

# **Réunion de Consensus**

**6 mai 2004**

**Rapport du Jury**  
**Texte complet (version longue)**

**Traitement efficient de  
l'hypertension compliquée**

## **Promoteur**

Monsieur R. DEMOTTE, Ministre des Affaires sociales et de la Santé publique

et

Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

*Président* : M. VERMEYLEN

*Vice-président*: G. VERPOOTEN

*Secrétaire*: H. BEYERS

*Membres*: P. BAEYENS, M. BAUVAL, A. BOURDA, M. BOUTSEN, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, C. de GALOCSY, J. DE HOON, A. DUFOUR, Ph. EHLINGER, B. GEORGES, J. GERARD, H. HAERENS, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, J.-M. MELIS, H. PROESMANS, G. PUTZEYS, J.-Y. REGINSTER, G. SCHRAEPEN, W. SCHROOYEN, N. SCHUHMANN, C. SMETS, F. SUMKAY, L. VAN BORTEL, C. VAN DEN BREMT, O. VAN DE VLOED, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, R. VANSTECHELMAN, J. VOISEY, I. WIDERA.

## **Comité d'organisation**

*Président*: G. VERPOOTEN

*Secrétaire*: H. BEYERS (INAMI)

*Experts*: P. VAN DE BORNE et P. VAN DER NIEPEN

*Membres*: P. CHEVALIER, M. KORNITZER, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, O. VAN DE VLOED et J. VOISEY

*INAMI* : M. DE FALLEUR, A. DE SWAEF, A. MENSAERT

## **Groupe bibliographique**

Vakgroep Huisartsgeneeskunde  
Universiteit Antwerpen

## **Préparation pratique:**

H. BEYERS et D. VAN DEN BERGH, Unité de gestion des prestations pharmaceutiques, Service des soins de santé, INAMI

Editeur responsable: J. DE COCK, RIZIV, Avenue de Tervuren 211, 1150 Bruxelles

# Réunion de Consensus

6 mai 2004

## Traitement efficient de l'hypertension compliquée

**Rapport du jury**  
Texte complet (version longue)

**Institut national d'assurance maladie-invalidité**  
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

La recherche systématique des données disponibles dans la littérature scientifique (effectuée par le "Vakgroep Huisartsengeneeskunde –Universiteit Antwerpen"), les textes des experts et d'éventuels exemplaires supplémentaires du rapport du jury peuvent être demandés auprès de Herman Beyers, INAMI, avenue de Tervueren 211, 1150 Bruxelles (fax 02/739.77.11, courriel [herman.beyers@riziv.fgov.be](mailto:herman.beyers@riziv.fgov.be)). Le rapport du jury peut aussi être consulté sur le website de l'INAMI ([www.inami.fgov.be](http://www.inami.fgov.be): "Médicaments et autres..." – "Réunions de consensus").

## **Composition du jury**

### *Représentants des médecins*

Peter Dieleman (médecin généraliste)  
Marcel Kornitzer (spécialiste) Président  
Ivan Leunckens (médecin généraliste) Vice-président  
Fabienne Mestrez (spécialiste)  
Philip Thibaut (médecin généraliste)  
Sylva Van Imschoot (spécialiste)

### *Représentants des organismes assureurs*

Heidi Goethals  
Christine Petit

### *Représentants des pharmaciens*

Marleen Haems  
Pascal Peeters

### *Représentant des infirmiers*

An Van Wesenbeeck  
Carine Verbelen

### *Représentant du public*

Jean-Pierre Willaert

### *Secrétariat pendant les réunions du jury des 6 et 7 mai 2004*

Johan De Haes  
André De Swaef

# Avant propos

Il appartient au Comité d'évaluation de la pratique médicale en matière de médicaments (CEM) d'organiser deux fois par an une réunion de consensus. Ces réunions ont pour but d'évaluer la pratique médicale en matière de médicaments dans un secteur déterminé et de formuler des recommandations pour tous les médecins prescripteurs.

La présente réunion de consensus, la onzième de la série, est consacrée au traitement de l'hypertension compliquée. Déjà en 1999, une première réunion a été organisée sur le thème de l'hypertension. L'objectif de la réunion actuelle n'est pas seulement d'actualiser les conclusions du consensus d'alors mais également d'aborder autrement le sujet. Le Comité d'organisation a choisi de ne pas aborder des sujets trop spécialisés comme l'hypertension pendant la grossesse. Durant cette conférence de consensus, les travaux porteront essentiellement sur les maladies les plus importantes qui, à l'heure actuelle sont couplées avec l'hypertension comme les diabètes, le syndrome métabolique, les insuffisances rénales, les insuffisances cardiaques, les affections cardiaques ischémiques et les affections cérébrovasculaires.

Une seconde raison pour choisir l'hypertension comme sujet de cette conférence de consensus est le coût élevé des thérapies contre l'hypertension. En 2003, l'assurance maladie a consacré plus 330 millions d'euros à la délivrance d'antihypertenseurs dans le secteur ambulatoire. La réunion doit essayer de formuler une réponse à la question de savoir si ces dépenses sont utilisées d'une manière adéquate.

Les réunions de consensus de la CEM sont organisées selon une méthodologie bien précise. Un jury multidisciplinaire rédige des conclusions de consensus en réponse à certaines questions. A cet effet, le jury se base d'une part sur une large revue de la littérature effectuée par un groupe bibliographique indépendant et d'autre part, sur des exposés faits par des experts qui éclairent et complètent la littérature. Finalement, un débat a lieu, durant lequel chaque participant (du jury comme du public) a l'occasion d'exposer son point de vue. Ensuite, le jury se retire afin de formuler, en toute indépendance, une réponse aux questions posées. Dans un délai raisonnable, le jury consigne ces réponses dans un rapport.

Cette méthodologie spécifique a été choisie afin de retrouver un maximum de preuves dans les conclusions de consensus rédigées par le jury. La composition multidisciplinaire et l'indépendance du jury garantissent par ailleurs des conclusions pertinentes pour la pratique clinique. Cette méthode de travail peut entraîner une divergence entre les conclusions qui découlent de ces conférences de consensus et des directives ou recommandations formulées à l'issue d'une autre démarche méthodologique.

# Introduction

L'Institut National Assurance Maladie-Invalidité belge (INAMI) a organisé le 6 mai 2004 une réunion de consensus sur le "Traitement efficient de l'hypertension compliquée".

Le jury a estimé dans la réunion préparatoire qu'il fallait considérer les pathologies accompagnant l'hypertension artérielle et souvent la conséquence de celle-ci séparément, bien que l'on doit admettre qu'il existe des intrications entre les différentes pathologies. En effet, on peut imaginer une hypertension compliquant le diabète chez un coronarien qui est en insuffisance cardiaque. En fait, la question du "traitement efficient de l'hypertension compliquée dans la population" concerne le diabète et par extension, le syndrome métabolique, les maladies rénales, les maladies cardiaques (séparant l'hypertrophie du ventricule gauche, l'insuffisance coronarienne et l'insuffisance cardiaque) et enfin, les maladies cérébro-vasculaires.

Néanmoins, le jury a estimé qu'il serait plus logique de traiter séparément les différentes complications. Il a donc proposé séparément pour le diabète, le syndrome métabolique, les maladies rénales, les maladies cardiaques (hypertrophie du ventricule gauche, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance coronarienne) et les maladies cérébro-vasculaires, les réponses aux 5 questions suivantes:

1. Est-il possible de faire une estimation de l'épidémiologie et de l'impact médical et social de l'hypertension compliquée de ... dans la population belge?
2. Quels doivent être les objectifs prioritaires d'un traitement d'un patient présentant de l'hypertension compliquée de...?
3. Quels sont les traitements (non pharmacologiques et pharmacologiques) à préconiser pour un patient présentant de l'hypertension compliquée de...?
4. Quelles combinaisons de classes thérapeutiques peuvent être utilisées dans le traitement des patients présentant de l'hypertension compliquée de...?
5. Quels sont les principaux effets secondaires, les contre-indications de chaque traitement?

Le jury a également décidé de traiter les questions 1 et 2 séparément mais de combiner pour chaque pathologie, les questions 3, 4 et 5.

L'importante revue bibliographique effectuée au préalable par un groupe d'experts a permis de constater qu'en présence de très nombreux essais cliniques avec randomisation, il n'y en a que très peu qui adresse plus particulièrement le sous-groupe hypertension artérielle compliquée de..., que ce soit une insuffisance rénale, une insuffisance cardiaque, un angor stable, etc.

Il est probable que dans des analyses post hoc et afin d'étudier l'homogénéité des résultats, on évalue le sous-groupe d'hypertendus mais ceci ne semble pas avoir été revu par le groupe des experts. De toute façon, ce type de preuve scientifique post hoc doit se trouver un peu au dessous du niveau de preuve II.

