

Le rôle du traitement médicamenteux dans l'hypertension artérielle

Rapport du jury

INAMI
Février 2001

RAPPORT DU JURY DE LA CONFERENCE DE CONSENSUS

CE RAPPORT N'EST PAS

Un texte scientifique de plus concernant l'hypertension artérielle, ni un simple résumé des recommandations internationales déjà publiées.

CE RAPPORT EST

Un ensemble de messages à propos de l'importance de l'hypertension artérielle comme double problème de santé individuelle et de santé publique. Il s'adresse non seulement aux médecins, mais aussi aux responsables de l'assurance-maladie, aux patients et à toute personne intéressée par l'hypertension artérielle et l'assurance-maladie.

L'hypertension artérielle est abordée en considérant les thèmes suivants :

- Sa détection
- Son évaluation médicale
- Son traitement
- Son suivi
- Ses incidences financières
- La régulation de la prescription médicale

Ces messages ont réuni un consensus après :

1. Une large revue des données scientifiques existantes. Celles-ci ont été présentées par des experts à la réunion du 26 octobre 1999. Le jury s'est également basé sur des données non explicitement citées par les experts et sur les recommandations internationales. Ces sources sont alors précisées dans le rapport. Les textes des experts et leurs bibliographies sont disponibles à l'INAMI.
2. Un échange des points de vue des membres du jury sur les aspects socio-économiques de l'hypertension artérielle.
Les messages proposés par le jury se répartissent donc en deux catégories :
 - a) Des affirmations scientifiquement étayées
 - b) Des questions pour lesquelles existe un consensus quant à leur importance et à la manière de rechercher des solutions sans que ces dernières ne puissent encore être dégagées.

Nous avons structuré le rapport en trois parties :

1. Le rapport proprement dit.
2. Des annexes techniques et méthodologiques.
3. Une synthèse à l'usage des médecins prescripteurs.

PROPOSITION 1 : L'HYPERTENSION ARTERIELLE EST UN PROBLEME DE SANTE INDIVIDUEL IMPORTANT.

L'hypertension n'est pas une maladie mais un facteur causal ou aggravant de nombreuses maladies du cœur, des vaisseaux et des organes vitaux qui en dépendent. Ces maladies sont mortelles, invalidantes et pénibles.

Voici leur liste dans l'ordre décroissant de corrélation avec les chiffres de pression artérielle :

- Les accidents vasculaires cérébraux : réduction du risque de 30 % pour une réduction de 5 mm Hg de la pression diastolique (allant de pair avec une réduction d'environ 9 mm Hg de la pression artérielle systolique).
- Les accidents coronariens : réduction du risque de 20 % pour une réduction des chiffres de pression artérielle diastolique du même ordre.
- L'insuffisance cardiaque, en relation partielle avec l'hypertrophie ventriculaire gauche.
- Les atteintes artérielles périphériques.
- L'insuffisance rénale, en relation démontrée avec l'hypertension artérielle surtout dans des petites études anciennes avec des chiffres de pression artérielle très élevés. Il est hautement probable que des chiffres modérément élevés soient également délétères pour la fonction rénale, mais ceci reste à préciser. (Grobbee D.E., Consensus HTA 1 p 8)

Sur ce point, des données précises existent en Belgique grâce aux registres des Groupements des Néphrologues de Belgique. Ainsi sur base des données du groupement des néphrologues francophones de Belgique, il est de mieux en mieux démontré que des chiffres tensionnels modérément élevés peuvent à long terme être délétères pour la fonction rénale. Cette possibilité est confortée par la constatation que près d'un quart des malades nouvellement pris en traitement substitutif de l'insuffisance rénale terminale en 1998 le sont en raison d'une hypertension artérielle essentielle ou d'une néphropathie vasculaire. La même analyse avait d'ailleurs été faite en 1997 où 533 patients avaient été nouvellement pris en dialyse. Parmi ces patients, 144 l'étaient en raison d'hypertension essentielle ou d'une néphropathie vasculaire et 32 sur les 144 l'étaient pour un unique problème d'hypertension essentielle. Le rapport 1998 de la « Nederlandstalige Belgische Vereniging voor Hypertensie » confirme ces données. En 1997, 21 % des patients arrivés au stade d'insuffisance rénale terminale présentaient une origine vasculaire à leur néphropathie. (Lins R.L., Consensus HTA 3 p 10).

Pratiquement, tant une pression systolique élevée qu'une pression diastolique élevée constituent un facteur de risque. Le niveau de pression artérielle à considérer comme pathologique dépend du risque global et du profil pathologique dont l'appréciation doit se faire par le médecin dans chaque cas individuel.

PROPOSITION 2 : LA PRESSION ARTERIELLE SYSTOLIQUE AUGMENTE AVEC L'AGE. LA PRESSION ARTERIELLE DIASTOLIQUE AUGMENTE PUIS SE STABILISE AVEC L'AGE.

La pression artérielle systolique augmente progressivement avec l'âge. La pression artérielle diastolique soit augmente progressivement avec l'âge, soit se stabilise vers la soixantaine. Cet effet serait dû à la perte d'élasticité des grandes artères. Ainsi, une pression différentielle élevée, c'est à dire une pression systolique haute associée à une pression diastolique basse a été mise en relation avec des signes d'athérosclérose généralisée (Grobbee D.E., Consensus HTA 1 p 9). Cette augmentation avec l'âge ne doit pas être considérée comme une norme naturelle acceptable. Elle s'accompagne d'une détérioration des organes cibles avec une morbidité et une mortalité importantes.

PROPOSITION 3 : L'HYPERTENSION ARTERIELLE EST UN PROBLEME DE SANTE PUBLIQUE IMPORTANT.

3.A L'HYPERTENSION ARTERIELLE EST FREQUENTE ET SA PREVALENCE AUGMENTE AVEC L'AGE.

Les études néerlandaises MORGEN (25 – 54 ans)¹ et ERGO (55 – 106 ans)² soutiennent cette affirmation.

Figure 1

Prévalence de l'hypertension artérielle (systolique ≥ 160 mmHg, diastolique ≥ 95 mmHg ou utilisation de médicaments hypotenseurs).

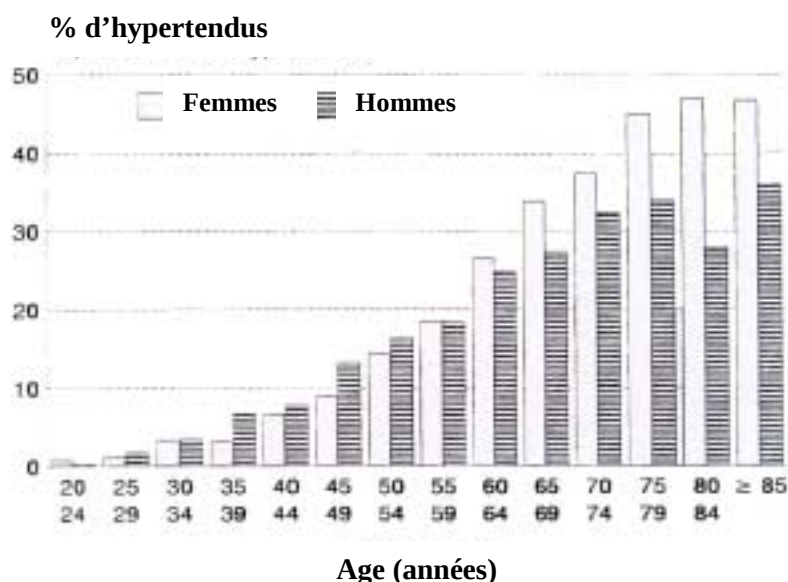
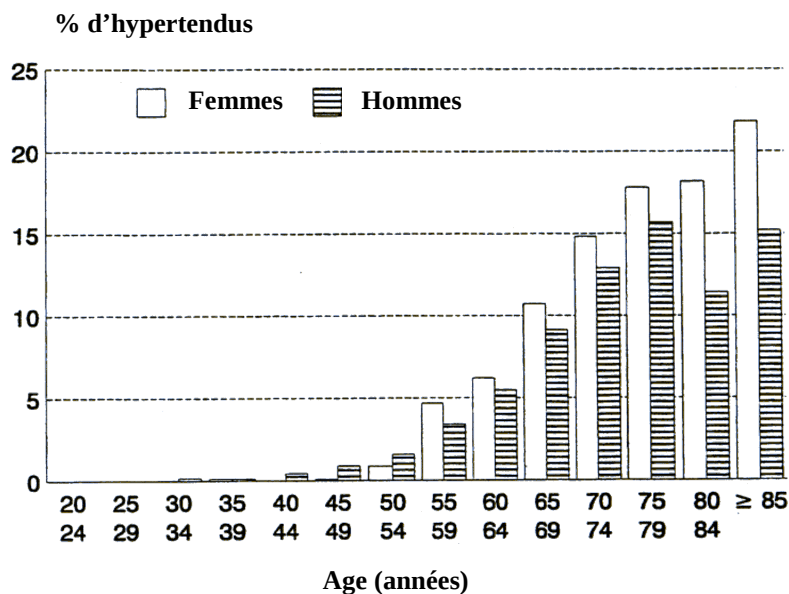


Figure 2

PREVALENCE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE SYSTOLIQUE ISOLEE



3.B L'HYPERTENSION ARTERIELLE, FREQUENTE, ACCOMPAGNE ET AGGRAVE D'AUTRES FLEAUX TOUT AUSSI FREQUENTS.

Dans les pays de mode de vie occidentale, de nombreux facteurs sur lesquels une action efficace est possible sont en étroite relation avec les chiffres de pression artérielle et avec le risque de développer une hypertension artérielle.

Ces facteurs sont : le poids, l'augmentation du poids, l'intolérance aux glucides, le diabète, la consommation excessive d'alcool, la consommation de sel (dont les effets prolongés sur la pression artérielle se marquent dès la naissance), sans que cette liste ne soit exhaustive. (Grobbee D.E., Consensus HTA 1 p 7)

3.C L'HYPERTENSION ARTERIELLE TUE ET TUE PREMATUREMENT.

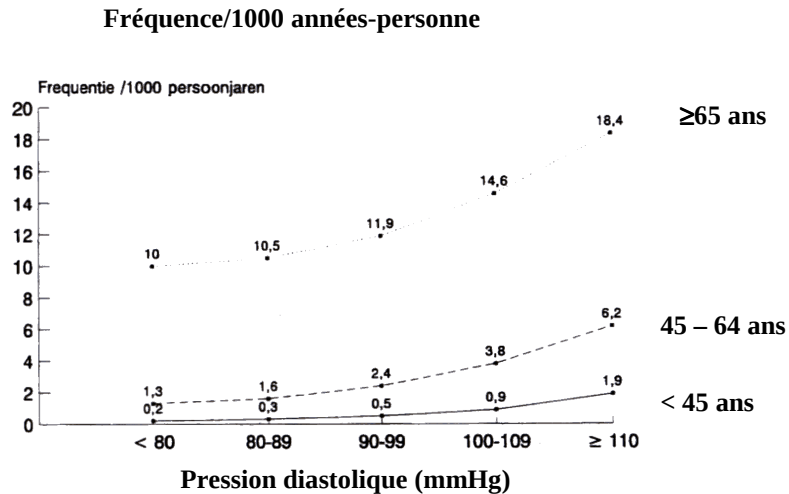
D'après les données de l'IBES (année 1991)³, les maladies vasculaires cérébrales sont responsables dans notre pays de 18 années de vie perdues par 10.000 habitants entre 20 et 60 ans. Ce chiffre est de 17 pour les cardiopathies ischémiques et de 15 pour les autres formes de cardiopathie. Ces chiffres sont, et de loin, les trois plus élevés dans la liste des causes de décès prématurés. Toutes ces affections étant en relation étroite avec l'hypertension artérielle, la part de cette dernière dans la mortalité et la morbidité précoces est importante.

Toujours d'après les données de l'IBES, les cardiopathies ischémiques et les maladies vasculaires cérébrales continuent à être en tête des principales causes de décès : en 1992, 98 par 100.000 habitants pour les maladies vasculaires cérébrales, 110 par 100.000 habitants pour les cardiopathies ischémiques, 129 par 100.000 habitants pour les autres formes de cardiopathie. A titre de comparaison, la mortalité associée aux néphropathies est de 14 personnes par 100.000 habitants. Une fraction de cette mortalité est également imputable à l'hypertension artérielle⁴.

3.D L'HYPERTENSION ARTERIELLE EST UN FACTEUR DE RISQUE MAJEUR DES AFFECTIONS CEREbro-VASCULAIRES ET DES CARDIOPATHIES ISCHEMIQUES.

La relation entre la pression diastolique et le risque d'accident vasculaire cérébral mortel est représentée à la figure 3⁵.

Figure 3
Risque d'un accident vasculaire cérébral mortel



D'après Grobbee D.E., Consensus HTA 1 p 11.

Cette relation montre que, pour toutes les classes d'âge, le risque augmente de façon continue et croissante avec les chiffres de pression diastolique.

Voici un tableau inspiré des travaux de MacMahon⁶ et al pour les études d'observation et de Cook⁷ et al pour les essais cliniques. (Tableau I)

Tableau I : Relation entre réduction de la pression diastolique et risques coronarien et cérébro-vasculaire.

Réduction de la pression diastolique en mm Hg	Réduction du risque coronarien (%)		Réduction du risque d'accident vasculaire cérébral (%)	
	<i>Etudes d'observation*</i>	<i>Essais cliniques+</i>	<i>Etudes d'observation*</i>	<i>Essais cliniques+</i>
7.5	29	21 //	46	46 //
5.6	20 – 25	16	35 – 40	38
2	9	6 //	15	15 //

* données de MacMahon et al⁶.

+ données de Cook et al⁷.

// estimations

Ce tableau montre non seulement qu'il existe une relation entre la pression artérielle et les accidents vasculaires cérébraux et coronariens, mais aussi que cette relation est réversible sous l'effet du traitement. (Van der Niepen P., Consensus HTA, 1 p 38)

PROPOSITION 4 : L'HYPERTENSION ARTERIELLE EST MECONNUE ET INSUFFISAMMENT TRAITEE.

Il faut rappeler l'adage des 50 % : la moitié des hypertension est méconnue, la moitié des hypertension artérielles connues est traitée, la moitié des hypertension artérielles traitées l'est insuffisamment.

Cette règle est-elle encore d'actualité ?

L'étude hollandaise ERGO précise la situation :

- L'hypertension artérielle est méconnue par 25 % des hommes, 18 % des femmes.
- L'hypertension artérielle est non traitée chez 20 % des hommes et des femmes.
- L'hypertension artérielle est traitée insuffisamment chez 30 % des hommes et des femmes.
- Pour l'ensemble des hypertendus, la proportion des patients correctement traités atteint 46 %.
- La proportion des traitements efficaces diminue avec l'âge.
- Chez les hommes, la proportion de l'hypertension artérielle méconnue augmente avec l'âge.

(Grobbee D.E. Consensus HTA 1 p 6)

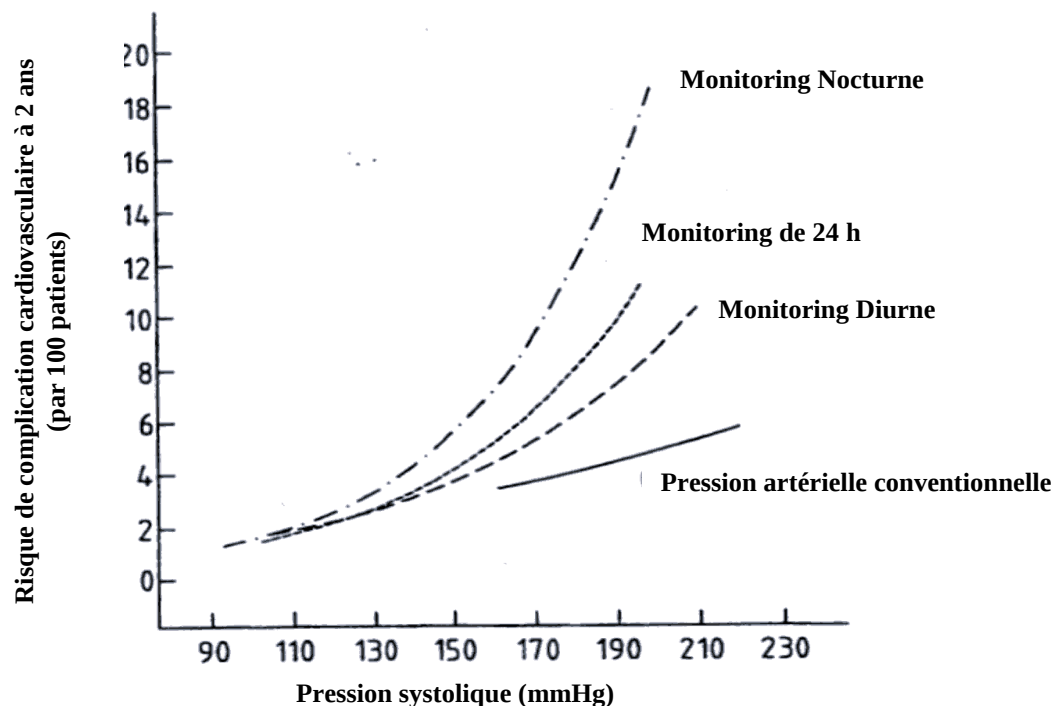
La comparaison de deux études épidémiologiques menées en Belgique respectivement au cours de la première (BIRNH) et la seconde moitié (MONICA) des années 80 à 92 a souligné une tendance favorable (plus marquée pour les femmes que pour les hommes) de la prise en charge de l'hypertension artérielle dans notre pays.

