

Dossier courant : **Boîte de réception**[Fermer la session](#)[Composer](#) [Adresses](#) [Dossiers](#) [Options](#) [Rechercher](#) [Aide](#)[SEGI](#)[Liste des messages](#) | [Supprimer](#) [Précédent](#) | [Suivant](#) [Faire suivre](#) | [Faire suivre en pièce jointe](#) | [Répondre](#) | [Répondre à tous](#)**Objet:** 1 article à commander svp**De:** "Jacqueline Barbier" <Jacqueline.Barbier@chu.ulg.ac.be>**Date:** Mer 15 septembre 2010 15:07**À:** "Bibliothèque Sciences de la Vie Médecine - Pret Inter" <articles.bfm@misc.ulg.ac.be>**Priorité :** Normale**Options:** [Afficher l'en-tête complet](#) | [Voir la version imprimante](#) | [Télécharger en tant que fichier](#)

Merci de me faire parvenir l'article suivant :

Remise en question des schémas thérapeutiques de l'hypertension artérielle.
J-M krzesinski, G. Rorive
Revue de Médecine Générale, 1985, 46, 12-17

Jacqueline Barbier (2290)
Secrétariat de Néphrologie-Dialyse
C.H.U. Sart Tilman
Tél. : 04/366.85.34

10/5180 | 8030.

[Delete & Prev](#) | [Delete & Next](#)

Déplacer vers :

Remise en question des schémas thérapeutiques de l'hypertension artérielle (*)

L'évolution du traitement de l'hypertension artérielle au cours de cette dernière décennie est dominée par deux phénomènes. Le premier est constitué par la multiplication des drogues antihypertensives de plus en plus efficaces et de mieux en mieux tolérées (fig. 1). Simultanément, les premières études thérapeutiques chroniques nous ont démontré l'utilité de traiter l'hypertension artérielle même modérée. En effet, si nous savions de longue date que le traitement antihypertenseur allongeait l'espérance de vie et diminuait la fréquence des complications chez les patients atteints d'hypertension sévère ou maligne, ce n'est que dans les années 1970 que les études du Veterans Administration Cooperative Study Group (1) ont apporté la preuve de l'efficacité du traitement chez les patients atteints d'hypertension modérée, c'est-à-dire ayant une pression diastolique comprise dans les conditions basales entre 104 et 120 mmHg. Déjà ces études suggéraient l'utilité de traiter l'hypertension légère, pression diastolique comprise entre 90 et 104 mmHg. Ces études ont cependant été critiquées de par le recrutement, uniquement de sujets mâles de plus de 40 ans, et de par la mesure artérielle en milieu hospitalier. Des doutes avaient été émis sur la définition même de l'hypertension légère. C'est la raison pour laquelle d'autres études ont été menées, pour étudier plus spécifiquement cette partie de la population qui comprend probablement plus de 60 % des sujets hypertendus. Les résultats de ces études ont été très largement présentés. Ce sont la Hypertension Detection and Follow-up Project aux U.S.A. (2), l'Australian Study (3) et l'Oslo Study (4). D'autres, tels le MRC Project en Grande-Bretagne et le Happy Project, auquel participent des médecins belges, sont encore en cours.

Les résultats de ces études sont convergents. Le traitement de l'hypertension artérielle, même légère, se traduit par une diminution de la mortalité cardiovasculaire, variable d'une étude à l'autre, mais en moyenne de l'ordre de 15 à 20 %. Si on analyse en détail ces résultats, on note une réduction

très importante des accidents vasculaires cérébraux, thrombotiques autant qu'hémorragiques, une disparition de l'asystolie et des complications rétiniques et rénales, par contre, la morbidité et peut-être la mortalité coronaire ne sont que peu voire pas influencées par le traitement antihypertenseur (voir pour revue RORIVE, 1983) (5).