En revoyant certains essais cliniques rapportés par le groupe d'experts ayant effectué la bibliographie, le jury a en effet pu constater que l'on pouvait pour un nombre de ceux-ci retrouver le sous-groupe ad hoc qui fait l'objet de cette conférence de consensus.

Nous allons donner un certain nombre d'exemples:

1. "Effect of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients"  
The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (New Engl J of Med, fin janvier 2000).  
Au départ, les auteurs randomisent 9.297 patients à risque élevé, c'est-à-dire ayant une maladie vasculaire ou le diabète + un autre facteur de risque cardio-vasculaire mais n'étant pas en insuffisance cardiaque. Le outcome primaire était composite: infarctus de myocarde + accident vasculaire cérébral ou mortalité cardio-vasculaire.  
On note que 80% des sujets randomisés ont une histoire de cardiopathie ischémique (tableau 1 de l'article) et la figure 2 du même article montre une analyse par sous-groupe: hypertendus versus non hypertendus au départ. Comme la figure montre, il n'y pas d'hétérogénéité entre ces 2 groupes avec une diminution de près de 20% des événements dans le groupe ramipril. On peut considérer qu'il s'agit dans la majorité des cas de coronariens hypertendus.
2. "Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both"  
Pfeffer et al. (New Engl J of Med, 13 novembre 2003).  
Il s'agit d'un essai clinique dans lequel on a randomisé des sujets à un bras valsartan, un bras valsartan + captopril et enfin, un bras captopril avec comme événements primaires, la mortalité toutes causes.  
Il s'agit d'une population ayant présenté un infarctus du myocarde compliqué de dysfonction systolique du ventricule gauche ou/et décompensation cardiaque. Une fois de plus, on trouve pour la figure 3a et b dans l'article un sous-groupe qui teste l'homogénéité à travers la pression artérielle systolique au dessous de la médiane versus au-dessus de la médiane. La valeur de p de 0,26 montre qu'il n'y a pas d'hétérogénéité et que dans les deux groupes, on ne trouve pas de différence statistique entre valsartan et captopril (figure 3a). La figure 3b nous donne un endpoint cardio-vasculaire combiné, également par sous groupe par la médiane de la pression artérielle et une fois de plus, l'on observe que le p de 0,71 montre qu'il n'y a pas d'hétérogénéité de réponse. Il s'agit donc bien d'un groupe de sujets présentant d'hypertension artérielle compliquée d'infarctus du myocarde.
3. "Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial".  
Poole-Wilson P.A. et al. (The Lancet, 5 juillet 2003)  
On a randomisé 1.551 patients présentant une décompensation cardiaque chronique, une moitié recevant le carvedilol et l'autre, le metoprolol. Pour le groupe au total, on observe une réduction significative de la mortalité toutes causes dans le groupe carvedilol qui est consistante à travers tous les sous-groupes définis. La figure 3 de l'article montre 3 groupes de pression artérielle: pression artérielle systolique < 110 mmHg, 110 à 139 mmHg, ≥ 140 mmHg. On constate que le HR est respectivement dans ces 3 groupes de 0,80; 0,89 et 0,71. Il est même intéressant de constater que c'est dans le groupe d'hypertendus que le Hazard Ratio devient significatif mais il n'y a pas d'hétérogénéité. On a donc affaire à des hypertendus avec insuffisance cardiaque dans lequel le carvedilol semble plus efficace que le metoprolol.
4. "Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised double-blind placebo-controlled, multicentre trial (The EUROPA study). The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators (The Lancet, 6 septembre 2003).  
On a randomisé 12.218 patients ayant une maladie coronarienne (cardiopathies ischémiques). On a comparé le perindopril (inhibiteur de l'enzyme de conversion) à un placebo et l'événement majeur était mortalité cardio-vasculaire ou infarctus du myocarde ou arrêt cardiaque. On note que chez ces patients ayant une cardiopathie ischémique stable sans décompensation cardiaque, le perindopril améliore significativement l'évolution. La figure 3 dans l'article montre alors une étude d'homogénéité dans les sous-groupes hypertension versus absence d'hypertension et comme on peut le constater, dans les 2 cas il y a une même chute dans le risque dans le groupe perindopril versus groupe placebo: il n'y a donc pas d'hétérogénéité. On trouve donc ici un groupe d'hypertendus avec cardiopathies ischémiques.

Le jury ne prétend pas avoir été exhaustif mais ces quelques exemples montrent clairement que l'on peut retrouver, à travers des analyses de sous-groupes prévues d'avance afin de tester l'homogénéité des résultats, les sujets qui intéressent en premier lieu cette conférence de consensus.

Néanmoins dans certaines pathologies, le niveau de preuve que le jury pourra retenir est en général des niveaux I b ou II, suivant la pathologie considérée.

Enfin le jury veut également faire remarquer dans ce préambule que certains experts ne se sont pas penchés sur la question 1, en relation avec leur expertise à savoir “une estimation de l'épidémiologie en de l'impact médical et social de l'hypertension compliquée dans la population belge”. Il y aura là des différences d'une pathologie à l'autre suivant que l'expert a apporté des données belges concernant la prévalence, l'incidence, éventuellement la létalité et in fine l'impact médical et le coût social de la pathologie ayant compliquée l'hypertension artérielle. Il a semblé évident que ce n'était pas au jury de se substituer à l'expert et de faire une recherche bibliographique éventuelle concernant la réponse à la question quand celle-ci manquait (constat de carence).

Par contre, ayant constaté cette carence il semble au jury qu'à l'avenir en préparation d'une conférence de consensus, il faudra probablement avoir à côté des cliniciens un groupe d'experts formés d'épidémiologistes et d'économistes de la santé qui devraient à la fois vérifier et proposer des données épidémiologiques descriptives et analytiques d'origine belge ou étrangère et éventuellement, aboutir à un coût financier social de la pathologie en question.

## 1. Méthodologie de la réunion de consensus

La méthodologie utilisée pour cette conférence suit les recommandations de l'ANAES en France (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé <sup>1</sup>).

1. Le **promoteur** est l'INAMI et la conférence est organisée par le «Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments». Cet organisme décide du choix du sujet et détermine les objectifs à atteindre.
2. Le **comité d'organisation** est constitué par l'INAMI sur l'initiative du Comité sous le point 1. Il spécifie les thèmes à aborder et nomme les membres du groupe bibliographique, du groupe d'experts et du jury.
3. Le **groupe bibliographique** a établi un aperçu de la littérature, sur la base des publications qui ont démontré leur valeur scientifique. Les données de littérature sont analysées en fonction du niveau de sécurité, selon les principes de l'EBM.
4. Les **experts** ont préparé un exposé, chacun sur un sujet spécifique, et l'ont présenté lors de la conférence du 6 mai 2004. Une synthèse de ceux-ci a été mise à disposition.
5. Le **jury** a participé à la conférence et a ensuite commencé la discussion afin de faire figurer les conclusions dans le prochain rapport. Ces discussions ont été menées dans une ambiance très constructive et ont débouché sur une position commune traduite dans le présent texte de consensus. L'objectif consistait à synthétiser les données scientifiques divulguées par le groupe bibliographique et les experts, et à formuler une réponse aux questions posées précédemment.

## 2. Niveaux de preuve accordés aux conclusions

Afin de parvenir à des directives, le jury a utilisé les niveaux de preuve scientifique suivants:

**Niveau de preuve I a:** 1 ou plusieurs meta-analyses de qualité suffisante, plusieurs RCT (Randomised Controlled Trials) de qualité suffisante.

**Niveau de preuve I b:** 1 RCT de qualité suffisante.

**Niveau de preuve II:** Meta-analyses ou RCT de qualité insuffisante ou présentant des résultats contradictoires, d'autres études que les RCT (cohortes, études de cas, cas) sur la base de l'évaluation de la qualité des données par le jury ou les experts.

**Niveau de preuve III:** Opinions des experts basées sur l'expérience clinique, les enquêtes descriptives ou les rapports des comités d'experts.

---

<sup>1</sup> Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé  
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13  
I.S.B.N.:2-910653-45-5

### 3. Aperçu des questions

Après avoir parcouru l'analyse systématique de la littérature, écouté les exposés des experts, le jury a été sollicité pour formuler une réponse aux questions suivantes:

#### **Question 1**

Est-il possible de faire une estimation de l'épidémiologie et de l'impact médical et social de l'hypertension compliquée dans la population belge? La question est posée pour:

- le diabète
- les maladies rénales
- les maladies cardio-vasculaires (hypertrophie du ventricule gauche, insuffisances cardiaque et coronarienne)
- les maladies cérébrovasculaires

#### **Question 2**

Quels doivent être les objectifs prioritaires d'un traitement d'un patient présentant de l'hypertension compliquée? La question est posée pour:

- le diabète
- les maladies rénales
- les maladies cardio-vasculaires (hypertrophie du ventricule gauche, insuffisances cardiaque et coronarienne)
- les maladies cérébrovasculaires

#### **Question 3**

Quels sont les traitements (non pharmacologiques et pharmacologiques) à préconiser pour un patient présentant de l'hypertension compliquée? La question est posée pour:

- le diabète
- les maladies rénales
- les maladies cardio-vasculaires (hypertrophie du ventricule gauche, insuffisances cardiaque et coronarienne)
- les maladies cérébrovasculaires

#### **Question 4**

Quelles combinaisons de classes thérapeutiques peuvent être utilisées dans le traitement des patients présentant de l'hypertension compliquée? La question est posée pour:

- le diabète
- les maladies rénales
- les maladies cardio-vasculaires (hypertrophie du ventricule gauche, insuffisances cardiaque et coronarienne)
- les maladies cérébrovasculaires

#### **Question 5**

- Quels sont les principaux effets secondaires et les contre-indications de chaque traitement?

