

Traitement médicamenteux de l'hypertension

Matti Nikkila

Cet article est une reproduction de la version en ligne des «EbM-Guidelines: Evidenzbasierte Medizin für Klinik und Praxis». <https://www.ebm-guidelines.ch>

L'essentiel en bref

Lors du choix des antihypertenseurs, il convient de prendre les paramètres suivants en compte: degré de sévérité de l'hypertension, atteintes d'organes potentielles, comorbidités et traitement médicamenteux actuel (tab. 1), âge et sexe, coûts des médicaments, preuves concernant le pronostic.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (inhibiteurs de l'ACE), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), les bêtabloquants, les diurétiques et les inhibiteurs des canaux calciques conduisent tous, à doses équivalentes, à une réduction moyenne de la pression artérielle comparable. A de faibles doses, tous les principes actifs sont bien tolérés. Le traitement par ces médicaments réduit l'incidence d'événements cardiovasculaires. Les effets indésirables surviennent plus fréquemment à des doses plus élevées, surtout sous diurétiques, bêtabloquants et inhibiteurs des canaux calciques.

La pression artérielle peut en outre être abaissée au moyen des substances suivantes: l'inhibiteur de la rénine aliskirène, les antagonistes de l'aldostérone, l'alphabloquant prazosine, et les médicaments d'action centrale que sont la clonidine et la moxonidine, qui régulent le système nerveux sympathique. Toutefois, des preuves solides montrant que ces substances influent sur le taux d'événements cardiovasculaires font défaut.

L'efficacité et la tolérance du traitement médicamenteux peuvent être considérablement améliorées au moyen d'une association de différents principes actifs à faibles doses. L'association de deux substances réduit plus efficacement la pression artérielle que le doublement de la dose d'un seul principe actif. La plupart des patients nécessitent une association de principes actifs pour atteindre la cible thérapeutique. Chez les patients à haut risque qui présentent une pression artérielle fortement accrue (>180/110 mm Hg), le traitement est directement initié avec une association de principes actifs (2–4 substances).

Tableau 1: Antihypertenseurs de premier choix pour différents troubles de la pression artérielle et dans des conditions spécifiques (source: Finnish Current Care Guideline; Hypertension, 2014 [amended]).

Trouble	Antihypertenseurs de premier choix
Pas d'atteinte des organes	
Hypertension primaire non compliquée	Inhibiteurs de l'ACE, ARA II, inhibiteurs des canaux calciques, diurétiques, bêtabloquants*
Atteinte des organes/maladie cardiovasculaire	
Hypertrophie ventriculaire gauche (HVG)	Inhibiteurs de l'ACE, ARA II, inhibiteurs des canaux calciques, diurétiques
Microalbuminurie ou protéinurie	Inhibiteurs de l'ACE, ARA II
Insuffisance rénale sans albuminurie	Inhibiteurs de l'ACE, ARA II, autres médicaments si nécessaire, par ex. diurétiques (furosémide si DFGe <30 ml/min)
Accident vasculaire cérébral à l'anamnèse	Inhibiteurs de l'ACE, ARA II, inhibiteurs des canaux calciques, diurétiques
Infarctus du myocarde à l'anamnèse	Bêtabloquants, inhibiteurs de l'ACE (ARA II si inhibiteurs de l'ACE pas possible)
Coronaropathie symptomatique	Bêtabloquants, inhibiteurs des canaux calciques, inhibiteurs de l'ACE
Insuffisance cardiaque	Inhibiteurs de l'ACE, ARA II, diurétiques, bêtabloquants, antagonistes de l'aldostérone
Fibrillation auriculaire	
Intermittente	Inhibiteurs de l'ACE, ARA II, bêtabloquants
Permanente	Bêtabloquants, vérapamil (attention: ne pas associer ces deux substances)
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)	Inhibiteurs de l'ACE, inhibiteurs des canaux calciques
Situations spécifiques	
Diabète	Inhibiteurs de l'ACE, ARA II, inhibiteurs des canaux calciques, diurétiques
Hypertension artérielle de la grossesse	Bêtabloquants, association d'alpha- et bêta-bloquants (labétalol), α-méthylidopa, métoprolol, labétalol, nifédipine à libération prolongée (AWMF ¹)
Asthme	Inhibiteurs des canaux calciques, ARA II, diurétiques