En plus d'une diminution significative de la moyenne de pression artérielle systolique dans la population, les auteurs ont observé, au cours du temps, une diminution du pourcentage d'hypertendus méconnus (hommes : 51 à 33 % ; femmes : 34,4 à 11,7 %), une diminution des hypertension connues mais non traitées (hommes : 22,9 à 18,6 % ; femmes : 18 à 14,7 %), et une nette augmentation des hypertension traitées, (hommes : 26,1 à 47,4 % ; femmes : 47,7 à 73,7 %). Parmi ces hypertension traitées, la proportion de patients contrôlés (PA < 140/90 mmHg) a progressé de 25 à 32,6 % chez les hommes et de 29 à 53,7 % chez les femmes⁸.

PROPOSITION 5 : LE DIAGNOSTIC DE L'HYPERTENSION NE PEUT REPOSER SUR UNE SEULE MESURE.

Les études de cohorte se basent généralement sur une seule mesure de la pression artérielle. Elles incluent donc des individus présentant une pression artérielle dont l'élévation est occasionnelle. Pour ces individus, si l'on répétait les mesures à intervalles réguliers, les chiffres obtenus seraient plus bas. Ce phénomène de régression vers la moyenne, bien connu lors de la répétition d'une mesure, survient selon les circonstances dans 30 à 50 % des cas. Des méthodes de correction pour la variabilité tensionnelle ont été appliquées dans l'étude MORGEN concernant des patients de 20 à 59 ans. Une prévalence non corrigée de l'hypertension artérielle de 9.1 % (8.8 – 9.3, 95 % IC) est ramenée, après correction, à 6.9 % (6.7 – 7.1, 95 % IC). (Grobbee D.E., Consensus HTA 1 p 6). Cette observation explique sans doute la moins bonne estimation du risque cardio-vasculaire par les mesures occasionnelles que par des mesures automatisées ambulatoires (monitoring de 24 heures).

Figure 4
Risque en fonction des mesures conventionnelles et des mesures par monitoring de 24 heures



(Staessen J.A. et al⁹)

L'hypertension de la blouse blanche a été également abordée.

L'augmentation de la pression artérielle est un prédicteur de la morbidité cardio-vasculaire mais la prédiction au niveau d'un patient est faible en raison de la variabilité importante de la pression artérielle elle-même. L'augmentation habituelle de la pression artérielle au cours de la consultation conduit souvent à une surestimation du niveau tensionnel d'un patient. Il est donc impératif de prendre en compte ce phénomène dans l'interprétation d'un chiffre tensionnel.

Parmi les hypertensions légères, on estime à environ 20 % la proportion des hypertensions de la blouse blanche. Le recours au monitoring ambulatoire de la pression artérielle pendant 24 heures a permis de montrer que les patients avec hypertension de la blouse blanche ont un moindre risque de morbidité cardio-vasculaire comparés aux sujets ayant une élévation soutenue de la pression artérielle pendant le nycthémère.

Bien qu'actuellement il n'existe pas de consensus sur la prise en charge de l'hypertension de la blouse blanche, la plupart des experts approuvent l'attitude de ne pas traiter ce type d'hypertension par des médicaments, mais de suivre au cours du temps l'évolution éventuelle vers une hypertension confirmée^{59, 60}.

Le jury constate que le monitoring ambulatoire de la pression artérielle, technique permettant d'établir le diagnostic d'hypertension artérielle de la blouse blanche, n'est pas remboursé dans notre pays.

Voir en annexe quelques précisions sur les méthodes de monitoring ambulatoire et d'auto-mesures.

PROPOSITION 6 : L'HYPERTENSION ARTERIELLE DOIT ETRE DETECTEE A L'ECHELLE DE LA POPULATION. LA MESURE DE LA PRESSION ARTERIELLE DOIT ETRE REALISEE LORS DE TOUT CONTACT CLINIQUE, PARTICULIEREMENT EN MEDECINE GENERALE.

Dans un but de prévention, la pression artérielle doit être systématiquement mesurée dans la population. Cette détection incombe en premier lieu à la médecine générale.

Les conditions d'une mesure techniquement adéquate doivent être respectées.

- Position assise après quelques minutes de repos
- Position couchée et ensuite position debout en cas de suspicion de labilité tensionnelle ou d'hypotension orthostatique
- Aux deux bras, au moins lors d'une première mesure
- Manchette adaptée au diamètre du bras
- Manchette à hauteur du cœur
- Pression à la première apparition des bruits pour la systolique, pression à la disparition des bruits pour la diastolique
- En cas d'asymétrie tensionnelle, prendre en compte la pression du bras donnant les mesures les plus élevées
- Plusieurs mesures au cours d'une même consultation et plusieurs consultations distinctes sont généralement nécessaires.

PROPOSITION 7 : L'APPROCHE DU PATIENT HYPERTENDU DEMANDE UNE ANAMNESE, UN EXAMEN PHYSIQUE ET DES EXAMENS TECHNIQUES SPECIFIQUES.

7.A L'ANAMNESE ET L'EXAMEN PHYSIQUE SONT UNE ETAPE ESSENTIELLE DE L'EVALUATION DU RISQUE ET DU TERRAIN PATHOLOGIQUE.

L'anamnèse porte systématiquement sur les points suivants :

- L'histoire familiale de maladies cardio-vasculaires : hypertension artérielle, cardiopathie ischémique, diabète et hyperlipidémie. L'âge d'apparition des problèmes dans une famille est important : la précocité augmente le risque.
- L'histoire personnelle des maladies : symptômes, examens techniques antérieurs, traitements antérieurs, efficacité et tolérance.
- Le style de vie : consommation de tabac, d'alcool, habitudes alimentaires, activité physique, contextes psycho-social, familial et professionnel.

L'examen clinique porte sur la mesure conventionnelle de la pression artérielle, le poids, la taille, ce qui permet de calculer l'index de masse corporelle (poids en kilo divisé par la taille en mètre au carré), les poumons, le cœur, les vaisseaux, l'abdomen et le système nerveux.

Tant l'anamnèse que l'examen clinique peuvent déjà orienter vers des pathologies en rapport avec l'hypertension artérielle. Pour n'en citer que quelques-unes : hypertrophie ventriculaire gauche, insuffisance cardiaque, athérosclérose généralisée, anévrisme de l'aorte abdominale, séquelles d'accident vasculaire cérébral, souffle artériel, insuffisance artérielle, ...

7.B DES EXAMENS TECHNIQUES SONT RECOMMANDES EN DEUX ETAPES : UN PREMIER BILAN SYSTEMATIQUE ET UN BILAN COMPLEMENTAIRE EN FONCTION DES RESULTATS DU PREMIER. L'INTERET D'UNE EVALUATION PRECISE DU RISQUE CARDIO-VASCULAIRE JUSTIFIE SOUVENT LE RECOURS A DES EXAMENS TECHNIQUES COMPLEMENTAIRES.

Le premier bilan, selon les guidelines WHO – IHS¹⁰, comportent les analyses suivantes chez tout patient hypertendu.

- Analyses sanguines : potassium, créatinine, glucose et cholestérol total
- Analyses urinaires : sang, protéine et glucose
- Electrocardiogramme
- Fond d'œil

Le bilan complémentaire n'est effectué qu'en fonction du premier bilan et de l'évolution clinique. Le jury a en outre estimé nécessaire de classer ces examens complémentaires en tenant compte de la fréquence relative de leurs indications.

Examens fréquemment indiqués : - bilan lipidique avec triglycérides, HDL-cholestérol et LDL-cholestérol, uricémie.

Examens occasionnels : - taux sanguins de rénine et d'aldostérone, en cas de suspicion d'hyperaldostéronisme primaire.
- échographie vasculaire, échographie rénale avec Doppler des artères rénales.

Examens rares : - catécholamines urinaires.

Cette liste n'est évidemment pas exhaustive.

La réalisation et l'interprétation correctes des examens occasionnels et rares impliquent une étroite collaboration entre le médecin traitant et les spécialistes concernés.

La pratique médicale en Belgique recourt à des bilans biologiques et techniques généralement plus complets que le premier bilan WHO-IHS. Le jury constate que l'échocardiographie et l'échographie rénale avec Doppler des artères rénales sont disponibles à un coût raisonnable dans notre pays. L'évaluation du retentissement de l'hypertension sur les organes cibles et la recherche d'une sténose de l'artère rénale chez des patients à haut risque d'hypertension rénovasculaire ou de néphropathie ischémique justifient une utilisation assez large de ces techniques.

De même, l'importance des paramètres lipidiques dans l'évaluation du risque amène le jury à recommander un bilan lipidique complet comprenant, outre le cholestérol total, le HDL cholestérol, les triglycérides et le taux de LDL-cholestérol calculé chaque fois qu'il y a un indice de risque cardio-vasculaire élevé, comme un cholestérol total supérieur à 250 mg/dl, un tabagisme ou une anamnèse familiale lourde sur le plan cardio-vasculaire.

PROPOSITION 8 : L'APPROCHE DU PATIENT HYPERTENDU DOIT ETRE GLOBALE. ELLE IMPLIQUE UNE GRADATION DES CHIFFRES DE PRESSION ARTERIELLE ET, AU DELA DES CHIFFRES, UNE STRATIFICATION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE PRENANT EN COMPTE L'ATTEINTE DES ORGANES CIBLES ET LES PATHOLOGIES ASSOCIEES.

Reprenant l'idée de la proposition 1, selon laquelle l'hypertension artérielle n'est pas une maladie mais un facteur en cause dans de nombreuses affections cardiovasculaires, le jury insiste sur l'approche globale du patient hypertendu. Approche globale veut dire, qu'au-delà des chiffres tensionnels, tous les facteurs de risque et toutes les pathologies sous-jacentes doivent être prises en compte.

8.A LA PREMIERE ETAPE DE L'EVALUATION COMPORTE UNE GRADATION DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE BASEE SUR LES CHIFFRES DE PRESSION ARTERIELLE EUX-MEMES.

Le tableau II reprend la gradation proposée par les guidelines WHO-ISH¹⁰.

TABLEAU II : Gradation de l'hypertension artérielle selon les chiffres observés.

Gradation de l'hypertension artérielle	Pression systolique (mmHg)	Pression diastolique (mmHg)
Pression optimale	< 120	< 80
Pression artérielle normale	< 130	< 85
Pression artérielle normale haute	130 – 139	85 – 89
Grade 1 : HTA légère	140 – 159	90 – 99
Sous-groupe : HTA « limite »	140 – 149	90 – 94
Grade 2 : HTA modérée	160 – 179	100 – 109
Grade 3 : HTA sévère	≥ 180	≥ 110
HTA systolique isolée	≥ 140	< 90
Sous-groupe : HTA systolique « limite »	140 – 149	< 90

8.B LA DEUXIEME ETAPE DE L'EVALUATION CONSISTE A STRATIFIER LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE GLOBAL SUR BASE DES FACTEURS DE RISQUE CLASSIQUES, DE L'ATTEINTE DES ORGANES CIBLES ET DES PATHOLOGIES ASSOCIEES.

Cette proposition s'appuie également sur les guidelines WHO-ISH 1999¹⁰.

1. Facteurs directement pris en compte dans la stratification du risque.

- Niveau de pression artérielle systolique et diastolique (grade 1-3)
- Age : > 55 ans pour l'homme, > 65 ans pour la femme
- Tabagisme
- Cholestérol total > 250 mg/dl
- Diabète
- Antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires précoces

2. Facteurs non directement pris en compte dans la stratification du risque.

Ces facteurs permettent au médecin d'apprécier au cas par cas si le risque est plus ou moins élevé dans la catégorie où se situe le patient :

- HDL-cholestérol abaissé
- LDL-cholestérol élevé
- Microalbuminurie en cas de diabète
- Intolérance au glucose
- Excès pondéral
- Sédentarité
- Fibrinogène élevé
- Groupe socio-économique à risque : généralement les patients défavorisés en raison des limitations de l'accès aux consultations et aux médicaments
- Groupe ethnique à risque : généralement les minorités émigrées d'origine africaine ou asiatique dans les pays occidentaux
- Entité géographique à risque

3. Les atteintes des organes cibles.

- Hypertrophie ventriculaire gauche (ECG, échocardiogramme ou RX thorax)
- Protéinurie et/ou élévation légère de la créatininémie (1.2 – 2.0 mg/dl)
- Plaques d'athérosclérose observables aux ultrasons et/ou aux rayons X au niveau de l'aorte des artères carotides, iliaques, ou fémorales
- Rétrécissement focal ou général des artères rétinienne

4. Les pathologies associées.

Maladies cérébrovasculaires :

- Thrombose cérébrale, hémorragie cérébrale, accident ischémique transitoire

Maladies cardiaques :

- Infarctus myocardique, angor, procédure de revascularisation myocardique, insuffisance cardiaque congestive

Maladies rénales :

- Néphropathie diabétique, insuffisance rénale (créatininémie > 2.0 mg/dl)

Maladies vasculaires :

- Anévrisme disséquant, maladie artérielle symptomatique

Rétinopathie hypertensive évoluée :

- Hémorragies ou exsudats
- Œdème papillaire

STRATIFICATION DU RISQUE :

Sur base des chiffres de pression artérielle, des facteurs de risque, de l'atteinte des organes cibles et des pathologies associées, la stratification suivante du risque doit être effectuée systématiquement. Cette stratification requiert un examen clinique et des données techniques simples aisément accessibles dans notre pays.

Le risque chiffré représente la probabilité d'un événement cardiovasculaire majeur dans les dix ans. Les événements cardiovasculaires majeurs comprennent : décès, accidents cérébro-vasculaires et infarctus myocardiques. Les chiffres sont basés sur les participants de 45 à 80 ans à l'étude de FRAMINGHAM. (Fagard R.H., Consensus HTA 3 p 41)

Tableau III : Gradation de l'hypertension artérielle intégrée au risque global d'événement cardio-vasculaire majeur dans les dix ans :

GRADATION SELON LES CHIFFRES TENSIONNELS :	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3
Pression systolique : Pression diastolique :	Hypertension artérielle légère 140 – 159 ou 90 – 99	Hypertension artérielle modérée 160 – 179 ou 100 – 109	Hypertension artérielle sévère ≥ 180 mm Hg ou ≥ 110 mm Hg
<i>Facteurs de risque : âge > 55 (homme) > 65 (femme) – Tabagisme – cholestérolémie > 250 mg/dl – diabète – antécédents familiaux d'affection cardiovasculaire précoce.</i>			
STRATIFICATION DU RISQUE DE I A IV			
I. Pas d'autres facteurs de risque (homme ≤ 55 ans femmes ≤ 65 ans)	Risque faible < 15 %	Risque moyen 15 – 20 %	Risque élevé 20 – 30 %
II. 1 – ou 2 facteurs de risque	Risque moyen 15 – 20 %	Risque moyen 15 – 20 %	Risque très élevé > 30 %
<i>Atteintes des organes cibles : hypertrophie ventriculaire gauche – protéinurie et/ou créatinémie légèrement élevée (1.2 – 2.0 mg/dl) – plaques d'athérosclérose – rétrécissement des artères rétinienne</i>			
III. 3 facteurs de risque ou plus ou atteinte des organes cibles ou diabète	Risque élevé 20 – 30 %	Risque élevé 20 – 30 %	Risque très élevé > 30 %
<i>Pathologies associées : maladies cérébro-vasculaires – maladies coronariennes – insuffisance cardiaque – néphropathie (créatinémie > 2.0 mg/dl) – maladies artérielles – rétinopathie hypertensive sévère</i>			
IV. Présence d'une pathologie associée	Risque très élevé > 30 %	Risque très élevé > 30 %	Risque très élevé > 30 %

Le jury insiste sur les points suivants :

- Des chiffres de pression artérielle supérieurs ou égaux à 180/110 représentent un risque d'au moins 20 % d'accident majeur dans les dix ans.
- Une atteinte des organes cibles ou un diabète représentent un risque d'au moins 20 % d'accident majeur dans les dix ans.
- La présence d'une pathologie associée se traduit par un risque supérieur à 30 % d'accident majeur dans les dix ans.

PROPOSITION 9 : LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE DOIT COMMENCER PAR LES MESURES NON PHARMACOLOGIQUES. LE TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DOIT ETRE ENTREPRIS DANS DES DELAIS QUI DEPENDENT DES CHIFFRES DE PRESSION ARTERIELLE ET DE L'EVALUATION DU RISQUE GLOBAL.

9.A LES MESURES NON PHARMACOLOGIQUES DOIVENT ETRE INLASSABLEMENT RECOMMANDEES, EXPLIQUEES, ENCOURAGEES. ELLES DOIVENT ETRE PROPOSEES SOUS FORMES DE PRESCRIPTIONS ECRITES ADAPTEES A CHAQUE PATIENT.

Les recommandations non pharmacologiques comprennent :

- L'arrêt du tabac
- La correction de l'excès pondéral
- La réduction de la consommation d'alcool à moins de 20 – 30 gr /j pour l'homme et moins de 10 – 20 gr/j pour la femme. Pratiquement cela veut dire moins de 21 verres par semaine pour l'homme, moins de 14 pour la femme.
- La limitation de la consommation de sel à moins de 6 gr/j
- Une modification des habitudes alimentaires, à savoir une augmentation de la consommation de fruits et de légumes et une réduction des graisses saturées¹⁰ et des sucreries.

Ces recommandations diététiques doivent se traduire en termes accessibles à chaque patient en fonction de ses habitudes alimentaires et de son style de vie.

L'exercice physique doit comporter au moins 3 séances de marche rapide, natation ou autre exercice dynamique d'environ 30 minutes, 3 à 4 fois par semaine.