# Conclusions

## 1. Le coût des médicaments contre l'hypertension

**Expert: A. De Swaef (INAMI)**

L'expert nous montre l'évolution de médicaments hypertensifs en Belgique dans le secteur ambulatoire.

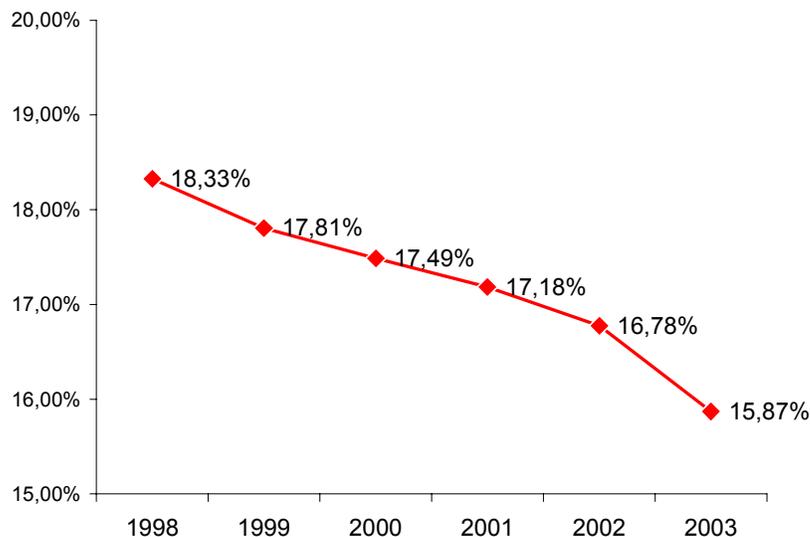
Le jury fait remarquer qu'un pourcentage de ces médicaments "anti-hypertenseurs" ont d'autres effets favorables qui justifient leur prescription pour d'autres raisons: cardiomyopathies ischémiques, infarctus aigu du myocarde, décompensation cardiaque, troubles du rythme. Il s'agit tant de bêtabloquants, des diurétiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion que des inhibiteurs des canaux calciques.

Pour l'expert, les médicaments antihypertensifs tombent dans la catégorie C c'est-à-dire système cardio-vasculaire (antihypertenseurs et hypolipidémifiants) et représentent 27,3% des dépenses nettes. Les médicaments de cette 'classe ATC' C présentant le poste de dépense le plus élevé parmi toutes les spécialités remboursables.

Par ailleurs, il nous montre qu'entre 1998 et 2003 il y a une augmentation des dépenses de ce groupe de médicaments "antihypertenseurs" qui passent de 267.222.000 euros à 333.256.000 euros.

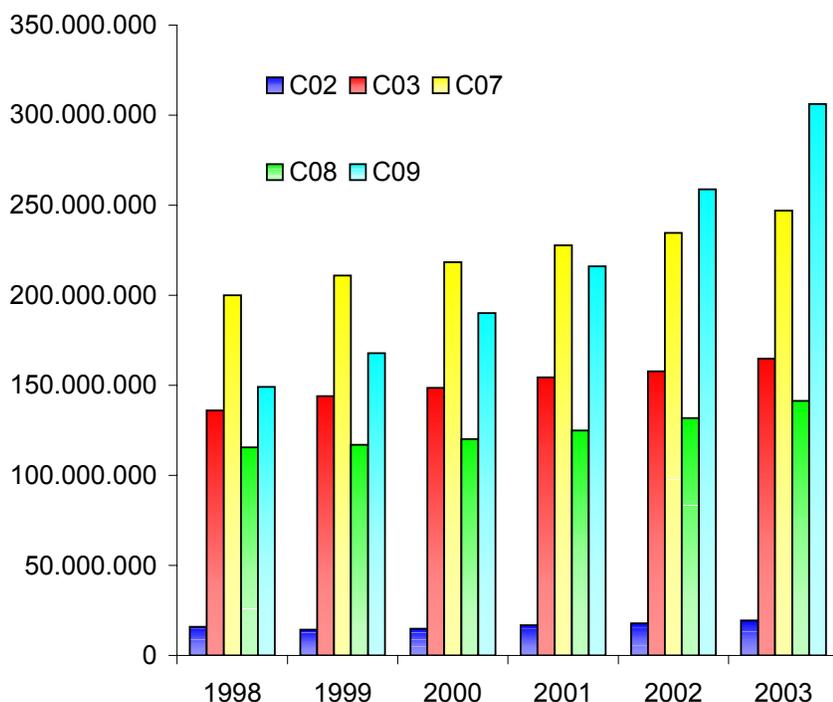
Par contre la proportion des dépenses diminue de 18,33% à 15,87%, bien qu'en valeur nominale il y a une augmentation de 25% (à comparer avec l'augmentation nominale de 44% pour le total des remboursements des médicaments en ambulatoire entre 1998 et 2003) (figure 1).

*Figure 1: Quote-part des médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension dans les dépenses totales*



Cette diminution en pourcentage peut s'expliquer partiellement par le fait que les hypolipémiants ont été repris dans l'ensemble des médicaments dans la catégorie C, c'est-à-dire le système cardiovasculaire (figure 2), et également par l'introduction des médicaments 'génériques' et du remboursement de référence.

Figure 2: Evolution du DDD dans la classe ATC C



En ce qui concerne le classement des différentes classes de médicaments, on constate qu'en 1998 les bêtabloquants venaient en tête, suivis des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, des diurétiques et enfin, des bloqueurs de canaux calciques; en 2003, il y a une inversion avec les inhibiteurs d'enzyme de conversion (+ sartans, repris dans la même classe ATC C09) qui viennent en tête, suivis des bêtabloquants, des diurétiques et enfin, des inhibiteurs des canaux calciques (l'évolution est exprimée en DDD).

Pour plus de renseignements sur ces chiffres le jury propose au lecteur de consulter le site web de l'INAMI: <http://www.inami.fgov.be>

## 2. Associations médicamenteuses utilisées dans le traitement de l'hypertension

Experts: M. Boutsen, J. Diels (AIM)

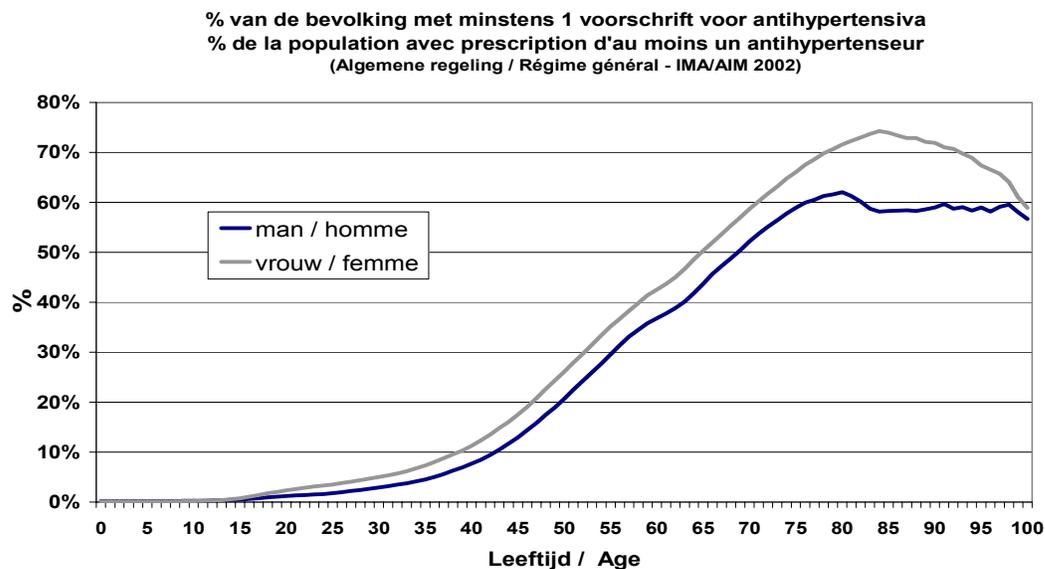
En se fondant sur les données Pharmanet (sur les médicaments remboursés prescrits et fournis par les officines extra muros) collectées par les mutualités et regroupées par l'AIM (Agence Inter Mutualiste), il est possible d'extraire toute une série de chiffres susceptibles d'intéresser également les médecins.