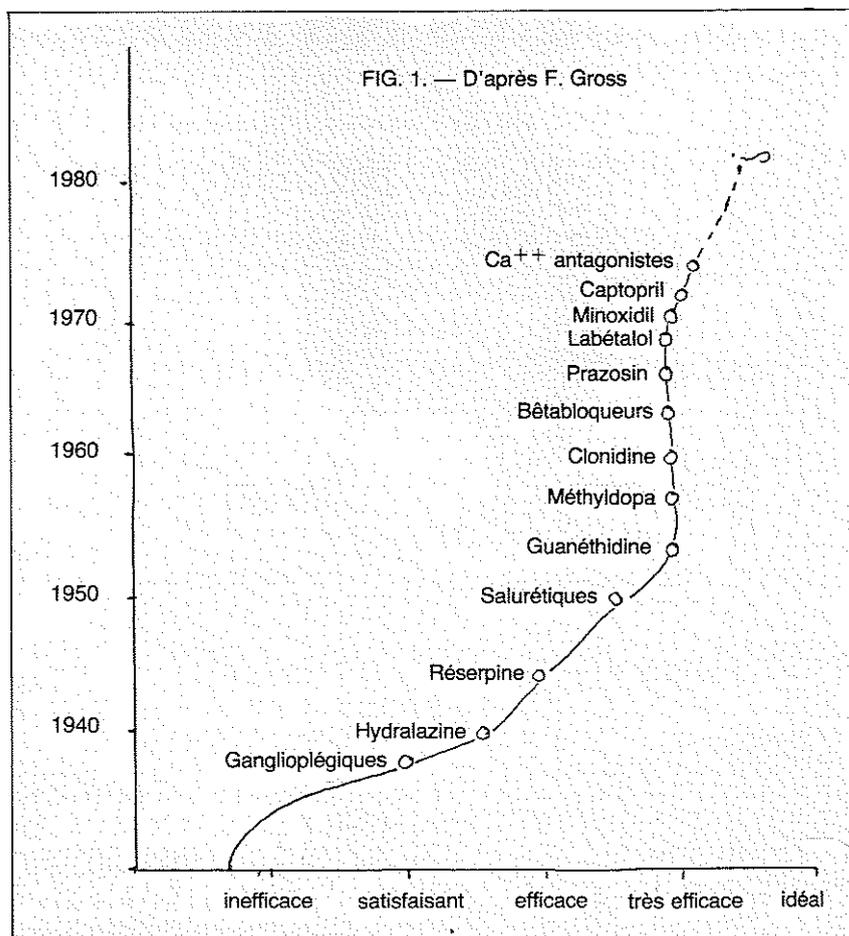
Cette absence apparente d'effets du traitement antihypertenseur sur la maladie coronaire a suscité beaucoup d'intérêt. En effet, si les complications cérébro-vasculaires et rénales sont des causes de mort fréquentes dans les formes sévères, dans l'hypertension légère ou modérée, la complication la plus habituelle est, et de très loin, la maladie coronaire.

Cette incapacité du traitement antihypertenseur à influencer l'évolution de la maladie coronaire a été illustrée tout récemment encore par une étude multicentrique américaine, visant à influencer non plus l'hypertension seule,

mais tous les facteurs de risque coronaires : lipides, cigarettes, etc., le multiple risk factor intervention trial, en abrégé MRFIT (6). Les conclusions de cette étude concernant les sujets traités par drogues antihypertensives sont repris dans le tableau I.

La mortalité coronaire, aussi bien que globale, n'est réduite que chez les patients qui avant tout traitement avaient une pression diastolique supérieure à 100 mmHg. Dans les formes plus bénignes, on observe même une mortalité accrue dans le groupe traité de manière intensive (SI) comparé au groupe témoin (UC), constitué dans cette étude par des patients renvoyés dans leurs circuits médicaux traditionnels qui, aux U.S.A., sont loin d'être des modèles d'efficacité.

Plus déconcertante est la démonstration dans cette étude d'un excès de mortalité chez les patients traités (SI) qui avant l'étude présentaient des anomalies électrocardiographiques, quelle qu'en soit la nature.