L'approche des facteurs psychologiques et du stress requiert une attention particulière. Les douleurs chroniques, les tensions nerveuses et les surcharges émotionnelles doivent être prises en compte dans l'approche diagnostique et thérapeutique.

Ces recommandations permettent :

- de réduire légèrement mais significativement les chiffres tensionnels
- d'alléger le traitement médicamenteux et d'en accroître l'efficacité
- d'améliorer la qualité de vie
- de réduire le risque cardio-vasculaire

(Van der Niepen P., Consensus HTA 1 p 28-40 ; Fagard R.H., Consensus HTA 1 p 37-46)

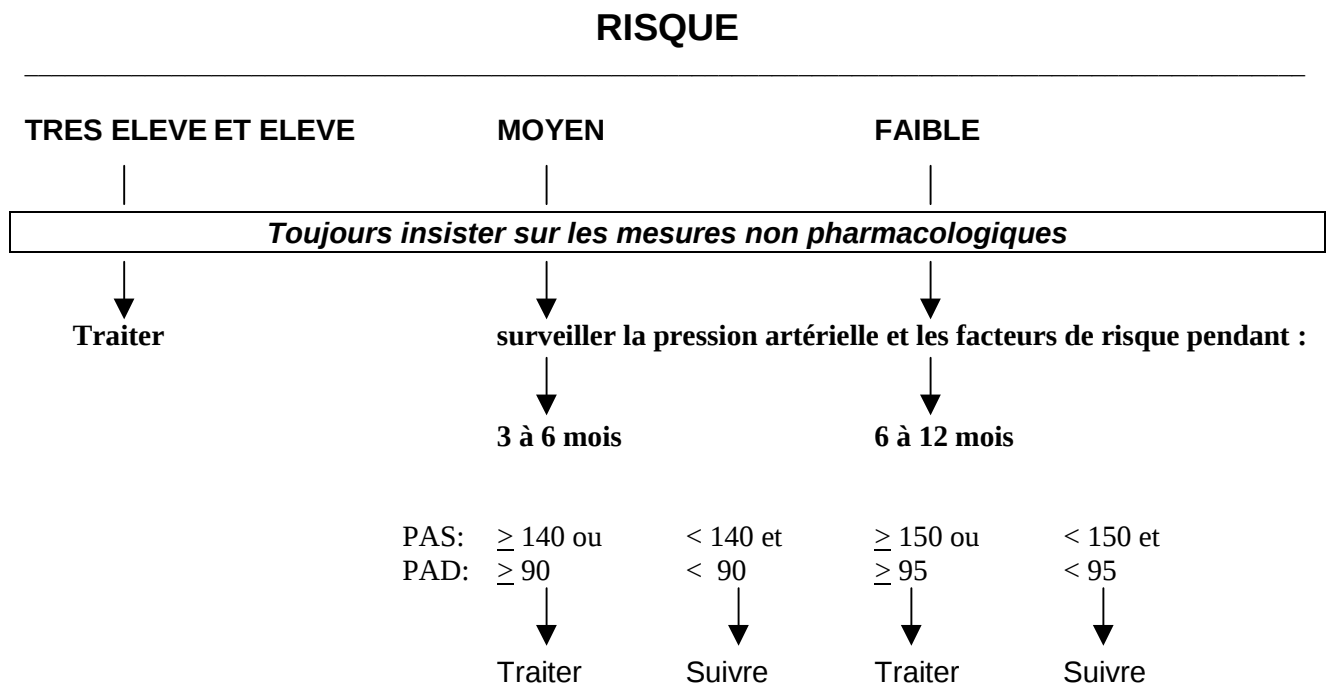
9.B LE TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DOIT ETRE ENTREPRIS DANS DES DELAIS QUI DEPENDENT DU NIVEAU DE RISQUE.

Pour les risques supérieurs à 20 % de probabilité d'un événement cardiovasculaire majeur dans les dix ans (risque élevé et très élevé), le traitement doit être entrepris sans attendre.

Pour les risques moyens, il convient de surveiller pendant 3 à 6 mois les chiffres de pression artérielle et de préciser les autres facteurs de risque. Le traitement médicamenteux est recommandé si les chiffres de pression systolique restent égaux ou supérieurs à 140 mm Hg ou si les chiffres de pression diastolique restent égaux ou supérieurs à 90 mm Hg.

Pour les risques faibles, inférieurs à 15 % de probabilité d'événements cardiovasculaires majeurs dans les dix ans, il convient de suivre la pression artérielle et les autres facteurs de risque pendant une période de 6 à 12 mois. Le traitement médicamenteux est recommandé si les chiffres de pression systolique restent égaux ou supérieurs à 150 mm Hg ou si les chiffres de pression diastolique restent égaux ou supérieurs à 95 mm Hg.

Le Tableau IV reprend les critères de décision d'entreprendre un traitement médicamenteux.



D'après les recommandations WHO-ISH 1999¹⁰

9.C LE CHOIX DU MEDICAMENT ANTI HYPERTENSEUR DOIT ETRE INFLUENCE PRIORITAIREMENT PAR LES CARACTERISTIQUES INDIVIDUELLES DE CHAQUE PATIENT. ON SE REFERERA A DES PROFILS DE MALADE EQUIVALENTS ETUDIES DANS DES TRAVAUX DE RECHERCHE CLINIQUE FOURNISSANT UN NIVEAU DE PREUVE CONVAINQUANT. ON CONSIDERERA AUSSI LES ASPECTS SOCIO-ECONOMIQUES.

Pour les patients sans indication ni contre-indication particulière, les diurétiques à faible dose et les bêtabloquants constituent le meilleur choix tant sur le plan médical que sur le plan socio-économique.

Le jury a cependant retenu qu'un nombre important de patients doit recevoir un médicament d'une autre classe, et ce pour les raisons suivantes :

- en monothérapie, l'objectif thérapeutique n'est atteint, quelle que soit la médication, que dans 50 % des cas environ. (Krziesinski J.M., Consensus HTA 2 p 10, Leeman M., Consensus HTA 2 p 30, Pochet J.M., Consensus HTA 2 p 38).
- les indications et les contre-indications spécifiques, manifestes ou simplement possibles, concernent un nombre important de patients.

Le tableau VI s'inspire des guidelines WHO-ISH 1999¹⁰ et reprend les indications et contre-indications des différentes classes thérapeutiques.

Tableau V : Indications et contre indications, manifestes ou relatives des différents antihypertenseurs.

	INDICATIONS		CONTRE INDICATIONS	
	Manifestes	Relatives	Manifestes	Relatives
Classes				
Diurétiques	– Insuffisance cardiaque congestive – Patients âgés – HTA systolique	– Diabète – <i>Dysfonction ventriculaire* (dose d'entretien après stabilisation de l'insuffisance cardiaque congestive)¹¹</i>	– Goutte	– Dyslipidémie – Homme sexuellement actif – Grossesse
Bêtabloquants	– Angor pectoris – Post infarctus myocardique – Tachyarythmies – <i>Ectasie de l'aorte</i>	– Insuffisance cardiaque (<i>petites doses titrées progressivement à la hausse</i>)^{12,13,14} – Diabète – <i>Migraine</i> – <i>Tremblement essentiel</i>	– Asthme et broncho-pneumopathie chronique obstructive sévère – Bloc auriculo-ventriculaire de degré 2 ou 3	– Dyslipidémie – Athlètes et personnes physiquement actives – Artériopathie périphérique <i>oblitérante</i> – Grossesse
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	– Insuffisance cardiaque congestive – Dysfonction ventriculaire gauche – Post infarctus myocardique – Néphropathie diabétique – <i>Néphropathie non-diabétique avec protéinurie</i>^{64,65}		– Grossesse – Hyperkaliémie – Sténose bilatérale des artères rénales	– <i>Hypovolémie</i>
Antagonistes calciques	– Angor pectoris – Patients âgés – HTA systolique	– Artériopathie périphérique <i>oblitérante</i>	– Bloc auriculo-ventriculaire de degré 2 ou 3 (diltiazem, verapamil) – <i>Tachycardie</i>¹⁵ (<i>dihydropyridines sans association avec un bêtabloquant</i>)	– Insuffisance cardiaque congestive – <i>Dysfonction ventriculaire (diltiazem, verapamil)</i>
Alphabloquants !!	– Hypertrophie prostatique	– Intolérance au glucose – Dyslipidémie		– Hypotension orthostatique
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	– Toux sur IEC		– Grossesse – Hyperkaliémie – Sténose bilatérale des artères rénales	– <i>Hypovolémie</i>

* Dysfonction ventriculaire : atteinte de la fonction ventriculaire SANS signes cliniques ni radiologiques d'insuffisance cardiaque congestive.

!! A la suite de l'arrêt du bras doxazosine (un alphabloquant non utilisé dans notre pays) dans l'étude ALLHAT, une plus grande prudence est recommandée par certains auteurs dans l'usage des alphabloquants¹⁶.

Par rapport au tableau des recommandations WHO-ISH 1999¹⁰, repris par les experts de la conférence, quelques *précisions* (indiquées en italique) ont été apportées par le jury sur base des interventions des experts, des recommandations européennes relatives à l'insuffisance cardiaque et de la littérature.

PROPOSITION 10 : CHAQUE CLASSE DE MEDICAMENT DOIT ETRE APPRECIEE SUR BASE DES ETUDES DE MORTALITE ET DE MORBIDITE, DES EFFETS SUR LA PRESSION ARTERIELLE, DES EFFETS SUR LES ORGANES CIBLES, PARTICULIEREMENT CEUX QUI PEUVENT AVOIR UNE SIGNIFICATION INDIRECTE EN TERME DE REDUCTION DE MORTALITE OU DE MORBIDITE, COMME L'HYPERTROPHIE VENTRICULAIRE GAUCHE ET LA PROTEINURIE. LES INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS SPECIFIQUES POUR DES GROUPES DE PATIENTS PARTICULIERS DOIVENT ETRE PRISES EN COMPTE.

10.A A REDUCTION EGALE DE LA PRESSION ARTERIELLE ET A TOLERANCE EGALE, IL N'Y A PAS D'AVANTAGE PREVISIBLE DANS LE CHOIX DE L'UNE OU L'AUTRE MEDICATION POUR UN PATIENT INDIVIDUEL SANS ATTEINTE DES ORGANES CIBLES ET SANS PATHOLOGIE ASSOCIEE.

MESSAGES CLES

- Les médicaments évalués en première ligne sont essentiellement les diurétiques, en second lieu les bêta-bloquants.
- De nombreuses études sont en cours pour comparer les médicaments de classes différentes.
- Les principaux accidents cardiovasculaires dont la survenue est prévenue par le traitement antihypertenseur sont les accidents vasculaires cérébraux, les infarctus du myocarde, et l'insuffisance cardiaque.
- Le facteur de variation du bénéfice absolu le plus important identifié à ce jour est le risque spontané de présenter un accident cardiovasculaire.
- Il n'a pas été identifié de facteur de variation significative de la proportion de répondeurs. Les principaux facteurs étudiés ont été l'âge, le sexe, les antécédents de diabète et d'accident vasculaire cérébral. (Gueyffier F., Consensus HTA 1 p 47)

Sur les 26 essais retenus par GUEYFFIER en fonction de critères rigoureux, 15 concernent des diurétiques, 3 des bêtabloquants, 4 des bêtabloquants et des diurétiques, 3 un inhibiteur de l'enzyme de conversion, 4 des anticalciques. En fait, selon l'évolution des chiffres de pression artérielle, des médicaments supplémentaires étaient administrés tant dans le groupe d'intervention que dans le groupe contrôle. Parfois, le médicament d'un groupe était administré dans l'autre. Un essai utilisant en première ligne des diurétiques, utilise en 2^{ème} ligne de l'alphaméthildopa.

Cette prédominance des diurétiques et des bêtabloquants dans les études à critères de jugement durs (événements majeurs et décès) a retenu toute l'attention des membres du jury. Ils se sont en effet interrogés sur ce qui apparaît comme un échappement au principe de l'Evidence Based Medicine, principe selon lequel une priorité doit être donnée aux médications dont les effets favorables sur les critères de jugement durs ont été démontrés. En effet, les antihypertenseurs de la classe des anticalciques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine sont de plus en plus prescrits. Or, dans le domaine de l'hypertension artérielle, peu d'études en évaluent les effets sur base des critères de jugement durs. Le jury a fait plusieurs constatations après discussion des exposés présentés par les experts :

- La baisse de la tension artérielle est un critère indirect valable. Les études de comparaison de l'efficacité antihypertensive n'ont pas montré de différence entre les classes. En monothérapie, pour chaque classe, on peut considérer que l'objectif thérapeutique en terme de réduction des chiffres de pression artérielle est atteint dans environ 50 % des cas.
- Des effets favorables sur des points cibles indirects fortement corrélés à la mortalité, comme l'hypertrophie ventriculaire gauche (protection cardiaque) et la protéinurie (protection rénale) peuvent justifier les médications plus récentes. Le jury constate néanmoins que ce recours aux critères de jugement indirects reste critiqué. Le critère hypertrophie ventriculaire gauche semble plus controversé que la protéinurie comme point cible indirect.
- L'importance des effets secondaires, leur variation d'un médicament à l'autre et d'un patient à l'autre, explique une démarche médicale du type essai - erreur amenant le médecin à changer de médication soit à cause d'une action antihypertensive insuffisante, soit à cause de l'un ou l'autre effet secondaire. Il n'est pas étonnant vu le caractère multifactoriel de l'hypertension artérielle, vu les multiples interférences avec les organes cibles et les pathologies associées, qu'il soit nécessaire de recourir à un arsenal thérapeutique très large.
- Enfin, l'analyse détaillée des études basées sur les critères de jugement durs en termes de mortalité et de morbidité met en évidence des différences de résultats et des contradictions qui montrent combien la recherche clinique doit être poursuivie. Actuellement, le jury constate qu'il n'est pas souvent possible de prévoir dans un cas individuel donné une supériorité d'un médicament sur un autre. Le principal résultat des études est l'affirmation qu'une réduction significative des chiffres tensionnels est bénéfique en terme de morbidité et de mortalité dans une population très large, de tout âge, couvrant les femmes et les hommes, les diabétiques et les non diabétiques, les patients âgés, les patients ayant déjà souffert d'un accident vasculaire cérébral ou d'un accident cardiaque.

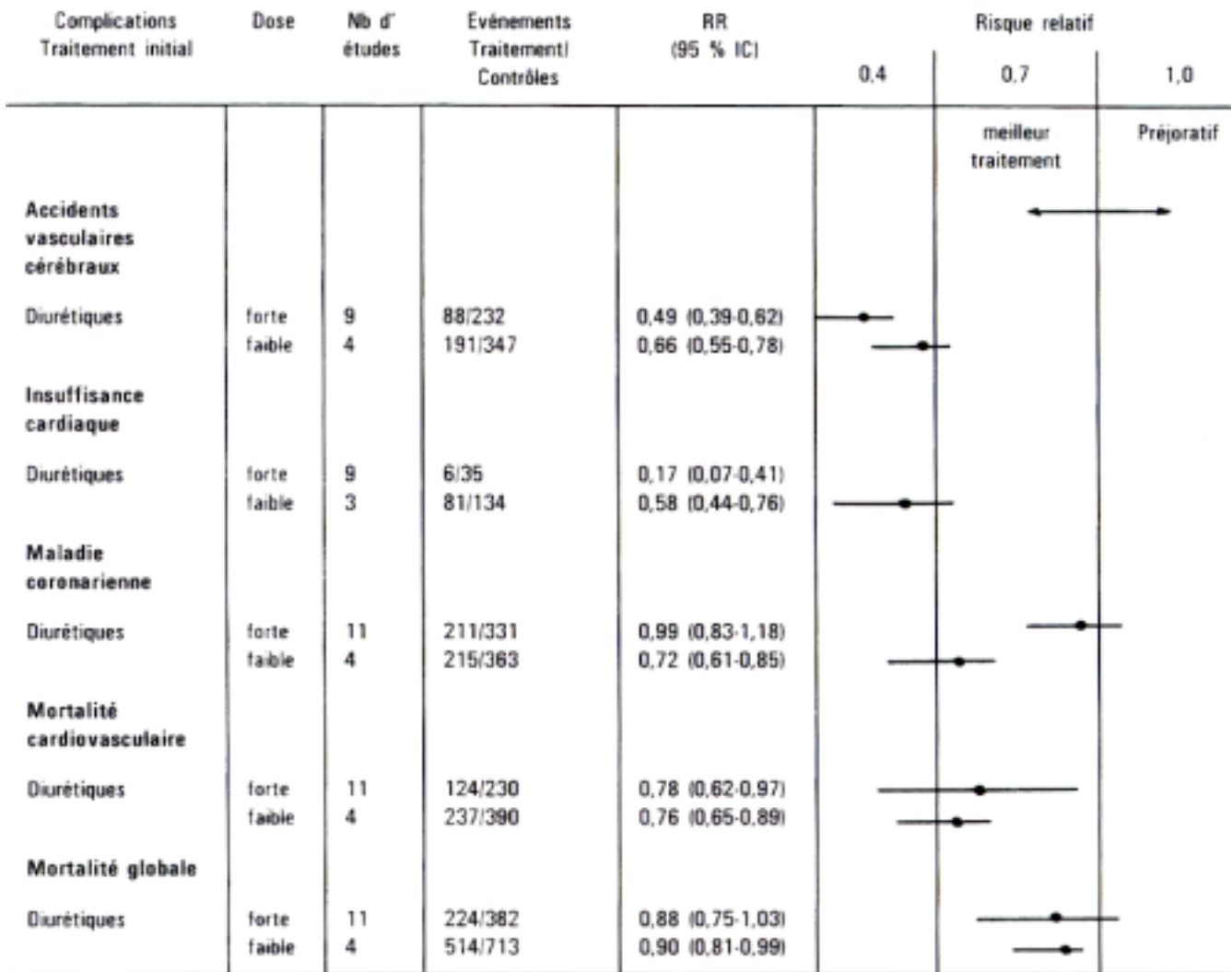
Au-delà de cette constatation très générale de l'équivalence à priori des différentes classes d'anti-hypertenseurs, le jury a constaté qu'en fonction de l'atteinte des organes cibles et des pathologies associées, des recommandations favorables à l'une ou l'autre classe médicamenteuse peuvent être faites. Des recommandations de prudence ou même des contre indications liées aux pathologies associées justifient également des choix basés sur les spécificités individuelles du patient. (Gueyffier F., Consensus HTA 1 p 41-52)

10.B LES DIURETIQUES PARTICULIEREMENT UTILISES A FAIBLE DOSE, RESTENT UNE CLASSE THERAPEUTIQUE IMPORTANTE DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE.