Première information: un grand nombre d'affiliés achètent des "antihypertenseurs".

En 2.000, on dénombrait 9.100.000 affiliés parmi les travailleurs. Parmi eux, 1.825.000 personnes (soit 20%) recevaient un "antihypertenseur", soit un volume de 720.700.000 DDD pour un coût de 384.260.000 euro.

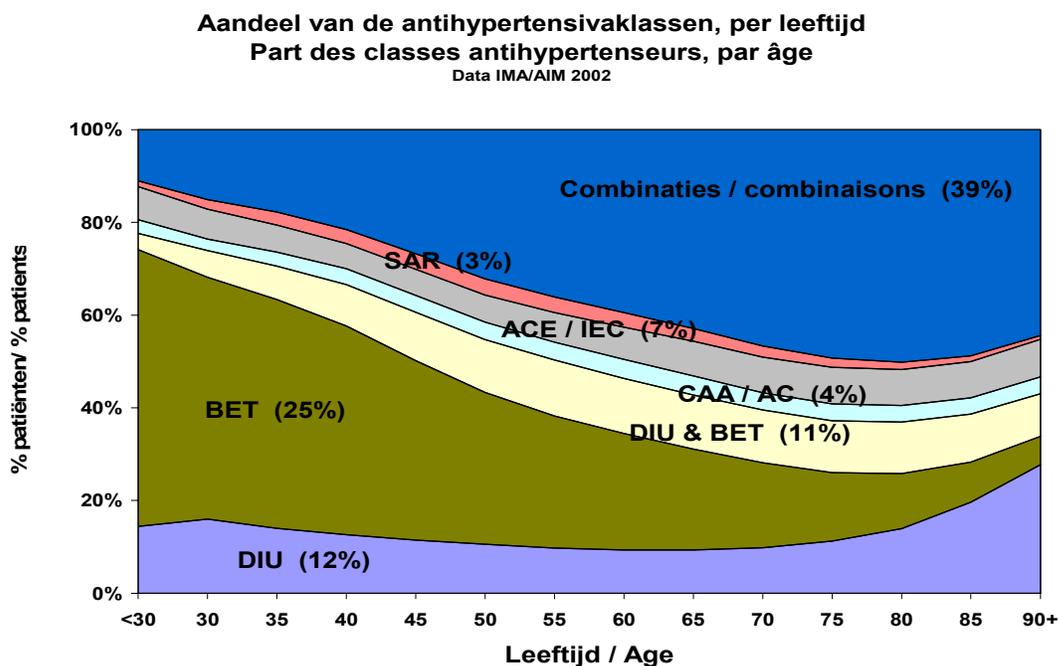
Le nombre des prescriptions augmente avec l'âge: entre 30 et 40 ans, 10%; au-delà de 75 ans, 70% des affiliés.

Figure 3



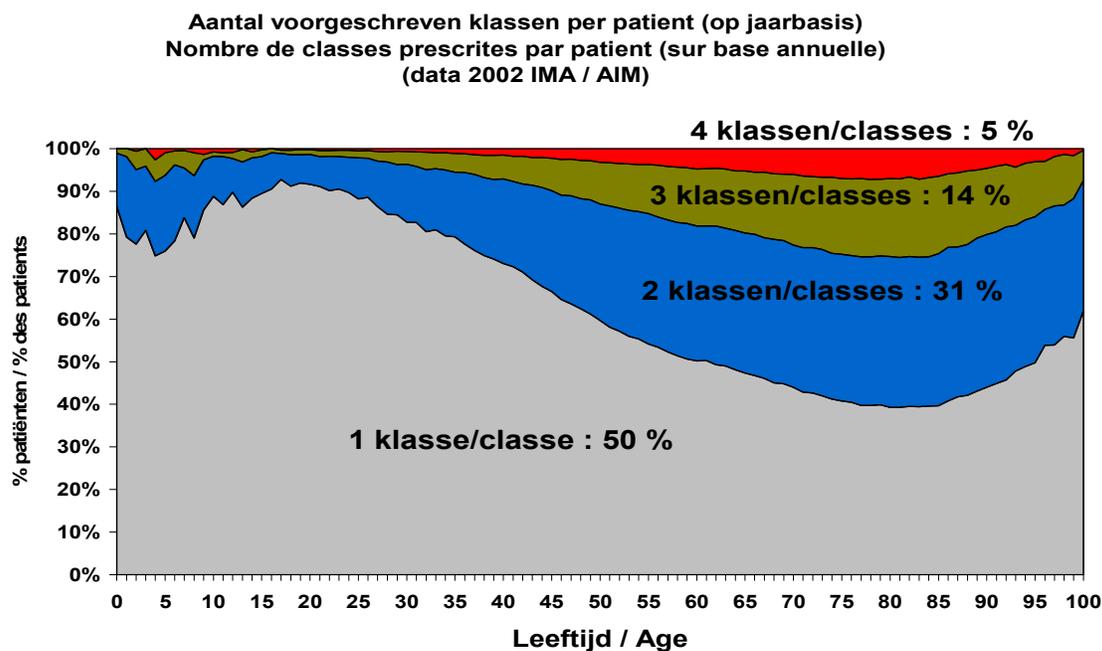
Deuxièmement, ces données sont également intéressantes en ce qui concerne la répartition entre les différentes classes d'antihypertenseurs.

Figure 4



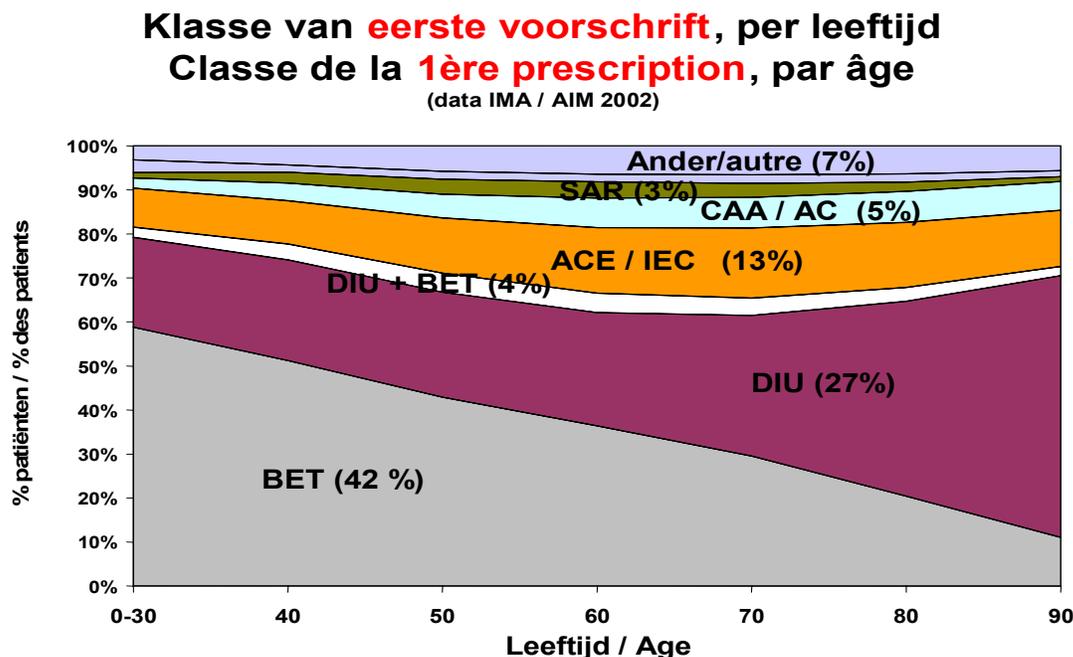
Environ 47% des patients n'ont reçu qu'un diurétique et/ou un bêtabloquant, 26% ont reçu un IEC, dont 7% en monothérapie, 13% un sartan (3% en monothérapie) et 20% un antagoniste calcique (4% en monothérapie). L'association des différents antihypertenseurs s'élève jusqu'à l'âge de 80 ans et diminue par la suite. Ceci ressort également du tableau ci-dessous.

Figure 5



Il semble également exister une variation importante au niveau de l'utilisation de ces médicaments, même en cas de "première prescription"

Figure 6



Après normalisation selon l'âge et le sexe des patients, on observe une grande variabilité entre les médecins tant en ce qui concerne le nombre des patients traités que le choix des préparations. Les indications et les diagnostics n'étant pas connus, on ne sait pas clairement dans quelle mesure cette variation est liée à la morbidité des patients traités: hypertension non compliquée, hypertension compliquée, autre affection cardio-vasculaire, pathologie non vasculaire. Des éléments propres au cabinet et à la patientèle jouent un rôle dans cette variabilité entre les médecins.