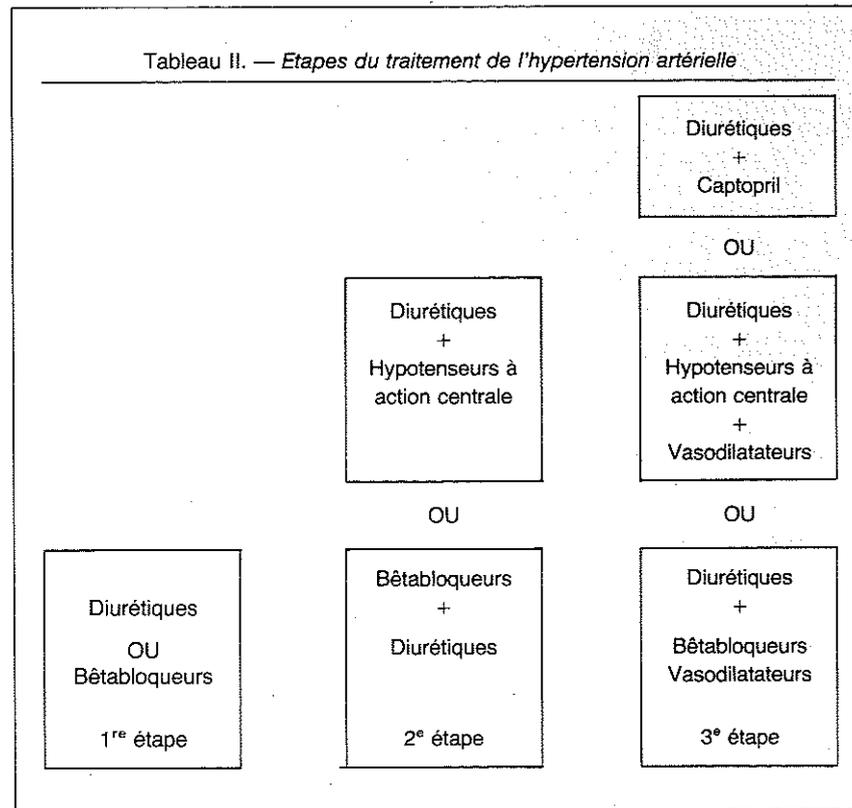
* Georges Rorive, Pierre Carlier, Jean-Marie Krzesinski, Département de Clinique et Pathologie médicales, Université de Liège.

Les conclusions de ces différentes études multicentriques ont conduit à une remise en question de nos schémas thérapeutiques traditionnels. En effet, de-

puis 1978 environ, de manière universelle, le traitement de l'hypertension artérielle se conçoit sur la base d'une série d'étapes résumées dans le tableau II.

Tableau I. — *Multiple Risk Factor Intervention Trial*
Mortalité chez les sujets hypertendus recevant un traitement

SI = traitement intensif UC = témoins						
P.A. DIASTOLIQUE INITIALE	Nombre de participants		Mort coronaire en %		Mortalité totale en %	
	SI	UC	SI	UC	SI	UC
90 - 94	1157	1181	14.7	10.2	40.6	26.2
95 - 99	630	846	22.9	22.5	51.8	46.1
100	771	739	20.8	29.8	32.4	60.9
ECG normal	2785	2808	15.8	20.7	35.9	43.4
ECG anormal	1233	1185	29.2	17.7	60.0	39.7



Après une période d'observation où le traitement est constitué essentiellement par les mesures hygiéno-diatétiques, la première étape pharmacologique se limite au choix entre diurétiques et bêtabloqueurs adrénergiques. Le choix entre ces deux options est souvent empirique, empirisme guidé cependant par certaines données, à savoir, les bêta-bloqueurs sont généralement plus efficaces chez les sujets jeunes, chez les patients de race blanche et chez les patients présentant

une activité rénine plasmatique élevée. Par contre, en moyenne, la réponse aux diurétiques est plus satisfaisante chez les sujets âgés, de race noire, les patients obèses et ceux qui présentent une activité rénine plasmatique basse.

La seconde étape consiste en l'association de ces deux drogues ou encore lorsqu'il existe une contre-indication aux bêta-bloquants, en l'association diurétiques-hypotenseurs à action centrale. En cas d'échec, fina-

HYPOTENSEURS à action centrale : molécules à activité O_2 agonistes agissant sur les récepteurs O_2 centraux ou présynaptiques.

Méthildopa : Aldomet, Presinol
Clonidine : Catapressan
Guanfacine : Estulic

lement, on ajoutera un vasodilatateur, tel l'hydralazine, le minoxidil ou la nifédipine. On peut également dans cet exemple d'hypertension résistante, avoir recours à l'association synergique diurétiques-captopril.

Ce schéma thérapeutique est celui qui a servi de base à toutes les grandes études publiées à ce jour. La littérature de ces derniers mois tend à lui attribuer l'échec du traitement anti-hypertenseur sur la morbidité et la mortalité coronaire. Plus particulièrement, les diurétiques font figure d'accusés. L'hypokaliémie pourrait en effet favoriser les troubles rythmiques, qui constituent une cause de mort subite. Par ailleurs, à la suite des travaux de Ames et Hill (1976) (7), de nombreux auteurs ont confirmé chez les patients traités par diurétiques, en particulier les thiazides et leurs dérivés, une augmentation du cholestérol LDL et des triglycérides. Cet effet hyperlipémiant limiterait le bénéfice retiré de la diminution de la pression artérielle.

