Chez quels hypertendus débuter le traitement antihypertenseur par une monothérapie ?

RÉSUMÉ : Le bénéfice du traitement antihypertenseur n'est plus à démontrer sur les événements cardio- et cérébrovasculaires, fatals ou non fatals. Se pose en revanche la question du contenu de ce traitement tant en termes de molécules ou de classes thérapeutiques que de nombre de principes actifs à utiliser : monothérapie ou association.

Si la monothérapie peut être utilisée en première intention chez un très grand nombre de patients hypertendus, les associations semblent préférables chez les sujets à haut risque cardiovasculaire, lorsque les chiffres tensionnels sont très élevés ou encore lorsque l'objectif tensionnel doit être atteint plus rapidement. L'utilisation d'associations fixes permet par ailleurs d'améliorer l'observance chez ces patients prenant souvent plusieurs traitements.

→ **J.P. BAGUET**
Clinique de Cardiologie, CHU, GRENOBLE.

Il y a plusieurs prérequis à cette question : l'HTA doit avoir été reconnue comme permanente (élimination d'une HTA blouse blanche) ; disposer des résultats du bilan clinique et paraclinique minimal recommandé [1, 2] ; considérer que l'HTA n'a pas une cause curable, nécessitant alors une prise en charge spécifique ; sortir du cadre de l'urgence hypertensive ; avoir recommandé au patient de suivre les règles hygiéno-diététiques adéquates.

Par ailleurs, la question pourrait être inversée : "*Chez quels hypertendus ne pas débuter le traitement antihypertenseur par une monothérapie ?*", sous-entendu "*Chez quels hypertendus débuter par une association d'antihypertenseurs (fixe ou non, faiblement dosée ou non) ?*". Quoi qu'il en soit, la question posée est d'importance en ces temps où les associations fixes de molécules antihypertensives fleurissent.

HTA essentielle non compliquée

Il s'agit de la situation où **le sujet n'a pas de lésion connue des organes cibles de l'HTA ni de pathologie cardio- ou cérébrovasculaire, de néphropathie ou de rétinopathie évoluée.** Dans ce cas, et en l'absence d'un risque cardiovasculaire considéré comme élevé ou de diabète, il n'y a pas d'indication formelle à débuter le traitement antihypertenseur par une plurithérapie. En dehors de contre-indications propres au patient, une des cinq classes thérapeutiques suivantes peut être utilisée en première intention : diurétiques thiazidiques, bêtabloquants, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2). En fonction du niveau tensionnel, la posologie initiale peut être à mi-dose ou d'emblée optimale.

En cas de risque cardiovasculaire élevé et en dehors d'un diabète, l'ini-

tiation du traitement peut faire appel à une monothérapie (une des cinq classes citées précédemment), mais la surveillance tensionnelle doit être rapprochée afin d'atteindre plus rapidement et plus complètement l'objectif fixé : pression artérielle (PA) clinique < 130/80 mmHg. Si cet objectif n'est pas atteint après 6 semaines de traitement, il semble préférable d'utiliser une association d'antihypertenseurs plutôt que de s'acharner à trouver la molécule qui sera efficace. Bien sûr, il faut pondérer cela en fonction du niveau initial de PA et de la baisse déjà obtenue avec la monothérapie qui n'avait peut-être pas été prescrite au départ à la posologie optimale.

Chez le **sujet diabétique,** la stratégie est identique à celle menée chez le sujet à risque cardiovasculaire élevé car la présence même d'un diabète, mais aussi d'un syndrome métabolique, met le patient à haut risque cardiovasculaire. Par contre, chez le diabétique, les classes d'antihypertenseurs à privilégier en première intention sont les bloqueurs du système rénine-angiotensine : IEC et ARA2 [2].

L'HTA doit également être prise en charge chez les **sujets de plus de 80 ans.** Cela a bien été démontré récemment par l'étude HYVET [3]. Dans cette population à risque vasculaire élevé (important risque d'AVC), il est important de diminuer le niveau tensionnel en se fixant comme objectif une PA systolique clinique de 150 mmHg, en débutant par une monothérapie puis en adaptant le traitement [4]. Une baisse trop importante de la PA peut s'accompagner chez certains de ces patients âgés d'épisodes d'hypotension artérielle avec baisse du débit sanguin cérébral, à l'origine de chutes parfois traumatisantes.

Une autre population spécifique : **les femmes enceintes.** Lorsqu'une HTA apparaît au cours d'une grossesse, la prise en charge doit être multidisciplinaire. Si l'indication d'un traitement antihypertenseur est retenue, la méthyldopa, un inhibiteur calcique ou un bêtabloquant peut être prescrit [2]. Il faut cependant s'assurer d'une baisse tensionnelle certes significative mais surtout progressive.

