

A. OBLAK¹, N. DANCHIN¹, M. SAFAR², J. BLACHER²

Hypertension artérielle : le quotidien de la prise en charge

L'hypertension artérielle, surtout si elle est associée à d'autres facteurs de risque cardiovasculaires, majore le risque cardiovasculaire global des patients. Elle est également souvent d'autant moins bien contrôlée que le patient est à haut risque cardiovasculaire. Il paraît donc urgent de bien la dépister pour en éviter les complications.

Le traitement antihypertenseur ainsi prescrit est rarement isolé, il doit être adapté à chaque patient et surveillé pour dépister les éventuels effets secondaires et les interactions médicamenteuses susceptibles d'entraîner une mauvaise observance, voire l'arrêt total des thérapeutiques.

Sur la base de quelques données épidémiologiques, voici un résumé de ce qu'est le suivi de l'HTA au quotidien.

L'hypertension artérielle (HTA) est un facteur de risque cardiovasculaire communément admis et réversible ; cependant, elle reste mal contrôlée et est la première cause de mortalité dans le monde. Selon les données de l'étude MONICA, environ 8 millions d'individus seraient hypertendus en France. L'HTA serait connue dans 52 % des cas, traitée dans 38 % des cas et contrôlée dans 9 % des cas [1].

En pratique courante, les patients ont rarement une HTA isolée, sans autre pathologie associée, qu'elle soit d'origine cardiovasculaire ou extra-cardiaque. Ils prennent, ont pris ou prendront des traitements ayant une probabilité d'interaction non négligeable avec leur HTA ou leur traitement antihypertenseur. Enfin, il est exceptionnel que dans sa vie d'hypertendu le patient ne présente jamais d'effet adverse d'un traitement, qu'il soit prescrit à visée antihypertensive ou non.

Le but de cet article est de rappeler quelques notions d'épidémiologie concernant l'hypertension artérielle et les facteurs de risque souvent associés, les comorbidités conséquences de l'HTA, la prévalences des effets secondaires et des principales interactions médicamenteuses.

■ FREQUENCE DE L'HTA ET DES FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRES (FRCV) ASSOCIES

Les recommandations européennes et américaines [2, 3] identifient trois groupes de FRCV classés selon leur niveau d'imputabilité (**tableau I**).

Mais quelle est la fréquence de chacun de ces FRCV dans l'HTA ? Il est assez difficile de répondre précisément à cette question. Des éléments de réponse sont cependant apportés par certaines études.

● *Prévalence de HTA*

La prévalence de l'HTA chez l'adulte augmente avec **l'âge et la corpulence du sujet** [5] : cependant, à âge et corpulence identiques, cette prévalence est différente selon les pays : par exemple, elle est de 27,8 % aux USA, de 55,3 % en Allemagne,

Unité d'Hypertension Artérielle,
Soins et Prévention Cardio-Vasculaire,

¹ Cardiologie, Hôpital Européen Georges Pompidou,

² Centre de Diagnostic, Hôtel-Dieu,

PARIS.

► Hypertension artérielle

Lien de causalité	Facteur de risque identifié	Impact du FRCV
FR majeurs	Tabagisme HTA Elévation du LDL-cholestérol* Elévation du cholestérol total Diminution du HDL-cholestérol ** Diabète type 2 Age***	Effet multiplicateur du risque CV indépendamment des autres FR
FR prédisposants	Obésité androïde Sédentarité Atcds familiaux de maladie coronaire précoce (H < 55 ans, F < 65 ans, antécédents et parents 1 degré) Origine géographique Précarité Ménopause	Effet potentialisateur si associés aux facteurs de risque majeurs
FR discutés	Elévation des TG LipoP LDL petites et denses Elévation de l'homocystéine Facteurs prothrombotiques Marqueurs de l'inflammation Facteurs génétiques Facteurs infectieux	Associé à un risque augmenté de maladie CV, mais le degré d'imputabilité est méconnu

* LDL > 1,9 g/L (ANAES 2000), > 1,5 g/L (ESH 2003).
** < 0,35 g/L chez l'homme et 0,4 g/L chez la femme (ANAES 2000), 0,4 homme et 0,48 femme (ESH 2003).
*** Homme > 45 ans, femme > 55 ans (ANAES 2000), homme > 55 ans, femme > 65 ans (ESH 2003).

