



J. BLACHER, F. NAIJA, S. GOMES, M. CASADEVALL,
J.P. DETIENNE, T. KONDO, M. SAFAR
Unité Hypertension Artérielle, Prévention et
Thérapeutique Cardiovasculaires,
Centre de Diagnostic et de Thérapeutique,
Hôtel-Dieu, PARIS.

Difficultés intrinsèques du contrôle de la pression artérielle. Données fondamentales

Différents éléments concourent au mauvais contrôle tensionnel en population. Tout d'abord, bien entendu, l'absence de diagnostic d'hypertension artérielle, situation banale dans toute pathologie paucisymptomatique; mais aussi la faible propension qu'ont les thérapeutes à associer différentes drogues antihypertensives, et cela précocement dans l'histoire du patient.

Il existe à l'évidence une inertie thérapeutique; on se satisfait trop fréquemment de résultats sous-optimaux. Les drogues choisies ne sont pas toujours celles qui seraient les plus efficaces et/ou aux posologies optimales, notamment en cas de rigidité artérielle associée.

De plus, les patients s'en mêlent et ne prennent probablement pas de façon très scrupuleuse les bons médicaments que les bons docteurs leur prescrivent.

Enfin, il y a encore beaucoup de chemin à faire pour optimiser le contrôle tensionnel.

On estime qu'environ 1 milliard d'individus dans le monde sont hypertendus. Dans moins de 20 ans, ils seront plus d'1 milliard et demi à avoir des chiffres de pression artérielle systolique supérieurs à 140 mmHg et/ou des chiffres de pression diastolique supérieurs à 90 mmHg [1]. En France, l'étude toute récente des Trois Cités a montré que près de 80 % des individus âgés de plus de 65 ans, non institutionnalisés, étaient hypertendus [2]. Seule une minorité de ces hypertendus est à la fois dépistée, traitée et contrôlée de façon satisfaisante.

Les données françaises ne sont pas très différentes des données retrouvées de l'autre côté de l'Atlantique, puisqu'aux Etats-Unis, c'est un peu plus de 31 % de la population adulte de plus de 18 ans qui est hypertendue (soit 65 millions d'adultes). Les hypertendus à la fois diagnostiqués, traités et dont les chiffres de pression artérielle sont contrôlés par la thérapeutique, représentent moins d'un quart de tout le collectif des hypertendus [3].

Nous allons essayer dans cet article de décliner les différentes causes concourant au mauvais contrôle tensionnel en population. Bien entendu, nous tenterons aussi de discuter les différentes voies possibles d'amélioration.

■ ABSENCE DE RECONNAISSANCE DE LA CAUSE – TRAITEMENT TROP TARDIF

Une large majorité d'hypertendus serait-elle mal contrôlée du fait de la méconnaissance d'une cause secondaire? Non, à l'évidence, l'HTA secondaire ne représente qu'une minorité des hypertensions artérielles pour lesquelles agir sur la cause permet, le plus souvent, de contrôler les chiffres de pression artérielle. L'immense majorité des hypertendus sont dits hypertendus "essentiels", terme derrière lequel se cache, en fait, l'ignorance des différents mécanismes physiopathologiques concourant à cette maladie vasculaire. Ces facteurs sont à l'évidence, pour certains, génétiques. Ils semblent minoritaires. Les facteurs

acquis, environnementaux, paraissent, en fait, les plus importants. Y prédominent, en dehors du vieillissement, la surcharge pondérale, l'augmentation de la consommation de sel et l'inactivité physique.

Quelle qu'en soit l'étiologie, cette hypertension artérielle s'accompagne d'une modification des parois vasculaires, modifications à la fois structurelles et fonctionnelles. Elles altèrent le fonctionnement de différents organes dits organes cibles, notamment le cerveau, le cœur et le rein. Malheureusement, ces altérations sont en partie irréversibles et un traitement trop tardif de la maladie hypertensive ne peut avoir comme objectif que la limitation de leur évolutivité et donc la réduction du risque de complication viscérale de l'hypertension artérielle. Un traitement plus précoce pourrait avoir l'ambition d'empêcher le développement de ces anomalies artérielles et donc de prévenir l'aggravation ou peut-être même l'apparition de l'hypertension artérielle [4].

