

Traitement de l'hypertension: ciblé sur le vieillard et la femme enceinte

B. Vogt, M. Mohaupt

Le contrôle de l'hypertension artérielle est l'un des points capitaux de la prévention cardio-vasculaire. Bien que le traitement de l'hypertension comporte également des formes de traitement interventionnistes, c'est la pharmacothérapie qui en occupe le centre en ambulatoire. Dans cet article, nous aborderons pour commencer trois points d'ordre général dont il faut tenir compte dans le traitement de l'hypertension, et nous discuterons en seconde partie de deux groupes de problèmes, les vieillards et les femmes enceintes.

Traitement non médicamenteux de l'hypertension

Parmi les nombreux traitements non pharmacothérapeutiques préconisés, nous n'en présenterons que trois.

Restriction saline

En 1906 déjà, alors qu'il n'y avait encore aucun médicament antihypertenseur, Ambard a pu démontrer que la restriction saline abaissait la tension artérielle. Comme seul traitement, le bénéfice en matière de baisse tensionnelle est relativement modeste. Il est important de savoir que chez les Blancs, 30–40% seulement des hypertendus sont sensibles au sel, c'est-à-dire qu'un patient sur trois verra chuter sa tension artérielle de manière notable après avoir diminué sa consommation de sel.

Même chez les patients ayant une hypertension à rénine basse, une diminution de la consommation de sel peut donner une baisse modeste, mais cliniquement significative de la tension artérielle. Le régime sans sel a une importance pratique chez les patients ayant une hyper-

tension réfractaire au traitement (mauvais contrôle tensionnel avec plus de 2–3 antihypertenseurs) et consommant beaucoup de sel. L'analyse de l'excrétion urinaire de sodium sur 24 heures permet de quantifier la consommation de sel. Et cela est également valable sous traitement diurétique chronique, car le patient se trouve également en «steady state». 50 mmol de sodium indiquent une prise de 3 g de sel. Si un patient résistant au traitement prend plus de 9 g de sel par 24 heures, il faut envisager une restriction saline. Et pour contrôler sa compliance dans ses urines de 24 heures, il est recommandé de doser la créatinine également. Il vaut manifestement la peine de restreindre l'apport de sel. Dans une étude récente, Tuomilehto J. et al. ont pu montrer qu'une importante consommation de sel augmente la mortalité cardio-vasculaire, indépendamment de son effet hypertenseur [1].

Fumée active

L'influence de la fumée sur l'hypertension a longtemps été méconnue, car la tension artérielle était mesurée après l'arrêt de la fumée, et non pendant. Le fait que la tension artérielle monte lors de la fumée est connu depuis le début du siècle précédent, mais cela est tombé dans l'oubli pour refaire l'objet d'études ces dernières années. Groppelli et al. ont montré qu'avec la première cigarette de la journée, la tension artérielle montait en moyenne de 20 mm Hg environ, et ceci pendant plus de 15 minutes [2]. Comme cette étude a examiné des fumeurs normotendus, cette hausse est particulièrement marquante et souligne bien le rôle de la fumée active comme cause d'hypertension. L'abstinence tabagique est donc formellement conseillée au fumeur hypertendu. Ce qu'il est malheureusement difficile d'imposer en pratique, vu que la prise de poids que cela implique très souvent en retient plus d'un.

Stress et relaxation

Il n'y a malheureusement que peu d'études qui se sont intéressées à l'effet de la relaxation sur la tension artérielle. Il semble qu'elle l'abaisse, mais à court terme seulement si le stress déclenchant n'est pas éliminé. Une étude prospective sur plus de 20 ans est intéressante à cet égard, qui a comparé les tensions artérielles de sœurs dans un couvent, au calme, à celles de femmes de même âge vivant dans des conditions moins tranquilles [3]. Comme prévu, l'hypertension n'est pas devenue le problème des sœurs, mais bien du groupe témoin. La mise en pratique d'une stratégie antistress, relaxante, s'avère toutefois excessivement difficile.