Tableau I : Les différents facteurs de risque cardiovasculaires identifiés [2].

de 37,7 % en Italie, de 46,8 % en Espagne pour une tranche d'âge de 35-64 ans [4]. En France, selon les données du Haut Comité de Santé Publique (HCSP), l'HTA touche environ 7 millions de patients ; une consultation sur cinq serait en rapport avec la prise en charge de l'HTA en médecine ambulatoire [6]. Sur une étude de 5 000 patients, la prévalence de l'HTA traitée est de 24 % chez les plus de 35 ans [7]. Une étude française a étudié un échantillon de 9 090 patients de plus de 70 ans entre 1999 et 2001. Etaient considérés comme hypertendus les sujets ayant une PAS \geq 160 mmHg ou une PAD \geq 90 mmHg, ou traités par une thérapeutique antihypertensive. Les auteurs ont constaté que 62 % des patients étaient hypertendus avec une prévalence plus élevée chez l'homme (66 % hommes/60 % femmes) [8].

● Prévalence et impact des principaux FRCV associés à l'HTA

Le **tableau II** résume quelques données concernant la prévalence des autres FRCV associés à l'HTA [8]. Une autre enquête, nationale, impliquant 8 177 généralistes et portant sur un échantillon de 16 358 patients hypertendus, retrouvait qu'environ 60 % des patients avaient une dyslipidémie, 19 % un tabagisme, 16 % un diabète. 50 % d'entre eux étaient classés en risque CV élevé ou très élevé [9].

Il est en effet important de rechercher des FRCV associés à l'HTA pour évaluer le risque CV du patient HTA. Les données actuelles constatent que le contrôle tensionnel est d'autant plus faible que le nombre de FRCV est élevé [10], avec 1/4 des patients à haut risque CV non traités [11].

	Hommes (n = 3515)	Femmes (n = 5575)	Total (n = 9090)
Atcds CV¹	20,2	11,8	15,1
BMI			
< 25 kg/m ²	32,3	49,1	42,6
25 \leq BMI < 30 kg/m ²	53,1	35,6	42,4
\geq 30 kg/m ²	14,6	15,3	15,0
Diabète	10,9	6,0	7,9
Tabac			
Jamais	30,3	81,0	61,4
Passé de fumeur	60,9	14,7	32,6
Tabac actif	8,8	4,3	6,0

¹ Atcd d'AVC, de pontage, d'IDM, d'angioplastie coronaire, d'angor, de chirurgie cardiaque.

Tableau II : Caractéristiques des patients hypertendus (n = 9090) [8] (valeurs exprimées en pourcentage).

>>> **Concernant le tabac**, sa prévalence est importante chez le sujet jeune (environ 50 % parmi les 18-25 ans) avec une décroissance avec l'âge (environ 7 % chez les plus de 65 ans). Il potentialise l'impact des autres FRCV. Dans l'étude HOT [12], la réduction importante de la pression artérielle diastolique ($PA \leq 85$ mmHg) était associée à une augmentation des événements cardiovasculaires chez les fumeurs alors qu'elle était associée à une réduction de ceux-ci chez les non fumeurs. Elle apportait une moindre protection contre les AVC ($p = 0,008$), les décès CV ($p = 0,002$) et les décès toutes causes confondues ($p < 0,001$) chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs. *Il est donc essentiel d'obtenir l'arrêt de l'intoxication tabagique chez les hypertendus, du fait aussi d'un bénéfice moindre d'une réduction de PA chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs.*

>>> **Diabète et HTA sont souvent associés.** Dans l'étude PROCAM [13], la prévalence de l'HTA chez le diabétique était de 50 %. Dans l'étude MRFIT [14] (réalisée chez 350 000 hommes âgés de 35 à 57 ans), la prévalence de l'HTA ($PAS > 160$ mmHg) était 3 fois plus fréquente chez le diabétique que chez le non diabétique. Dans l'étude UKPDS [15], 39 % des diabétiques de type 2 avaient une TA $> 160/90$ mmHg. Le diabète majore le risque de maladie coronaire, avec un risque global multiplié par 2 chez l'homme et 3 chez la femme. Le contrôle de l'HTA doit être encore plus strict (*tableau I*).