■ ■ MEDICAMENTS PEU EFFICACES

Toutes les drogues antihypertensives ont globalement le même degré d'efficacité. Une monothérapie antihypertensive réduit, en moyenne, les chiffres de pression artérielle de 5 à 10 %. En comparaison, on peut rappeler qu'une statine réduit le niveau du critère intermédiaire de jugement, à savoir le LDL-cholestérol, de 30, 40 ou parfois 50 %. Les médicaments antihypertenseurs pourraient donc être accusés d'une moindre efficacité. Sachant qu'une faible proportion de patients hypertendus arrive à l'objectif tensionnel sous une monothérapie antihypertensive, il faudrait en fait plus fréquemment considérer le trai-

tement antihypertenseur comme une association de drogues. Sachant qu'il existe une claire inertie dans nos décisions d'intensifier un traitement anti-hypertenseur, cet élément n'est-il pas un plaidoyer pour une utilisation extrêmement précoce, voire en première intension, d'associations médicamenteuses ?

Les essais thérapeutiques ont montré, tout d'abord dans le cadre de l'hypertension artérielle sévère, puis dans l'hypertension artérielle légère à modérée, que l'introduction d'un traitement antihypertenseur actif s'accompagnait d'un bénéfice en termes de morbi-mortalité cardiovasculaire. Cependant, plusieurs études montrent que la thérapeutique antihypertensive n'assure pas la réversibilité complète du risque cardiovasculaire attribuable à l'hypertension artérielle, même en cas de bon contrôle tensionnel. A même niveau de pression artérielle et des autres facteurs de risque cardiovasculaires, les hypertendus traités présenteraient un risque cardiovasculaire résiduel [5].

■ ■ MAUVAISE UTILISATION DES DROGUES

Dans notre unité spécialisée dans l'hypertension artérielle à l'Hôtel-Dieu de Paris, nous voyons régulièrement des hypertendus dont les chiffres de pression artérielle résistent aux différentes associations d'antihypertenseurs testés. Assez souvent, cette résistance est en rapport non pas avec l'existence d'une hypertension artérielle secondaire, mais avec une stratégie non optimale d'association des drogues. Beaucoup de patients hypertendus reçoivent par exemple des diurétiques de l'anse alors que l'on sait bien que cette classe thérapeutique devrait être réservée aux hypertendus insuffisants rénaux ou insuffisants cardiaques. La posologie diurétique de



- ▶ Lorsqu'ils sont diagnostiqués, la majeure partie des hypertendus sont le plus souvent mal contrôlés par les thérapeutiques employées.
- ▶ Les médecins ne prescrivent pas toujours aux bonnes doses les drogues les plus adaptées à la situation clinique.
- ▶ Les traitements sont probablement introduits trop tardivement et trop peu d'associations sont prescrites.
- ▶ L'observance des patients dans l'hypertension artérielle et dans d'autres pathologies chroniques laisse à désirer.

12,5 mg d'équivalent hydrochlorothiazide n'est pas toujours suffisante et le doublement de cette posologie peut parfois permettre un bon contrôle tensionnel...

Il existe, de façon assez consensuelle dans les différentes recommandations, des indications préférentielles des traitements anti-hypertenseurs en fonction des types d'hypertension artérielle. Les IEC seront préférés en première intention chez l'hypertendu diabétique de type 1 ; les ARA II chez l'hypertendu diabétique de type 2 et/ou porteur d'une hypertrophie ventriculaire gauche ; les IEC, les diurétiques, les bêtabloquants ou les anti-aldostérone chez l'hypertendu insuffisant cardiaque ; les bêtabloquants ou les antagonistes calciques chez l'hypertendu insuffisant coronaire ; ou encore les IEC, les bêtabloquants ou les anti-aldostérone chez l'hypertendu ayant nécrosé son myocarde.

Pour la première fois dans des recommandations pour la pratique, le dogme de débiter le traitement pharmacologique par une monothérapie est battu en brèche ; pour les experts européens [6] et nord-américains [7], on peut utiliser d'emblée une bithérapie. Les experts français, eux, sont restés plus classiques : seules les monothérapies (et les bithérapies microdosées) ont droit de cité en première intention [8].

Le meilleur traitement de l'HTA essentielle reste donc encore à définir. Malgré la venue sur le marché de nouvelles classes thérapeutiques et de nouvelles drogues, les "anciens médicaments" (diurétiques notamment) sont loin d'être détrônés. Les experts français à l'origine des recommandations pour la pratique retiennent de l'analyse intégrée de la littérature médicale que "la réduction de la pression artérielle semble plus importante que la classe thérapeutique utilisée. Les diurétiques n'ont jamais été inférieurs aux autres antihypertenseurs testés, en termes de protection cardiovasculaire globale. Certaines classes thérapeutiques ou certains antihypertenseurs au sein d'une classe thérapeutique donnée peuvent avoir des effets cardio- ou cérébroprotecteurs spécifiques. Ces différences,

pour le patient hypertendu essentiel, restent probablement moins importantes que le niveau tensionnel atteint" [8].

