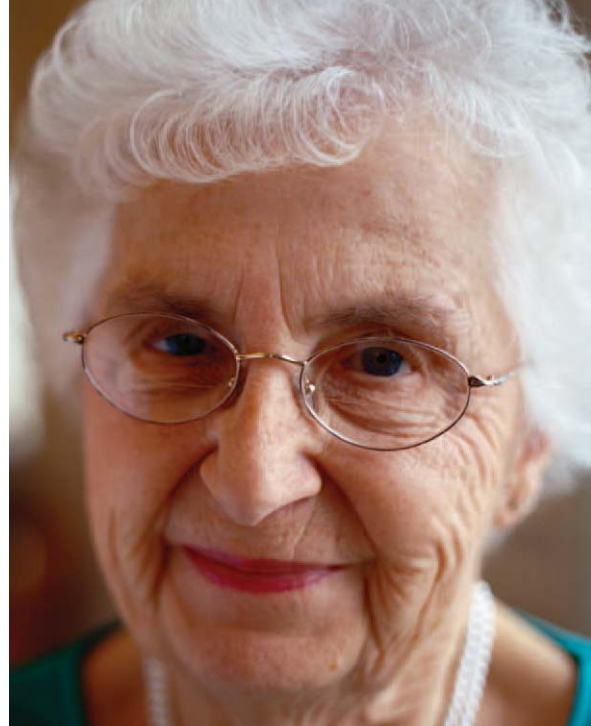


# Le traitement de l'hypertension : quelles sont les nouveautés?



L'hypertension artérielle touche environ 50 % des personnes âgées de plus de 60 ans, et l'incidence qui s'accroît avec l'âge augmente de façon significative les risques de maladies cardiovasculaires. Fait encourageant, il semble que plus un patient présente de facteurs de risque de telles maladies, plus les bénéfices des traitements sont substantiels.

**Par Christian M. Constance, M.D, FRCPC, et Nicolas Pranno, M.D.**

Les bénéfices du traitement de l'hypertension artérielle (HTA) sont maintenant reconnus depuis longtemps. Cette affection, qui touche environ 50 % des personnes âgées de plus de 60 ans et dont l'incidence s'accroît avec l'âge, augmente de façon significative les risques de maladies cardiovasculaires, notamment la maladie coronarienne, l'arythmie et l'insuffisance cardiaques, l'insuffisance rénale et, tout particulièrement, les accidents vasculaires cérébraux.

Il semble que plus un patient présente de facteurs de risque de telles maladies, plus les bénéfices du traitement sont substantiels. Toutefois, cette constatation est probablement secondaire au fait que les études, qui durent en moyenne de trois à cinq ans, révèlent des résultats frappants chez ce groupe de patients justement à cause des comorbidités importantes, et que par conséquent les avantages du traitement deviennent rapidement évidents. Par ailleurs, il est important de



Le **Dr Constance** est cardiologue, hôpital Maisonneuve-Rosemont.



Le **Dr Pranno** est résident en cardiologie, Université de Montréal.

# Le traitement de l'hypertension

## En bref :

### Le traitement de l'hypertension

- L'hypertension augmente de façon significative les risques de maladies cardiovasculaires.
- Un traitement pharmacologique doit être considéré si un patient présente une TA diastolique de plus de 90 mm Hg avec preuve d'atteinte d'organe cible ou présence d'autres facteurs de risque de maladie cardiovasculaire.
- Si un patient ne souffre pas d'atteinte des organes cibles ou ne présente pas d'autres facteurs de risque, un traitement antihypertensif devrait être prescrit chez un patient qui présente une TA diastolique de plus de 100 mm Hg ou une TA systolique de plus de 160 mm Hg.
- Le choix de l'antihypertenseur à utiliser dépendra beaucoup des comorbidités présentes chez la personne à traiter.

comprendre que le fardeau en morbidité et mortalité, secondaire à cette affection, provient surtout des patients souffrant de HTA moins grave, ceux-ci représentant la majeure partie des patients.

