

■ Quel traitement antihypertenseur ? Quel objectif tensionnel en prévention primaire et secondaire ?

P. Amarenco*

Des articles précédents, il ressort que :

- la pression artérielle est le facteur de risque modifiable majeur de l'AVC et de sa récurrence ;
- le traitement antihypertenseur réduit l'incidence des AVC de 40 à 50 % ;
- comme le montre la méta-analyse de Staessen, plus l'amplitude de la baisse de pres-

sion artérielle est importante, plus le risque d'AVC diminue, que l'on soit en prévention primaire ou en prévention secondaire (*figure*).

Nous voilà donc tenus de faire baisser la pression artérielle de nos patients, s'ils le supportent. Mais par quel traitement débiter ou quelle(s) association(s) utiliser, et pour quel objectif tensionnel ?

QUEL TRAITEMENT DÉBUTER ?

Il est bien établi, en prévention primaire comme en prévention secondaire de l'AVC, que les diurétiques sont efficaces, et cela a été montré contre placebo. Ils sont plus efficaces que les bêtabloquants (BB). Le problème des BB, outre leurs effets secondaires habituels, notamment chez l'homme, est leur inefficacité sur la rigidité artérielle, la pression pulsée et l'HVG, sur lesquelles les IEC et surtout les IRA-II sont supérieurs. On réserve donc les BB à leur indication d'élection, c'est-à-dire lorsqu'il y a une angine de poitrine.

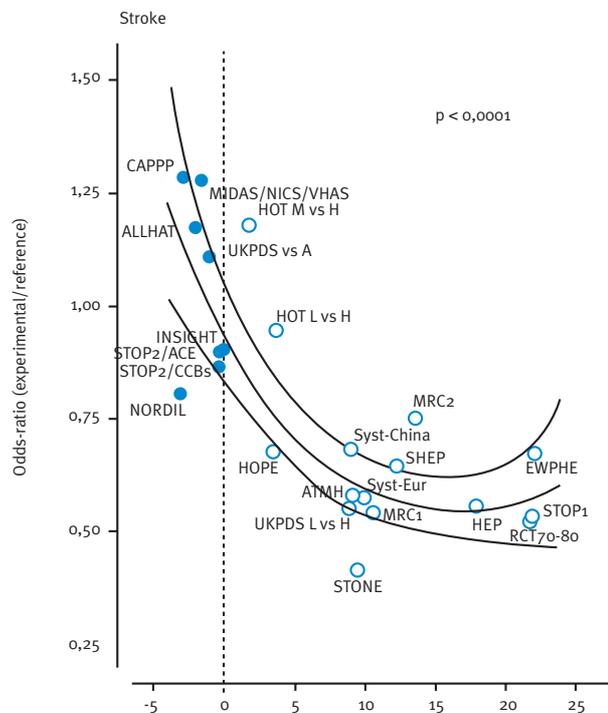


Figure.

* Service de neurologie et centre d'accueil et de traitement de l'attaque cérébrale, hôpital Bichat, Paris.

Il est exceptionnel de pouvoir équilibrer un patient en monothérapie (< 10 %), notamment en prévention secondaire : il faut donc envisager, souvent d'emblée, une association. Le choix peut se porter sur un BB, un ICC, un IEC, un IRA-II. Peu d'études ont montré une supériorité des traitements "modernes" (les trois derniers) par rapport au traitement ancien (association BB + diurétique) :

- l'étude LIFE montre de façon claire et convaincante, chez l'hypertendu avec HVG, une supériorité de l'association losartan-diurétique par rapport à BB-diurétique. L'étude SCOPE vient renforcer l'idée que les IRA-II sont très efficaces pour prévenir les AVC ;

- de nombreuses études, et surtout leur méta-analyse, sont venues montrer, contre placebo ou contre traitement "ancien", que les ICC font partie des antihypertenseurs les plus efficaces en prévention de l'AVC (SYST-EUR, NORDIL, ALLHAT) et des mieux tolérés (**tableau**). Au point que l'on peut souvent préférer débiter par un ICC plutôt que par un diurétique et ajouter secondairement le diurétique si nécessaire ;

- pour les IEC, en prévention primaire comme en prévention secondaire, les choses sont moins claires : l'étude CAPPP montre un surcroît d'AVC sous IEC comparativement au traitement "ancien". L'étude ALLHAT montre la même chose, l'étude ANBP-2 montre un effet équivalent à celui du traitement "ancien" pour tout AVC, mais un surcroît d'AVC non mortels ; la monothérapie dans PROGRESS n'apporte aucun bénéfice. Dans PROGRESS toutefois, en prévention secondaire, lorsque les IEC étaient

associés aux diurétiques, en plus du traitement antihypertenseur habituel ou seuls (en cas de pression artérielle < 160/90 mmHg), le fait d'abaisser la pression d'au moins 10/04 mmHg a permis de réduire d'un tiers l'incidence de la récédive.

En pratique, on peut conseiller l'escalade thérapeutique en fonction des comorbidités associées : en prévention secondaire, on ajoutera volontiers un IEC (en raison des résultats de l'étude PROGRESS), surtout en cas d'insuffisance cardiaque ou d'infarctus du myocarde passé (études OPTIMAAL, ALLHAT) ; on préférera souvent un ICC (en l'absence d'insuffisance rénale ou cardiaque) (SYST-EUR, NORDIL, ALLHAT), un IRA-II (en cas de d'hypertrophie ventriculaire gauche, de néphropathie diabétique ou d'intolérance aux IEC) (LIFE, RENAAL, IDNT, OPTIMAAL).