* En cas d'hyperkinésie, de tonus sympathique ou de stress

Inhibiteurs de l'ACE

Les inhibiteurs de l'ACE sont adaptés pour l'initiation d'un traitement chez de nombreux groupes de patients. Ils sont très efficaces en cas de rénine plasmatique élevée, par ex. après l'utilisation à long terme de diurétiques. L'administration concomitante d'un inhibiteur des canaux calciques ou d'un diurétique renforce l'effet de l'inhibiteur de l'ACE. Chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale, un inhibiteur de l'ACE ou un ARA II devrait toujours être compris dans le traitement médicamenteux antihypertenseur. Les inhibiteurs de l'ACE améliorent le pronostic global des patients atteints d'athérosclérose. Les inhibiteurs de l'ACE et les ARA II sont en conséquence considérés comme les antihypertenseurs de premier choix chez ce groupe de patients. Tous les patients atteints de coronaropathie et d'hypertension artérielle devraient recevoir un inhibiteur de l'ACE en association à un bêtabloquant.

Principes actifs et dosage

- Énalapril, 10–40 mg/j
- Quinapril, 10–40 mg/j
- Lisinopril, 10–40 mg/j
- Périndopril, 5–10 mg/j
- Ramipril, 5–10 mg/j

Effets indésirables

Toux chez jusqu'à 20% des patients, exanthème, troubles gastro-intestinaux, vertiges, céphalées, troubles du goût, angio-oedème.

Contre-indications

Sténose de l'artère rénale bilatérale ou sténose de l'artère qui alimente un seul rein. Insuffisance rénale chez les personnes âgées: lors de l'initiation du traitement, les taux de potassium et de créatinine doivent faire l'objet d'une surveillance étroite (premier contrôle une semaine après le début du traitement). Sténose aortique ou mitrale sévère non traitée. Grossesse. Oedème angioneurotique.

Mesures de précaution

Contrôle des taux de potassium et de créatinine un mois après le début du traitement. Si des signes ou des symptômes d'athérosclérose périphérique ou d'insuffisance rénale sont présents, le premier contrôle doit être conduit une semaine après le début du traitement. En cas d'augmentation de la créatinine à des valeurs supérieures à 150 $\mu\text{mol/l}$ (1,7 mg/dl) ou à 180 $\mu\text{mol/l}$ (2,0 mg/dl) chez les patients âgés, l'utilisation et le dosage doivent être réévalués; le médicament doit éventuellement être arrêté.

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)

Les ARA II influencent le système rénine-angiotensine-aldostérone d'une autre façon que les inhibiteurs de l'ACE. Ils sont adaptés chez les patients qui souffrent d'effets indésirables spécifiques aux inhibiteurs de l'ACE (toux).

Principes actifs et dosage:

- Losartan, 50–100 mg 1 $\times$ jour
- Valsartan, 80–320 mg 1 $\times$ jour
- Candésartan, 8–32 mg 1 $\times$ jour
- Eprosartan, 600 mg 1 $\times$ jour
- Telmisartan, 40–80 mg 1 $\times$ jour
- Olmesartan, 10–40 mg 1 $\times$ jour

L'effet des ARA II est renforcé par l'association à un diurétique. Les ARA II sont bien tolérés. Les effets indésirables sont rares. Ainsi, ils constituent une alternative pour les patients qui souffrent de toux sous inhibiteurs de l'ACE. Les contre-indications sont identiques à celles des inhibiteurs de l'ACE. Contrôle de la créatinine et des électrolytes comme pour les inhibiteurs de l'ACE.

Diurétiques

Les diurétiques sont notamment adaptés chez les femmes âgées (prévention de l'ostéoporose avec les thiazides) ainsi que chez les patients qui présentent des signes de rétention sodique ou liquidienne ou des œdèmes en lien avec une insuffisance cardiaque. Ils peuvent égale-

ment être utilisés en association avec d'autres antihypertenseurs.

