

Le premier article [1] développait les éléments essentiels de la définition de l'hypertension artérielle et du bilan initial à proposer devant une élévation de pression artérielle. Ce second article concerne la décision de traiter un patient hypertendu. Cette décision repose sur la confrontation de la prédiction de la balance bénéfice/risques du traitement à la perception individuelle de ses inconvénients. Les outils d'aide à cette prédiction doivent se développer, et les formations ad hoc devront être proposées aux prescripteurs. Une fois la décision prise, le choix se porte sur les médicaments dont on est sûr qu'ils ont été associés à une réduction du risque cardiovasculaire, en veillant à ce qu'ils soient parfaitement tolérés.

Par contre, il est urgent de prendre de la distance avec la notion de contrôle tensionnel : c'est en effet l'archétype de la règle thérapeutique perverse, dont les inconvénients pourraient être très supérieurs aux avantages. La critique des fondements du contrôle tensionnel permet de découvrir sa nature dogmatique. Sa persistance s'explique sans doute par le refus réflexe de la nature complexe des faits thérapeutiques.

**François Gueyffier**

Inserm, CIC 201  
Service  
de pharmacologie  
clinique  
Hospices civils  
de Lyon  
Université Lyon 1

**Mots clés** : HTA,  
risque,  
cardiovasculaire,  
risque/bénéfice

# Prise en charge de l'hypertension artérielle en médecine générale (n° 2)

## Mesures hygiéno-diététiques

Il est de bon ton en prévention cardiovasculaire de faire précéder les prescriptions médicamenteuses par l'imposition de règles hygiéno-diététiques. Plusieurs remarques s'imposent ici, guidées par le niveau de preuve du bénéfice à attendre au plan individuel, primant sur quelque considération collective que ce soit, souvent d'ordre économique. Nombre de comportements ont été associés à des niveaux de pression artérielle plus élevés : apports potassiques [2] ou en fibres alimentaires [3] insuffisants, consommation sodée [4], alcoolique [5] ou en caféine [6] excessifs, excès pondéral. Cependant, les mesures opposables n'ont pu être évaluées qu'en termes de réduction du niveau de tension, et aucune démonstration de leur gain en termes de réduction du risque cardiovasculaire n'est disponible. Cette limitation doit être prise en compte dans la discussion avec l'intéressé sur

l'attitude thérapeutique à moyen et long terme, en même temps que doivent être considérées les difficultés et les préférences individuelles vis-à-vis de la prise de médicaments ou de règles d'hygiène de vie.

## Traitement médicamenteux

### *Pour quel objectif ?*

Les réflexions ci-dessus expliquent que l'objectif de traitement d'un hypertendu – son objectif thérapeutique – n'est pas la baisse de pression artérielle comme beaucoup le pensent mais la réduction du risque d'accidents cardiovasculaires.

### *Pour quel bénéfice ?*

Les accidents cardiovasculaires liés à l'élévation de pression artérielle sont représentés par les accidents coronariens et vasculaires cérébraux, toujours considérés au premier rang des critères d'évaluation

d'efficacité des essais cliniques d'antihypertenseurs. La réduction de risque observée en moyenne est de 30 à 45 % pour les accidents cérébraux et de 20 à 35 % pour les accidents coronariens [7] (*Niveau de preuve maximal*). Cependant, la survenue de poussées d'insuffisance cardiaque est un événement lourd de signification dans la vie d'une personne, d'autant plus intéressant à prendre en compte que certains traitements semblent en éviter une proportion importante (de l'ordre de 50 %) (*Niveau de preuve maximal*). Les antagonistes calciques préviennent moins efficacement les poussées d'insuffisance cardiaque que les IEC ou les diurétiques [6] (*Niveau de preuve maximal*). D'autres atteintes athéromateuses, comme l'artérite des membres inférieurs, liées à l'hypertension artérielle d'après les études épidémiologiques, n'ont pas été considérées parmi les bénéfiques du traitement dans les essais cliniques, probablement en raison de leur faible incidence. La notion d'une claudication des membres inférieurs est par contre un marqueur de risque élevé, équivalent à une situation de prévention secondaire, et influence ainsi la décision de mise en route du traitement.