Bien que ces interprétations soient encore du domaine de l'hypothèse, d'aucuns ont déjà élaboré des schémas thérapeutiques où la place des diurétiques est beaucoup plus réduite.

Les bêta-bloqueurs dont on connaît l'influence sur la mortalité dans les mois qui suivent un accident coronaire, constituent un candidat idéal pour la première étape. Malheureusement, il existe à l'utilisation de ces dérivés un certain nombre de contre-indications bien connues telles l'asystolie, l'asthme, etc. Enfin, leurs effets thérapeutiques sont moins bons chez le sujet âgé.

Les hypotenseurs à action centrale, aux posologies habituelles, ne peuvent pas être utilisés sans être associés à un diurétique. En effet, leur utilisation chronique s'accompagne d'une rétention sodée qui limite progressivement leur effet hypotenseur. Selon M. Safar, la guanfacine (*Estulic*) échapperait à cette règle. Les vasodilatateurs partagent le même effet

secondaire. Par ailleurs, ils sont tachycardisants et ne peuvent dès lors être prescrits qu'en association avec des drogues bradycardisantes, de préférence les bêtabloqueurs.

L'intérêt se porte actuellement sur l'utilisation dans l'hypertension modérée des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes de flux calciques.

nie, 0,2 % pour la protéinurie, 0,5 % pour l'ageusie et 1,4 % pour les éruptions cutanées. Les dérivés du même groupe, tels l'énalapril, qui ne possèdent pas de groupe SH auraient moins d'effets secondaires de ce type, mais il faut bien reconnaître que l'expérience clinique reste faible pour ces nouveaux dérivés; ces données demandent à être confirmées.

caractéristique de l'hypertension ancienne. Ces dérivés seraient dès lors particulièrement indiqués chez les sujets âgés. Leur utilisation est malheureusement limitée par leur tolérance : céphalées, flush, tachycardie et par la brièveté de l'action hypotensive des dérivés actuellement disponibles, qui nécessitent 3 prises quotidiennes. Par contre, on connaît leur utilité dans