Principes actifs et dosage

Hydrochlorothiazide (HTC), 12,5–25 mg 1 $\times$ jour. Les dose initiale est de 12,5 mg/d pour les patients âgés. L'amiloride ou le triamtérène² sont en règle générale administrés en association avec de l'hydrochlorothiazide (à condition que les valeurs de créatinine soient normales et qu'il n'existe pas de risque d'hyperkaliémie), car une hypokaliémie (induite seulement par l'HCT) doit impérativement être évitée, notamment en cas de comorbidité cardiaque ou de prise de digoxine. L'indapamide (libération de principe actif modifiée) à 1,5 mg par jour est une alternative à l'hydrochlorothiazide. Elle ne présente toutefois pas d'avantages marqués par rapport aux thiazides à faible dose. En outre, des déséquilibres électrolytiques sévères surviennent certains patients sous indapamide chez. Le furosémide n'est utilisé qu'en cas d'insuffisance rénale (créatinine > 150 $\mu\text{mol/l}$ ou 1,7 mg/dl).

Effets indésirables (à des doses élevées)

Hypokaliémie, hyponatrémie. Hypomagnésémie. Hyperuricémie. Hyperglycémie. Augmentation du taux des triglycérides, chute du HDL. En pratique, les répercussions sur les lipides sont faibles. Augmentation de l'insulinorésistance chez certains patients.

Contre-indications

Les diurétiques épargneurs de potassium tels que l'amiloride doivent être évités en cas d'insuffisance rénale en raison du risque d'hyperkaliémie. Les diurétiques ne sont pas le médicament de premier choix chez les patients atteints de: goutte ou d'hyperuricémie, de syndrome métabolique ou de diabète.

Mesures de précaution

Le potassium et le sodium doivent être contrôlés 1–2 mois après le début du traitement. En cas de valeurs normales, un contrôle annuel est ensuite suffisant.

Inhibiteurs des canaux calciques

Les inhibiteurs des canaux calciques sont adaptés aux patients âgés et physiquement actifs ainsi qu'aux patients atteints de coronaropathie qui présentent une contre-indication à l'administration de bêtabloquants. Leur efficacité est bonne en termes de réduction de la pression artérielle, notamment chez les patients âgés. Les inhibiteurs des canaux calciques ne nécessitent pas de contrôle de laboratoire. Les inhibiteurs des canaux calciques de type dihydropyridine peuvent soulager les symptômes vasospastiques du syndrome de Raynaud. Le diltiazem et le vérapamil peuvent prévenir les arythmies et diminuer la fréquence ventriculaire en cas de fibrillation auriculaire.

Principes actifs et dosage

Inhibiteurs des canaux calciques avec effet vasculaire (dérivés de la dihydropyridine)

- Amlodipine, 5–10 mg/j
- Félodipine, 5–10 mg/j
- Isradipine, 5–10 mg/j
- Lercanidipine, 10–20 mg/j
- Nifédipine, 20–60 mg/j
- Nilvadipine², 8–16 mg/j
- Nisoldipine², 10–40 mg/j

Inhibiteurs des canaux calciques avec un effet principalement cardiaque

- Diltiazem, 180–360 mg/j
- Vérapamil, 120–480 mg/j

Effets indésirables

Céphalées; vertiges; oedème des jambes; bouffées vasomotrices et rougeur cutanée; hyperplasie gingivale; constipation; troubles de la conduction cardiaque.

Contre-indications

Le vérapamil n'est pas approprié pour une association avec les bêtabloquants. *Ne pas utiliser le vérapamil ou le diltiazem en cas d'insuffisance cardiaque ou de bloc auriculo-ventriculaire!*

Bêtabloquants

Les bêtabloquants sont les antihypertenseurs de premier choix chez les patients atteints de coronaropathie ou qui présentent d'autres indications pour les bêtabloquants, par exemple des arythmies. Ils sont adaptés aux jeunes patients hyperactifs qui présentent des symptômes de stress tels que des sueurs, une tension émotionnelle et des palpitations. Ils peuvent être utilisés en association avec d'autres antihypertenseurs. Chez certains patients, la baisse de pression artérielle peut être plus efficace sous bêtabloquants que sous d'autres médicaments. Chez les patients âgés, le carvedilol et le labétalol peuvent déclencher une hypotension orthostatique. Les bêtabloquants hautement sélectifs ont en grande partie remplacé les bêtabloquants non sélectifs et peu sélectifs.