■ FREQUENCE DES CO-MORBIDITES CONSEQUENCES DE L'HTA

La fréquence importante de l'HTA fait qu'il est parfois difficile de juger de l'existence de lien de causalité avec d'autres pathologies. Nous ne traiterons pas des pathologies à l'origine de l'HTA (HTA métaboliques, rénales et rénovasculaires, et endocriniennes) ni des pathologies du vieillissement (arthrose, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, troubles des fonctions cognitives), fréquentes, très souvent associées à l'HTA, dont les traitements (AINS, corticoïdes, antiépileptiques, vasoconstricteurs nasaux, ciclosporine par exemple) peuvent interagir avec ceux de l'HTA, ou être responsables eux-mêmes d'HTA.

1. – Les pathologies CV

Le lien entre niveau tensionnel et risque cardiovasculaire est continu, ce qui signifie qu'il n'existe pas de seuil en dessous duquel le risque peut être considéré comme nul.

• Les atteintes cardiaques

L'HTA est un facteur de risque admis d'affections coronaires. Concernant l'HVG, sa prévalence augmente parallèlement à la réduction de la fonction rénale et à l'élévation de la pression artérielle systolique (PAS): chez l'insuffisant rénal, elle peut atteindre 75 à 80 % au moment de la dialyse [18]. La régression de l'HVG est associée à un meilleur pronostic CV, par rapport à l'absence de régression [16]. Cela a été également suggéré dans l'étude LIFE [17]. Dans l'étude de Framingham, l'HVG électrique est un prédicteur puissant du risque de morbi-mortalité CV.

• Les maladies vasculaires cérébrales

L'HTA apparaît comme un facteur de risque majeur des AVC, tout comme le diabète, l'obésité, le tabac, les dyslipidémies et l'alcool. Rappelons que les AVC sont la première cause de handicap acquis chez l'adulte, la deuxième cause de démence et une cause majeure de dépression, avec une incidence de l'origine ischémique 4 fois plus fréquente que l'origine hémorragique.

Parmi les survivants d'un AVC, 50 % vont développer une dépression dans l'année, 40 % reprendront leur activité professionnelle antérieure, et 25 % seront déments dans un délai de 5 ans. D'où l'importance d'obtenir une normalisation des FRCV pouvant être modifiables, notamment l'HTA, trop souvent sous-traitée.

2. – Les maladies rénales

L'HTA peut altérer la fonction rénale. Une micro-albuminurie est détectable à la bandelette chez 32 % des hommes et 28 % des femmes parmi une population de 11 343 hypertendus depuis 69 mois [19]. Les patients avec une atteinte rénale ont des altérations cardiovasculaires fréquentes, la micro-albuminurie, tout comme la protéinurie, étant associées à une élévation de la morbidité CV, surtout coronaire.

3. – La rétinopathie hypertensive

On y distingue :

- les modifications liées directement à l'élévation des chiffres TA, réversibles par le traitement de l'HTA : elles s'observent au cours des HTA sévères non traitées : elles sont devenues rares,
- les modifications chroniques, irréversibles, liées à l'artériosclérose dont l'HTA est un facteur de risque, plus fréquentes.