Etudes de mortalité et de morbidité.

Celles-ci ont été synthétisées dans une méta-analyse de Psaty et al¹⁷.

Le tableau suivant s'inspire de cette méta-analyse (Krzesinski J.M., Consensus HTA 2 p 15).



RR est le risque relatif, 95 % IC : l'intervalle de confiance à 95 %.

Adapté de Psaty et al¹⁷

A noter que ce n'est qu'aux faibles doses que l'intervalle de confiance à 95 % pour la réduction de la mortalité globale se trouve entièrement dans la zone favorable. Il en va de même pour les événements coronariens. Enfin, la mortalité cardio-vasculaire est mieux infléchiée par les doses faibles.

Il semble que les diurétiques soient plus efficaces que les bêtabloquants dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux. Mais cette conclusion est infirmée par de nombreux auteurs. La méta-analyse de MacMAHON⁶ fait cependant apparaître « que les thiazides utilisées pendant 3 à 5 ans pour traiter l'hypertension artérielle sont capables d'annuler totalement l'augmentation du risque relatif d'accident cérébrovasculaire (35-40 %) liée à l'élévation tensionnelle calculée sur des cohortes observées pendant une durée deux fois plus longue (10 ans) » (Krziesinski J.M., Consensus HTA 2 p 7).

Dans la prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux, la réduction du risque relatif est de l'ordre de 20 %.

Les diurétiques se sont révélés également très efficaces dans la prévention primaire de l'insuffisance cardiaque, la réduction du risque relatif atteignant 83 % pour les fortes doses, 42 % pour les faibles doses. (Krziesinski J.M., Consensus HTA 2 p 7 et 8).

Pour les événements coronariens, l'effet protecteur des thiazides a été rapporté dans trois études : EWPHE¹⁹ chez le sujet âgé, en association avec un épargnant du potassium, SHEP²⁰ et MRC²¹ (Krziesinski J.M., Consensus HTA 2 p 8).

Effets sur la pression artérielle.

Comme avec les autres antihypertenseurs, une baisse des chiffres tensionnels est obtenue dans la moitié des cas environ (Krziesinski J.M., Consensus HTA 2 p 10).

Le mécanisme d'action des diurétiques sur la pression artérielle est très imparfaitement connu. La baisse tensionnelle est la plus importante chez les hypertendus à rénine basse et la plus faible chez les hypertendus à rénine haute. C'est cependant la réponse de l'aldostérone qui semble la plus importante à considérer, car une franche élévation est retrouvée chez les patients dont la pression artérielle ne s'abaisse pas, alors que l'aldostérone ne s'élève pas chez les patients dont la pression artérielle baisse sous diurétique (Krziesinski J.M., Consensus HTA 2 p 5).

Effets sur les organes cibles.

Les diurétiques peuvent réduire l'hypertrophie ventriculaire gauche. Les comparaisons avec les autres classes thérapeutiques ont abouti à des résultats contradictoires. L'étude TOMHS^{22,23} montre une efficacité supérieure de la chlortalidone par rapport à des médicaments d'autres classes dont un inhibiteur de l'enzyme de conversion, l'énalapril. Ceci contredit les conclusions de méta-analyses tendant à démontrer une supériorité des IEC²⁴.

Questions particulières.

Fortes doses et excès de mortalité :

Le jury estime nécessaire d'attirer l'attention sur les effets négatifs observés dans les études utilisant des fortes doses de diurétiques, particulièrement les thiazides.

Syscovick²⁵ a observé un effet délétère sur la mort subite avec un risque relatif de 2.4 par rapport à un traitement bêtabloquant pour une dose élevée de thiazide. Ce risque s'inverse à 0.3 pour une association d'un thiazide à faible dose avec un épargnant potassique. (Krziesinski J.M., Consensus HTA 2 p 8).

Chez les patients diabétiques protéinuriques, une étude rétrospective a confirmé la tendance à une surmortalité associée aux diurétiques²⁶. Il s'agissait également de fortes doses de thiazide sans épargnant du potassium.

Par contre, dans l'étude SHEP²⁷, une faible dose de diurétique donnée pendant cinq ans, réduit deux fois plus le nombre d'événements majeurs chez les diabétiques que chez les non diabétiques. (Krziesinski J.M., Consensus HTA 2 p 9).

Paramètres lipidiques :

Les anomalies lipidiques ont été observées surtout chez l'homme et pour des doses élevées, dans un régime très pauvre en sodium ou chez les patients diabétiques.

Quantitativement modestes, elles ont été observées pendant quelques semaines et jusqu'à un an : cholestérol total + 6 %, LDL cholestérol + 8 %, triglycérides + 15 %.

Action sur la sexualité :

Des dysfonctions sexuelles ont été notées chez les sujets de sexes masculins, proportionnellement à l'âge et à la pression artérielle et également pour des faibles doses. (Krziesinski J.M., Consensus HTA 2 p 10).

Indications et contre indications.

Indications préférentielles :

Sujets de race noire, sujets âgés, association avec d'autres antihypertenseurs, à l'exception des antagonistes calciques, pour lesquels l'association avec un diurétique fait l'objet de controverses (Krziesinski J.M., Consensus HTA 2 p 10).

L'adjonction d'un diurétique au traitement est nécessaire avant d'évoquer le diagnostic d'hypertension réfractaire.

Contre indications :

Antécédents de goutte. En présence d'une insuffisance rénale sévère, seuls les diurétiques de l'anse sont à conseiller. (Krziesinski J.M., Consensus HTA 2 p 10).

Précautions et suivi.

Le jury insiste sur l'utilisation de petites doses.

Il convient de contrôler la créatinémie et l'ionogramme après environ un mois et après trois mois. Les contrôles peuvent s'espacer si les chiffres restent stables et corrects.

Se méfier davantage des troubles ioniques chez les personnes âgées de plus de soixante ans et en cas d'association avec les anti-arythmiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et tous les médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT à l'électrocardiogramme.

Il faut contrôler la créatinémie et l'ionogramme dans la semaine en cas d'association de diurétique épargnant du potassium et d'inhibiteur de l'enzyme de conversion ou d'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine. Ces contrôles doivent se maintenir à une fréquence qui dépend de l'évolution de la créatinémie et de la kaliémie.

En cas d'insuffisance rénale l'association d'un diurétique épargnant du potassium avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou avec un antagoniste de l'angiotensine II est formellement déconseillée.

En cas de déshydratation, les diurétiques doivent être diminués ou interrompus.

10.C LES BETABLOQUANTS ONT FAIT LEUR PREUVE COMME ANTIHYPERTENSEURS. LEURS INDICATIONS PREFERENTIELLES COUVRENT PRINCIPALEMENT LES MANIFESTATIONS DE LA MALADIE CORONARIENNE. AUTREFOIS, RELATIVEMENT CONTRE-INDIQUES DANS LE DIABETE, ILS SONT AUJOURD'HUI PLUTOT INDIQUES DANS CETTE AFFECTION. LEUR TOLERANCE DEPEND DE LA POSOLOGIE ET DE LA CARDIOSELECTIVITE.

(D'après Duprez D., Consensus HTA 2 p 24).

Etudes de mortalité et de morbidité.

Tableau VI : Les effets d'un bêtabloquant par rapport au placebo dans 4 études chez des sujets âgés.

	Accident vasculaire cérébral	Maladie coronaire	Insuffisance cardiaque	Risque cardiovasculaire global
Coope et Warrender (1986) ²⁸	0,58*	1,03	0,68	0,76*
SHEP (1991) ²⁰	0,67*	0,73*	0,45*	0,68*
STOP-HT (1991) ²⁹	0,53*	0,87	0,49*	0,60*
MRC (1992) ³⁰	0,75*	0,81	-	0,83*

*statistiquement significatif.

(Duprez D., Consensus HTA 2 p 27)

L'étude MRC est critiquée en raison des retraits, des traitements supplémentaires et des traitements croisés combinants diurétiques et bêtabloquants¹⁸.

Quatre études IPPSH³¹, HAPPHY³², MRC³⁰, et MAPHY³³, prolongement de HAPPHY avec uniquement le métoprolol, sont citées par l'expert.

Le jury est frappé par les résultats contradictoires de ces études. L'étude IPPSH ne permet pas de mettre en évidence un effet différent entre un traitement antihypertenseur comprenant de l'oxprenolol et un traitement anti-hypertenseur sans bêtabloquants. Les deux groupes traités ne montraient pas de différence quant à la réduction de pression artérielle.

Au cours de l'étude HAPPHY comprenant trois bras, métoprolol, aténolol et un diurétique soit du bendrofluazide soit de l'hydrochlorothiazide, il n'y a pas de différence dans l'incidence des événements coronaires et dans la mortalité entre un diurétique et un bêtabloquant.

Dans MRC et HAPPHY le bêtabloquant a un effet cardioprotecteur plus important chez les patients qui ne fument pas. Dans MAPPHY, les bêtabloquants sont davantage protecteurs chez les patients qui fument.

Ces analyses de sous-groupes doivent être prises essentiellement comme des hypothèses à confirmer. Ces différences entre études et entre sous-groupes montrent combien le travail de documentation des résultats des traitements doit être poursuivi.

Le jury a retenu également que chez les personnes âgées, les bêtabloquants semblent moins efficaces que les diurétiques dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux. Mais ces comparaisons entre diurétiques et bêtabloquants n'ont pas fourni de résultats définitivement acceptés¹⁸. L'influence des uns et des autres sur les accidents coronaires est faible et n'atteint la signification statistique que dans l'étude SHEP.

Etant donné les relations étroites entre hypertension artérielle et maladie coronaire, il faut rappeler que les bêtabloquants ont non seulement fait leur preuve en termes de réduction de mortalité et de morbidité dans l'hypertension artérielle mais également dans la prévention secondaire après infarctus myocardique. (Duprez D., Consensus HTA 2 p 19).

Effets sur la pression artérielle.

Au long cours, la pression artérielle diminue en moyenne de 10 à 15 % pour tous les bêtabloquants utilisés à dose équipotente. (Duprez D., Consensus HTA 2 p 19).

Effets sur les organes cibles.

Les bêtabloquants réduisent l'hypertrophie ventriculaire gauche. Ils ont en outre un effet modéré sur la compliance artérielle. (Duprez D., Consensus HTA 2 p 19).

Questions particulières.

Paramètres lipidiques :

Les modifications des lipides sont surtout observées chez les bêtabloquants sans activité agoniste partielle : élévations des triglycérides et réduction du HDL-cholestérol. L'influence de ces modifications sur l'athérosclérose avec une éventuelle augmentation du risque n'est pas connue. (Duprez D., Consensus HTA 2 p 23).

Influence des propriétés pharmacologiques :

Les différences pharmacologiques n'ont généralement pas d'influence importante en clinique.

Néanmoins, la cardiosélectivité, action sur les récepteurs bêta-1 cardiaques plus importante que l'action sur les récepteurs bêta-2 bronchiques, a une importance clinique. En outre, les bêtabloquants cardiosélectifs interfèrent moins avec les manifestations de l'hypoglycémie chez le diabétique.

Les effets secondaires au niveau du système nerveux central sont plus fréquents avec les bêtabloquants lipophiles.
La dose de bêtabloquants hydrophiles, éliminés par les reins, doit être réduite en cas d'insuffisance rénale.
L'effet sur la contractilité cardiaque est inversement corrélé à l'activité sympathicomimétique intrinsèque. (Duprez D., Consensus HTA 2 p 20).

Indications et contre-indications spécifiques.

Indications spécifiques :

HTA associée aux situations cliniques suivantes : angor pectoris, status post-infarctus myocardique, tachyarythmies. HTA hyperkinétique à débit cardiaque élevé.

HTA et diabète : les effets favorables en terme de mortalité l'emportent sur les effets défavorables éventuels sur le contrôle de la glycémie et les manifestations de l'hypoglycémie. La faisabilité du traitement bêtabloquant chez un diabétique doit être jugée par le médecin au cas par cas.

HTA associée à la migraine.

HTA associée au tremblement essentiel. (Duprez D., Consensus HTA 2 p 22).

Au cours de la grossesse, le métoprolol et l'aténolol peuvent être utilisés comme alternative à l'alphaméthylidopa en fin de grossesse. Au début ou au milieu de la grossesse, un retard de croissance fœtale a été décrit (Duprez D., Consensus HTA 2 p 23).

Contre-indications spécifiques :

Troubles de conduction préexistants : risque de bloc auriculo-ventriculaire. Insuffisance cardiaque non stabilisée.

Chez les patients non coronariens exerçant une activité physique intense, les performances peuvent être défavorablement influencées.

En cas de claudication intermittente les bêtabloquants peuvent aggraver la sensation d'extrémités froides. Cette sensation peut survenir en l'absence d'atteinte artérielle périphérique. (Duprez D., Consensus HTA 2 p 22)

Evolutivité de la notion d'indication et de contre-indication :

Il faut souligner combien les résultats des études de mortalité et de morbidité ont fait évoluer des notions de contre-indications basées sur les effets théoriques ou les effets immédiats des bêtabloquants.

Le diabète et l'insuffisance cardiaque forment des exemples de cette évolution.

Pour le diabète, l'étude UKPDS³⁴ a mis en évidence les effets favorables de l'aténolol qui se révèle équivalent au captopril en terme de réduction de la pression artérielle et des complications cardiovasculaires.

Pour l'insuffisance cardiaque, la crainte d'effets délétères immédiats dus à la suppression de l'activation sympathicomimétique s'est transformée en la démonstration des effets favorables de

cette suppression lorsqu'elle est obtenue par une mise en route prudente de bêtabloquants à très faibles doses titrées lentement à la hausse^{12,13,14}.

Effets secondaires.

Les effets secondaires des bêtabloquants sont directement liés à leur action pharmacologique . Bloc auriculo-ventriculaire surtout en cas de troubles de la conduction préexistant, insuffisance cardiaque parfois inaugurale.

Aggravation de bronchospasme en cas d'insuffisance respiratoire obstructive.

Précautions.

Au cours de la grossesse, le métoprolol et l'aténolol constitueraient pour certains experts une alternative au traitement à l'alphaméthylodopa. Mais les bêtabloquants peuvent donner lieu à une bradycardie et une hypoglycémie néonatale. Le jury estime nécessaire d'inciter à la prudence et de n'en recommander l'usage, en concertation avec le gynécologue obstétricien, qu'en fin de grossesse.

L'insuffisance cardiaque n'est plus une contre-indication des bêtabloquants à condition que le traitement soit entrepris chez des patients stabilisés et à partir de doses extrêmement faibles titrées à la hausse prudemment au cours d'une période prolongée. Cette instauration de bêtabloquants chez les patients insuffisants cardiaques doit se faire en étroite concertation entre les médecins généralistes et les cardiologues.

Une précaution importante : les arrêts thérapeutiques doivent si possible, être progressifs particulièrement chez les patients connus pour des antécédents coronariens. En effet, l'hypersympathicotonie après arrêt d'un bêtabloquant peut exacerber l'angor, provoquer un infarctus myocardique et favoriser des arythmies. (Duprez D., Consensus HTA 2 p 22).

10.D LES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION PEUVENT ETRE PRESCRITS COMME AGENTS DE PREMIERE LIGNE DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE ASSOCIEE A L'INSUFFISANCE CARDIAQUE, A LA DYSFONCTION MYOCARDIQUE POST INFARCTUS MYOCARDIQUE ET A LA NEPHROPATHIE AVEC PROTEINURIE.
--

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont en monothérapie un effet antihypertenseur comparable aux diurétiques et aux bêtabloquants. Leurs effets sur la morbidité et la mortalité ont été moins étudiés chez des hypertendus que les diurétiques et les bêtabloquants. Par contre, cette classe de médicaments a démontré ses effets favorables en terme de mortalité et de morbidité dans l'insuffisance cardiaque et après infarctus myocardique en présence d'une dysfonction myocardique. Leur action protectrice sur le rein a également été démontrée dans le diabète et dans les néphropathies non diabétiques protéinuriques^{64,65}.

Etudes de mortalité et de morbidité dans l'hypertension artérielle.

Dans les études retenues par Gueyffier F.(Consensus HTA 1 p 40) un inhibiteur de l'enzyme de conversion est utilisé comme agent de première ligne dans l'étude BBB³⁵, et en deuxième ligne dans l'étude HOT³⁶ et l'étude SYST EUR³⁷.