Principes actifs et dosage

Les bêtabloquants hautement sélectifs présentent la meilleure tolérance et n'exercent pas d'influence sur le taux de lipides.

- Bisoprolol, 5–10 mg 1 $\times$ jour
 - Bétaxolol, 10–20 mg 1 $\times$ jour
- Les bêtabloquants sélectifs affichent une meilleure tolérance et une meilleure efficacité que les bêtabloquants non sélectifs.
- Métoprolol, 100–200 mg/j
 - Nébivolol, 5 mg/j (effet vasodilatateur supplémentaire)
- Alpha- et bêtabloquants (effet vasodilatateur)
- Carvédilol, 25 mg 1 $\times$ jour
 - Labétalol, 200–800 mg/j

Effets indésirables

Bradycardie. Détérioration d'une insuffisance cardiaque instable; toutefois: chez les patients

atteints d'insuffisance cardiaque, les bêtabloquants (bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol) en association aux inhibiteurs de l'ACE et aux diurétiques réduisent la mortalité cardiaque et les taux d'hospitalisation. L'insuffisance cardiaque est donc une indication pour les bêtabloquants. Les bêtabloquants doivent être initiés à faible dose, avec ensuite une augmentation progressive de la dose. Troubles de la conductivité, maladie du sinus. Les bêtabloquants peuvent aggraver l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI). Ils peuvent néanmoins être utilisés en cas d'AOMI de gravité légère à modérée. L'asthme (dans des circonstances impérieuses, un bêta₁-bloquant ou un bloquant avec activité bêta₂-agoniste peut être administré). Troubles du sommeil. Hypoglycémie en cas de diabète (dissimulation des symptômes!). Endurance physique réduite, fatigue, impotence.

Contre-indications absolues et relatives

Voir les effets indésirables ci-dessus. Pour les patients atteints de syndrome métabolique ou présentant un risque élevé de diabète, les bêtabloquants, surtout en association à un diurétique, ne constituent *pas* un médicament de premier choix.

Sympatholytiques d'action centrale

En raison du grand nombre d'effets indésirables, les anciens sympatholytiques sont utilisés de plus en plus rarement (alternative si les autres principes actifs ne sont pas adaptés).

Principes actifs

- Clonidine, 75–20 mg 3 × jour
- Moxonidine, 0,2–0,4 mg 1 × jour, dose maximale de 0,6 mg par jour en plusieurs doses (c'est-à-dire 0,4 mg + 0,2 mg).

Antagonistes de l'aldostérone

Sont efficaces en cas d'hyperaldostéronisme. Améliorent le pronostic chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère. En cas d'hypertension artérielle persistante, la spironolactone (12,5–25 mg/d) peut s'avérer efficace. Elle doit être utilisée avec prudence et sous surveillance du taux plasmatique de K⁺ et de créatinine, surtout lorsque le patient reçoit également un inhibiteur de l'ACE ou un ARA II. Un contrôle étroit du potassium est toujours nécessaire.

Autres vasodilatateurs

Etant donné que les inhibiteurs des canaux calciques et les inhibiteurs de l'ACE ont également une action vasodilatatrice, ces principes actifs sont de plus en plus rarement utilisés (alternative si les autres principes actifs ne

sont pas adaptés). Prazosine: effets indésirables: hypotension orthostatique, oedème, besoin d'uriner accrue, priapisme, palpitations.

Inhibiteurs de la rénine

Aliskirène, 150–300 mg 1 × jour. Peut être associé à quelques-uns des autres antihypertenseurs. L'association avec les inhibiteurs de l'ACE ou ARA II n'est en règle générale pas recommandée. Dans les cas de diabète ou d'insuffisance rénale (DFG <60 ml/min), l'association de l'aliskirène avec des inhibiteurs de l'ACE ou des ARA II est contre indiquée. En raison des risques associés à l'aliskirène, de l'absence de données à long terme et de l'absence de preuve d'un effet sur le taux d'événements cardiovasculaires, le bénéfice de la substance a été évalué négativement par le «Gemeinsame Bundesausschuss» (comité fédéral commun) en Allemagne.