Abteilung für Nephrologie/
Hypertonie,
Inselspital,
Bern

Korrespondenz:
Dr. med. Bruno Vogt
Abteilung für Nephrologie/
Hypertonie
Inselspital
Freiburgstrasse 10
CH-3010 Bern

bruno.vogt@insel.ch

Traitement médicamenteux de l'hypertension

Le traitement médicamenteux de l'hypertension artérielle est plus efficace et mieux toléré depuis quelques années. Il est donc maintenant possible de pratiquement normaliser des valeurs tensionnelles même très élevées. Dans l'étude HOT (Hypertension Optimal Treatment) [4], la tension diastolique a pu être abaissée à des valeurs de 90 mm Hg et en dessous chez plus de 90% des patients. Et 60% environ ont eu besoin de plus d'un antihypertenseur. Cette étude importante a montré que le risque cardio-vasculaire est le plus faible lorsque la tension diastolique peut être ramenée à 80–85 mm Hg et la systolique à 135–140 mm Hg. Les recommandations de l'OMS 1999 à propos de la tension artérielle cible dans le traitement de l'hypertension se basent pour l'essentiel sur l'étude HOT. Ces directives donnent des valeurs dites «optimales» (<120/<80 mm Hg) ou «normales» (<130/<85 mm Hg) pour les adultes et les diabétiques. Les valeurs cibles chez le vieillard sont données à <140/<90 mm Hg. Il faut savoir que ces valeurs tensionnelles cibles n'ont pas encore été confirmées dans des études cliniques.

Le grand problème du contrôle de la tension artérielle est la compliance. En règle générale,

une monothérapie est mieux acceptée qu'une polythérapie. C'est pourquoi il est recommandé de commencer par une monothérapie.

Avec quelle classe de substances instaurer un traitement? Toutes donnent une baisse comparable des valeurs tensionnelles. La sélection parmi les antihypertenseurs se fait donc en fonction leur effets indésirables potentiels. Une monothérapie abaisse la tension artérielle de 4–8% de plus que le placebo. La règle veut que plus les valeurs sont élevées au départ, plus la baisse sera marquée.

Une monothérapie ne permettra pas d'obtenir un contrôle optimal de la tension artérielle chez de nombreux patients. Il s'agit donc d'associer plusieurs médicaments. C'est ce qu'a notamment montré l'étude HOT: chez 70% des patients ayant vu leur tension artérielle baisser en dessous de 90 mm Hg, il a fallu une polythérapie. Cette polythérapie a été conçue en fonction

- du status clinique,
- des mécanismes d'action de chacun des médicaments et
- du profil d'effets indésirables des différents antihypertenseurs.

Par exemple: si un patient traité par un antagoniste du calcium présente des oedèmes, il lui faudra un diurétique. Ou si un antagoniste de l'ATII provoque une hyperkaliémie, il faudra la corriger avec un diurétique thiazidique. Dans

Tableau 1. Effet d'un traitement antihypertenseur sur la morbidité et la mortalité du vieillard. Résultats de 5 grandes études d'intervention prospectives, contrôlées, ayant porté sur 17'670 patients de plus de 60 ans.

Etude	Traitement	Années-patients	TA (mm Hg) initiale	Baisse de TA	Ictus	Infarctus	Décès
SHEP 1991	Placebo	11855	160–220/<90		231	143	242
	Chlort/aténolol	11825		–12/–4 (–46)	158 (–44)	99 (–13)	213
STOP 1991	Placebo	1630	180–230/90–120		41	22	63
	Diur/β-bl.	1624		–20/–8	26 (–57)	19 (–15)	36 (–74)
MRC 1992	Placebo	12835	160–210/<115		92	49	315
	HCTZ + amiloride	6270		–18/–7	29 (–55)	15 (–60)	134 (–15)
	Aténolol	6392		–17/–6	35 (–31)	28 (13)	167 (6)
SYST-EUR 1997	Placebo	9188	160–220/<95		57	70	137
	Nitrendipine	9592		–10/–5	34 (–75)	50 (–46)	123 (–16)
STOP-2 1999	IECA	11065	>180/105	–35/–17	237	154	369
	Conventionnel	11025		–35/–16	215 (–10)	139 (–10)	380 (3)
	Antag. Ca	10980		–35/–18	207 (–14)	179 (15)	362 (–1)

entre parenthèses = diminution du risque

Diur = diurétiques, Chlort = chlortalidone, HCTZ = hydrochlorothiazide, β-bl. = bêtabloquants, Antag. Ca = antagonistes du calcium, IECA = inhibiteurs de l'ECA.

certaines situations, à compliance égale, les associations fixes présentent l'avantage d'avoir une plus grande proportion de répondeurs et une meilleure efficacité.