En outre, d'autres experts ont cité l'étude CAPP³⁸ utilisant le captopril en première intention (Leeman M., Consensus HTA 2 p 31) et l'étude STONE³⁹ utilisant le captopril en deuxième intention (Pochet J.M., Consensus HTA 2 p 40).

Ces études n'ont pas été retenues dans la méta-analyse de Gueyffier à cause du caractère insuffisamment aléatoire de la randomisation.

L'étude CAPP a duré 6.1 années. La randomisation portait sur un traitement par captopril ou un traitement conventionnel à base de diurétiques et de bêtabloquants sans randomisation entre eux. Un antagoniste calcique pouvait être ajouté dans les deux groupes. Un diurétique était ajouté au captopril en cas de diastolique supérieure à 90 mm Hg. Le hasard de la randomisation a fait que le groupe captopril a présenté avant traitement et tout au long de l'étude une pression artérielle plus élevée que l'autre groupe (2.3 mm Hg / 1.7 mm Hg). Cette étude n'a pas montré de différence pour le critère principal (infarctus myocardique mortel ou non, accident vasculaire cérébral mortel ou non et autres décès cardiovasculaires) entre les deux groupes. L'incidence d'accidents vasculaires cérébraux, fatals ou non, était supérieure dans le groupe captopril (193 vs 149, p = 0.044), observation attribuée par les auteurs à la pression artérielle supérieure tout au long de l'étude dans le groupe captopril.

Etude de mortalité et de morbidité dans d'autres indications que l'hypertension artérielle.

Insuffisance cardiaque : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont réduit la mortalité et le nombre d'hospitalisation dans l'insuffisance cardiaque⁴⁰.

Dans l'infarctus myocardique : des études prospectives randomisées concernant plus de 100.000 patients ont montré des effets favorables d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion après infarctus myocardique accompagné de signes d'insuffisance cardiaque ou d'altération de la fonction systolique du ventricule gauche⁴¹.

Diabète : des études prospectives randomisées suggèrent qu'un inhibiteur de l'enzyme de conversion améliore le pronostic cardiovasculaire des diabétiques, mieux qu'un placebo ou qu'un antagoniste calcique. Voici une revue de ces études.

- Collaborative Study Group⁴² : le captopril diminue de façon significative l'incidence du point cible combiné décès, prise en dialyse et transplantation.
- Etude ABCD⁴³ :
Cette étude compare la nisoldipine et l'énalapril chez les diabétiques de type 2 normo ou hypertendus. Le contrôle de la tension artérielle obtenu est équivalent. Les auteurs observent plus d'infarctus myocardiques mortels ou non dans le groupe nisoldipine (25/235 vs 5/235, $p < 0,001$). Il faut cependant faire remarquer que ce point cible était secondaire.
- Etude FACET⁴⁴ :
Il s'agit d'une étude ouverte. Cette étude compare le fosinopril à l'amlodipine chez les diabétiques de type 2 hypertendus. Malgré un meilleur contrôle de la tension artérielle par l'amlodipine, on observe moins d'infarctus myocardiques, d'accidents vasculaires cérébraux, d'hospitalisations pour angor dans le groupe fosinopril (14/189 vs 27/191, $p = 0,03$). Il s'agit également de points cibles secondaires.
- Dans l'étude UKPDS³⁹ :
L'incidence des complications cardio-vasculaires est comparable chez les patients traités par captopril et par aténolol.
- Dans l'étude HOPE^{66,67} :
Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion prescrits à des patients à haut risque cardiovasculaire, diabétiques ou non, semblent bien améliorer le pronostic cardiovasculaire.

Effet sur les chiffres de pression artérielle.

L'étude de MATERSON et al⁴⁵ compare 7 groupes dont 1 traité par placebo et les 6 autres traités par des doses variables d'hydrochlorothiazide, d'aténolol, de clonidine, de captopril, de prazosine et de diltiazem retard.

Tableau VII : Récapitulatifs des résultats importants de cette étude.

	PLACEBO	HCT	ATENOLOL	CLONIDINE	CAPTO-PRIL	PRAZO-SINE	DILTIAZEM RETARD
		12.5 – 50 mg/j	25 – 100 mg/j	0.2 – 0.6 mg/j	25 – 100 mg/j	4 – 20 mg/j	120 – 300 mg/j
Fin de titration en vue d'une pression diastolique < 90 mm Hg	33 %	57 %	65 %	65 %	54 %	56 %	75 %
Fin de titration en vue d'une pression diastolique < 90 mmHg et < 95 mm Hg après 1 an	25 %	46 %	51 %	50 %	42 %	42 %	59 %
P < 0.0001							

Pour chaque groupe par rapport au groupe placebo.

Le diltiazem s'avère le plus efficace.

Le diltiazem est le plus efficace chez les sujets de race noire.

Le captopril est plus efficace chez les sujets de race blanche et jeunes.

L'aténolol est le plus efficace chez les sujets de race blanche et âgés.

Le captopril est moins efficace chez les sujets de race noire.

L'hydrochlorothiazide est moins efficace chez les sujets de race blanche et jeunes.

La prazosine est moins efficace chez les sujets de race blanche et âgés.

En ce qui concerne la tolérance lors de la période de titration, c'est surtout la prazosine et la clonidine qui provoquent des effets secondaires.

Etude TOMHS²² :

Cette étude compare un groupe placebo à différents groupes de patients traités par acébutolol, amlodipine, chlorthalidone, doxazosine et énalapril. Les doses de départ peuvent être doublées, un diurétique peut être ajouté sauf dans le groupe chlorthalidone, où c'est de l'énalapril qui est ajouté si nécessaire.

A la fin de l'étude, 59 % sont restés sous placebo et 72 % des patients sont restés sous monothérapie.

Etude HANE⁴⁶ :

Cette comparaison s'est faite entre hydrochlorothiazide, aténolol, nitrendipine et énalapril. L'objectif pression diastolique < 90 mm Hg est atteint chez 43 % des patients traités par énalapril, résultat comparable à l'aténolol et supérieur à l'hydrochlorothiazide et à la nitrendipine.

Etude CAPP³⁸ :

Cette étude compare le captopril à un traitement antihypertenseur conventionnel incluant un diurétique et/ou un bêta-bloquant. La réduction tensionnelle est comparable dans les deux groupes mais la randomisation avait constitué un groupe captopril dont la pression artérielle avant traitement était significativement supérieure à celle du groupe conventionnel.

Pour conclure, ces études démontrent que la chute tensionnelle produite par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion est supérieure à celle d'un placebo et comparable à celle des autres antihypertenseurs. (Leeman M., Consensus HTA 2 p 30).

Effets sur les organes-cibles.

Hypertrophie ventriculaire gauche : dans l'étude du Department of Veterans Affairs⁴⁷, le captopril et l'hydrochlorothiazide réduisent la masse ventriculaire gauche.

Une méta-analyse n'incluant que les études prospectives randomisées et contrôlées suggère que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes calciques réduisent l'hypertrophie ventriculaire gauche plus que les diurétiques et les bêta-bloquants⁴⁸.

Il existe donc des divergences à préciser quant aux effets des différentes classes d'antihypertenseurs sur l'hypertrophie ventriculaire gauche.

Fonction rénale : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion diminuent la protéinurie et ralentissent la dégradation de la fonction rénale chez les hypertendus et les diabétiques^{49,50}. Une méta-analyse a suggéré un effet néphroprotecteur supérieur des inhibiteurs de l'enzyme de conversion sur d'autres antihypertenseurs dans les néphropathies non diabétiques protéinuriques. Mais la réduction de la pression artérielle était également supérieure. Cette différence pouvait à elle seule expliquer le résultat⁵⁰.

Dans l'étude UKPDS³⁴, chez des diabétiques de type 2, l'effet sur la rétinopathie, la protéinurie et la fonction rénale est comparable à contrôle satisfaisant de la pression artérielle entre captopril et atenolol. Cette étude n'établit donc pas clairement que l'effet néphroprotecteur des inhibiteurs de l'enzyme de conversion est supérieur à celui d'autres antihypertenseurs (Leeman M., Consensus HTA 2 p 31).

Cependant, deux autres études parues en 1997 et 1999 ont comparé à d'autres antihypertenseurs l'efficacité d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion pour la protection de la fonction rénale dans des néphropathies non diabétiques mais protéinuriques. Il fut bien montré que l'inhibiteur de l'enzyme de conversion non seulement réduisait la protéinurie mais diminuait aussi la vitesse de déclin de la fonction rénale, comparativement au groupe ne recevant pas d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion^{64,65}.

On doit donc conclure qu'il est hautement vraisemblable que l'administration d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion améliore le pronostic rénal des patients atteints de néphropathie protéinurique diabétique ou non diabétique.

Indications et contre-indications préférentielles des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Indications spécifiques :

Hypertension associée aux pathologies suivantes dans lesquelles les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont démontré leur efficacité :

- Insuffisance cardiaque.
- Status post-infarctus avec insuffisance cardiaque ou avec dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique.
- Diabète
- Néphropathie protéinurique d'origine diabétique ou non. (Leeman M., Consensus HTA 2 p 33)

Contre-indications spécifiques :

Sténose bilatérale des artères rénales, situation à soupçonner en pratique chez les patients atteints d'athéromatose généralisée.

L'insuffisance rénale peut survenir dans les autres situations où la perfusion rénale est compromise : insuffisance cardiaque, déplétion sodée (Leeman M., Consensus HTA 2 p 32).

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont contre-indiqués pendant la grossesse.

Effets secondaires des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

- *Toux* : la fréquence est de 10 %, elle est sèche et nécessite régulièrement l'arrêt du traitement.
- *Hypotension artérielle* : plus fréquente dans les situations où le système rénine-angiotensine est stimulé (régime désodé ou prise de diurétiques). Il est conseillé de commencer le traitement avec des faibles doses à titrer à la hausse.
- *Hyperkaliémie* : secondaire à l'inhibition de la sécrétion de l'aldostérone. Cet effet secondaire est rare lorsque la fonction rénale est normale. Le risque d'hyperkaliémie augmente dans l'insuffisance rénale ou lors de l'association avec un diurétique d'épargne du potassium.
- *Insuffisance rénale* : celle-ci peut survenir lorsque la perfusion rénale est compromise par une sténose bilatérale des artères rénales, une insuffisance cardiaque ou une déplétion sodée. L'association à un diurétique, un état de déshydratation, la prise concomitante d'un anti-inflammatoire non stéroïdien peuvent précipiter cette situation. La dégradation est réversible.
- *Œdème angioneurotique* : complication potentiellement dramatique mais rare (< 2 %).
- *Dysgueusie* : goût métallique réversible en début de traitement.

Interactions : l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'enzyme de conversion est renforcé par le régime désodé, les diurétiques et les antagonistes du calcium. Il est contrecarré par les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Lors de l'association d'un diurétique d'épargne du potassium à un inhibiteur de l'enzyme de conversion, il existe un risque très important d'hyperkaliémie en cas d'insuffisance rénale. Cette situation est plus fréquente chez les sujets âgés : une dégradation de la fonction rénale n'est pas rare, mais passe facilement inaperçue.

Précautions et suivi.

Pour éviter une hypotension artérielle, commencer par de petites doses, particulièrement chez les patients déjà sous diurétiques ou régime désodé (Leeman M., Consensus HTA 2 p 32).

Le risque d'hyperkaliémie, rare si la fonction rénale est normale, augmente en cas d'insuffisance rénale ou lors de l'association avec un diurétique d'épargne de potassium. On évitera de prescrire ces derniers en association avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion dans l'insuffisance rénale.

L'insuffisance rénale peut survenir lorsque la perfusion rénale est compromise par une sténose bilatérale des artères rénales, un faible débit cardiaque ou une déplétion sodée. La dégradation est généralement réversible.

La surveillance de la créatininémie et de l'ionogramme est nécessaire dans les semaines qui suivent l'instauration du traitement. La fréquence des contrôles dépend de chaque cas particulier. En cas de prise d'anti-inflammatoire et de diurétique épargnant du potassium, les contrôles doivent être rapprochés.

Réduire les quantités de diurétiques dans des conditions favorisant la déshydratation, par exemple, les fortes chaleurs, les diarrhées, une pyrexie avec sueur abondante. Il peut être nécessaire de réduire ou d'interrompre les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

10.E LES ANTAGONISTES DES RECEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE II SONT DES MEDICAMENTS RECENTS QUI PEUVENT ETRE UTILISES DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE EN REMPLACEMENT DES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION LORSQUE CEUX-CI NE SONT PAS TOLERES, PARTICULIEREMENT EN RAISON DE LA TOUX. LEUR EFFICACITE RESTE A DEMONTRER SUR BASE D'ETUDES DE MORTALITE ET DE MORBIDITE.

Les ARA, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ont été commercialisés récemment. Leurs effets sont médiés par une action directe sur le récepteur AT1 de l'angiotensine et sans blocage direct de la dégradation des bradykinines. La différence entre les actions des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes de l'angiotensine au niveau de l'endothélium et des tissus donne lieu à beaucoup de considérations physiopathologiques. Les bénéfices attendus de ces mécanismes doivent être démontrés par des études cliniques.

Le profil pharmacodynamique est comparable à celui des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Leur action sur les chiffres de pression artérielle est comparable à celle des autres antihypertenseurs. Ils sont efficaces dans la réduction de l'hypertrophie ventriculaire gauche. Il faut surtout retenir leur tolérance excellente, le seul effet indésirable dont la fréquence est supérieure à celle d'un placebo est le vertige.

Plusieurs études multicentriques à long terme sont en cours, qui évaluent l'influence des ARA sur le pronostic cardio-vasculaire dans l'hypertension artérielle, la décompensation cardiaque et le diabète.

Indications actuelles :

- Remplacement d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion lorsque celui-ci provoque de la toux. (Leeman M., Consensus HTA 2 p 33)

Question particulière.

La question des effets tissulaires des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine a été discutée pendant la conférence de consensus. Les partisans des inhibiteurs de l'enzyme de conversion soulignent l'avantage des actions médiées par les bradykinines. Les partisans des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine insistent sur les avantages d'une inhibition directe des récepteurs AT1 de l'angiotensine avec, peut être, des effets favorables liés à la stimulation des récepteurs AT2.

Une fois de plus, le jury estime que seules des études cliniques basées sur des objectifs exprimés en terme de mortalité et de morbidité permettront de vérifier la validité des modèles physiopathologiques.

Précautions dans l'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Les mêmes précautions que celles recommandées pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion doivent être recommandées pour les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine.

10.F DES ETUDES PROSPECTIVES RANDOMISEES^{36,37,39,51} ONT ETABLI L'EFFICACITE DU TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE PAR LES ANTAGONISTES CALCIFIQUES. EN CAS DE CORONAROPATHIE ASSOCIEE, CONNUE OU PROBABLE, UNE ATTENTION PARTICULIERE DOIT ETRE ACCORDEE A LA FREQUENCE CARDIAQUE LORS DE L'ADMINISTRATION D'UN ANTICALCIQUE. SI LA REPONSE TENSIONNELLE FAVORABLE S'ACCOMPAGNE D'UNE ELEVATION, MEME LEGERE, DE LA FREQUENCE CARDIAQUE, SOIT UN ANTICALCIQUE BRADYCARDISANT, SOIT L'ASSOCIATION DIHYDROPIRIDINE - BETABLOQUANT DOIVENT ETRE RECOMMANDES.

Etudes de mortalité et de morbidité.

L'étude SYSTEUR³⁷ a évalué les effets cardiovasculaires de la nitrendipine chez les hypertendus âgés. La fréquence d'accidents vasculaires cérébraux a été réduite de 42 % et l'ensemble de complications cardiovasculaires de 43 %.

L'étude STONE³⁹ avec la nifédipine et l'étude SYST CHINA⁵¹ avec la nitrendipine ont confirmé ces résultats favorables.

L'Etude HOT³⁶ avec en première ligne la félodipine concernait 19.000 patients hypertendus âgés de 50 à 80 ans, avec une pression diastolique comprise entre 100 et 115 mmHg. Ces patients ont été inclus par randomisation dans trois groupes correspondant à trois objectifs thérapeutiques : pression diastolique ≤ 90 , ≤ 85 et ≤ 80 mmHg. La dose de félodipine pouvait être augmentée, un inhibiteur de l'enzyme de conversion, un bêta-bloquant et un diurétique pouvaient être ajoutés pour atteindre la pression artérielle cible. Dans le sous-groupe des diabétiques, les complications cardiovasculaires graves étaient un peu moindres – mais significativement – si l'on avait pris pour cible 80 mm plutôt que 90 mm Hg.

Effets sur la pression artérielle.

L'étude de MATERSON⁴⁵, montre l'efficacité antihypertensive de l'antagoniste calcique, en l'occurrence le diltiazem.

La sensibilité au sel semble aller de pair avec une action antihypertensive meilleure pour la nitrendipine. L'efficacité est plus grande chez les sujets de race noire et chez les sujets âgés. Cependant, ni les indications démographiques, ni l'activité rénine plasmatique ne permettent de prédire l'efficacité du traitement chez un individu donné. (Pochet J.M., Consensus HTA 2 p 38-39)

Effets sur les organes cibles.

Hypertrophie ventriculaire gauche : les résultats observés sont contradictoires. Dans une méta-analyse, l'action la meilleure sur l'hypertrophie ventriculaire gauche est attribuée aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion et aux antagonistes calciques, ensuite aux diurétiques et aux bêta-bloquants⁵².

Rappelons que dans l'étude TOMHS²³, le chlorthalidone s'est révélé la seule efficace sur l'hypertrophie ventriculaire gauche.