Finalement, on sait bien que pour obtenir un niveau tensionnel bas, il faut très fréquemment associer différents traitements antihypertenseurs. Dans la majorité des essais thérapeutiques dans l'hypertension artérielle, la moyenne d'antihypertenseurs par patient était supérieure à 2 molécules. Par conséquent, la question du choix de la meilleure drogue de première intention dans l'hypertension artérielle ne résiste pas à cette donnée factuelle. Les essais thérapeutiques à venir testeront de façon comparative des stratégies thérapeutiques associant plusieurs drogues différentes plutôt que des monothérapies en groupe parallèle [9].

■ INERTIE THERAPEUTIQUE

L'inertie thérapeutique du médecin est aussi probablement en cause, nous ne sommes pas suffisamment volontaristes, nous prescripteurs, lorsque nous sommes un peu au-dessus de l'objectif tensionnel pré-établi ; lorsque le traitement est bien toléré, nous rechignons à intensifier la thérapeutique [10]. En effet, un essai thérapeutique publié récemment [9] montre que les effets secondaires sont très fréquemment à l'origine d'une interruption de la thérapeutique antihypertensive. Néanmoins, la crainte des effets adverses ne doit pas être suffisante pour justifier un mauvais contrôle tensionnel car ils sont dans l'immense majorité d'entre eux intégralement réversibles à l'arrêt du traitement. Ils ne justifient donc pas notre inertie thérapeutique.

■ MAUVAISE OBSERVANCE

C'est peut-être (aussi) à cause des patients que le contrôle tensionnel en population est médiocre. Effectivement, il a été rapporté depuis maintenant plusieurs décennies qu'une part importante des patients traités pour hypertension artérielle n'étaient pas parfaitement observants quant à leur traitement médicamenteux.

Il y a différentes façons d'approcher l'observance des patients. L'interrogatoire est malheureusement souvent peu informatif ; peu de patients avouent une mauvaise observance. En revanche, on peut contrôler l'observance des patients par des dosages plasmatiques, des tests biologiques, des contrôles cliniques (par exemple, la fréquence cardiaque sous bêtabloquant). Il existe des méthodes plus perverses comme celles du pilulier électronique, où, à l'insu du patient, le prescripteur est informé en temps réel de l'ouverture du pilulier (suivie avec une forte probabilité de la



prise du médicament...). L'utilisation du pilulier électronique a pu individualiser plusieurs profils de patients : ceux quasi parfaitement observants, ceux généralement bons observants mais qui s'accordaient de temps à autre des "vacances thérapeutiques", d'autres qui de temps en temps oubliaient de prendre leurs médicaments sans qu'il n'y ait d'oublis consécutifs, ou enfin ceux complètement anarchiques, qui oubliaient à tout moment qu'ils avaient précédemment pris leur comprimé (et qui parfois en prenaient jusqu'à 4 par jour alors qu'un seul était prescrit !).

Toutes ces données laissent supposer que la mauvaise observance est une cause fréquente de résistance à la thérapeutique antihypertensive. En dehors de l'utilisation du pilulier électronique, de nombreuses études ont montré que le thérapeute prédisait de façon très aléatoire les défauts d'observance [11].

Plusieurs auteurs ont montré que différentes variables étaient positivement liées à l'observance, à savoir : un fort entourage familial, une personnalité calme et réservée, l'absence d'effets adverses des traitements antérieurs, l'évocation des effets adverses par le médecin, le fait que le thérapeute puisse donner, sans attendre les questions du patient, des informations concernant la maladie hypertensive, et enfin, qu'il puisse présenter l'hypertension artérielle non seulement comme un facteur de risque cardiovasculaire, mais comme une maladie de la paroi artérielle à part entière.

D'autres auteurs ont cherché le profil type du mauvais observant qui correspond plus fréquemment à des sujets très jeunes ou très âgés, des sujets "subissant" une ordonnance complexe, des patients oubliant de venir à la consultation, des patients ayant des soucis d'ordre financier, des patients ayant des conduites addictives ou des patients ayant déjà eu le "plaisir" d'expérimenter des effets indésirables des thérapeutiques antihypertensives.

Il existe aussi des caractéristiques liées aux médecins, génératrices de mauvaise observance. Il s'agit de l'imprécision du diagnostic, de la non-personnalisation du colloque singulier, de l'absence d'investissement dans la relation médecin-malade, d'une relation trop technique et pas assez personnalisée, d'une attitude intolérante, paternaliste, sans négociation possible et de l'absence de prise en considération des préférences du patient.