► Hypertension artérielle

- L'HTA touche donc 1 sujet sur 4, âgé de 45 à 75 ans. Par comparaison avec les sujets indemnes d'HTA, les hypertendus ont un risque de décès 5 fois plus important s'ils présentent 1 à 2 FRCV associés à l'HTA et 15 fois plus élevé s'ils ont plus de 2 FRCV. D'où la nécessité de dépister l'ensemble des FRCV.
- Parmi les survivants d'un AVC, 50 % vont développer une dépression dans l'année, 40 % reprendront leur activité professionnelle antérieure, et 25 % seront déments dans un délai de 5 ans. D'où l'importance d'obtenir une normalisation des FRCV pouvant être modifiables, notamment l'HTA, trop souvent sous-traitée.
- Les effets secondaires peuvent conduire à l'arrêt des thérapeutiques, surtout dans les 3 premiers mois de leur prescription. Leur fréquence augmente avec le nombre de médicaments prescrits.
- Un véritable partenariat entre le médecin et l'hypertendu avec une relation de confiance évitera de nombreux arrêts de traitements antihypertenseurs, avec une incidence certaine sur les complications de l'HTA!

HAS 2005 – ESH 2003 JNC7 2003	Objectif tensionnel (PAS/PAD)
Adulte d'âge moyen	< 140/90 mmHg
Diabétique de type 2	< 130/80 mmHg
Insuffisant rénal	< 130/80 mmHg

Tableau III: Objectifs tensionnels recommandés selon l'HAS 2005, l'ESH 2003 et le JNC 7.

Il est donc essentiel de connaître les objectifs tensionnels recommandés par les différentes Sociétés savantes afin d'éviter les conséquences de l'HTA (**tableau III**).

■ FREQUENCE DES EFFETS SECONDAIRES

Le but n'est pas de faire le catalogue des effets secondaires des différentes classes médicamenteuses, mais de discuter de leur fréquence et de leur impact éventuel sur la prise en charge du malade.

1. – Principaux effets secondaires

Une étude suédoise a constaté que, sur un échantillon de 394 patients, environ 20 % avaient un effet secondaire de leur thérapeutique antihypertensive. Cette proportion augmentait avec le nombre de médicaments associés [20]. Les principaux effets secondaires rencontrés étaient dans 10,4 % des cas des symptômes divers, une impuissance

	Arrêt du traitement pour effet secondaire (%)
Alphabloquant (n = 117)	6,8
Bêtabloquant (n = 356)	9,6*
Antagoniste calcique (n = 434)	5,1**
IEC (n = 382)	8,1*
Diurétiques (n = 144)	2,8**
Autres (n = 202)	5,0

* p < 0,05 avec diurétiques.
** p < 0,05 comparaison avec bêtabloquant.

Tableau IV: Pourcentage de patients ayant arrêté leur traitement pour effet secondaire [21].

dans 6 % des cas (167 hommes), une atteinte vasculaire périphérique (extrémités froides) dans 5,3 %, une insomnie et/ou des symptômes dépressifs dans 5,6 % des cas. Dans une étude portant sur un échantillon de 2 586 patients [21], 62 % d'entre eux présentaient un effet secondaire, avec en moyenne $2,7 \pm 2,1$ réactions par patient : insomnie (26 %), anxiété (17 %), dépression (16 %) pour les plus fréquents. Les femmes rapportent plus d'effets secondaires que les hommes, tandis que la dysfonction sexuelle est plus fréquente chez l'homme que chez la femme (28,6 % vs 16,2 %, p < 0,05). Ces effets secondaires sont en général rapportés par les patients dans les 3 premiers mois, de façon spontanée dans 22,8 % des cas, après interrogatoire dans 34,3 %, et après questionnaire dans 37 % des cas. Le taux d'arrêt des thérapeutiques pour effet secondaire est reporté dans le **tableau IV** [21].

Les symptômes comme la dépression, l'incontinence urinaire, les nausées, les céphalées, la sécheresse buccale, les myalgies, la diarrhée et la constipation ne sont pas spécifiques d'une classe médicamenteuse. Les œdèmes et flushes au niveau du visage sont rapportés respectivement 8 et 4,6 fois plus fréquemment chez les patients utilisant des antagonistes calciques que chez ceux utilisant des bêtabloquants [21]. De même, la toux est 13 fois plus mentionnée sous IEC que sous bêtabloquants. Les patients sous bêtabloquants décrivent plus facilement une asthénie, des troubles vasculaires périphériques, des troubles sexuels, une insomnie et un essoufflement.