La longévité n'est que modérément affectée par le traitement antihypertenseur : la réduction de mortalité totale plafonne autour de 10 % à 5 ans, et la réduction de la mortalité cardiovasculaire autour de 15 % [7] (*Niveau de preuve maximal*).

### Quand et pour combien de temps ?

La mise en route d'un traitement antihypertenseur constitue très exceptionnellement une urgence. Il faut savoir prendre le temps nécessaire pour établir le plus précisément le niveau de pression artérielle de base, sa variabilité, réaliser le bilan initial avec ses différents objectifs, enfin informer complètement l'intéressé des bénéfices à attendre des différentes mesures thérapeutiques possibles. Il est urgent de ne pas se presser. Le processus peut s'étendre sur plusieurs mois, sauf niveau de risque significativement élevé. Par exemple, la probabilité d'un accident lié à un délai de 4 mois pour instaurer un traitement chez un individu dont le risque est de 30 % à 10 ans est de 3 pour 1 000.

Une fois le traitement décidé, il est habituel d'indiquer que c'est un traitement « pour la vie ». Cette information, délivrée avec l'objectif de maximiser l'observance à moyen et long terme, n'est pas optimale pour plusieurs raisons : l'impression d'emprisonnement qu'elle véhicule justifie la réticence légitime de bon nombre de patients ; les progrès de la prévention cardiovasculaire sur la durée attendue d'un traitement « à vie » (10 à 40 ans !) ne sont pas prévisibles, mais sont parfaitement susceptibles de remettre en question ce message ; surtout, elle n'est pas justifiée par des données de haut niveau de preuve : le bénéfice des médicaments antihypertenseurs a été établi sur une durée de cinq ans en moyenne, et l'espérance de vie des personnes traitées dépasse souvent de très loin cette échéance ; les études permettant de justifier la poursuite du traitement au-delà d'une période de quelques années sont encore très rares et de faible puissance ; enfin l'analyse de la variation du bénéfice du traitement en fonction de sa durée ne donne pas des résultats univoques. En effet, si pour les accidents cérébraux le bénéfice a plutôt tendance à se renforcer au long des cinq

ans d'observation, celui-ci s'atténue nettement dès la troisième année pour les accidents coronariens, après avoir été significatif cliniquement et statistiquement dès la première, avec plus de 40 % d'accidents prévenus [8]. En pratique, une formulation plus en accord avec les données actuelles de la science serait que le bénéfice du traitement a été démontré sur une durée de plusieurs années. Des traitements brefs ne permettent pas d'espérer en retirer tout le bénéfice possible. La décision de poursuivre au-delà d'une durée de cinq ans repose sur un argument théorique, logique, selon lequel la poursuite du traitement permet la consolidation des gains. Mais ce modèle devra être testé au plus tôt par des essais cliniques adaptés. La seule étude d'interruption disponible est en faveur de la poursuite, mais elle est de faible puissance, et limitée à l'utilisation des diurétiques chez la personne âgée [9] (*Niveau de preuve moyen*).

### Comment individualiser le traitement ?

Les critères d'orientation vers une option thérapeutique donnée sont le niveau de preuve disponible sur la balance bénéfice risque, puis le coût associé. Rappelons que les diurétiques thiazidiques restent les champions toutes catégories sur l'association de ces deux critères, position renforcée par la publication des résultats du plus grand essai disponible sur ce thème, l'étude ALLHAT [10] (*Niveau de preuve élevé*).

Les effets indésirables permettent-ils de guider le choix du médicament ? Une intolérance sérieuse ne survient que dans moins de 10 % des cas, et ne justifie en rien l'abandon *a priori* de cette option. La réputation de mauvaise tolérance des diurétiques ne résiste par à un examen critique sérieux, les interruptions de traitement pour effets secondaires dans les essais cliniques en double insu étant les moins nombreuses sous diurétiques.