Associations

Objectifs

Renforcer les mécanismes d'action complémentaires des différents antihypertenseurs. Réduire les effets indésirables. Améliorer les résultats thérapeutiques.

Associations optimales

Inhibiteurs de l'ACE ou ARA II et inhibiteurs des canaux calciques. Inhibiteurs de l'ACE ou ARA II et diurétique (ou limitation de la consommation de sel à moins de 5 g/d). Bêtabloquants et antagonistes calciques de type dihydropyridine. Antagonistes calciques et diurétiques

Associations possibles

Bêtabloquants et diurétiques (ou limitation de la consommation de sel à moins de 5 g/d). Chez les patients atteints de syndrome métabolique, il n'existe pas de médicament de premier choix.

Bêtabloquants et inhibiteurs de l'ACE: concernant l'effet antihypertenseur, il ne s'agit pas de l'association optimale. Toutefois, elle peut être utilisée pour d'autres indications (la coronaropathie et l'insuffisance cardiaque sont par ex. des indications des bêtabloquants).

Associations à éviter

Bêtabloquants et vérapamil ou diltiazem: chez les patients âgés ou qui présentent une fonction myocardique réduite, peut conduire à une bradycardie massive, une hypotension ou une insuffisance cardiaque.

Dans le traitement de l'hypertension artérielle, il convient de renoncer aux associations médicamenteuses avec des inhibiteurs du système rénine/angiotensine (ARA II, inhibiteurs de l'ACE, inhibiteurs de la rénine), car elles augmentent le taux d'effets indésirables sans

conduire à une réduction des événements cardiovasculaires.

Association de trois substances

Diurétiques, inhibiteurs de l'ACE/ARA II, inhibiteurs des canaux calciques/bêtabloquants. Bêtabloquants, inhibiteurs des canaux calciques et diurétiques.

Association de quatre ou cinq substances

Diurétiques, inhibiteurs de l'ACE/ARA II, inhibiteurs des canaux calciques, bêtabloquants. En cas de besoin, utiliser un sympatholytique d'action centrale (moxonidine, clonidine) de façon supplémentaire. En cas d'hyperaldostéronisme, la spironolactone est un médicament adjuvant efficace, et il peut remplacer un inhibiteur de l'ACE dans de nombreux cas.

Réduction ou arrêt des antihypertenseurs

Principes

A envisager en cas d'hypertension légère non compliquée, lorsque la pression artérielle est constamment restée sous 120/80 mm Hg pendant 12 mois à l'aide du traitement médicamenteux et du changement de style de vie. Après une réduction de la dose, la pression artérielle doit être vérifiée de façon mensuelle. Après l'arrêt du traitement médicamenteux, la pression artérielle doit être vérifiée tous les mois pendant 6 mois, puis tous les 3–4 mois à long terme, car une hypertension peut également à nouveau survenir après des années. L'arrêt d'un traitement médicamenteux n'est pas considéré comme dangereux à condition que le suivi soit observé. Le besoin d'initier à nouveau un traitement survient la plupart au cours des 2–3 mois suivant l'arrêt, mais parfois seulement après plusieurs années. Le changement durable du style de vie est indispensable.

Raisons pour la réduction ou l'interruption du traitement médicamenteux

Réduction du stress (par ex. retraite). Diminution du poids. Changements positifs d'autres facteurs qui contribuaient à l'hypertension. Le traitement antihypertenseur a été initié sans indication correspondante. Le processus de vieillissement ou le placement dans un établissement médico-social conduisent souvent à la «guérison» d'une hypertension non compliquée. Dans de tels cas, notamment les diurétiques conduisent rapidement à une hypotension orthostatique et d'autres effets indésirables limitant la qualité de vie. Insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde.

1 AWMF-Leitlinien, Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen 2014

2 Pas disponible dans le commerce en Suisse.