Dans l'étude VETERANS AFFAIRS COOPERATIVE STUDY⁴⁷, le captopril, l'hydrochlorothiazide et l'aténolol ont une action favorable équivalente sur l'hypertrophie ventriculaire gauche, supérieure à celle de la clonidine, du diltiazem et de la prazosine.

Fonction rénale : dans la néphropathie diabétique avérée, les antagonistes calciques de type dihydropyridines ont un effet sur la protéinurie et la progression de l'insuffisance rénale moindre qu'un inhibiteur de l'enzyme de conversion pour des diabétiques de type 1 et 2. Par contre, le vérapamil et le diltiazem ont un effet antiprotéinurique et néphroprotecteur équivalent à celui d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et supérieur à celui d'un bêta-bloquant et d'un diurétique chez les diabétiques de type 2⁵³.

Chez les diabétiques de type 1, la nifédipine GITS prévient la survenue de la néphropathie diabétique (micro-albuminurie >300 mg/24 heures) de manière comparable au lisinopril, mais avec un effet moindre sur la progression de la protéinurie.

Dans les néphropathies chroniques, non diabétiques, la seule étude faisant une comparaison entre le captopril et la nifédipine retard a montré des résultats comparables (Pochet J.M., Consensus HTA 2 p 40).

Remarques importantes de l'expert :

Dans les études placebo contrôlées qui ont établi l'efficacité des inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans la progression de l'insuffisance rénale chronique, la prescription libre des antagonistes calciques dans le groupe contrôle n'a pas empêché la démonstration d'une différence significative (Pochet J.M., Consensus HTA 2 p 40).

Indications et contre-indications préférentielles des anticalciques.

Indications :

Les Guidelines OMS-ISH retiennent la coexistence d'un angor, l'hypertension artérielle du sujet âgé et l'hypertension artérielle systolique isolée.

Se basant sur l'exposé de l'expert et sa documentation, le jury estime nécessaire, en cas d'hypertension associée à une coronaropathie symptomatique ou non, ou en cas d'hypertension associée à un risque cardiovasculaire global élevé à très élevé, d'attirer l'attention des praticiens sur les effets défavorables de la moindre élévation de la fréquence cardiaque de base chez un coronarien. Les anticalciques bradycardisants ou l'association dihydropyridine - bêta-bloquant constituent la meilleure réponse pragmatique aux questions soulevées par la controverse des anticalciques.

Les antagonistes calciques bradycardisants constituent une alternative utile aux bêta-bloquants chez les patients qui ne les tolèrent pas en raison d'une insuffisance respiratoire obstructive.

L'hypertension artérielle secondaire à la cyclosporine après transplantation d'organe est une indication préférentielle des antagonistes calciques. Il faut souligner que le vérapamil, le diltiazem, la nicardipine et l'amlodipine interfèrent avec la métabolisation de la cyclosporine et sont susceptibles d'en augmenter le taux sanguin. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion seraient cependant préférables en cas de dégradation fonctionnelle rénale progressive due à un rejet chronique du greffon. (Pochet J.M., Consensus HTA 2 p 41).

Contre-indications :

Pour les anticalciques bradycardisants, diltiazem et verapamil, les troubles de conduction et la bradycardie constituent, comme pour les bêtabloquants, des contre-indications.

Les antagonistes calciques, surtout de première génération, dépriment la contractilité cardiaque et doivent être évités en cas de dysfonction ventriculaire gauche, particulièrement le verapamil et le diltiazem.

Effets secondaires des anticalciques :

Palpitations, érythrose faciale et céphalées. Les molécules à courte durée d'action peuvent conduire à une baisse tensionnelle brutale associée à une tachycardie. La toxicité possible de cette réaction adrénergique sous-tend les craintes quant à un effet pro-ischémique des antagonistes calciques⁵⁴.

C'est sur ces bases que le jury pense nécessaire de recommander un recours aux antagonistes calciques bradycardisants ou l'association d'un antagoniste calcique à un bêta-bloquant chez les patients suspects de coronaropathie.

Des oedèmes des membres inférieurs résultants de la vasodilatation peuvent être provoqués par tous les antagonistes calciques. Ces oedèmes peuvent être gênants.

Le vérapamil et le diltiazem ont les mêmes effets secondaires que les bêta-bloquants sur la conduction auriculo-ventriculaire en raison de leurs effets bradycardisants.

Le vérapamil peut entraîner une constipation opiniâtre.

Les doutes quant aux risques accrus de cancer et d'hémorragie digestive, chez des patients âgés et traités par des antagonistes calciques semblent avoir été levés par un groupe d'expert de l'OMS et de l'IHS⁵⁵.

Questions particulières.

Les études cas témoins^{56,57,58} ont attiré l'attention sur la possibilité d'un risque accru d'infarctus myocardique chez le patient prenant des anticalciques. Ce risque accru était associé à la prise de dihydropyridine à courte durée d'action. Une explication pourrait être le biais important introduit par la prescription préférentielle d'antagonistes calciques chez des patients angoreux au risque d'infarctus myocardique plus élevé.

Comme l'a dit l'expert (Pochet J.M., Consensus HTA 2 p 40), la controverse n'est pas terminée, en raison des résultats observés dans les points cibles secondaires des études FACET⁴⁴ et ABCD⁴³. Il faut signaler que dans aucune de ces études, la différence mise en évidence ne constituait un point cible primaire. La morbidité sous dihydropyridine n'était pas inhabituellement élevée. Il pourrait donc simplement s'agir d'un effet bénéfique additionnel des inhibiteurs de l'enzyme de conversion plutôt qu'un effet délétère des antagonistes calciques.

Précautions et suivi.

Chez les patients suspects de maladie coronaire, lorsque la prescription d'un antagoniste calcique non bradycardisant s'accompagne d'une élévation même légère de la fréquence cardiaque, l'association avec un bêta-bloquant est recommandée¹⁵.

10.G LES EFFETS FAVORABLES THEORIQUES DES ALPHABLOQUANTS (PRAZOSINE, TERAZOSINE ET DOXAZOSINE) SUR LA RESISTANCE A L'INSULINE ET LES LIPIDES N'ONT PAS ETE CONFORTES PAR DES ETUDES DE MORTALITE ET DE MORBIDITE A LONG TERME (Pochet J.M., Consensus HTA, 2 p 42). DES DONNEES TRES RECENTES¹⁶ AUGMENTENT LES RETICENCES A L'UTILISATION DE CETTE CLASSE EN PREMIERE INTENTION. L'AVANTAGE EVENTUEL D'UN ALPHABLOQUANT LORSQUE L'HYPERTENSION ARTERIELLE EST ASSOCIEE A UNE HYPERTROPHIE BENIGNE DE LA PROSTATE NE PEUT ETRE PRIS EN CONSIDERATION QUE DANS CHAQUE CAS INDIVIDUEL. EN CAS D'HYPERTENSION ARTERIELLE REFRACTAIRE, LA DEMARCHE THERAPEUTIQUE PRAGMATIQUE PEUT, DANS DES CAS INDIVIDUELS, RECOURIR A CES PRODUITS.

10.H LES ANTIHYPERTENSEURS CENTRAUX, ALPHA 2 STIMULANT CENTRAUX (ALPHA METHYLDOPA, CLONIDINE, GUANFACINE) ET LES AGONISTES DU RECEPTEUR I1 DES IMIDAZOLINES (RILMENIDINE, MOXONIDINE), SONT DES MEDICAMENTS EFFICACES, Y COMPRIS DANS LES CAS D'HYPERTENSION REFRACTAIRE. LA CLONIDINE S'EST REVELEE LA PLUS EFFICACE SUR LA PRESSION ARTERIELLE DIASTOLIQUE DANS L'ETUDE COMPARATIVE DE MATERSON⁴⁵. LES EFFETS SECONDAIRES CONSTITUENT LE PRINCIPAL OBSTACLE A L'UTILISATION DES ANTIHYPERTENSEURS CENTRAUX. PAR L'ABSENCE DE DONNEES DE MORTALITE ET DE MORBIDITE A LONG TERME, LA PLACE DE CES AGENTS RESTE A DEFINIR. L'ALPHA METHYLDOPA EST LE TRAITEMENT DE CHOIX DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE AU COURS DE LA GROSSESSE (Pochet JM, Consensus HTA 2 p 42-43).

**PROPOSITION 11 : LE JURY PREND LA POSITION SUIVANTE QUANT AUX
PREUVES D'EFFICACITE DES DIFFERENTES CLASSES DE MEDICAMENTS
ANTIHYPERTENSEURS.**

Les diurétiques et les bêta-bloquants ont été davantage que les autres classes passés au crible d'études de mortalité et de morbidité. Ces études ont démontré les effets bénéfiques de l'abaissement de la pression artérielle, particulièrement sur la prévention des accidents vasculaires cérébraux. Chaque fois que ces études ont abordé la comparaison entre les diurétiques et les bêta-bloquants, des résultats sujets à interprétation variable et contradictoires ont été notés. Ces difficultés sont en partie liées à la nécessité d'associer d'autres médicaments antihypertenseurs, le croisement de traitements entre groupes et à des analyses rétrospectives par sous-groupes de patients, de médicaments et de doses. Tous ceux qui, comme l'espère Gueyffier, tentent de synthétiser les résultats de ces études, en arrivent aux seules conclusions générales qu'il convient d'abaisser les chiffres de pression artérielle avec des médicaments bien tolérés. Sur ce plan, le jury rappelle que les effets secondaires objectifs liés aux diurétiques et les effets secondaires subjectifs des bêta-bloquants ont joué un rôle non négligeable dans le recours à d'autres classes de médicaments.

Le jury constate que l'affirmation selon laquelle seuls les diurétiques et les bêta-bloquants ont été étudiés dans des études de morbidité et de mortalité est fausse.

Sur les 26 études citées par Gueyffier, 8 comportent un traitement antihypertenseur autre que les diurétiques, les bêta-bloquants, l'alphaméthylodopa, la clonidine, les antihypertenseurs cérébraux et la réserpine.

Les antagonistes calciques interviennent dans 4 études, probablement 5, dont 2 en première intention, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans 2 études, probablement 3. Il faut ajouter que les études CAPP (captopril), STONE (nifédipine) et SYST CHINA (nitrendipine) n'ont pas été retenues dans la méta-analyse en raison du caractère insuffisamment aléatoire de la randomisation.

D'autre part, le jury constate l'existence d'études de mortalité et de morbidité favorables aux bêta-bloquants dans la prévention secondaire de l'infarctus myocardique, aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans l'insuffisance cardiaque, le status post infarctus myocardique avec insuffisance cardiaque ou abaissement de la fonction systolique globale du ventricule gauche et la préservation de la fonction rénale chez l'hypertendu protéinurique, diabétique ou non.

Tout en rappelant que cela nécessite une recherche « plus critique et plus créative » (Robertson JIS, Clinical Trials in Cardiology)¹⁸, le jury estime que ces études justifient largement l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans le traitement de l'hypertension artérielle en fonction des indications spécifiques notées plus haut. Enfin, les autres classes ayant démontré un effet antihypertenseur équivalent peuvent être également utilisés dans leurs indications préférentielles chaque fois que le médecin peut le justifier en fonction des caractéristiques du patient.

**11.A LA RECHERCHE CLINIQUE DOIT EVOLUER EN FONCTION DES
CONNAISSANCES ACQUISES ET D'UNE GESTION DES RISQUES CARDIO-
VASCULAIRES POUVANT PORTER SUR PLUSIEURS DIZAINES D'ANNEES PAR
PATIENT.**

Les connaissances acquises font que le champ des études avec placebo se restreint de plus en plus. Les traitements ouverts ajoutés aux groupes de contrôles et aux groupes traités dans la plupart des études le démontrent. Les études randomisées comparant les médications entre elles sont amenées à se développer. Elles exigent un grand nombre de patients et une longue durée.

Le jury estime qu'une meilleure intégration de la pratique médicale à la recherche clinique permettrait de dégager au long cours des informations utiles sur l'efficacité des traitements et les effets secondaires éventuels. Cette créativité dans la recherche clinique évoquée par Robertson dans *Clinical Trials in Cardiology*¹⁸ est un défi à relever avant tout par les prestataires, en coordination avec les universités, les associations professionnelles et les responsables de l'allocation des ressources de santé. Les groupes locaux d'évaluation médicale pourraient organiser une collecte systématique de données au long cours afin de réaliser des suivis sur un nombre suffisant de patients hypertendus pendant des périodes prolongées.

PROPOSITION 12 : DES ETUDES COUT-EFFICACITE EFFECTUEES A L'ETRANGER SUGGERENT QUE DES ECONOMIES PEUVENT ETRE REALISEES CHEZ LES PERSONNES A RISQUE ELEVE ET TRES ELEVE. EN CAS DE RISQUE MOYEN, LE COUT DU TRAITEMENT, PAR ANNEE DE VIE SAUVEE, SE SITUERAIT DANS DES VALEURS ACCEPTEES PAR LES SOCIETES DEVELOPPEES. CES AFFIRMATIONS SERAIENT VALABLES QUELLE QUE SOIT LA CLASSE MEDICAMENTEUSE CONSIDEREE POUR AUTANT QU'ELLE SOIT UTILISEE DANS SES INDICATIONS. EN PRATIQUE, LES PATIENTS CONCERNES ONT SOIT UN AGE RELATIVEMENT AVANCE, UNE HYPERTENSION ARTERIELLE MOYENNE A SEVERE OU UNE ATTEINTE D'UN ORGANE CIBLE⁶¹. LES RISQUES LEGERS REPRESENTENT UNE POPULATION DONT LE TRAITEMENT MEDICAMENTEUX SYSTEMATIQUE AVEC LES PRODUITS LES PLUS CHERS PEUT FAIRE VARIER CONSIDERABLEMENT LA CHARGE FINANCIERE POUR L'« ASSUREUR ». C'EST PROBABLEMENT DANS CETTE POPULATION QUE RESIDE UNE MARGE DE MANŒUVRE PERMETTANT DE REDUIRE LES TENSIONS ENTRE L'INTERET DU PATIENT D'UNE PART ET CELUI DE L' ASSUREUR D'AUTRE PART. CETTE MARGE DE MANŒUVRE NE PEUT ETRE EXPLOITEE DE MANIERE AUTORITAIRE MAIS PAR UNE MEILLEURE INFORMATION DES PRATICIENS SUR LES CONSEQUENCES EPIDEMIOLOGIQUES ET FINANCIERES DE LEURS DECISIONS.

L'analyse coût-efficacité (ou coût-utilité en cas de prise en compte de la qualité de vie) se révèle favorable lorsque l'augmentation de la pression diastolique dépasse 90 mmHg et pour les patients âgés. Elle est meilleure chez les hommes que chez les femmes sauf au-delà de 70 ans (Lins R.L., Consensus HTA 3 p 4).

Le coût du traitement dépend du prix des médicaments, des consultations, des examens de contrôle et des déplacements. Dans une étude suédoise⁶², une diminution de 40 % du coût des médicaments se répercute sur le coût total du traitement par une baisse de 23 %. L'utilisation de médicaments plus chers se traduit par une augmentation de 13 % du coût total. Avec l'utilisation des anticalciques, pour la même étude, le traitement reste coût-efficace avec des économies réelles pour les pressions diastoliques au-delà de 105 mmHg et un âge < 45 ans et, pour les diastoliques entre 100 et 104 mmHg, lorsque l'âge dépasse 70 ans.

Le Tableau VIII présente les coûts journaliers en Belgique des différentes classes de médicaments (Lins R.L., Consensus HTA 3 p 6).

CLASSE	COUT JOURNALIER (BEF)
Diurétiques	6
Bêtabloquants	18
Anticalciques	25
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	38
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine	33

Le bilan de l'analyse coût-efficacité dépend du coût des hospitalisations et des examens spécialisés que le traitement permet d'épargner (Lins R.L., Consensus HTA 3 p 6).

A côté de ces facteurs, d'autres sont particulièrement difficiles à saisir dans les analyses de type coût-efficacité.

La compliance peut varier selon les classes des médicaments. Des enquêtes montrent des variations de 5 à 88 % du nombre de patients qui persévèrent dans la prise d'un médicament d'une classe. La classe avec laquelle le traitement a été commencé influence également la compliance. Une meilleure compliance a été observée avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion par rapport aux autres classes dans une grande étude (Lins R.L., Consensus HTA 3 p 7).

Un autre problème est celui du délai entre le moment où le système d'assurance – soins de santé finance les traitements et celui auquel, des années plus tard, des économies sur les coûts des événements majeurs sont faites. Cette considération explique un discount de quelques pourcents (souvent 5 %) introduit dans les analyses économiques (Lins R.L., Consensus HTA 3 p 7).

Cette adaptation des études sur de longues durées se pose surtout pour les sujets jeunes. Les durées importantes d'observation sont nécessaires pour démontrer un bénéfice du traitement. Il faut se demander si les méthodes actuarielles ne seraient pas plus appropriées pour l'analyse économique⁶³.

D'autres flux financiers interviennent au cours des années de vie gagnées : autres dépenses de santé, prise en compte de la qualité de vie. Il semble que ces adaptations ne bouleversent pas les résultats des analyses.

Enfin, le jury constate que les analyses pharmaco-économiques sont la plupart du temps effectuées par rapport aux coûts de l'assureur. L'intégration plus globale du problème dans l'ensemble des échanges économiques de toute la société fait apparaître d'autres aspects favorables au traitement. Des retraités maintenus en bonne santé contribuent à faire vivre des actifs en étant les acteurs d'échange dans le domaine de la culture, des loisirs et de la consommation des ménages. Les économistes devraient pouvoir étudier de quelle manière ces interactions, entre les patients traités avec une bonne qualité de vie et les biens portants, peuvent influencer le seuil d'acceptation des dépenses de santé dans un pays.