Traitement de l'hypertension du vieillard (plus de 65 ans)

L'efficacité d'un traitement antihypertenseur chez le vieillard est résumée dans deux revues récemment publiées [5, 6]. Les diurétiques de type thiazidique occupent toujours le centre du traitement de l'hypertension artérielle des patients âgés. Trois études confirment l'efficacité de cette stratégie. L'étude SHEP a traité 4736 patients de manière randomisée, prospective et contrôlée contre placebo [6]. Ces patients ont reçu chlortalidone avec/sans bêtabloquant (tabl. 1). L'effet sur la mortalité et l'incidence des complications cardio-vasculaires a été bénéfique (tabl. 1). L'étude STOP a utilisé hydrochlorothiazide avec/sans bêtabloquant, et a recensé au terme d'une période d'observation de 3,7 ans nettement plus de décès, infarctus du myocarde et ictus dans le groupe placebo que dans le groupe traitement actif (tabl. 1) [6]. L'étude MRC a confirmé ces résultats (tabl. 1) [6]. Ces importantes études montrent que les diurétiques thiazidiques conservent leur place bien établie dans le traitement de l'hypertension artérielle du vieillard, et ceci avec des résultats très clairs, à savoir diminution de la mortalité et du risque cardio-vasculaire. Ces médicaments sont très bon marché. Les thiazides ont en outre un effet secondaire intéressant: ils freinent l'excrétion de calcium. En expérimentation animale tout d'abord, et ensuite chez l'être humain, il a pu être démontré que cette diminution de l'excrétion de calcium conserve la densité osseuse, et peut même la faire augmenter. Il existe à ce propos d'importantes observations cliniques: une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo a pu montrer que l'hydrochlorothiazide à faibles doses (12,5-25 mg/jour) maintient la densité osseuse chez le vieillard, et que les diurétiques thiazidiques diminuent d'environ 30% le risque de fracture du col du fémur chez la femme postménopausée [7]. Il s'agit là d'un facteur à ne pas négliger dans le choix d'un traitement antihypertenseur chez le vieillard. L'étude Syst-EUR est parvenue à démontrer que la nitrendipine, un inhibiteur du canal du calcium de type dihydropyridine, abaisse la mortalité et la morbidité des hypertendus âgés (tabl. 1) [6]. Des études sont en cours, ou déjà terminées, qui ont examiné l'efficacité des inhibiteurs de l'ECA et des récepteurs type 1 de l'angiotensine II chez des patients de plus de 65 ans. L'étude STOP-2, 1999, a été la première à documenter l'efficacité du traitement antihy-

pertenseur par inhibiteur de l'ECA dans un tel collectif (tabl. 1) [8]. Ce traitement a été comparable au traitement conventionnel admis par diurétique thiazidique avec/sans bêtabloquant sur la mortalité et la morbidité cardio-vasculaire, mais pas sur le prix. Il faut tout de même relever que les inhibiteurs de l'ECA et les récepteurs type 1 de l'angiotensine II ne doivent être utilisés qu'avec prudence chez le vieillard. Et ceci pour deux raisons: premièrement ces patients ont une fonction rénale diminuée ou des sténoses significatives de leurs artères rénales, raison pour laquelle cette classe de médicaments peut induire une insuffisance rénale nouvelle, ou aggraver une insuffisance rénale sous-jacente. Et ensuite ces médicaments sont dangereux en association à la spironolactone, du fait de la rétention rénale de potassium, qui est de plus en plus utilisée pour le traitement de l'insuffisance cardiaque du vieillard. Si ces précieux médicaments sont utilisés, il est absolument indispensable de contrôler régulièrement au moins le potassium et la créatinine.