Un avantage de l'existence de ces données est que chaque médecin peut en être informé grâce à leur utilisation dans le cadre du feed-back organisé par le Conseil National de la Promotion de la Qualité et développé par la Plate-forme pour la Qualité. C'est surtout la discussion de ces données entre "pairs" à l'occasion de réunions de «Groupe Local d'Évaluation Médicale (GLEM)» qui peut être profitable.

Afin de pouvoir exploiter pleinement ces données et d'ainsi optimiser la prise en charge de l'hypertension chez leurs patients, tous les médecins (ainsi que les GLEM) ont besoin de lignes directrices simples. Dans certaines matières, il existe des preuves clairement établies. Dans d'autres, ce n'est pas le cas et il est alors nécessaire d'obtenir un large consensus. C'est ce consensus que va apporter le rapport du jury, au profit du patient et de la société.

### 3. Hypertension et syndrome métabolique, diabète de type 1 en diabète de type 2

Experts: A. Scheen, R. Lins

#### 3.1. *Est-il possible pour l'hypertension compliquée d'un diabète de procéder à une estimation tant de l'épidémiologie que de l'impact médico-social au sein de la population belge?*

D'après les estimations citées durant la conférence de consensus, 4% de la population belge serait atteinte de diabète de type 2 et 0,4% de diabète de type 1.

##### 3.1.1. L'hypertension est un problème fréquent chez les patients diabétiques.

- Diabète de type 1:
  - Après 10 ans, 1,5% des patients affichent une hypertension, après 20 ans 33% et après 40 ans 70%
  - Il existe une corrélation directe entre l'hypertension et la néphropathie diabétique:
    - L'hypertension reste relativement rare aussi longtemps qu'il n'apparaît pas de néphropathie
    - La tension artérielle commence le plus souvent à s'élever 3 ans après l'apparition d'une microalbuminurie
  - En fin de compte, l'hypertension est présente
    - Chez 15 à 25% de tous les patients présentant une microalbuminurie
    - Et 75% à 85% de ceux qui souffrent d'une néphropathie diabétique.
- Diabète de type 2:
  - Plus d'un tiers des patients sont hypertendus au moment du diagnostic, la moitié avant l'apparition d'une microalbuminurie.
  - L'hypertension est fortement associée à l'obésité
- La population hypertendue affiche une forte élévation de la morbidité et de la mortalité cardio-vasculaire.
- La néphropathie diabétique débute par une microalbuminurie. La néphropathie est la plus fréquente dans les cas de mauvais contrôle métabolique ou lorsque le diabète est associé à une hypertension.
- Dans le groupe de patients souffrant de néphropathie diabétique et d'hypertension, le risque cardio-vasculaire est nettement plus élevé.

##### 3.1.2. L'hypertension est fréquente dans le cadre du syndrome métabolique

- **Définitions du 'Syndrome métabolique'**
  - Autres dénominations: syndrome X (Reaven, 1988), insulino-résistance, syndrome métabolique cardio-vasculaire
  - 1. Définition WHO:** baisse de la tolérance au glucose (éventuellement diabète) et hyperinsulinisme (dosage à jeun) avec au minimum deux des marqueurs suivants:
    1. Une obésité viscérale
      - Obésité ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ )
      - ou un rapport taille / hanches
        - > 0,90 pour les hommes
        - et > 0,85 pour les femmes
    2. Hypertension artérielle
      - traitement antihypertenseur
      - ou élévation de la pression artérielle  $\geq 140/90 \text{ mmHg}$

3. Dislipidémie,  
hypertriglycéridémie: > 150 mg/dL (1,7 mmol/L) (à jeun)  
baisse de HDL:  
    < 35 mg/dL (0,9 mmol/L) pour les hommes  
    < 40 mg/dL (1 mmol/L) pour les femmes
4. Microalbuminurie excrétion:  $\geq 20\mu\text{g}/\text{min}$

Objections à propos de cette définition:

- remplacer le rapport taille / hanches par la circonférence abdominale
- le dosage de l'insulinémie à jeun ne constitue pas un examen de première ligne et il n'existe aucune standardisation
- l'importance de la microalbuminurie dans ce syndrome est contestée

**2. Définition NCEP-ATP III:** au minimum 3 des 5 facteurs de risque suivants:

1. Obésité abdominale:  
    Circonférence abdominale > 102 cm pour les hommes  
    et > 88 cm pour les femmes
2. Hypertriglycéridémie  $\geq 150$  mg/dL (1,7 mmol/L)
3. Cholestérol HDL  
    < 40 mg/dL (1 mmol/L) chez hommes  
    et < 50 mg/dL (1,3 mmol/L) chez femmes
4. Pression artérielle  $\geq 130 / \geq 85$  mmHg
5. Glycémie à jeun  $\geq 110$  mg/dL

Remarques à propos de cette définition:

- ne tient pas compte de l'insulinémie ou de la sensibilité à l'insuline
- est utilisable concrètement dans la pratique quotidienne
- actuellement, le "poids relatif" de ces 5 facteurs de risque n'est pas clairement défini
- a été retenue par la European Task Force pour la prévention des affection cardio-vasculaires.

**- Origine du 'syndrome métabolique': facteurs génétiques et environnementaux:**

Facteurs génétiques: 25% de la population belge présente une diminution de la sensibilité à l'insuline, probablement polygénétique

Facteurs liés à l'environnement:

- Dépense physique insuffisante
- Alimentation  
    Trop riche en calories  
    Trop riche en lipides, surtout en graisses saturées
- Obésité, excès de graisse abdominale
- Tabagisme
- Stress (insulinorésistance accrue)
- Une consommation modérée d'alcool (2 à 3 verres par jour) semble bénéfique

**- Prévalence du 'syndrome métabolique'**

- Population américaine adulte

Selon les critères du NCEP-ATP III:

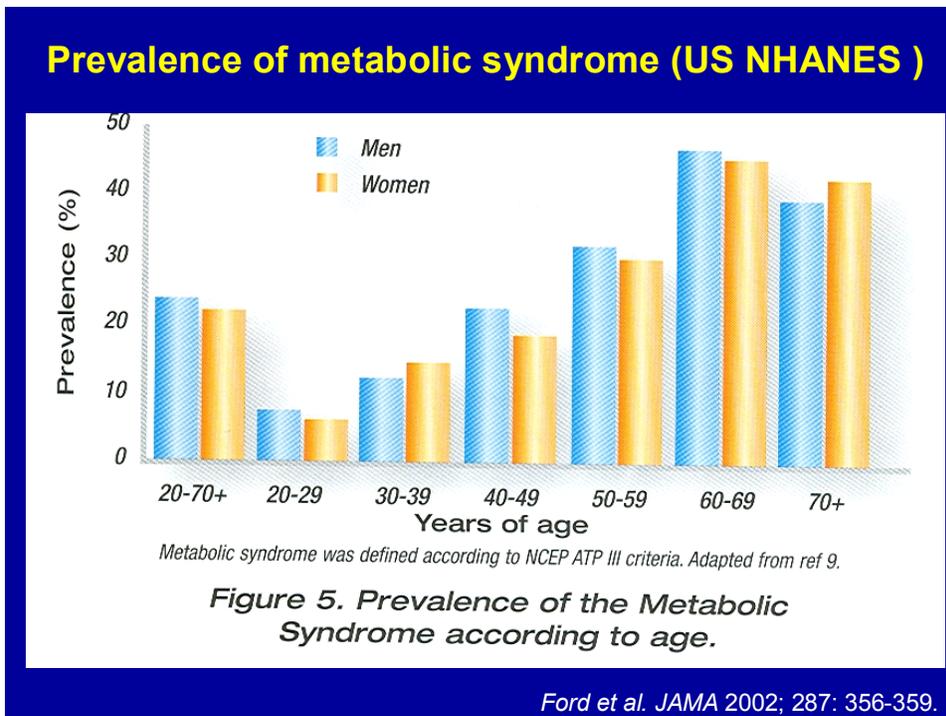
- 21.8% de la population adulte
- augmente avec l'âge,  
    de 6,7% entre 20 et 29 ans  
    jusqu'à 43,5% entre 60 et 69 ans
- hommes: 24,0%
- femmes: 23,4 %

Selon les critères WHO:

- hommes: 23,9%
- femmes: 25,1%

(86,2% de concordance entre les deux définitions)

Figure 7: prévalence du syndrome métabolique



- Etude française (DESIR)  
Selon les critères du NCEP-ATP III
  - 10% des hommes
  - 7% des femmes
  - par catégorie d'âge, en France, la fréquence est 2,5 fois inférieure par rapport aux Etats-Unis. De plus, l'écart augmente avec l'âge
- Etude de cohortes dans 8 pays européens (pas la Belgique) (The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR))  
Selon les critères WHO
  - Hommes:
    - 14% avant 40 ans
    - 23% entre 40 et 55 ans
    - 41% après 55 ans
  - Femmes:
    - 4% avant 40 ans
    - 13% entre 40 et 55 ans
    - 26% après 55 ans
  - Selon le pays, dans la catégorie d'âge de 40 à 55 ans
    - chez 7 à 36% des hommes
    - entre 5 en 22% des femmes