Enfin, le niveau de pression artérielle atteint sous traitement influence les études économiques surtout si l'on tient compte de la proportion de patients effectivement traités. L'étude HOT³⁶ montre que le coût supplémentaire pour atteindre un niveau de pression artérielle plus bas est relativement limité : 15 \$ par mmHg/an⁶².

Les coûts des maladies chroniques prises en compte se limite souvent aux accidents coronariens et aux accidents cérébraux. La prise en compte de l'insuffisance rénale permettrait, en Belgique, de réduire les 2 milliards de dépenses annuelles dues aux insuffisances rénales terminales liées à l'hypertension artérielle. (Lins R.L., Consensus HTA 3 p 10).

Le jury fait remarquer que les études pharmaco-économiques évoquées par l'expert ont été effectuées uniquement à l'étranger et que les transpositions que l'on peut en faire dans le contexte médico-social belge ne sont actuellement que des hypothèses à confirmer.

PROPOSITION 13 : LE JURY REPREND LES CONCLUSIONS DE L'EXPERT : LA RECOMMANDATION D'UTILISER AUTANT QUE POSSIBLE LES MEDICAMENTS LES MOINS CHERS EST LOGIQUE. CEPENDANT, EN CAS DE RESULTAT NUL OU INSUFFISANT OU EN CAS D'INTOLERANCE, L'ANALYSE COUT-EFFICACITE JUSTIFIE DES MEDICATIONS PLUS CHERES. LA PRISE EN COMPTE DE LA COMPLIANCE, DES EFFETS SUR LES DEPENSES AUTRES QUE CELLES DUES AUX POINTS CIBLES CLASSIQUES (CEREBRAUX ET CORONARIENS), SURTOUT L'INSUFFISANCE RENALE ET LES NIVEAUX DE PRESSION ATTEINTS, DOIT ETRE ETUDIEE. DES AVANTAGES SUR CES FACTEURS PEUVENT INFLUENCER LES RESULTATS DES ANALYSES COUT-EFFICACITE EN FAVEUR DES MEDICAMENTS PLUS RECENTS ET PLUS COUTEUX (Lins R.L., Consensus HTA 3 p 10-11).

PROPOSITION 14 : LE JURY CONSTATE QU'UN GRAND NOMBRE D'INFORMATIONS SUR LES DEPENSES DE MEDICAMENTS SONT DISPONIBLES A L'INAMI. L'OBJECTIF RATIONNEL DE RASSEMBLER CES DONNEES EN VUE D'UNE REGULATION POSITIVE DE LA PRESCRIPTION IMPLIQUE UN RENOUVELLEMENT DES EFFORTS METHODOLOGIQUES. DES DONNEES AGREGES DEVRAIENT PERMETTRE UN SUIVI EPIDEMIOLOGIQUE AU LONG COURS METTANT EN PARALLELE LES DEPENSES, LES INDICATIONS ET LES EVENEMENTS MAJEURS. LA CONSTITUTION DE TELLES BANQUES DE DONNEES POSE DE NOMBREUX PROBLEMES : CONFIDENTIALITE, MISE A DISTANCE DES INFLUENCES SUBJECTIVES DES DIVERSES PARTIES : RESPONSABLES POLITIQUES, MUTUALISTES, PRESCRIPTEURS, PHARMACIENS ET INDUSTRIELS. LE JURY NE PEUT ALLER AU-DELA DE CETTE CONSTATATION QU'UNE METHODOLOGIE DE LA REGULATION DE L'ASSURANCE – SOINS DE SANTE DOIT POUVOIR SE DEGAGER DE LA LONGUE EXPERIENCE DE LA CONCERTATION QUI CARACTERISE NOTRE PAYS.

**PROPOSITION 15 : L'EXIGENCE D'UNE AUTORISATION PREALABLE DU MEDECIN
CONSEIL POUR LES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION ET LES
SARTANS CONTRASTE AVEC LA PRESCRIPTION LIBRE D'AUTRES
HYPOTENSEURS QUASI AUSSI CHERS COMME LES ANTAGONISTES CALCIQUES.
CETTE SITUATION ENTRAINE UNE POSSIBILITE DE BIAIS DE PRESCRIPTION QUI
PEUT NUIRE A LA SANTE DES PATIENTS. EN EFFET, LES INHIBITEURS DE
L'ENZYME DE CONVERSION, DONT CERTAINS EFFETS BENEFIQUES SONT
MAINTENANT BIEN DEMONTRES, NE SONT PAS PRESCRITS SUFFISAMMENT
ALORS QUE D'AUTRES, COMME LES ANTAGONISTES DU CALCIUM DONT LES
EFFETS BENEFIQUES N'ONT PAS ETE DEMONTRES DE LA MEME MANIERE, SONT
PRESCRITS PLUS LARGEMENT.**

ANNEXES METHODOLOGIQUES ET TECHNIQUES

LES METHODES DE MONITORING AMBULATOIRE DE LA PRESSION ARTERIELLE.

LA MESURE AMBULATOIRE DE LA PRESSION ARTERIELLE DOIT ETRE ENCOURAGEE SOUS SES DEUX FORMES : MONITORING DE 24 H ET AUTO-MESURE DANS DES INDICATIONS ET DES OBJECTIFS QUI RESTENT A PRECISER.

Les appareils d'auto-mesure à retenir actuellement utilisent un brassard au bras et la méthode oscillométrique.

Les appareils doivent :

- être validés et cette validation garantie par un label
- imprimer les résultats
- être utilisés suivant des schémas de mesure systématisée
- être accompagnés de modes d'emploi rédigés dans la langue de l'utilisateur
- vendus par des personnes capables d'expliquer le fonctionnement et de vérifier la calibration
- assurer un service après-vente

Les appareils d'auto-mesure peuvent favoriser une meilleure compréhension de la pathologie et du traitement par le patient et donc une meilleure compliance. Ils peuvent en outre préciser la charge tensionnelle et permettre au médecin de mieux ajuster le traitement.

Les avantages et les inconvénients, les modalités d'utilisation optimales doivent encore être approfondis.

Le monitoring ambulatoire de la pression artérielle a démontré, dans des conditions d'emploi adéquates, sa reproductibilité, sa meilleure précision dans l'évaluation du risque et son utilité clinique dans certaines indications.

Les indications actuelles du monitoring de la pression artérielle de 24 h sont :

- une variabilité inhabituelle des mesures conventionnelles.
- des mesures conventionnelles élevées chez des personnes à faible risque cardio-vasculaire par ailleurs.
- des malaises suggestifs d'hypotension.
- une hypertension artérielle réfractaire au traitement.
- une hypertension artérielle chez la femme enceinte.
- des intolérances médicamenteuses, certains résultats rassurants du monitoring permettant de réduire ou supprimer des médicaments.

Gradation des chiffres de pression artérielle sur base d'auto-mesures répétées.

GRADATION DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE	PRESSION SYSTOLIQUE (mmHg)	PRESSION DIASTOLIQUE (mmHg)
Pression artérielle normale	< 135	< 85
Hypertension artérielle	≥ 140	≥ 90

Gradation des chiffres de pression artérielle sur base du monitoring ambulatoire de 24 h.

GRADATION DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE	SYSTOLIQUE / DIASTOLIQUE		
	24 h	Jour	Nuit
Pression artérielle normale	< 130/80	< 135/85	< 120/70
Hypertension artérielle	≥ 135/85	≥ 140/90	≥ 125/75

D'après Staessens J.A., Consensus HTA (1 p 25)

CONSENSUS SUR LES PREUVES D'EFFICACITE DU TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE.

PRIORITE DOIT ETRE DONNEE AUX ETUDES BASEES SUR LES POINTS CIBLES DURS : MORTALITE ET MORBIDITE.

Chaque classe de médicament doit être appréciée sur base des études de mortalité et de morbidité, des effets sur la pression artérielle, des effets sur les organes cibles, particulièrement ceux qui peuvent avoir une signification indirecte en terme de réduction de mortalité ou de la morbidité, comme l'hypertrophie ventriculaire gauche et la protéinurie et enfin, des indications et contre indications spécifiques démontrées par des études de mortalité et de morbidité concernant des groupes de patients particuliers.

- Les critères de jugement prioritaires sont ceux qui décrivent le destin des patients sur base des données de mortalité et de morbidité, les plus vérifiables et les moins ambiguës. Ces critères sont : mortalité totale, mortalité cardiovasculaire, accidents vasculaires cérébraux à l'exclusion des accès d'ischémie transitoire, accidents coronariens majeurs (infarctus du myocarde et mort subite), insuffisance cardiaque.

L'évolution vers une hypertension manométriquement sévère est retenue par le jury comme un critère intéressant mais trop peu précisé par les experts. NB d'après NM KAPLAN⁶⁸, il s'agit d'une progression des chiffres tensionnels au delà de 200/110 mm Hg.

- Le jury insiste sur l'insuffisance des critères de jugement basés sur des modèles physiopathologiques ou pharmacologiques. L'intérêt de ces modèles est surtout théorique, en ce sens qu'ils ouvrent des voies de recherche et de développements thérapeutiques. Mais en dernière analyse, la validité de ces modèles repose sur les résultats d'études cliniques dont les critères de jugement, indépendamment de la théorie, doivent rester les points cibles durs que sont la mortalité et la morbidité. Cette prise de position n'exclut pas que, lorsqu'une corrélation claire a été établie entre un point cible dur et un point cible indirect, ce dernier puisse être utilisé comme critère de jugement.
- Dans l'état actuel des connaissances, l'abaissement de la pression artérielle peut être considéré comme un critère de jugement indirect valable.
- Il en va de même pour la réduction de la vitesse de déclin de la fonction rénale dans les néphropathies protéinuriques.
- La réduction de l'hypertrophie ventriculaire gauche est un critère de jugement indirect souvent cité mais dont la validité reste à préciser.
- La méthodologie des essais cliniques retenus pour apprécier un médicament doit répondre aux exigences rigoureuses suivantes :
 - Comparaison de groupes en parallèle
 - Groupes de référence recevant un placebo ou ne recevant pas de traitement anti-hypertenseur : cette exigence a été celle de Gueyffier lors de la sélection des études pour sa méta-analyse. Pour de nouvelles études, elle est devenue incompatible avec l'éthique.
 - Allocation véritablement aléatoire

- Analyse sur base de l'intention de traiter pour autant qu'il n'y ait pas trop de retrait ni de modification des schémas thérapeutiques.
- Disponibilité des résultats détaillés afin de connaître les traitements effectivement appliqués, les patients sortis de l'étude, les transferts de groupes, les utilisations ouvertes de la ou des substance(s) testée(s) ainsi que des autres médications.
- Le jury se demande si à côté des analyses sur base de l'intention de traiter, des analyses sur base des traitements effectifs ne doivent pas être effectuées, comme cela a été le cas dans l'étude EWPHE¹⁹.

L'applicabilité de ces exigences sur le plan éthique évolue en fonction des connaissances acquises tant sur les traitements que sur les populations analysées.

- Les effets secondaires éventuels doivent, en raison de la durée potentielle des traitements, faire l'objet d'une analyse approfondie, non seulement au cours des études préalables à la commercialisation d'un produit mais également par la suite grâce à des systèmes de pharmaco-vigilance appropriés.
- Les résultats doivent être exprimés tant en terme de bénéfices relatifs que de bénéfices absolus afin de permettre les interprétations les plus correctes des études, tant du point de vue d'un patient individuel que du point de vue collectif.

Le bénéfice relatif indique la part du risque prévenue.

Le bénéfice absolu indique la proportion des patients bénéficiaires dans l'ensemble des patients à traiter.

Le bénéfice absolu dépend du risque initial dans la population traitée.

SYNTHESE PRATIQUE POUR LES PRESCRIPTEURS

1. Classification : à partir de quelles valeurs parler d'hypertension ?

Gradation de l'hypertension artérielle	Pression systolique (mmHg)	Pression diastolique (mmHg)
Pression optimale	< 120	< 80
Pression artérielle normale	< 130	< 85
Pression artérielle normale haute	130 – 139	85 – 89
Grade 1 : HTA légère	140 – 159	90 – 99
Sous-groupe : HTA « limite »	140 – 149	90 – 94
Grade 2 : HTA modérée	160 – 179	100 – 109
Grade 3 : HTA sévère	≥ 180	≥ 110
HTA systolique isolée	≥ 140	< 90
Sous-groupe : HTA systolique « limite »	140 – 149	< 90

2. Quels chiffres idéaux faut-il atteindre ?

< 140/90 mmHg

En cas de diabète : <130/85 mmHg
En cas de protéinurie : < 1 gr/jour : < 130/80 mmHg
En cas de protéinurie : > 1 gr/jour : < 125/75 mmHg

3. Comment mesurer correctement la pression artérielle ?

- Position assise après quelques minutes de repos
- Position couchée et ensuite position debout en cas de suspicion de labilité tensionnelle ou d'hypotension orthostatique
- Aux deux bras, au moins lors d'une première mesure
- Manchette adaptée au diamètre du bras
- Manchette à hauteur du cœur
- Pression à la première apparition des bruits pour la systolique, pression à la disparition des bruits pour la diastolique
- En cas d'asymétrie tensionnelle, prendre en compte la pression du bras donnant les mesures les plus élevées
- Plusieurs mesures au cours d'une même consultation et plusieurs consultations distinctes sont généralement nécessaires.

4. Quelles questions essentielles pour l'anamnèse ?

Familiale :

- Hypertension
- Affections cardiaques ischémiques
- Diabète
- Hyperlipidémie
- L'âge d'apparition de ces pathologies est également important

Personnelle :

- Symptômes, examens techniques antérieurs, traitements antérieurs, efficacité et tolérance
- Style de vie : consommation de tabac, d'alcool, habitudes alimentaires, activité physique, contextes psycho-social, familial et professionnel

5. Quels sont les points essentiels de l'examen physique ?

- Pression artérielle
- Poids, taille, BMI
- Examen du cœur, des poumons, de l'abdomen et des vaisseaux
- Examen neurologique

6. Quels examens techniques demander ?

Toujours :

- Sang : potassium, créatinine, glucose et cholestérol
- Urine : sang, protéines et glucose
- Electrocardiogramme
- Fond d'œil

En fonction du premier bilan et de l'évolution clinique :

- Bilan lipidique : cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides
- Acide urique

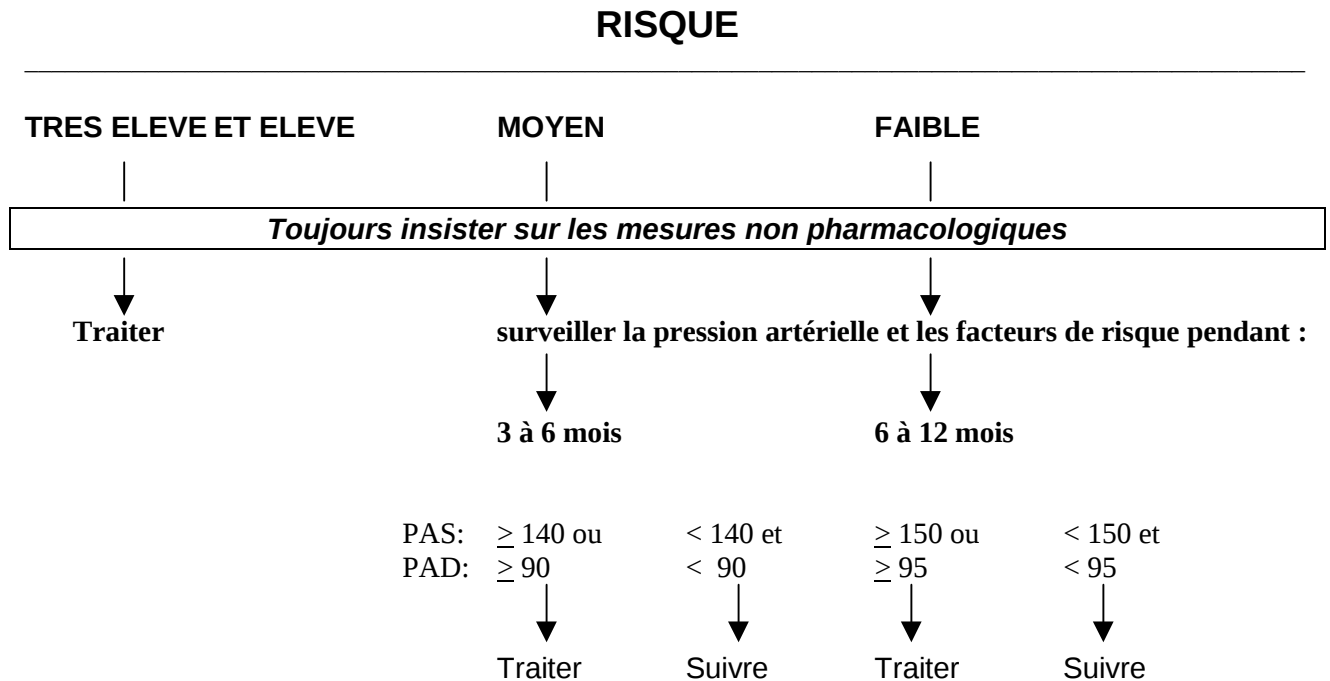
7. Stratification du risque :

Comment évaluer concrètement si le risque de complication cardiovasculaire de votre patient dans les dix ans est faible, moyen, élevé ou très élevé ?