Les **sujets de race noire** sont, quant à eux, peu répondeurs aux IEC ou aux ARA2 et si une monothérapie est débutée dans les mêmes conditions que pour les autres patients, elle doit être faite préférentiellement d'un diurétique thiazidique ou d'un inhibiteur calcique.

HTA essentielle avec lésions des organes cibles

Comme dans l'HTA non compliquée, il est possible de débuter un traitement antihypertenseur par une monothérapie lorsqu'existent déjà une ou plusieurs lésions des organes cibles. Dans ce cas, l'attitude thérapeutique sera superposable à celle appliquée aux patients à haut risque cardiovasculaire quant aux objectifs (niveau et délai). Par contre, le choix de la monothérapie va dépendre du type de lésion observée [2]. Ainsi, en présence d'une néphropathie débutante (microalbuminurie et/ou insuffisance rénale légère à modérée), il est recommandé d'utiliser un IEC ou un ARA2. A l'objectif tensionnel s'ajoute un objectif de régression de l'albuminurie, qu'il existe ou non un diabète. Bien sûr, dans ce contexte de néphropathie, une surveillance rapprochée de la fonction rénale (clairance estimée de la créatinine selon la formule de MDRD ou de Cockcroft-Gault) s'avère indispensable sous un bloqueur du système rénine-angiotensine.

En cas d'hypertrophie ventriculaire gauche, électrique ou échographique, un IEC, un ARA2 ou un inhibiteur calcique peut être utilisé [2].

HTA essentielle en prévention secondaire

La prévention secondaire concerne les patients hypertendus ayant déjà présenté au moins un des événements suivants : maladie cérébrovasculaire (AVC ischémique ou hémorragique, accident ischémique transitoire), maladie cardiaque (infarctus du myocarde, angor, revascularisation coronaire, insuffisance cardiaque), maladie rénale (néphropathie diabétique, insuffisance rénale, protéinurie), artériopathie périphérique, rétinopathie évoluée [2]. Dans ces situations, la question d'une monothérapie *versus* une association est très rarement de mise car l'HTA est souvent ancienne, difficile à contrôler, et il ne s'agit que rarement d'une découverte nécessitant une prise en charge initiale. Cependant, rien n'empêche chez un patient avec néphropathie, rétinopathie ou artériopathie des membres inférieurs, ne prenant jusqu'alors aucun traitement antihypertenseur, de débuter par une monothérapie.

Par contre, le traitement d'une coronaropathie, d'une insuffisance cardiaque ou encore d'une maladie cérébrovasculaire nécessite rapidement, voire d'emblée, une association de plusieurs thérapeutiques antihypertensives. Ainsi, le coronarien bénéficie d'une prise en charge de type BASIC comportant par là même un bêtabloquant et un IEC. De même, ces deux thérapeutiques constituent le traitement de base de l'insuffisance cardiaque compensée, souvent associé à un diurétique de l'anse.

Baisse tensionnelle sous monothérapie versus association

L'utilisation d'une monothérapie permet de baisser significativement les valeurs de PA et cela quelle que soit la

molécule utilisée. L'HAS a rappelé en 2005 que la réduction de la PA semble plus importante que la classe thérapeutique utilisée dans l'HTA essentielle [1]. Tous les antihypertenseurs n'ont cependant pas une indication dans l'HTA essentielle en première intention. En plus du niveau de baisse tensionnelle, la rapidité pour obtenir celle-ci semble d'importance. Ainsi, dans l'étude VALUE, la plus grande baisse de PA obtenue sous amlodipine *versus* valsartan dans les 6 premiers mois (-3,8/-2,2 mmHg) s'est accompagnée d'une différence significative sur les événements cardiovasculaires en faveur du groupe traité le plus efficacement [5].

La méta-analyse de Law *et al.* a comparé la baisse tensionnelle sous les cinq principales classes d'antihypertenseurs, seules ou en association [6]. Les auteurs retrouvent une baisse similaire de la PA avec les cinq classes, plus importante à pleine dose (-9,1/-5,5 mmHg en moyenne) qu'à mi-dose (-7,1/-4,4 mmHg en moyenne). La baisse tensionnelle était d'autant plus importante que la PA initiale était élevée. En comparaison à la monothérapie, l'association de deux classes thérapeutiques permettait une diminution plus importante de la PA (effet additif) associée à un nombre plus faible d'effets secondaires.