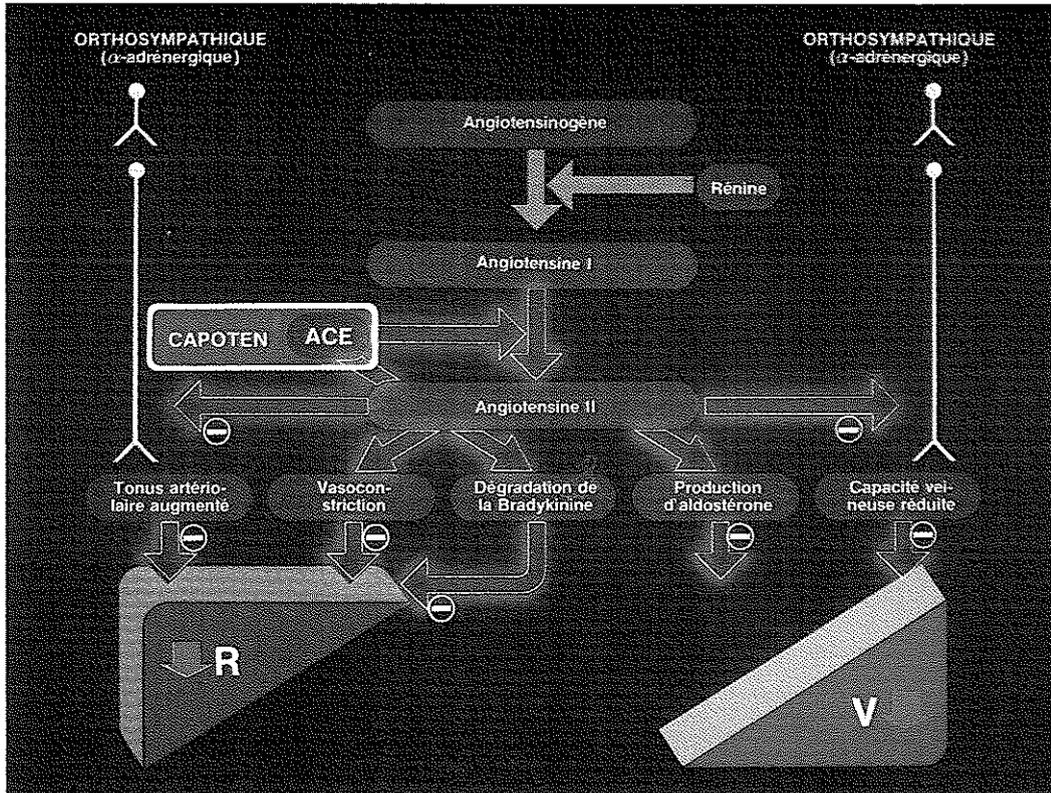


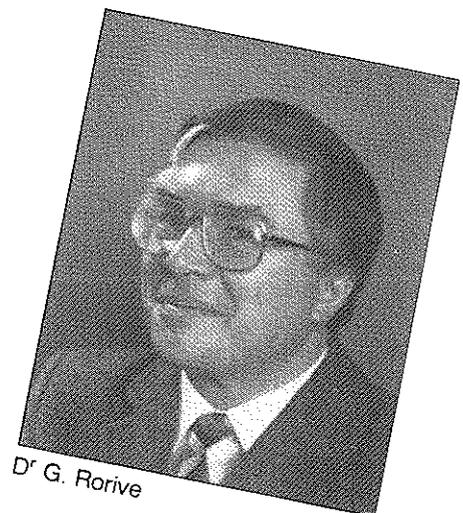
Schéma d'action des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

En effet, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion se sont révélés efficaces même dans les formes modérées de l'hypertension artérielle où leur effet hypotenseur est comparable à celui des bêtabloqueurs ou des diurétiques. Dans la mesure des connaissances actuelles, ils n'influencent pas la balance hydro-sodée et leurs effets hypotenseurs ne s'épuisent pas. Ils ont peu d'effets métaboliques. Ils entraînent une augmentation discrète de la kaliémie et ne modifient pas le taux des lipides sériques. Leur chef de file, le *Captopril*, le seul actuellement disponible en Belgique, doit s'administrer au moins deux fois par jour, et cela constitue un handicap non négligeable. Par ailleurs, il possède des effets secondaires non pharmacologiques, que l'on a jusqu'à présent attribué à sa structure chimique tels neutropénie, protéinurie, ageusie, éruption cutanée sévère. A doses faibles, inférieures à 100 mg/j, l'incidence de ces effets secondaires est peu importante, on cite des chiffres de 0,3 % pour la neutropé-

L'intérêt pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion a été renforcé par la mise en évidence et chez l'animal hypertendu et en clinique, d'une régression importante de l'hypertrophie ventriculaire gauche, ce qui est exceptionnel pour une drogue dont l'effet principal est de diminuer les résistances vasculaires périphériques.

D'autres, dont Buhler à Bâle (8), fig. 2, prônent l'utilisation en première ligne des inhibiteurs des flux calciques, en particulier le Vérapamil et la Nifédipine, en attendant des dérivés mieux adaptés au traitement de l'hypertension artérielle. Selon certains, ces dérivés qui ont un effet vasodilatateur indiscutable, auraient également un effet natriurétique modéré. Les œdèmes observés chez ces patients sont la conséquence de modifications des pressions au niveau capillaire, plus qu'un témoin d'une rétention hydro-sodée. Ces inhibiteurs de flux calciques sont particulièrement efficaces chez les patients qui présentent des résistances vasculaires périphériques accrues, ce qui est la

le traitement de la maladie coronaire, on peut donc espérer un effet à ce niveau chez les sujets hypertendus.



Dr G. Florive

(Suite page 17)

Il faut cependant reconnaître avec Dollery (9) que les avantages des bêta-bloqueurs, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes des flux calciques sur les diurétiques reposent encore à ce jour sur des données presque entièrement théoriques et qu'aucun résultat n'a été publié démontrant que ces drogues sont susceptibles de modifier l'incidence et la sévérité des complications coronaires chez les sujets hypertendus.

« The aim of drug therapy is not just to lower blood pressure, it is to prevent myocardial infarction and stroke. »

« No data have been presented... in the sense of morbidity and mortality for either hypertension and heart failure. »
DOLLERY (9).