La recherche de pathologies associées, surtout si elles sont symptomatiques, est une façon classique de choisir un traitement plutôt qu'un autre : l'angine de poitrine oriente vers un bêtabloquant ou un antagoniste calcique, l'insuffisance cardiaque vers un diurétique et un bêtabloquant, etc. Dans la majorité des cas, ce type d'argument n'est pas présent, et c'est par tâtonnements que le traitement final est adopté, fluctuant entre la survenue d'intolérance et le sentiment d'efficacité (ou d'inefficacité) que procurent les mesures de pression enregistrées après la mise en route. Or ces mesures sont souvent effectuées sans prendre les mêmes précautions que pour la phase diagnostique, où la répétition des mesures à plusieurs semaines d'intervalle est la règle. La probabilité de conclure à tort sur l'efficacité est donc importante. Insistons donc sur le temps souvent nécessaire à une bonne estimation de la tolérance et de l'efficacité d'un traitement, et sur la distance qu'il apparaît de plus en plus nécessaire de prendre vis-à-vis du dogme totalement injustifié de contrôle tensionnel (cf. *infra*).

### La tolérance et l'explication, pour l'observance

L'évaluation de la tolérance moyenne des classes d'antihypertenseurs ne montre pas de différences systématiques permettant de justifier l'abandon d'une classe au profit d'une autre : les signes d'intolérance étant réversibles à l'arrêt du traitement, leur survenue ne constitue en rien une perte de

chance pour les patients. Comme l'efficacité, la tolérance individuelle d'un médicament est une notion pour laquelle il faut savoir prendre son temps, si l'on excepte bien sûr les intolérances sévères ou de causalité évidente. La responsabilité d'un médicament dans la survenue d'un effet secondaire est exceptionnellement certaine, et doit faire l'objet d'un examen critique approfondi. Il reste néanmoins essentiel de parvenir à la meilleure tolérance possible (choix du médicament, de la dose, implication du patient dans la démarche d'analyse des informations sur la tolérance et l'efficacité individuelle), dans la mesure où le bénéfice individuel n'est jamais certain, et qu'il ne peut être atteint qu'au prix de plusieurs années de traitement.

### **Contour de la population cible, ou sur quels arguments décider de la mise en route d'un traitement ?**

Le traitement peut être proposé lorsque l'on a un degré de certitude acceptable que le bénéfice dépasse suffisamment les inconvénients et les risques du traitement. Les difficultés pratiques sont réelles, pour faire coller cette phrase de bon sens à une réalité complexe. Lorsque l'atteinte athéromateuse est déjà compliquée, ou que l'hypertension artérielle est sévère, le bénéfice est important à moyen terme, la décision est simple. *A contrario*, lorsque l'élévation de pression artérielle est modérée, et représente le seul facteur de risque d'une femme jeune, la simple surveillance des mesures de pression artérielle dans le temps est légitime. C'est évidemment dans les cas intermédiaires que se fait sentir le besoin d'estimer au plus près la quantité de bénéfice à attendre. L'indice d'efficacité de choix dans ce cas, le bénéfice absolu (ou son expression plus imagée, le nombre de patients à traiter pour éviter un accident) est obtenu pour un patient donné par l'application du modèle d'effet à son risque cardiovasculaire prédit. Cette opération est utile, voire très utile, mais son usage est encore limité : elle n'est pas directement disponible sur le bureau du prescripteur, faute d'interface logicielle ; les prescripteurs ne sont pas encore formés à l'utilisation du modèle d'effet ; les limites des hypothèses sous-jacentes à ces calculs ne sont pas encore suffisamment explorées ; le seuil de bénéfice « significatif » reste arbitraire. La modélisation du gain en années de vie sans handicap [11] représente une alternative intéressante, mais partage les mêmes limites. Ces solutions représentent les pistes les plus sérieuses aujourd'hui pour aboutir à une prescription véritablement individualisée.

Une fois le bénéfice prédit, il faut mettre dans la balance les inconvénients du traitement. Ces inconvénients ont un poids purement subjectif, chacun vivant de façon très personnelle la contrainte de la prise quotidienne de comprimés. Les messages habituels du médecin sont destinés à convaincre un patient réputé peu observant. Le traitement est souvent présenté comme indispensable, suggérant d'une part que le risque d'accident sans traitement est élevé, voire certain, avoisinant 100 %, et d'autre part que le traitement l'annule. Or, la vérité est le plus souvent toute autre, avec un niveau de risque dépassant rarement 20 % à 10 ans, et un bénéfice relatif de l'ordre d'un accident sur trois. Il est important de réaliser que dans une optique individuelle l'option de la

simple surveillance est beaucoup plus souvent raisonnable qu'on ne le croit. L'argument selon lequel tout doit être fait pour réduire les statistiques de morbidité nationale appartient à une logique collective, qui décide de la prise en charge des soins individuels, mais qui, hors arguments économiques, n'a pas sa place dans le colloque singulier entre médecin et soigné lorsque seule la santé du soigné est en jeu.