GRADATION SELON LES CHIFFRES TENSIONNELS :	GRADE 1 Hypertension artérielle légère Pression systolique : 140 – 159 ou Pression diastolique : 90 – 99	GRADE 2 Hypertension artérielle modérée 160 – 179 ou 100 – 109	GRADE 3 Hypertension artérielle sévère ≥ 180 mm Hg ou ≥ 110 mm Hg
<u>Facteurs de risque</u> : âge > 55 (homme) > 65 (femme) – Tabagisme – cholestérolémie > 250 mg/dl – diabète – antécédents familiaux d'affection cardiovasculaire précoce.			
STRATIFICATION DU RISQUE DE I A IV			
I. Pas d'autres facteurs de risque (homme ≤ 55 ans femmes ≤ 65 ans)	Risque faible < 15 %	Risque moyen 15 – 20 %	Risque élevé 20 – 30 %
II. 1 ou 2 facteurs de risque	Risque moyen 15 – 20 %	Risque moyen 15 – 20 %	Risque très élevé > 30 %
<u>Atteintes des organes cibles</u> : hypertrophie ventriculaire gauche – protéinurie et/ou créatinémie légèrement élevée (1.2 – 2.0 mg/dl) – plaques d'athérosclérose – rétrécissement des artères rétinienne			
III. 3 facteurs de risque ou plus ou atteinte des organes cibles ou diabète	Risque élevé 20 – 30 %	Risque élevé 20 – 30 %	Risque très élevé ≥ 30 %
<u>Pathologies associées</u> : maladies cérébro-vasculaires – maladies coronariennes – insuffisance cardiaque – néphropathie (créatinémie > 2.0 mg/dl) – maladies artérielles – rétinopathie hypertensive sévère			
IV. Présence d'une pathologie associée	Risque très élevé > 30 %	Risque très élevé > 30 %	Risque très élevé ≥ 30 %

Pression artérielle $\geq 180/110$ = > 20% de risque d'événement cardiovasculaire dans les dix ans
 Atteinte d'un organe cible ou diabète = > 20% de risque
 Pathologie associée = > 30% de risque

8. Quelle stratégie suivre après la confirmation du diagnostic d'hypertension artérielle et l'évaluation du risque ? Quand entreprendre un traitement médicamenteux ?



9. Quels sont les mesures non pharmacologiques importantes ? Il faut les recommander chez tout patient hypertendu.

- Arrêt du tabac
- Réduction de l'excès pondéral
- Limitation des boissons alcoolisées
- Réduction du sel et des graisses
- Davantage de légumes et de fruits
- Exercice physique

10. Quel médicament ? Quand ?

Diurétiques :

- 1^{er} choix sauf contre-indication ou indication spécifique
- 1^{er} choix chez les plus de 60 ans
- 1^{er} choix en cas d'hypertension artérielle systolique isolée
- 1^{er} choix en cas d'insuffisance cardiaque

Bêtabloquants :

- 1^{er} choix sauf contre-indication ou indication spécifique
- 1^{er} choix après infarctus myocardique non compliqué
- 1^{er} choix en cas d'angor pectoris
- 1^{er} choix en cas de tachy-arythmies
- en cas de diabète : effet favorable sur les complications cardiovasculaires
- 1^{er} choix en cas de migraine

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion :

- 1^{er} choix en cas de diabète
- 1^{er} choix en cas d'insuffisance cardiaque
- 1^{er} choix en cas de néphropathie protéinurique diabétique ou non
- après infarctus myocardique avec insuffisance cardiaque et/ou dysfonction ventriculaire gauche

Antagonistes de l'angiotensine II :

- uniquement en cas d'intolérance aux ACE inhibiteurs, le plus souvent due à la toux

Antagonistes calciques :

- 2^{ème} choix en cas d'angor pectoris, attention à la tachycardie réflexe avec les dihydropyridines (DHP) : soit anticalcique non DHP, soit association DHP-bêtabloquant
- 2^{ème} choix chez les personnes âgées
- 2^{ème} choix en cas d'hypertension artérielle systolique isolée

Alpha-bêtabloquants :

- principalement en cas d'hypertrophie prostatique

ATTENTION TOUJOURS COMMENCER AVEC DE PETITES DOSES

11. Quel suivi en cas d'hypertension artérielle traitée ?

Tous les 3 à 6 mois :

- Pression artérielle
- Poids
- Anamnèse sur l'état général
- Interrogatoire sur les effets secondaires
- Rappel des mesures non pharmacologiques
- Compliance

Annuellement :

- Réévaluation du risque
- Glycémie, cholestérol, créatine
- Urine: protéinurie

Attention aux suivis rapprochés de la créatinine et de l'ionogramme en cas d'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou d'inhibiteurs de l'angiotensine II et de diurétiques épargnants du potassium.

Attention à l'ionogramme en cas de fortes doses de diurétiques.

12. La compliance doit être soutenue. Comment ?

- En étant soucieux d'une bonne communication avec le patient
- En s'assurant de la bonne compréhension par le patient du pourquoi et du comment de son traitement
- En donnant des explications écrites et orales claires
- En expliquant pourquoi le traitement est nécessaire
- En s'intéressant à la prise régulière des médicaments
- En recourant aux petits moyens : pilulier, calendrier, moyens mnémotechniques

13. Comment évaluer le bénéfice du traitement pour chaque patient particulier ?

1.

GROUPE AUQUEL APPARTIENT LE PATIENT	RISQUE ABSOLU (EVENEMENTS CARDIO-VASCULAIRES SUR 10 ANS)	BENEFICE ABSOLU (EVENEMENTS CARDIO-VASCULAIRES PREVENUS PAR 1000 ANNEES-PATIENTS)	
		ABAISSMENT DE LA PRESSION ARTERIELLE	
		10 / 5 mmHg	20 / 10 mmHg
Risque faible	< 15 %	< 5	< 9
Risque moyen	15 – 20 %	5 – 7	8 – 11
Risque élevé	20 – 30 %	7 – 10	11 – 17
Risque très élevé	> 30 %	> 10	> 17

Ces risques sont estimés sur base d'essais d'environ 5 années. Des traitements de durée plus longue peuvent apporter des bénéfices plus importants.

De plus, les bénéfices concernent les accidents cérébraux et coronariens. Il faut y ajouter les bénéfices, moindres en chiffres absolus, liés à la prévention de l'insuffisance cardiaque congestive et de la néphropathie.

La réduction du risque peut être appréciée en fonction de la réduction de la pression diastolique sur base des méta-analyses de MacMAHON⁶ et COOK⁷.

2.

Réduction de la pression diastolique mm Hg	Réduction du risque coronarien %		Réduction du risque cérébro-vasculaire %	
	<i>Etudes d'observation*</i>	<i>Essais cliniques +</i>	<i>Etudes d'observation*</i>	<i>Essais cliniques +</i>
7.5	29	21 //	46	46 //
5.6	20 – 25	16	35 – 40	38
2	9	6 //	15	15 //

* données d'après MacMahon et al⁶.

+ données d'après Cook et al⁷.

// estimations

3. Comment la méta-analyse de Gueyffier peut-elle contribuer à expliquer à chaque patient ce qu'il peut espérer du traitement ?

CRITERES DE JUGEMENT	META- ANALYSE	RRR Pourcentage d'événements évités	IC 95 %	P
Accidents vasculaires cérébraux	18 essais 47 891 patients 1598 événements	33 %	26 – 39	< 0.001
Accidents coronariens majeurs	17 essais 47 792 patients 1 514 événements	13 %	2 – 20	= 0.04
Insuffisance cardiaque	13 essais 17 991 patients 410 cas	42 %	30 – 53	< 0.001
Mortalité cardiovasculaire	19 essais 48 731 patients 1 665 cas	17 %	9 – 24	= 0.001
Mortalité totale	20 essais 4 885 patients 3 091 cas	7 %	0 – 12	0.03
Evolution vers une hypertension manométriquement sévère	6 essais 25 618 patients 1 417 cas	> 90 %	(IC 90 %) limite inférieure > 90 %	

Abréviation : RRR : réduction du risque relatif

D'après Gueyffier F. , Consensus HTA (1, p 44-45).

4. Que peut-on attendre pour les différents groupes ?

Hommes <---->femmes :

- Accidents vasculaires cérébraux : pas de différence
- Affections coronaires : bénéfice plus favorable chez les hommes (risque également plus élevé)

< 65 ans :

- Réduction des AVC et de l'insuffisance cardiaque
- Pas de réduction démontrée en ce qui concerne les affections coronaires et la mortalité totale (mais les bénéfices peuvent survenir au-delà du terme des études)

> 60 ans :

- Moins d'AVC, d'affections coronaires, d'insuffisance cardiaque de toute cause

> 80 ans :

- Moins d'AVC, d'insuffisance cardiaque et d'affections coronaires non fatales
- Pas de réduction de la mortalité

BIBLIOGRAPHIE

1. LEER EM VAN, SEIDELL JC, KROMHOUT D. Level and trends in blood pressure, prevalence and treatment of hypertension in 36.273 men and women in the Netherlands from 1987-1991. *Am J Prev* 1994 ; 10 : 194-99.
2. MENNEN LJ, WITTEMAN JCM, GELIJNSE JM, STOLK RP, VISSER MC, GROBBEE De. Risicofactoren voor hart en vaatziekten bij ouderen. Het ERGO onderzoek. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1995 ; 15 : 967-78.
3. IBES. Compendium de statistiques de la Santé 1999, page 24.*
4. IBES. Compendium de statistiques de la Santé 1999, page 31.*
5. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke : 13.000 strokes in 450.000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995 ; 346 : 1647-53.
6. MacMAHON S, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part I, prolonged difference in blood pressure : Prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990 ; 335 : 765-74.
7. COOK NR et al. Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. *Arch Int Med* 1995 ; 155 : 701-709.
8. De HENAUW S et al. Trends in the prevalence, detection, treatment and control of arterial hypertension in the Belgian adult population. *J hypertens* 1998 ; 16 : 277-284.*
9. STAESSEN JA, et al : Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999 ; 282 : 539-546.
10. Guidelines Subcommittee : 1999 World Health Organisation – International Society of hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J hypert* 1999 ; 17 : 151-183.
11. The treatment of heart failure : The Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 1997 ; 18 : 736-753.*
12. CIBIS-II Investigators and Committees : The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II) : a randomised trial. *Lancet* 1999 ; 353 : 9-13.*
13. The Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. 3-year follow-up of patients randomised in the Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy Trial. *Lancet* 1998 ; 351 : 1180-81.*
14. PACKER M et al for the US Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 1349-55.*
15. MANGONI AA, MIRCOLI L, GIANNATTASIO C, FERRARI AU, MANCIA G. Heart rate-dependence of arterial distensibility in vivo. *J Hypertens*. 1996 ; 14 : 897-901.
16. MESSERLI FH. Implications of discontinuation of doxazosin arm of ALLHAT. Commentary *Lancet* 2000 ; 335 : 863-864.*

17. PSATY BM et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. JAMA 1997 ; 277 : 739-745.
18. ROBERTSON J Ian S, in Clinical Trials in Cardiology 115-160, Pitt, Julian, Pocock Editors. Saunders 1997.*
19. AMERY A. et al. Mortality and morbidity results from the european working party on high blood pressure in the elderly trial. Lancet, 1985 ; 1349-1354.
20. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the systolic hypertension in the elderly program (SHEP). JAMA, 1991 ; 265 : 3255-3264.
21. MRC working party. Medical research council trial of treatment of hypertension in older adults : principal results. BMJ, 1992 ; 304 : 405-412.
22. NEATON JD et al. Treatment of mid hypertension study. Final results (TOMHS). JAMA, 1993 ; 270 : 713-724.
23. LIEBSON PR et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the treatment of mild hypertension study (TOMHS). Circulation, 1995 ; 91 : 698-706.
24. DAHLOF B. Regression of left ventricular hypertrophy – Are there differences between antihypertensive agents ? Cardiology, 1992 ; 81 : 307-315.
25. SISCOVICK D.S. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. N. Engl. J. Med, 1994 ; 330 : 1852-1857.
26. WARRAN J et al. Excess mortality associated with diuretic therapy in diabetes mellitus. Arch. Inter. Med. 1991 ; 151 : 1350-1352.
27. CURB JD et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease. Risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. JAMA, 1996 ; 276 : 1886-1892.
28. COOPE J, WARRENDER TS. Randomized trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. Br Med J, 1986 ; 293 : 1145-1151.
29. DAHLÖF B, LINDHOLM LH, HANSSON L et al. Morbidity and mortality in the Swedisch Trial in Old Patients with Hypertension. (STOP – Hypertension). Lancet 1991 ; 338 : 1281-1285.
30. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults : principal results. Br med J 1992 ; 304 : 405-412.
31. The IPPPSH Collaborative Group. Cardiovascular risk and factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol : The International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). J Hypertension 1985 ; 3 : 379-392.
32. WILHELMSEN L et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men : main results from the HAPPY Trial. J Hypertension 1987 ; 5 : 561-572.
33. WILKSTRAND J et al. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality Results from the MAPHY Study. JAMA 1988 ; 259 : 1976-1982.

34. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 39. *BMJ* 1998 ; 317 : 713-720.
35. HANSSON L, for the BBB study groups. The effect of intensified antihypertensive treatment on the level of blood pressure, side effects, morbidity and mortality in « well treated » hypertensive patients. *Blood Press* 1994 ; 39 : 248-254.
36. HANSSON L et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998 ; 351 : 1755-1762.
37. STAESSEN J A et al. Randomized double blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997 ; 350 : 757-764.
38. HANSSON et al. Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension : the Captopril Prevention Project (CAPP) randomized trial. *Lancet* 1999 ; 353 : 611-616.
39. GONG L et al. Shanghai Trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996 ; 14 : 1237-1245.
40. GARG et al for the Collaborative Group on ACE Inhibitors Trials. Overview of randomized trials on angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995 ; 273 : 1450-1456.
41. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction. Systematic overview of individual data from 100 000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998 ; 97 : 2202-2212.
42. LEWI EJ et al. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1456-1462.
43. ESTACIO RO et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 645-652.
44. TATTI P et al. Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998 ; 21 : 597-603.
45. MATERSON BJ et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 914-921.
46. PHILIPP T et al. Double-blind, multicentre comparison of hydrochlorothiazide, atenolol, nitrendipine, and enalapril in antihypertensive treatment : results of the HANE study. *BMJ* 1997 ; 315 : 154-159.
47. GOOTDIENER JS et al. Effects of drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension. *Circulation* 1997 ; 95 : 2007-2014.
48. SCHLAICH MP et al. Hypertrophy and its regression : pathophysiology and therapeutic approach. Focus on treatment by antihypertensive agents. *Am J Hypertens* 1998 ; 11 : 1394-1404.

49. MOORE MA, EPSTEIN M. Current strategies for management of hypertensive renal disease. Arch Intern Med 159 :23-28, 1999.
50. GIATRAS I, IAU J, LEVEY AS. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of randomized trials. Ann Intern Med 127 :337-345, 1997.
51. LIU L et al. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. J Hypertens 1998 ; 16 : 1823-1829.
52. SCHMIEDER RF, SCHLAICH MP, LINGBEIL AU et al : Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a meta-analysis of all randomized double blind studies until december 1996) – Nephrol. Dial. Transplant 1998 ; 13 : 564-569.
53. SALVETTI A, MATTEI P, SUDANO I : Renal protection and antihypertensive drugs Current status – Drugs 1999 ; 57 : 665-693.
54. GROSSMAN E, MESSERLI FH. Effects of calcium antagonists on plasma norepinephrine levels, heart rate and blood pressure. Am J. Cardiol. 1997 ; 80 : 1453-1458.
55. AD HOC SUBCOMMITTEE OF THE LIAISON COMMITTEE OF THE WORLD HEALTH ORGANISATION AND THERE INTERNATIONAL SOCIETY OF HYPERTENSION. Effects of calcium antagonists on the risks of coronary heart disease, cancer and bleeding. J. Hypertens. 1997 ; 15 : 105-115.
56. PSATY BM et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive therapies. JAMA 1995 ; 274 : 620-625.
57. ALDERMAN MH et al. Effect of long-acting and short-acting calcium antagonists on cardiovascular outcomes in hypertensive patients. Lancet 1997 ; 349 : 594-598.
58. MICHELS KB et al. Prospective study of calcium channel blocker use, cardiovascular disease, and total mortality among hypertensive women. The Nurses' Health Study. Circulation 1998 ; 97 : 1540-1548.
59. PICKERING Th, White-coat hypertension : time for action. Circulation 1998 ; 1997 : 1834-1436.*
60. PICKERING TH, COATS A., MAILLON JM, MANCIA G, VERDECCHIA P. Blood pressure monitoring. Task Force V : White-coat hypertension. Blood Press Monit 1999 Dec ; 4 (6) : 333-341.*
61. FURBERG CD et al in Evidence Based Cardiology. Yusuf et al Editors BMJ books 1998
62. JÖNSSON B, JOHANNESSON M. Cost benefit of treating hypertension. Clin. Exper. Hypertension 1999 ; 21 : 987-997.
63. ZANCHETTI A, MANCIA G. Benefits and cost-effectiveness of antihypertensive therapy. The actuarial versus the intervention trial approach. J Hypertens 1996 ; 14 : 809-811.*

64. The GISEN Group Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. Lancet 1997 ; 349 : 1857-63.
65. Piero Ruggenenti et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. Lancet 1999 ; 354 : 359.
66. The HOPE Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N. Engl. J. Med. 2000 ; 342 : 145.
67. The HOPE Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus : results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet 2000 ; 355 : 253.
68. Kaplan NM. Clinical Hypertension (Seventh Ed.) WILLIAMS & WILKINS

* Références fournies par le Jury.