- **L'obésité progresse dans tous les pays, y compris en Belgique**

*Etude BELSTRESS* (16.307 hommes et 5.049 femmes entre 35 et 59 ans)

Obésité (BMI compris entre 25 et 29,9 kg/m<sup>2</sup>) chez

49% des hommes

28% des femmes

Obésité (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) chez

14% des hommes

13% des femmes

Circonférence abdominale > 94 cm chez les hommes ou 80 cm chez les femmes

49% des hommes

47% des femmes

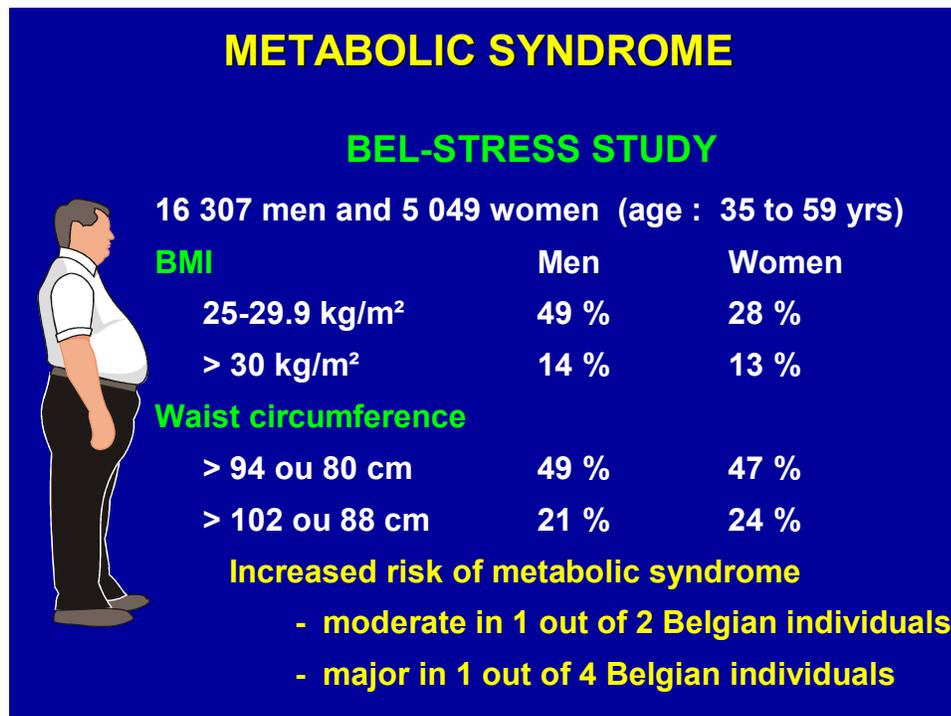
Circonférence abdominale > 102 cm chez les hommes et > 88 cm chez les femmes

21% des hommes

24% des femmes

Conclusion:

- Risque accru chez 50% des Belges adultes en raison d'un surcharge pondérale ou d'une obésité ou d'une augmentation de la circonférence abdominale
- Risque accru de développer un syndrome métabolique chez peut-être 25% des individus.



*OCAPI* (suivi de 1000 diabétiques de type 2 par des spécialistes)

Chez 63%, présence d'un syndrome métabolique selon les critères du NCEP-ATP III

< 10% atteignent les objectifs tensionnels et lipidiques selon les critères du NCEP-ATP III

*Euroaspire II* (patients belges hospitalisés en raison de cardiopathies ischémiques sévères)

52% présentent une surcharge pondérale

> 27% souffrent d'obésité

ensemble, pratiquement 80% des patients affichent un poids corporel excessif

chez 80% tour de hanches > 94 cm (hommes) ou > 80 cm (femmes)

Un constat très inquiétant doit être posé: d'abord aux Etats-Unis et maintenant aussi de plus en plus en Europe, **la fréquence du syndrome métabolique**, jadis rare chez les enfants et les adolescents, s'élève également au sein de ce groupe. On peut imaginer les conséquences de cette tendance en matière de santé publique. Dès lors, des mesures préventives doivent être prises de toute urgence, surtout chez les jeunes.

D'un point de vue épidémiologique, il existe une étroite relation entre l'insulinorésistance et l'hypertension artérielle.

- Les sujets atteints d'un syndrome métabolique, sans surcharge pondérale, présentent en même temps une hypertension artérielle et une insulinorésistance.
- Par rapport aux normotendus, les hypertendus présentent un risque fortement accru de développer un diabète de type 2, dans lequel l'insulinorésistance joue un grand rôle
- On rencontre souvent une microalbuminurie chez les hypertendus. Or, celle-ci peut précéder l'apparition d'un diabète de type 2 et constitue en tout état de cause un marqueur de risque d'un futur diabète.
- Chez 91% des hypertendus sous traitement, on observe un autre marqueur du syndrome métabolique.
- Certaines études montrent que l'hypertension apparaît après les premiers signes du syndrome métabolique (et donc l'hyperinsulinisme). D'autres travaux montrent que l'hypertension survient avant d'autres signes du syndrome métabolique, notamment le diabète. La question de savoir lesquels des deux représente le *primum movens* reste un point de discussion.

Tous les dysfonctionnements qui surviennent dans le syndrome métabolique constituent des facteurs de risques distincts

- induisant une forte élévation du risque cardio-vasculaire global

*Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk factor Study (Finland)*

Chez des sujets masculins souffrant d'un syndrome métabolique (selons les critères WHO et du NCEP-ATP III), le risque relatif de décéder d'une affection coronarienne est de 2,9 (par rapport aux hommes sans syndrome métabolique, après correction pour les facteurs de risque cardio-vasculaire conventionnels).

Risque relatif de mortalité cardio-vasculaire et de mortalité totale: 2,6 et 1,9 selon les critères WHO et un peu moins selon les critères du NCEP-ATP III.

*Botnia Study (Finland)*

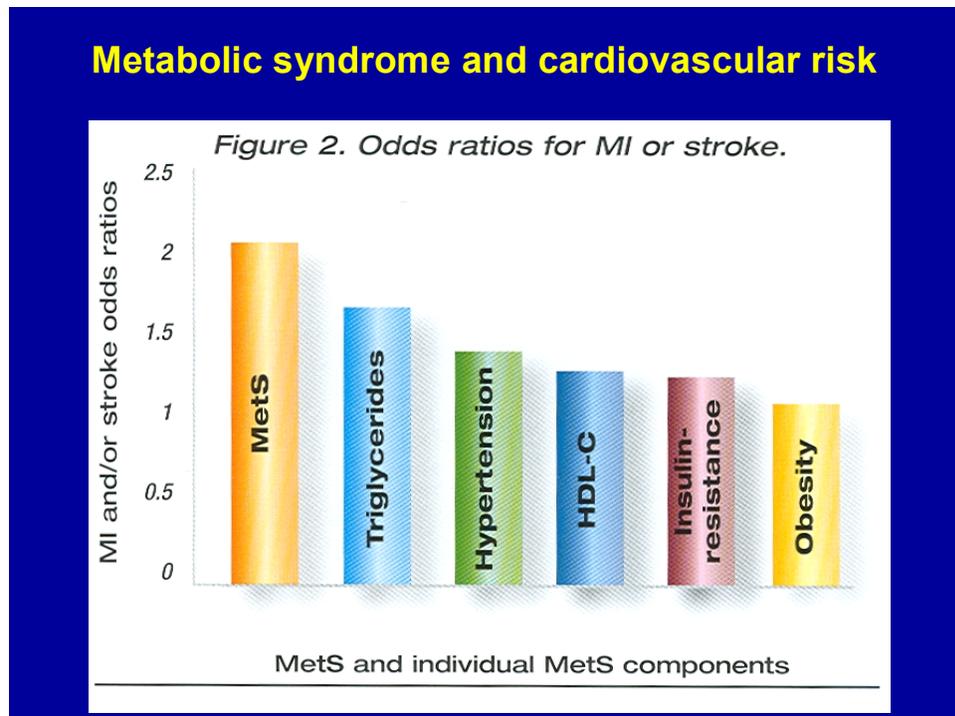
Chez les hommes et les femmes, le risque de cardiopathie ischémique et de thrombose cérébrale est multiplié par 3 en présence d'un syndrome métabolique.

Chez les personnes présentant un syndrome métabolique, la mortalité cardio-vasculaire était de 12%. Par rapport à 2,2% ( $p < 0,001$ ) chez les sujets indemnes de syndrome métabolique

La microalbuminurie était associée au risque relatif le plus élevé de mortalité cardio-vasculaire: RR: 2,8 ( $p = 0,002$ ) (NB: la microalbuminurie en tant que critère ne figure que parmi ceux du WHO et pas du NCEP-ATP III)

- La question de savoir lequel des différents facteurs du syndrome métabolique a le plus grand retentissement sur la morbi-mortalité est toujours sans réponse. Le "poids" de l'hypertension artérielle est insuffisamment connu et pourrait varier d'un groupe de la population à l'autre en fonction de la race, du sexe, de l'âge, de la présence ou pas d'un diabète, etc.