BIBLIOGRAPHIE

- Veterans Administration Cooperative Study Group on Hypertensive Agents.
 - Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with blood pressure overaging 115 through 129 mmHg. *J.A.M.A.*, 1967, **202**, 1028-1034.
 - Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressure overaging 90 through 114 mmHg. *J.A.M.A.*, 1970, **213**, 1143-1152.
- Hypertension Detection and Follow-up Programm Cooperative Study Group. Five years finding of the hypertension detection and follow-up programm.
 - Reduction in mortality of persons with high blood pressure including mild hypertension. *J.A.M.A.*, 1979, **242**, 2562-2571.
- Report of the Management Committee — The Australian therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet*, 1980, **I**, 1261-1263.
- HELGELAND, A. Treatment of mild hypertension; a five year controlled drug trial. The Oslo Study. *J.A.M.A.*, 1980, **69**, 725-732.
- RORIVE, G.L. Traitement anti-hypertenseur et affections cardiovasculaires. *Rev. Med. Liège*, 1983, **38**, 549-555.
- Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple Risk Factor intervention Trial. *J.A.M.A.*, 1982, **248**, 1465-1477.
- AMES, R.P., HILL, P. Increase in serum lipids during treatment of hypertension with chlorthalidone. *Lancet*, 1976, 721-723.
- BUHLER F.R., ERNE, P., MULLER F.B. et al., Calcium antagonists in hypertension; a new therapeutic concept. Symposium Calcium antagonists, Sept. 1983. *Verlag GmbH, Frankfurt* 1984, p. 116.
- DOLLERY, C.T. Safety and efficacy of Enalapril. Summing up the evidence. *J. of Hypertension*, 1983, **I (suppl. 1)**, 155-157.

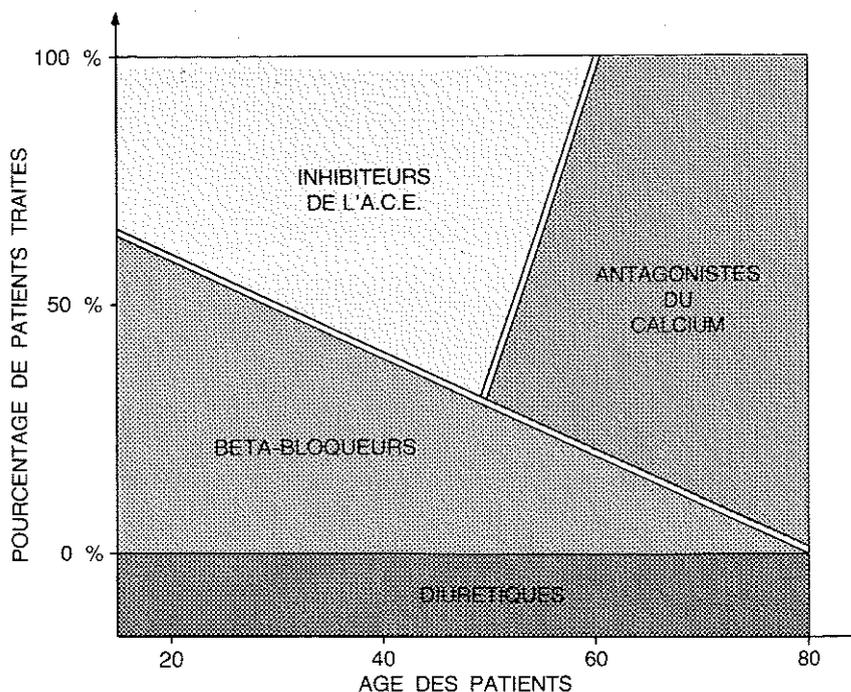


FIG. 2 : Tendances actuelles dans le traitement de l'hypertension artérielle (selon BUHLER)

LISTE DES MEDICAMENTS CITES DANS LE TEXTE

Ca++ antagonistes	Nifédipine Diltiazem Vérapamil	ADALAT TILDIEN ISOPTINE
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	Captopril	CAPOTEN
Alpha-bêta-bloqueurs	Labétalol	TRANDATE
Vasodilatateurs	Prazosine Minoxidil	MINIPRESS LONITEN
Bêta-bloqueurs	Nombreux	Bien connus
Hypotenseurs à action centrale	Méthildopa Clonidine Guanfacéne	PRESINOL ALDOMET CATAPRESSAN ESTULIC
Salurétiques	Nombreux	Bien connus
DIVERS	Guanéthidine Résépine Hydralazine	ISMELINE SERPASIL SERPENTINE NEPRESOL