 789-793.
13. MOSER, M., GIFFORD, R. — Editorial review. Why less severe degrees of hypertension should be treated? *J. Hypertens.*, 1985, 3, 437-447.
14. MULTIPLE RISK FACTOR INTERVENTION TRIAL GROUP. — Multiple risk factor intervention trial, risk factor changes and mortality results. *J. amer. med. Ass.*, 1982, 248, 1465-1477.
15. RAMSAY, L. — Editorial review. Mild hypertension : treat patients, not populations. *J. Hypertens.*, 1985, 3, 449-455.
16. THE JOINT NATIONAL COMMITTEE ON DETECTION, EVALUATION AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE. — The 1980 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch. intern. Med.*, 1980, 140, 1280-1285.
17. VETERANS ADMINISTRATION COOPERATIVE STUDY GROUP ON ANTIHYPERTENSIVE AGENTS. — Effects of treatment on morbidity in hypertension. III. Influence of age, diastolic pressure and prior cardiovascular disease; further analysis of side effects. *Circulation*, 1972, 45, 991-1004.
18. WHO/ISH. — Guideline for the treatment of hypertension : memorandum from the WHO-ISH meeting. *Hypertension*, 1983, 5, 394-397.

*
**

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr J. M. Krzesinski, CHU du Sart Tilman (B33), 4000 Sart Tilman par Liège 1.