En cas d'HTA systolique du sujet âgé (> 140 et < 90 mmHg), on préférera un ICC ou un IRA-II (SHEP, STOP-2, SYST-EUR, NORDIL, LIFE). Du fait de leur faible efficacité, en cas d'hypertrophie ventriculaire gauche, sur la rigidité artérielle et sur la pression pulsée (essentielle à contrôler à l'âge de l'attaque cérébrale), les bêtabloquants ne seront utilisés, en association aux diurétiques, que dans leur indication d'élection, en cas d'angine de poitrine (LIFE, REASON).

Les vraies questions à tester désormais dans les essais thérapeutiques restent quel est le meilleur antihypertenseur à associer au diurétique en première ligne : un ICC ou un IRA-II ? Un IRA-II ou un IEC ou un IEC et un IRA-II ? Un ICC ou un IEC ? Les études VALUES en prévention primaire et MOSES en prévention secondaire permettront de répondre à la première question. ONTARGET répondra à la deuxième question. On attend un grand essai testant la troisième question, notamment en prévention secondaire... PROFESS vérifiera simplement si l'ajout d'un IRA-II au traitement habituel est bénéfique en prévention secondaire, sans objectif tensionnel défini, si bien qu'une fois de plus, l'applicabilité du résultat risque d'être problématique.

Une autre question est : quand faut-il traiter tôt après l'AVC constitué ? L'étude ACCESS sug-

Tableau. Comparaison des inhibiteurs calciques aux autres traitements antihypertenseurs, en ajoutant les données de l'étude ALLHAT aux chiffres de la méta-analyse de Pahor et al. (*Lancet* 2000).

Pahor et al. + données de ALLHAT	ICC n = 21 747	Autres anti-HTA n = 38 353	RRR	IC	P
IDM aigu	5,96 %	6,88 %	12 %	0,88 [1,11-1,43]	< 0,001
Insuffisance cardiaque	4,65 %	4,81 %	4 %	0,96 [0,89-1,04]	NS
Événements cardiovasculaires majeurs	17,83 %	21,65 %	21 %	0,79 [0,75-0,82]	< 0,001
Mortalité toutes causes	7,61 %	8,59 %	12 %	0,88 [0,82-0,93]	< 0,001
AVC	3,91 %	4,79 %	19 %	0,81 [0,75-0,88]	< 0,001

gère un effet neuroprotecteur du candésartan donné dans les 36-72 premières heures comparativement à un début du traitement au-delà du huitième jour, du fait d'un résultat positif sur la récurrence et l'intensité du handicap, alors même que la pression artérielle n'a pas été modifiée par rapport au groupe placebo. L'effet observé dans cette étude l'a toutefois été sur un critère secondaire, et le critère primaire était négatif. Aucune conclusion ne peut donc être tirée, et l'on attendra les résultats de l'étude PROFESS (telmisartan versus placebo) pour savoir si un effet neuroprotecteur est à attendre des IRA-II.

QUEL OBJECTIF TENSIONNEL ?

Le JNC-VI recommande une pression artérielle < 140/90 mmHg en prévention primaire et secondaire, et le JNC-VII définit une pression normale < 120/80 mmHg, une "préhypertension" à 120-140/80-90 mmHg, qu'il faut traiter en cas de risque élevé (un risque de Framingham estimé à dix ans > 20 %, diabète, antécédent d'infarctus du myocarde ou d'AVC) et une hypertension modérée > 140/90 mmHg, une hypertension sévère > 160/100 mmHg.

Après un AVC, aucun travail n'a spécifiquement étudié l'objectif tensionnel à atteindre. Celui-ci doit, selon les recommandations d'experts, toujours être < 140/90 mmHg. Puis, si la baisse tensionnelle est bien tolérée, on sait, grâce à l'étude PROGRESS, qu'une baisse supplémentaire de 10/04 mmHg (soit un objectif commode de < 130/85 mmHg) diminue le risque de 37 %. L'objectif idéal serait < 120/85 mmHg, mais le mieux étant l'ennemi du bien, les difficultés d'adhésion au traitement et la difficulté à atteindre les objectifs tensionnels au prix d'effets secondaires parfois fort sévères de ces traitements font que le neurologue, selon moi, doit retenir dans un premier temps un objectif < 140/90 mmHg, puis, si possible, < 130/85 mmHg.

L'adhésion au traitement est la clef de la réussite. Elle ne peut passer que par une appropriation par le patient du traitement et de sa nécessité. D'où l'intérêt de l'automesure par appareil électronique (au bras et non au poignet à cet âge), beaucoup plus fiable que la prise classique au stéthoscope. Une surveillance tensionnelle le matin, avant la première prise d'antihypertenseur, c'est-à-dire au nadir de la

concentration sanguine des médicaments anti-hypertenseurs, donne une bonne idée au clinicien de la "vraie" pression artérielle de son patient et lui permet d'adapter le traitement ou de le renforcer avec l'adhésion du patient.

RÉFÉRENCES

1. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction : a meta-analysis. *Lancet* 2001 ; 358 (9290) : 1305-15.
2. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly ? A systematic review. *JAMA* 1998 ; 279 (23) : 1903-7.
3. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME for the REASON Project coordinators and investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient. A comparison with atenolol. *Hypertension* 2001 ; 38 : 922-6.
4. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. The LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) : a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002 ; 359 (9311) : 995-1003.
5. Lithell H, Hansson L, Skoog et al. for the SCOPE study group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) : principal results of a randomized double-blinded intervention trial. *Journal of Hypertension* 2003 ; 21 : 875-86.
6. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002 ; 288 : 2981-97.
7. Wing LM, Reid CM, Ryan P et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003 ; 348 (7) : 583-92.
8. PROGRESS collaborative group. Randomized trial of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6 105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001 ; 358 : 1033-41.
9. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997 ; 157 (21) : 2413-46.
10. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure : The JNC 7 Report. *JAMA* 2003 ; 289 (19) : 2560-71.