## **La surveillance du patient traité par antihypertenseur : critiquer le dogme du contrôle tensionnel**

Une fois le traitement en route, il est encore plus important de prendre le temps nécessaire pour répondre aux questions : le traitement est-il bien toléré, est-il efficace ? Un traitement bien toléré sera naturellement mieux observé. La notion d'efficacité fondée sur le contrôle tensionnel mérite un examen critique attentif, afin de réduire la fréquence d'attitudes probablement nocives.

Les enquêtes de pratique montrent sans détour que le contrôle tensionnel, selon les définitions classiques, n'est pas fréquemment atteint. Or, ces définitions souffrent d'un arbitraire encore moins justifié et tout aussi incompréhensible que la définition de l'hypertension, et s'exposent à des critiques évidentes : elles ne tiennent jamais compte du niveau initial ; elles ne requièrent pas la même qualité de mesure, alors que des mesures imprécises exposent aux mêmes erreurs de classification ; enfin, elles ne sont pas en accord avec les données de la science, qui suggèrent qu'une baisse de la pression systolique au-delà de 10 ou au maximum 15 mmHg n'est pas associée à un bénéfice supplémentaire [12]. L'intérêt d'un contrôle plus strict a été facilement admis chez les diabétiques, sur la foi d'une analyse cumulant les risques de conclusion erronée. Il s'agit des résultats de l'étude HOT, conduite pour valider l'hypothèse initiale qu'un meilleur contrôle de la pression diastolique était associé à une réduction du risque cardiovasculaire. Malgré des résultats incapables de prouver la validité de l'hypothèse initiale, ceux-ci ont été promus dans la revue prestigieuse *The Lancet* par la mise en exergue du sous-groupe des diabétiques, qui représentaient 8 % de la population de l'étude. Les auteurs se sont bien gardés de signaler la tendance observée chez les non-diabétiques à une surmortalité cardiovasculaire globale sous traitement intensifié, ou encore les résultats en fonction de la consommation de tabac, à l'opposé de l'hypothèse initiale : en effet, le renforcement du traitement chez les fumeurs s'est accompagné d'une surmortalité cardiovasculaire et totale significative (*figure 1*). Il a fallu attendre cinq ans pour que ces derniers résultats soient mis sur la place publique [13].

Par ailleurs, il a été montré que la réduction du risque d'accident cérébral, l'accident le plus fortement lié à la pression artérielle, ne serait expliquée qu'à 60 % par la baisse de pression sous traitement [14]. Cela suggère que les individus dont la pression ne baisse apparemment pas bénéficient néanmoins d'un effet préventif (*Niveau de preuve maximal*). Il est important de noter ici la distinction fondamentale entre

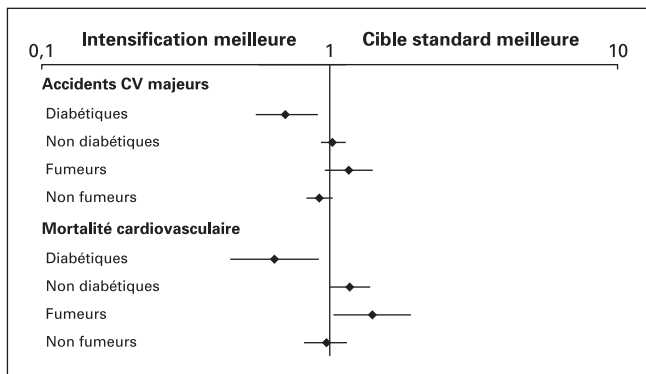


Figure 1. Intensification de la baisse tensionnelle diastolique – résultat en sous-groupes de l'étude HOT [13]

corrélation et causalité [15]. Si la majoration des doses de médicaments, qui entraîne une plus forte diminution de la pression artérielle, est associée à une plus forte réduction du risque, cela ne signifie pas que la baisse de pression est responsable de la réduction du risque : d'autres mécanismes peuvent servir de relais et faire l'objet de la même relation dose-effet.