Figure 8: syndrome métabolique et risque cardio-vasculaire



Il apparaît sur ce graphique que le syndrome métabolique représente un important facteur de risque cardio-vasculaire. Par ailleurs, les différents facteurs de risque du syndrome métabolique sont chacun isolément associés à un risque élevé.

De même, il semble que le risque cardio-vasculaire du syndrome métabolique soit en fait inférieur à ce que la somme de ses différents facteurs de risque pourrait permettre de soupçonner.

### **3.2. Quels sont les objectifs prioritaires dans le traitement d'un patient souffrant d'une hypertension compliquée d'un diabète?**

Le traitement précoce de l'hypertension est particulièrement crucial chez les patients diabétiques afin de prévenir des affections bien spécifiques:

- pathologies cardio-vasculaires
- progression de la néphropathie
- progression de la rétinopathie diabétique
- mortalité cardio-vasculaire et totale

Tant de la littérature que des exposés des experts, il ressort que dans l'hypertension compliquée d'un diabète, les objectifs tensionnels doivent être nettement inférieurs par rapport au traitement de l'hypertension non compliquée (**niveau I a**), à savoir de:

**130/80 mmHg**

- < 130/80 mmHg chez tous les patients diabétiques, donc également chez les patients qui ne sont pas encore hypertendus (pression artérielle 130-139/80-89 mmHg).
- d'après les études UKPDS et HOT, la meilleure prévention est obtenue avec une pression artérielle systolique < 120 mmHg.
- en cas d'insuffisance rénale et de protéinurie > 1g/24 heures, objectif tensionnel de 125/75 mmHg.

Il ressort de l'étude UKPDS que pour chaque baisse de 10 mmHg de la pression artérielle systolique va de pair avec une réduction de:

- 12% de toutes les complications diabétiques,
- 15% de la mortalité associée au diabète,
- 11% des infarctus du myocarde et
- 13% des complications microvasculaires.

### **3.3. Quels sont les traitements recommandés (pharmacologiques et non pharmacologiques) chez un patient souffrant d'une hypertension compliquée d'un diabète?**

**Quelles combinaisons de classes thérapeutiques peuvent-elles être utilisées dans le traitement d'un patient souffrant d'une hypertension compliquée d'un diabète?**

**Quels sont les principaux effets secondaires et contre-indications de chaque traitement?**

#### **3.3.1. Traitement non pharmacologique**

Sur ce point, l'étude de la littérature ne nous apprend rien.

Tous les experts s'accordent à reconnaître que dans le diabète, le traitement doit de toute manière débiter par des mesures hygiéno-diététiques, notamment:

- une perte de poids en cas de surcharge pondérale
- une activité physique régulière
- une restriction sodée
- l'arrêt du tabac
- et une consommation d'alcool limitée

En tout état de cause, tous les patients diabétiques avec une pression artérielle supérieure à 130/80 mmHg doivent être considérés comme à haut risque. En conséquence, chez ces patients, une médication anti-hypertensive doit également être administrée dès le début.

En cas de syndrome métabolique

- la base du traitement consiste à améliorer le mode de vie grâce à:
  - une activité physique régulière
  - une alimentation saine
  - l'abandon du tabac
- ces mesures hygiéno-diététiques sont surtout extrêmement importantes chez les jeunes.

- en cas de surcharge pondérale ou d'obésité, la perte de poids est essentielle, surtout une réduction de la masse de graisse abdominale. Il ressort de diverses études qu'une perte de poids de 5 à 10% induit déjà une amélioration significative des marqueurs de risque du syndrome métabolique.
- il semble que l'amaigrissement soit la mesure la moins performante au niveau de la pression artérielle. Si elle chute fortement au cours de la phase initiale de l'amaigrissement, elle semble remonter durant la phase de stabilisation du poids.

Figure 9: aperçu de l'effet des changements au mode de vie

<u>Intervention</u>	<u>Blood Pressure Effect</u>
Exercise	5-10 mm Hg ( $\geq 30$ min $\geq 3$ x/wk)
Weight reduction	1-2 mm Hg/Kg ↓
Alcohol intake reduction	1 mm Hg/drink/d ↓
Sodium intake reduction	1-3 mm Hg/40 mmol/d ↓
DASH diet	3-10 mm Hg ↓

Adapted from Cushman et al. Endocrine Practice 1997;3:106 & Sacks, et al. NEJM 2001;334:3

Cette figure montre que les interventions non pharmacologiques n'ont qu'un effet limité sur la pression artérielle. En revanche, leur effet cumulatif peut malgré tout être considérable.

### 3.3.2. Traitement pharmacologique

#### 3.3.2.1. Preuves tangibles (niveau I a)

L'étude de la littérature nous apprend qu'en ce qui concerne le traitement médicamenteux de l'hypertension compliquée d'un diabète, on retrouve les preuves suivantes:

- Effet antihypertenseur environ similaire pour toutes les classes de médicaments
- Il existe des preuves de réduction de la morbidité et de la mortalité cardio-vasculaires pour les:
  - IEC: ramipril, captopril, enalapril, fosinopril
  - Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine: losartan, irbesartan
  - Antagonistes calciques: nifedipine, nisoldipine, nitrendipine, amlodipine
  - $\beta$ -bloquants: atenolol
  - Diurétiques: co-amilozide, chlortalidone (niveau I b)
- Chez les patients diabétiques souffrant de néphropathie, la préférence ira à un
  - IEC
    - captopril (diabète de type 1)
    - ramipril (diabète de type 2)
  - Ou à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine losartan ou irbesartan (diabète de type 2) car il est prouvé que ces substances freinent la progression de la néphropathie (niveau I b)
- La monothérapie étant souvent insuffisante, il est fréquemment nécessaire de recourir à une association.

Pour le traitement de l'hypertension dans le syndrome métabolique, le groupe bibliographique n'a pu trouver aucune preuve dans la littérature.

### **3.3.2.2. Avis des experts**

#### **3.3.2.2.1. Prise en charge de l'hypertension artérielle chez le diabétique sans néphropathie**

Sur la base des exposés des experts, le jury retient que le traitement pharmacologique est efficace pour freiner les complications micro- et macrovasculaires. Différentes classes de médicaments, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, les antagonistes calciques, les diurétiques et les bêtabloquants ont fait leurs preuves en tant que traitement de première ligne. En ce qui concerne l'effet antihypertenseur, tous se valent. Celui qui recueillera la préférence en tant que traitement de première intention sera choisi en fonction du profil du patient. Dans une certaine mesure, il s'agit d'une discussion académique compte tenu du fait que la plupart des patients ont besoin de plusieurs médicaments pour atteindre les objectifs tensionnels.

#### **Diurétiques**

- La restriction sodée et les diurétiques constituent des moyens efficaces dans le traitement de l'hypertension chez les patients diabétiques, partiellement en raison de la tendance à la rétention d'eau en cas de diabète.
- En outre, la faible contraction volumique renforce l'effet des IEC en raison d'une hausse de la production de rénine en d'angiotensine.
- Par ailleurs, l'association avec des IEC va limiter les effets métaboliques indésirables des diurétiques. Dans l'étude ALLHAT, on a observé que les diurétiques apportaient une bonne protection contre les pathologies coronariennes et les infarctus du myocarde non fatals tant chez les diabétiques que chez les non-diabétiques.
- Dans certaines pathologies cardio-vasculaires, les diurétiques ont même donné de meilleurs résultats que l'amlodipine et le lisinopril.
- Une faible dose de diurétiques n'induit qu'une élévation minimale de la glycémie et n'entraîne pas de hausse de la morbidité et de la mortalité cardio-vasculaire

#### **Bêtabloquants**

- Les bêtabloquants sont efficaces chez les diabétiques. Leur effet dans la réduction de la mortalité post-infarctus est clairement établi
- Ils ont des effets métaboliques indésirables. Ils peuvent réduire la tolérance au glucose et influencer négativement la lipidémie. Ils peuvent aussi masquer les symptômes hypoglycémiques.
- Ils peuvent également provoquer une prise de poids.
- Dans l'étude UKPDS, il est apparu que l'atenolol équivaut au captopril en termes d'effet sur la pression artérielle et sur les complications micro- et macrovasculaires. Toutefois, le taux d'abandon du traitement était plus élevé dans le groupe atenolol en raison d'effets secondaires tels que la fatigue, l'impuissance, etc.
- Dans l'étude LIFE, qui n'a enrôlé que des patients atteints d'une hypertrophie du ventricule gauche, le losartan s'est révélé supérieur à l'atenolol.
- L'étude ARIC a observé chez les non-diabétiques un risque plus élevé de développer un diabète avec les bêtabloquants qu'avec d'autres médicaments. Toutefois, on ne sait pas encore avec certitude si cette classe a également un effet défavorable sur le métabolisme du glucose chez les patients diabétiques.
- A l'heure actuelle, les bêtabloquants jouent un rôle important dans le traitement de ce groupe de patients.