Traitement de l'hypertension de la femme enceinte

Si une hypertendue souhaite une grossesse, il faut d'une part que sa tension artérielle soit bien contrôlée, en évitant d'autre part les médicaments potentiellement fœtotoxiques [9]. Parmi les médicaments interdits figurent notamment les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II de type I [10]. Si une hypertension se déclare en cours de grossesse, le but est de prévenir à court terme les dégâts de l'hypertension artérielle chez la mère et les lésions à moyen ou long terme chez son enfant [11]. Il n'est pas facile de fixer les valeurs cibles définitives et universelles. Mais le consensus veut que des valeurs >170/>110 mm Hg apparaissant au cours d'une grossesse soient toujours traitées [11]. En ce qui concerne le **traitement chronique** (tabl. 2), les données concernant les antihypertenseurs dans la grossesse sont limitées. Au cours du premier trimestre, aucun ne peut être considéré comme absolument sûr. Il ne faut utiliser que des médicaments des catégories A, ou éventuellement B de la FDA (uniquement avec prudence) (Compendium Suisse des Médicaments, page 3). Mais ils ne sont pas très nombreux, et à l'exception d'Aldomet (groupe B), tous les médicaments cités ici figurent dans le groupe C (effets toxiques en expérimentation animale, aucune étude contrôlée chez la femme enceinte, à n'utiliser que si le risque est justifié).

Les études contrôlées contre placebo ayant également examiné le développement à long terme des enfants de mères traitées, n'existent que

Tableau 2. Médicaments destinés au traitement de l'hypertension artérielle chronique pendant la grossesse.

Substance	Spécialité	Dose	Catégorie de grossesse
α -méthylidopa	Aldomet®	0,5–3,0 g/j en 3 prises	B
Labétalol	Trandate®	200–1200 mg/j en 2–3 prises	C
β -bloquants	N'importe lequel		C
Diur. thiazidiques	N'importe lequel		C

Tableau 3. Médicaments destinés au traitement de l'hypertension artérielle aiguë pendant la grossesse.

Substance	Spécialité	Dose
Dihydralazine	Néprésol®	5 mg i.v., suivis de 5–10 mg i.v. toutes les 20–40 min ou 0,5–10 mg/h i.v. en perfusion continue
Labétalol	Trandate®	20 mg i.v., suivis de 20–80 mg toutes les 20–30 min (max. 300 mg) ou 1–2 mg/min i.v. en perfusion continue
Diazoxide	Hyperstat®	30–50 mg i.v. toutes les 5–15 min
Nitroprussiate de sodium	Nipruss®	0,5–10 μ g/kg/min i.v. en perfusion continue

pour Aldomet®, agoniste de l' α -méthylidopa α_2 -adrénergique central, médicament préféré dans le traitement chronique [12]. L' α_1 /bêta-bloquant labétalol (Trandate®) semble provoquer certains problèmes de retard de croissance fœtale et une tendance à l'hypoglycémie néonatale [12]. Les bêtabloquants sont les seuls à pouvoir entraîner une bradycardie fœtale, une diminution de la perfusion utéro-placentaire et, administrés en début de grossesse déjà, un retard de croissance [13]. Les antagonistes du calcium n'ont pas été suffisamment étudiés pour autoriser un traitement à long terme sans réflexion pendant la grossesse, malgré le fait qu'ils ont été admis récemment pour le traitement de l'hypertension de la femme enceinte [11]. Les diurétiques thiazidiques ont fait l'objet d'études contrôlées, mais les critères n'ont pas été soigneusement fixés. Leurs résultats disent cependant que les diurétiques sont une option possible, surtout lors de la poursuite d'un traitement chronique de formes d'hypertension

artérielle sensibles au sel existant déjà avant la grossesse [11]. Dans les formes d'hypertension modérées, il est souvent possible de renoncer à poursuivre de tels médicaments, en raison de la vasodilatation accompagnant la grossesse. Il faut en outre savoir que sous l'effet de la contraction volumique relative, l'uricémie peut augmenter et masquer une pré-éclampsie débutante. Les anglo-saxons ont souvent recours à l'hydralazine, qui n'existe plus en Suisse par voie orale. Les inhibiteurs de l'ECA et récepteurs type 1 de l'angiotensine II précédemment cités sont contre-indiqués. Ce n'est que sous une méthode anticonceptionnelle sûre et avec toutes les explications nécessaires qu'ils peuvent être administrés à une femme en âge de procréer, mais en aucun cas pendant une grossesse.