Pour aider à prendre encore un peu plus de distance vis-à-vis du concept de contrôle tensionnel, il faut réaliser qu'il est le nœud d'un conflit entre les intérêts du patient et l'intérêt des firmes pharmaceutiques. En effet, la constatation d'un contrôle imparfait constitue une brèche très utile aux promoteurs d'un médicament dit « nouveau » pour pénétrer le marché. Or, même sous traitement, les mesures de pression sont sujettes à des variations d'assez grande amplitude,

au sein d'une même journée ou d'une saison à l'autre. La moindre variation vers le haut devient facilement le prétexte à l'essai d'un autre médicament, dont l'aptitude à un meilleur contrôle cumulera l'effet des facteurs de confusion habituels : l'effet placebo lié au changement, l'évolution spontanée de la pression artérielle et la régression à la moyenne... jusqu'à la prochaine oscillation !

La prise en compte de mesures multiples, sur plusieurs semaines, est donc aussi indispensable pour estimer l'équilibre tensionnel atteint sous traitement que pour définir l'hypertension. La distance entre le niveau de pression estimé sous traitement et la norme arbitraire du contrôle recommandé doit être interprétée à l'aune du bénéfice à attendre des mesures prises : la poursuite d'un traitement qui a déjà fait montre d'une efficacité optimale selon les données les plus récentes [12] (15 mmHg) et a toujours été bien toléré, reste la meilleure garantie d'observance à long terme, n'en déplaise aux visiteurs médicaux ; par contre, le changement de stratégie à chaque diagnostic de contrôle insuffisant altère la confiance du patient dans les médicaments, et majore le risque de recourir à des traitements moins sûrs, moins bien éprouvés, plus chers.

## Les progrès à attendre de la recherche

La découverte de meilleurs médicaments, agissant sur de nouvelles cibles thérapeutiques, reste envisageable, mais il paraît illusoire d'espérer une modification radicale du paysage actuel : l'hypertension est une condition multifactorielle, apparentée à un trouble de régulation complexe et non à une maladie répondant à une causalité simple. Les progrès prévisibles semblent donc plus dépendre d'une optimisation de l'arsenal thérapeutique disponible, par l'individualisation des indications et la détermination des durées optimales de traitement.

Les multiples comparaisons de stratégie médicamenteuse [16, 17] sont par nature peu puissantes : si les stratégies comparées sont bien contrastées en termes de médicaments de première intention, leur aptitude à mettre en évidence des différences reste faible du fait de l'ajustement des doses et des médicaments de seconde intention à la réponse tensionnelle observée. L'analyse complète des données disponibles nécessite le recours à des techniques de synthèse puissantes, adossées à la modélisation des informations résultantes, permettant de simuler le bénéfice ajusté sur la prédiction du risque individuel. L'optimisation des traitements disponibles passera par l'explication des réponses individuelles spécifiques de classe, en décomposant la part du bénéfice associé à la baisse de pression et celle qui dépend des propriétés de chaque molécule, indépendantes de la baisse de pression.

Enfin, des essais comparant la poursuite du traitement à son interruption et stratifiés sur son ancienneté, apparaissent nécessaires pour réduire l'incertitude associée la durée optimale du traitement, et vérifier les hypothèses sous-jacentes à l'extrapolation à long terme des données des essais cliniques.