Toutefois, la réduction d'événements cardiovasculaires a toujours été proportionnelle à la baisse de la tension artérielle comme telle. Il n'a jamais été démontré que certains agents avaient un avantage intrinsèque par rapport aux autres, car les études initiales n'étaient pas conçues pour comparer différents antihypertenseurs entre eux : elles étaient plutôt basées sur l'instauration d'un traitement actif par rapport au placebo. Les nouvelles données, notamment sur les agents agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA) et certains bloqueurs calciques, ont révélé que la dys-

fonction endothéliale et le remodelage vasculaire associés à la HTA peuvent être corrigés et que, par conséquent, il existe peut-être des avantages à utiliser certains agents spécifiques pour diminuer la tension artérielle (TA). Nous tenterons par le présent article de faire le point sur la question.

## Les recommandations actuelles

Les recommandations canadiennes stipulent qu'un traitement pharmacologique doit être considéré si un patient présente une TA diastolique de plus de 90 mm Hg avec preuve d'atteinte d'organe cible ou présence d'autres facteurs de risque de maladie cardiovasculaire. Par ailleurs, si un patient ne souffre pas d'atteinte des organes cibles ou ne présente pas d'autres facteurs de risque, un traitement antihypertensif devrait être prescrit s'il présente une TA diastolique de plus de 100 mm Hg ou une TA systolique de plus de 160 mm Hg. Ces recommandations sont préconisées malgré le fait que le risque d'événement cardiovasculaire augmente proportionnellement à l'élévation de la TA systolique et diastolique, sans qu'on ait pu identifier un seuil à partir duquel un patient bénéficiera du traitement; elles sont basées sur les valeurs de TA utilisées comme critères d'inclusion des patients ayant participé aux études démontrant l'avantage du traitement. Par ailleurs, on doit se souvenir que les bénéfices de ce traitement varieront selon la présence d'autres facteurs de risque chez une personne donnée.

Tous les agents antihypertenseurs ont démontré leur efficacité pour réduire la TA, et le choix de l'antihypertenseur à prescrire dépendra beaucoup des comorbidités présentes chez la personne à traiter. Selon les résultats des études de morbidité et de mortalité, la thérapie initiale

recommandée pour l'HTA systolo-diastolique est celle d'un diurétique thiazidique, d'un bêtabloqueur, d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou encore d'un inhibiteur calcique (BCC) à longue action de type dihydropyridine. Pour l'HTA systolique isolée, la monothérapie initiale recommandée demeure un diurétique thiazidique, ou encore un BCC à longue action de type dihydropyridine.

## Au-delà de la réduction de la tension artérielle

Tel que mentionné, les études initiales ont depuis longtemps démontré les avantages du traitement sur la morbidité et la mortalité de patients hypertendus.

Toutefois, ces avantages ont toujours été attribués au degré de diminution de la TA, et les avantages d'un traitement par rapport à un autre n'ont pas été évalués. Les données actuelles révèlent que l'augmentation du risque cardiovasculaire est attribuable aux changements structuraux et fonctionnels produits dans les organes cibles, et au cœur de ce processus se trouve l'activation du système RAA, particulièrement l'angiotensine II. En fait, plusieurs chercheurs ont émis l'hypothèse que des facteurs génétiques multiples sont probablement en cause pour expliquer l'hypertension dite essentielle, et le système RAA (tout comme d'autres classes de molécules vasoactives), dont la modulation est génétique, est actuellement étudié dans le but d'avoir éventuellement recours à la thérapie génique pour traiter l'HTA. Tout particulièrement, l'activation du récepteur AT1 de l'angiotensine, en plus de causer de la vasoconstriction, participe au développement de la

dysfonction endothéliale et du remodelage vasculaire, phénomènes bien présents chez le patient hypertendu et dont le rôle pathophysiologique dans les dommages causés par cette maladie devient de plus en plus évident. Par ailleurs, il a été démontré que le traitement avec les enzymes de conversion de l'angiotensine (ECA), les bloqueurs de récepteurs d'angiotensine (BRA) et les BCC peut faire régresser ces deux phénomènes. Les mécanismes en cause, dont la réduction du stress oxydatif au niveau de l'endothélium et la régression de la migration, de la croissance cellulaire et de la fibrose, contribuent à l'effet protecteur de ces molécules autant au niveau du cœur que des reins, et peuvent donc potentiellement améliorer le pronostic

des patients hypertendus. Les études prouvant ces points demeurent cependant à venir et nécessiteront plusieurs années de suivi pour montrer un avantage dépassant la réduction seule de la TA et pour prouver une potentielle activité « vasculoprotectrice » propre qui se reflète cliniquement.