Finalement, au-delà de la compliance, il faut miser sur la persistance qui n'interviendra que dans un climat de confiance entre le patient et le thérapeute. Cela implique une bonne tolérance de la thérapeutique, une efficacité satisfaisante, une simplicité d'utilisation et une implication du patient dans la gestion de son problème de santé. Une étude du *British Medical Journal* montre

que, dans une population de 103 patients hypertendus dont presque la moitié n'est pas bien contrôlée par la thérapeutique, la proportion de mauvaise observance ne diffère pas de façon significative entre les patients contrôlés et les patients non contrôlés, ce qui tendrait à montrer que le défaut de compliance est loin d'expliquer l'intégralité du mauvais contrôle tensionnel [12].

■ RIGIDITE ARTERIELLE LIMITANT LA REPONSE TENSIONNELLE

L'hypertension artérielle génère une augmentation de la rigidité artérielle qui représente elle-même un facteur de risque de complication cardiovasculaire chez l'hypertendu [13]. Cette rigidité artérielle accrue, pour un même niveau de pression artérielle moyenne, augmente la pression artérielle systolique et réduit la pression artérielle diastolique, notamment par un retour plus intense et plus précoce des ondes de réflexion pendant la composante systolique de la courbe de pression. L'augmentation de la rigidité artérielle peut réduire de façon importante l'efficacité des drogues antihypertensives par le biais d'une moindre distensibilité. Cette situation est donc doublement délétère avec une plus forte augmentation du risque et un moindre bénéfice thérapeutique en rapport avec un moindre effet sur le critère intermédiaire de jugement qu'est la pression artérielle. Des études récentes, notamment l'étude CAFE [14], laissent penser que la prise en considération de la pression artérielle dans le compartiment central ou encore des paramètres hémodynamiques tels les ondes de réflexion ou la rigidité artérielle pourraient être partie prenante à la fois dans l'évaluation du risque de nos hypertendus mais aussi dans la stratégie thérapeutique. Chez ces patients avec rigidité artérielle accrue, il est probable que les diurétiques thiazidiques ou que les antagonistes calciques aient plus d'effet en matière de baisse tensionnelle que par exemple les bêtabloquants. Des études ultérieures sont nécessaires pour compléter cette information comparative non seulement pour les monothérapies mais aussi pour les associations de drogues, ou encore pour les différentes posologies.

■ CONCLUSION

Le constat universel d'un contrôle insuffisant de l'hypertension artérielle amène à réfléchir à la possible optimisation certes de l'observance des patients, mais aussi de l'efficacité et de la tolérance des drogues antihypertensives, des stratégies en matière de thérapeutique antihypertensive, de l'applicabilité et de l'accessibilité des recommandations et de la part respective des politiques individuelles et collectives en matière de santé. ■

Bibliographie

1. KEARNEY PM, WHELTON M. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*, 2005; 365: 217-23.
2. BRINDEL P, HANON O. 3C Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the elderly: the Three City study. *J Hypertens*, 2006; 24: 51-8.
3. FIELDS LE, BURT VL *et al.* The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000: a rising tide. *Hypertension*, 2004; 44: 398-404.
4. JULIUS S, NESBITT SD. Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med*, 2006; 354: 1685-97.
5. BLACHER J, EVANS A. on behalf of the PRIME study group. Residual coronary risk in men aged 50-59 treated for hypertension and hyperlipidemia in the population. The PRIME study. *J Hypertens*, 2004; 22: 415-23.
6. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*, 2003; 21: 1011-53.
7. CHOBANIAN AV, BAKRIS GL for the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*, 2003; 289: 2560-72.
8. HAS, Haute Autorité de Santé: Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. 2005, Haute Autorité de Santé.
9. DAHLOF B, SEVER PS. for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2005; 366: 895-906.
10. OKONOFUA EC, SIMPSON KN. Therapeutic inertia is an impediment to achieving the Healthy People 2010 blood pressure control goals. *Hypertension*, 2006; 47: 345-51.
11. KHAN NA, MCALISTER FA. Canadian Hypertension Education Program. The 2006 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Part II – Therapy. *Can J Cardiol*, 2006; 22: 583-93.
12. NUESCH R, SCHROEDER K. Relation between insufficient response to anti-hypertensive treatment and poor compliance with treatment: a prospective case-control study. *BMJ*, 2001; 323: 142-6.
13. BLACHER J, ASMAR R. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension*, 1999; 33: 1111-7.
14. The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators. Differential Impact of Blood Pressure – Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes – Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation*, 2006; 113: 1213-25.