## Références :

- Gueyffier F. Prise en charge de l'hypertension en médecine générale (n° 1). *Médecine*. 2006;3:118-22.
- Whelton PK, He J, Cutler JA, et al. The effects of oral potassium on blood pressure: meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA*. 1997;277:1624-32.
- Hooper L, Bartlett C, Davey Smith G, Ebrahim S. Systematic review of long term effects of advice to reduce dietary salt in adults. *Br Med J*. 2002;325:628.
- Froment A, Milon H, Gouton M, Souleau B, Darchy P, Mazet C. Primary prevention of hypertension in the general population. The Lyon Action for the Prevention of Hypertension and Atherosclerosis. *Arch Mal Cœur Vaiss*. 1991;84:215-8.
- Noordzij M, Uiterwaal CS, Arends LR, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Blood pressure response to chronic intake of coffee and caffeine: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2005;23:921-8.
- Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Calcium Channel Blockers for Coronary Heart Disease and Stroke Prevention. *Hypertension*. 2005;46:386-92.
- Gueyffier F, Froment A, Gouton M. New meta-analysis of treatment trials of hypertension: improving the estimate of therapeutic benefit. *J Hum Hypertension*. 1996;10:1-8.
- Boutitie F, Gueyffier F, Pocock SJ, Boissel JP. Analysis of change of the treatment effect over time in the framework of a meta-analysis. *Stat Med*. 1998; 17; 2883-903.
- Walma E, van Dooren C, Prins A, van der Does E, Hoes A. Withdrawal of long term diuretic medication in elderly patients: a double blind randomised trial. *Br Med J*. 1997;315:464-8.
- ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlortalidonone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA*. 2000;283:1967-75.
- Kassai B, Gueyffier F, Boissel JP, Boutitie F, Cucherat M. Absolute benefit, number needed to treat and gain in life expectancy: which efficacy indices for measuring the treatment benefit? *J Clin Epidemiol*. 2003; 977-82.
- Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet*. 2001;358:1305-15.
- Zanchetti A, Hansson L, Clement D, et al. on behalf of the HOT Study Group. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? *J Hypertens*. 2003;21:797-804.
- Boissel JP, Gueyffier F, Boutitie F, Pocock S, Fagard R. Apparent effect on blood pressure is only partly responsible for the risk reduction due to antihypertensive treatments. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005;19:579-84.
- Gueyffier F. Causalité et association statistique 1. Critique de la causalité. *Rev Prat*. 2003;53:817-9.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2000;355:1955-64.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362:1527-35.

## En résumé : prise en charge de l'hypertension artérielle en médecine générale (n° 2)

- ▶ Les mesures hygiéno-diététiques que l'on peut proposer ont été évaluées en termes de réduction du niveau de tension, non de risque cardiovasculaire. Cette limitation doit être prise en compte au même titre que les difficultés et préférences individuelles, qu'il s'agisse de médicaments ou d'hygiène de vie.
- ▶ La longévité n'est que modérément affectée par le traitement (réduction de mortalité totale autour de 10 % à 5 ans, réduction de mortalité cardiovasculaire autour de 15 %) (Niveau de preuve maximal).
- ▶ La mise en route du traitement constitue très exceptionnellement une urgence et peut s'étendre sur plusieurs mois, sauf niveau de risque significativement élevé.
- ▶ La décision de poursuivre le traitement au-delà d'une durée de 5 ans repose sur l'argument théorique selon lequel elle permet la consolidation des gains, ce qui reste à démontrer par des essais cliniques adaptés.
- ▶ Les critères d'orientation vers une option thérapeutique sont le niveau de preuve disponible sur la balance bénéfique/risque, puis le coût associé. Les diurétiques thiazidiques restent les champions toutes catégories sur l'association de ces deux critères (Niveau de preuve élevé).
- ▶ Le traitement peut être proposé lorsque l'on a un degré de certitude acceptable que son bénéfice dépasse suffisamment ses inconvénients et risques. Dans une optique individuelle l'option de la simple surveillance est beaucoup plus souvent raisonnable qu'on ne le croit.
- ▶ Une baisse de la pression systolique au-delà de 10 ou au maximum 15 mmHg n'est pas associée à un bénéfice supplémentaire (Niveau de preuve maximal).
- ▶ Les individus dont la pression artérielle ne baisse apparemment pas sous traitement bénéficient néanmoins d'un effet préventif (Niveau de preuve maximal).
- ▶ La découverte de nouveaux médicaments reste envisageable, mais il paraît illusoire d'espérer une modification radicale du paysage actuel : l'hypertension est une condition multifactorielle, apparentée à un trouble de régulation complexe et non à une maladie répondant à une causalité simple.