Parce que le système RAA joue un rôle primordial dans toute la « cascade » cardiovasculaire, il semble logique de cibler ce mécanisme d'autorégulation



**Il semble que plus un patient présente de facteurs de risque de telles maladies, plus les bénéfices du traitement sont substantiels.**

# Le traitement de l'hypertension

dans le traitement de l'HTA afin d'améliorer le pronostic. Les IECA sont depuis longtemps utilisés à cette fin dans le traitement de l'HTA chez les patients présentant plusieurs comorbidités telles la maladie cardiaque athéroscléreuse, le diabète et l'insuffisance rénale. Ils ont su, par de nombreuses études, dévoiler un avantage qui va au-delà de la simple réduction de la TA. Les IECA, comme on sait, causent une réduction d'événements cardiovasculaires primaires (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux) de 22 %, et



ce bénéfice s'est révélé supérieur à ce qui était prévu par la simple réduction de la TA, probablement à cause d'un effet protecteur intrinsèque sur le système cardiovasculaire (HOPE). D'ailleurs, plusieurs petites études ont démontré que les IECA corrigeaient au moins en partie la dysfonction endothéliale et la résistance vasculaire accrue présentes chez les patients hypertendus tandis que les bêtabloqueurs, auxquels ils étaient comparés, n'avaient aucun effet. De plus, ils ont prouvé leur efficacité dans la réduction de la protéinurie chez les patients souffrant de diabète de type 1 et ce, de façon indépendante de la réduction de la TA. Enfin, ils sont associés à une réduction de l'hypertrophie ventriculaire gauche, et en prévention secondaire ils ont un effet bénéfique chez les patients en post-infarctus et chez les défaillants cardiaques.

Une autre classe de médicaments antihypertenseurs, les BRA, est aussi promise à beaucoup d'avenir dans le traitement des patients hyper-

tendus. En effet, en bloquant le récepteur AT1 de l'angiotensine, on bloque l'action de l'angiotensine 2 de façon beaucoup plus complète qu'avec les IECA, car de nombreuses autres voies métaboliques sont capables de transformer l'angiotensinogène et l'angiotensine 1 en angiotensine 2 (chymases, cathepsines et même l'activateur tissulaire du plasminogène). De plus, cette façon de bloquer les effets délétères de l'activation du récepteur AT1 libère l'action de l'angiotensine 2 sur un autre récepteur, le récepteur AT2, dont l'activation oppose les effets de l'activation du

récepteur AT1 et cause donc, entre autres, une inhibition de la croissance et de la prolifération cellulaire ainsi qu'une vasodilatation. D'ailleurs, s'ils ont déjà démontré leur effet sur la simple réduction de la TA, des études semblent révéler un avantage surpassant l'effet antihypertenseur tout comme les IECA. L'étude RENAAL, effectuée chez des diabétiques de type 2, a montré que le losartan, par rapport au placebo, diminuait l'incidence d'aggravation d'insuffisance rénale et de progression vers l'insuffisance rénale chronique terminale de 25 % et 28 % respectivement, et ce de façon indépendante de la TA. L'étude LIFE, parue récemment, a comparé l'effet du losartan par rapport à l'aténolol dans la régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche et dans la réduction du risque cardiovasculaire chez 9 193 patients hypertendus avec hypertrophie ventriculaire gauche. Après au moins 4 ans de suivi, on a noté une réduction d'événements cardiovasculaires de 13 % dans le groupe traité au losartan, indifféremment au degré de réduction de

la TA par rapport à l'aténolol. De plus, l'incidence de diabète de novo s'est avérée moindre dans le groupe traité au losartan et ce dernier fut mieux toléré par les patients. Bref, tout comme les IECA, les BRA sont sur le point de se tailler une place de choix dans l'arsenal thérapeutique du traitement de l'HTA et commencent à manifester un avantage clinique qui surpasse la réduction de la TA seule.