Une récente méta-analyse s'est intéressée à comparer la baisse tensionnelle sous monothérapie *versus* association de deux classes thérapeutiques parmi les diurétiques thiazidiques, les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques et les IEC [7]. Les auteurs ont montré que la baisse de PA obtenue par les différentes associations était plus importante que celle acquise sous monothérapie, qu'elle était de type additive, et ce quelles que soient les molécules utilisées : diurétiques thiazidiques (7,3 mmHg en monothérapie *versus* 14,6 mmHg en association), bêtabloquants (9,3 *vs* 18,9 mmHg), IEC (6,8 *vs* 13,9 mmHg) et inhibiteurs calciques (8,4 *vs* 14,3 mmHg). En comparant leurs données à celles de la méta-analyse de Law, Wald *et al.* ont montré qu'associer deux antihypertenseurs parmi les quatre classes étudiées permettait d'obtenir une baisse tensionnelle supplémentaire 5 fois plus importante que celle obtenue en doublant la posologie d'une monothérapie [7]. Ce résultat n'est pas sans conséquence quand on connaît le rôle de la diminution de la PA sur la prévention cardiovasculaire primaire et secondaire. Cela est bien illustré par une étude très récente, analyse *post-hoc* de SYSTEUR [8]. Dans cette étude et durant la période de double aveugle, l'association nitrendipine plus enalapril a permis une baisse de PA systolique supplémentaire de 9,5 mmHg en comparaison à la monothérapie par nitrendipine, parallèle à une diminution plus importante de l'ensemble des événements cardiovasculaires de 51 %.

- Quel que soit le médicament utilisé, la monothérapie ne permet d'atteindre l'objectif tensionnel que chez un nombre limité de patients hypertendus.
- L'utilisation de plus d'un principe actif est nécessaire pour atteindre l'objectif tensionnel chez la majorité des patients. Une grande variété d'associations efficaces et bien tolérées est disponible.
- Le traitement initial peut comporter une monothérapie ou une association fixe faiblement dosée, avec augmentation ultérieure du nombre ou du dosage des médicaments si nécessaire.
- La monothérapie peut constituer le traitement initial d'une élévation modérée de la PA associée à un risque cardiovasculaire global faible à modéré. L'association de deux médicaments à faible dose doit être préférée en première intention quand l'HTA est grade 2 ou 3 ou quand le risque cardiovasculaire global est élevé ou très élevé.
- Les associations fixes de deux médicaments peuvent simplifier la prise du traitement et favoriser l'observance.
- Le contrôle tensionnel n'est pas atteint chez certains patients sous une bithérapie. Dans ce cas, l'association de trois molécules antihypertensives ou plus est recommandée.
- Dans l'HTA non compliquée et chez les sujets âgés, le traitement antihypertenseur devrait être augmenté graduellement jusqu'à atteindre l'objectif de PA. Chez les hypertendus à haut risque, l'objectif tensionnel devrait être atteint plus rapidement, en utilisant des associations et un ajustement plus rapide des doses.

Tableau I : Place de la monothérapie et des associations antihypertensives [2].

Les recommandations européennes de 2007 sur la prise en charge de l'HTA de l'adulte rappellent que, dans la plupart des études, l'objectif tensionnel n'a pu être atteint qu'en utilisant une association d'au moins deux classes antihypertensives [2]. Ces mêmes recommandations rappellent la place respective de la monothérapie et des associations (***tableau I***). La mise à jour de ces recommandations en 2009 met en exergue que les associations d'antihypertenseurs sont plus efficaces qu'une monothérapie et qu'elles doivent être privilégiées aussi bien dans le cadre d'une adaptation thérapeutique qu'en initialisation du traitement [4]. La baisse tensionnelle obtenue par une association en première intention est souvent importante et ce d'autant plus que le niveau tensionnel de base est élevé. Cela a bien été retrouvé dans l'étude ACCOMPLISH chez des sujets hypertendus à haut risque cardiovasculaire chez lesquels la baisse de PA a été

de 12,8/6,8 mmHg sous bénazépril + amlodipine et de 12,9/5,6 mmHg sous bénazépril + hydrochlorothiazide [9]. Ces mêmes recommandations insistent sur l'intérêt d'associer dans un même comprimé/gélule deux principes actifs afin d'améliorer l'observance au traitement.

Bibliographie

1. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. HAS octobre 2005.
2. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of European Society of Cardiology (ESC). 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens,* 2007 ; 25 : 1 105-1 187.
3. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE *et al.* HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med,* 2008 ; 358 : 1 887-1 898.
4. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E *et al.* Reappraisal of European guidelines on hypertension management : a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens,* 2009 ; 27 : 2 121-2 158.
5. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M *et al.* VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine : the VALUE randomised trial. *Lancet*, 2004 ; 363 : 2 022-2 031.
6. Law MR, Wald NJ, Morris JK *et al.* Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs : analysis of 354 randomised trials. *BMJ*, 2003 ; 326 : 1 427-1 434.
7. Wald DS, Law M, Morris JK *et al.* Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure : meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med,* 2009 ; 122 : 290-300.
8. Thijs L, Richart T, de Leeuw PW *et al.* Morbidity and mortality on combination versus monotherapy : a posthoc analysis of the Systolic Hypertension in Europe trial. *J Hypertens,* 2010 ; 28 : 865-874.
9. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL *et al.* ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2008 ; 359 : 2 417-2 428.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.