2. – Attention à l'observance thérapeutique!

Dans une étude portant sur 968 sujets, 70,9 % venaient régulièrement aux visites de contrôle, et parmi ceux qui ne se présentaient pas aux visites, 20 % avaient stoppé tout traitement

Classe médicamenteuse	Nature de l'interaction	Conséquences cliniques
Bêtabloquant	<p>Hémodynamiques</p> <p>– AINS (vaisseaux) – vérapamil, flécaïnide, diltiazem (myocarde)</p> <p>Electrophysiologiques</p> <p>Vérapamil, diltiazem</p>	<p>Réduction de l'effet antihypertenseur Inotropisme négatif</p> <p>Bradycardie, BAV</p>
IEC	<p>Hémodynamiques</p> <p>Thiazidiques, diurétiques de l'anse, AINS</p> <p>Rein</p> <p>Diurétiques épargneurs de K, AINS</p>	<p>Potentialisation, hypotension</p> <p>Insuffisance rénale, réduction de l'effet antihypertenseur, hyperkaliémie</p>
Diurétiques	<p>Vaisseaux</p> <p>IEC AINS</p> <p>Myocarde</p> <p>Digoxine</p> <p>Rein</p> <p>IEC, AINS</p>	<p>Potentialisation, hypoTA, insuffisance rénale, réduction effet antihypertenseur</p> <p>Toxicité digitalique, hypokaliémie</p> <p>Hyperkaliémie</p>

Tableau V : Principales interactions médicamenteuses [25].

antihypertenseur [22]. L'inobservance peut être à l'origine de 15 à 18 % des échecs thérapeutiques [23], alors qu'elle peut atteindre 50 % dans d'autres cas [24]. Un véritable partenariat entre le médecin et l'hypertendu avec une relation de confiance évitera de nombreux arrêts de traitements antihypertenseurs, avec une incidence certaine sur les complications de l'HTA !

■ FREQUENCE DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Il existe des interactions néfastes mais aussi bénéfiques, concernant les deux types de mécanismes : pharmacocinétique et pharmacodynamique.

1. – Quelques rappels succincts

Le site de l'interaction est différent selon la classe médicamenteuse (foie, rein, cœur et vaisseaux). Un grand nombre d'antihypertenseurs (bêtabloquants liposolubles, antagonistes calciques, IEC prodrogues) sont métabolisés dans le foie par l'intermédiaire du cytochrome P 450. Les barbituriques, la phénytoïne, la rifampicine accélèrent la dégradation des médicaments CV, entraînant une réduction de leur taux plasmatiques. Inversement, la cimétidine, inhibiteur enzymatique, entraîne une élévation du niveau plasmatique avec un effet thérapeutique majoré.

Au niveau **rénal**, l'essentiel des interactions résulte d'une compétition pour l'élimination rénale. Les antagonistes calciques diminuent par exemple l'élimination rénale de la digoxine.

Au niveau de la **fibre musculaire lisse**, il peut s'agir d'une vasodilatation (dihydropyridine et alphabloquant), ou d'une vasoconstriction à l'origine d'une HTA résistante au traitement (adjonction d'AINS).

Au niveau **cardiaque** ont été décrits des effets dépresseurs du nœud sinusal, du nœud auriculo-ventriculaire, ou encore des effets inotropes négatif induits par les bêtabloquants associés à certains antagonistes calciques.

2. – Fréquence des interactions médicamenteuses

Les principales interactions sont mentionnées dans le **tableau V** [25]. La prévalence des interactions des médicaments anti-HTA est peu connue. Dans une étude portant sur 1 574 patients, la probabilité d'une interaction médicamenteuse hautement suspectée semblait dépendre de l'âge et du sexe (20 % des femmes âgées de moins de 59 ans avec moins de 6 drogues, 55 % des femmes entre 30-39 ans, 84 % chez les femmes de plus de 80 ans) [26]. ■

Cet article comporte 26 références bibliographiques disponibles sur demande à la rédaction ou sur le site internet de la revue.