## Conclusion

L'hypertension artérielle demeure un fléau qui est associé à une morbidité et à une mortalité sans précédent, tout particulièrement du point de vue cardiovasculaire et rénal. Si toutes les classes d'antihypertenseurs ont prouvé leur efficacité de façon similaire, il est encore à démontrer que certaines classes d'agents pourraient avoir un effet vasculo-protecteur intrinsèque, se traduisant en un avantage clinique net. Toutefois, il est clair que le système RAA est au cœur du processus pathophysiologique de l'atteinte des organes cibles par, entre autres, la dysfonction endothéliale et le remodelage vasculaire. De petites études ont pu démontrer que ces processus sont réversibles. Les agents interférant avec le système RAA, notamment les IECA et les BRA, ont su prouver leurs effets bénéfiques chez les patients diabétiques, coronariens, insuffisants rénaux et défaillants cardiaques. Si ces agents peuvent éventuellement démontrer qu'ils peuvent aider à prévenir de telles complications de l'HTA par leur effet protecteur sur l'endothélium vasculaire, au-delà de la simple réduction de la TA, ils deviendront sans doute la pierre angulaire du traitement de l'hypertension. Des études à très long terme demeurent cependant nécessaires pour prouver ce point hors de tout doute afin de nous aider à faire les bons choix thérapeutiques. *Clin*

## Références

1. McAlister, FA, Zarnke, KB, Campbell, N, et coll. : The 2001 Canadian recommendations for the management of hypertension: Part 2 – Therapy. *Can J Cardiol* 18(6):625, 2002.
2. Unger, T : The role of the rennin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 89(2A):3A, 2002.
3. Ruilope, LM, Schiffrin, EL : Blood pressure control and benefit of antihypertensive therapy: Does it make a difference which agents we use? *Hypertension* (sept) part II:537, 2001.
4. Padwal, R, Straus, SE, McAlister, FA : Cardiovascular risk factors and their effects on the decision to treat hypertension: Evidence based review. *BMJ* 322:977, 2001.
5. Staessen, JA, Gasowski, J, Wang, JG : Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: Meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 355:865, 2001.
6. Stamler, J, Stamler, R, Neaton, JD : Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. *Arch Intern Med* 153:598, 1993.
7. Pachori, AS, Huentelman, MJ, Francis, C, et coll. : The future of hypertension therapy: Sense, antisense or nonsense? *Hypertension* Part II:357, 2001.
8. Schiffrin, E, Deng, LY : Comparison of effects of angiotensin I converting enzyme inhibition and beta-blockade for 2 years on function of small arteries from hypertensive patients. *Hypertension* 25(4):699, 1995.
9. Schiffrin, E, Deng, LY, Laroche, P : Effects of a beta-blocker or a converting enzyme inhibitor on resistance arteries in essential hypertension. *Hypertension* 23(1):83, 1994.
10. Thybo, MK, Stephens, N, Cooper, A, et coll. : Effects of antihypertensive treatment on small arteries of patients with previously untreated essential hypertension. *Hypertension* 25(4):474, 1995.
11. Schiffrin, E, Park, JB, Intengan, HP, et coll. : Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. *Circulation* (avril 11): 1653, 2000.
12. Dahlof, B, Devereux, RB, Kjeldsen, SE, et coll. : Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. *Lancet* 359:995, 2002.
13. Lewis, EJ, Hunsicker, LG, Clarke, WR, et coll. : Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *NEJM* 345(12):851, 2001.
14. Brenner, BM, Cooper, ME, de Zeeuw, D et coll. : Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: The RENAAL study. *NEJM* 345(12):861, 2001.