Pour le **traitement aigu** (tabl. 3) de valeurs diastoliques ≥ 105 mHg, le profil d'action et de sécurité de la dihydralazine (Néprésol®) parentérale est intéressant. L'expérience est plus limitée avec le labétalol en injection intraveineuse. Les antagonistes du calcium par voie orale peuvent inhiber les contractions ou potentialiser l'effet du sulfate de magnésium, et ne doivent donc être administrés qu'avec prudence. Le diazoxide (Hyperstat®) peut inhiber les contractions et provoquer des hyperglycémies, ce qui fait qu'il est très rarement utilisé. Le dernier recours, dans les situations graves, est le nitroprussiate de sodium (Nipruss®) i.v., avec risque potentiel d'intoxication au cyanure. Lors de la poursuite d'un traitement antihypertenseur après l'accouchement, il ne faut pas oublier que certains médicaments peuvent diffuser dans le lait maternel. L'exposition du nouveau-né à l' α -méthylidopa est minime, et ce médicament est considéré comme sûr. Les diurétiques thiazidiques ne se retrouvent qu'en concentrations modérées dans le lait maternel, mais peuvent faire chuter la lactation en dessous d'un seuil critique [14]. Les bêtabloquants tels que l'aténolol (Tenormin®) et le métoprolol (Beloc ZOK®) se concentrent dans le lait et sont donc contre-indiqués; l'exposition du nouveau-né au propranolol (Inderal®) et au labétalol (Trandate®) par contre est minime. Les inhibiteurs de l'ECA et antagonistes de l'angiotensine II ne peuvent pas non plus être utilisés dans une telle situation.

Remerciements

nous remercions le Dr Ch. Merlo, Lucerne, d'avoir bien voulu relire ce manuscrit d'un regard critique.

Quintessence

- Le traitement non médicamenteux de l'hypertension artérielle est insuffisant, mais il faut corriger les comportements à risque (consommation excessive de sel, tabagisme).
- Le but de tout traitement antihypertenseur est représenté par les valeurs cibles (>140/<90 mm Hg), et il faut souvent plusieurs antihypertenseurs pour l'atteindre.
- Chez le vieillard (>65 ans), il faut également traiter une hypertension systolique isolée, en donnant la préférence aux diurétiques thiazidiques, bêtabloquants, antagonistes du calcium ou inhibiteurs de l'ECA.
- Une hypertension artérielle grave au cours de la grossesse est une situation dangereuse pour la mère et l'enfant. En phase aiguë, l'hydralazine est recommandée, et l' α -méthyldopa en traitement chronique. Une prise en charge interdisciplinaire est absolument indispensable.

Références

- 1 Tuomilehto J, Jousilahti P, Rastenyte D, Moltchanov V, Tanskanen A, Pietinen P, Nissinen A. Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. *Lancet* 2001; 357:848-51.
- 2 Groppelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens* 1992;10: 495-9.
- 3 Timio M, Verdecchia P, Venanzi S, Gentili S, Ronconi M, Francucci B, et al. Age and blood pressure changes. A 20-year follow-up study in nuns in a secluded order. *Hypertension* 1988;12:457-61.
- 4 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, 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. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-62.
- 5 Mulrow C, Lau J, Cornell J, Brand M. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000028.
- 6 Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355:865-72.
- 7 LaCroix AZ, Ott SM, Ichikawa L, Scholes D, Barlow WE. Low-dose hydrochlorothiazide and preservation of bone mineral density in older adults. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;133:516-26.
- 8 Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751-6.
- 9 Umans JG, Lindheimer MD. Antihypertensive treatment. In: *Hypertensive Disorders in Pregnancy*, ed. by Lindheimer MD, Cunningham FG, Roberts JM. Appleton&Lange, Stamford: 1999; p. 581-604.
- 10 Pryde PG, Sedman AB, Nugent CE, Barr M. Angiotensin-converting enzyme inhibitor fetopathy. *J Am Soc Nephrol* 1993;(3):1575-82.
- 11 The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
- 12 Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, Villar MA, Anderson GD. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:960-7.
- 13 Paran E, Holzberg G, Mazor M, Zmora E, Insler V. Beta-adrenergic blocking agents in the treatment of pregnancy-induced hypertension. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1995; 33:119-23.
- 14 White WB. Management of hypertension during lactation. *Hypertension* 1984;6:297-300.