#### **IEC**

Pour cette population, les inhibiteurs de l'ACE présentent de nombreux avantages:

- Ils font baisser la pression artérielle, mais ne sont malgré tout généralement pas suffisants en monothérapie.
- En dehors de la toux et de l'hyperkaliémie chez les insuffisants rénaux, ils n'induisent que peu d'effets secondaires.

- Ils sont métaboliquement neutres (aucun effet sur les lipides).
- Ils augmentent la sensibilité à l'insuline.
- Ils procurent une protection contre le développement d'une néphropathie progressive dans le diabète de type 1 et probablement aussi dans le diabète de type 2, même si des preuves formelles font encore défaut à ce propos.
- Ils retardent vraisemblablement l'évolution de la rétinopathie diabétique.
- Ils réduisent l'incidence des maladies cardio-vasculaires et la mortalité chez les patients diabétiques présentant un risque cardio-vasculaire accru (= diabète associé à un facteur de risque supplémentaire : hypertension, cholestérol total > 200 mg/dl (5 mmol/L), cholestérol HDL bas, microalbuminurie, tabagisme) comme l'a montré l'étude micro-HOPE. En dépit du fait qu'initialement, on avait laissé entendre que cet effet bénéfique était indépendant de la pression artérielle, cette thèse n'a pas encore été totalement prouvée.

### **Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine**

- Il est probable que les avantages des IEC soient également applicables à la classe des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine.
- L'étude LIFE a pu établir que par rapport à l'atenolol, le losartan a induit une réduction significative de la morbidité et de la mortalité cardio-vasculaires au sein d'un groupe à haut risque souffrant de diabète (et d'hypertrophie du ventricule gauche), tant en ce qui concerne les end-points composites que la mortalité cardio-vasculaire.
- Dans les études IDNT et RENAAL, cet avantage n'a pu être mis en évidence que dans le cas des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Toutefois, ces études étaient trop peu puissantes pour fournir des données de mortalité cardio-vasculaire. Une récente méta-analyse des ces études n'a pu mettre en évidence aucun effet sur la mortalité totale ainsi que sur la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires.

### **Antagonistes calciques**

- Les antagonistes calciques sont sûrs et réduisent effectivement la morbidité et la mortalité chez les patients souffrant de diabète en d'hypertension.
- Pas d'effets secondaires sur les lipides et le métabolisme des glucides.
- Pour les non-dihydropyridines, il n'y a certainement pas de problème.
- S'agissant des dihydropyridines, les premiers essais ont mis en évidence un risque accru d'événements cardiaques par rapport aux IEC. Les études HOT et syst-EUR n'ont pas pu confirmer ce risque. Dans l'étude ALLHAT, on a effectivement observé une fréquence plus élevée d'insuffisances cardiaques.
- Ne constituent pas le premier choix, mais peuvent être adjoints à une médication.

### **Alphabloquants**

- En raison d'effets secondaires comme l'orthostatisme et des résultats défavorables sur le plan des insuffisances cardiaques dans l'étude ALLHAT, ces médicaments ne constituent pas un premier choix.
- Cela étant, ils sont tout aussi efficaces au niveau de la pression artérielle que les autres classes et possèdent une utilité dans une thérapie combinée.

### **3.3.2.2.2. Prise en charge de l'hypertension artérielle chez les diabétiques souffrant de néphropathie**

#### **Diabète de type 1**

- L'utilité des inhibiteurs de l'enzyme de conversion est établie tant en cas de néphropathie débutante se traduisant uniquement par une microalbuminurie qu'en présence d'une néphropathie manifeste.
- L'étude de plus grande envergure est celle CAPTOPRIL-DIABÈTE, dans laquelle 409 patients présentant une protéinurie manifeste ainsi qu'un taux de créatinine d'au maximum 2,5 mg/dl ont été traités de manière randomisée avec du captopril ou un placebo. Après environ 4 ans, les patients du groupe captopril avec contrôle de la pression artérielle identique présentaient une hausse plus lente de la créatinine sérique et donc un risque moins élevé de progression jusqu'en phase terminale d'insuffisance rénale ou de décès.

- Dans d'autres études notamment avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion on a obtenu une diminution de la protéinurie chez certains patients, en raison d'un contrôle agressif de la pression artérielle.
- En présence uniquement d'une microalbuminurie (= néphropathie débutante), la rémission est même possible.

## Diabète de type 2

Le contrôle strict de la pression artérielle représente sans conteste le paramètre essentiel.

Si on dispose de moins d'informations relatives à l'utilité des inhibiteurs de l'enzyme de conversion chez les diabétiques de type 2, leur effet peut toutefois être le même que dans le diabète de type 1.

On a connaissance de plus de données concernant les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine.

- IEC  
Réduisent la protéinurie aussi bien chez les patients diabétiques normotendus qu'hypertendus.  
On ne dispose toutefois que de données limitées sur la protection de la fonction rénale.  
L'étude UKPDS/ABCD n'a pu observer aucun avantage des IEC par rapport à un bêtabloquant ou à un antagoniste calcique en ce qui concerne la progression de la néphropathie.
- Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine  
Ont clairement démontré leur utilité sur le plan de la protection de la fonction rénale dans deux études majeures réalisées sur des diabétiques de type 2 atteints de néphropathie: l'Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) et l'étude RENAAL.  
Malheureusement, dans ces deux études, aucune comparaison n'est établie avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.  
Dans l'étude IDNT, 1715 patients souffrant de néphropathie attribuable à un diabète de type 2 ont été randomisés pour être traités avec de l'irbesartan (300 mg/jour), de l'amlopidine (10 mg/jour) ou un placebo.  
Dans l'étude RENAAL, 1513 diabétiques de type 2 souffrant de néphropathie ont été randomisés pour être traités avec du losartan (au départ, 50 mg, dosage à 100 mg) ou un placebo, les deux en association avec un traitement antihypertenseur conventionnel (sans inhibiteurs de l'enzyme de conversion).  
Dans les deux études, on a observé un écart significatif au niveau de la réalisation des end-points composites (doublement de la créatinine sérique, insuffisance rénale en phase terminale ou décès quelle qu'en soit la cause). Ces écarts n'ont pas pu être expliqués par des variations de la pression artérielle entre les deux groupes.  
Toutefois, aucune des deux études n'a pu mettre en évidence une baisse significative de la mortalité cardio-vasculaire ou des end-points cardio-vasculaires composites. En tout état de cause, les deux études n'ont enrôlé qu'un trop petit nombre de patients et sont de trop courte durée pour être en mesure de mettre ces effets en évidence.
- Antagonistes calciques dihydropyridiniques  
Ne présentent pas d'avantage manifeste pour les diabétiques de type 2.  
L'étude ALLHAT a observé une fréquence plus élevée d'insuffisance cardiaque mais pas d'effet délétère sur la mortalité cardiaque.  
Cette classe, surtout les dihydropyridines ne constituent dès lors pas un traitement de premier choix dans le diabète de type 2 associé à une néphropathie.
- Les antagonistes calciques non-dihydropyridiniques n'exercent pas un tel effet sur l'insuffisance cardiaque et sur la base des données limitées, ils n'ont pas d'action favorable sur la protéinurie.

### 3.3.2.2.3. Prise en charge de l'hypertension dans le syndrome métabolique

A ce propos, les preuves font défaut.

Dans le cadre de l'hypertension dans le syndrome métabolique, l'expert a présenté un tableau intéressant dans lequel il épingle les avantages et les désavantages de chaque classe d'antihypertenseurs.

Tableau 1: avantages et désavantages des différentes classes d'antihypertenseurs

Classe	POUR	CONTRE
<b>Diurétiques</b>	Élimination d'eau libre Efficacité (EBM) Faible coût	Insulinorésistance Intolérance au glucose Troubles lipidiques
<b>Bêtabloquants</b>	Protection du myocarde Efficacité (EBM)	Prise de poids Intolérance au glucose Troubles lipidiques
<b>Antagonistes calciques</b>	Métaboliquement neutres	Réaction sympathique Œdème
<b>IEC/Sartans</b>	Sensibilité à l'insuline Prévention du diabète Protègent les reins / le cœur	Coût élevé
<b>Alfabloquants</b>	Sensibilité à l'insuline Amélioration du profil lipidique	Insuffisance cardiaque Absence d'arguments EBM
<b>Action centrale</b>	Baisse de l'activité sympathique	Absence d'arguments EBM

Dans le syndrome métabolique également, il est probable qu'une combinaison des différents antihypertenseurs soit nécessaire pour atteindre (ou approcher le plus possible) les objectifs en termes de baisse de la pression artérielle. De ce fait, il n'est guère pertinent de débattre de la classe qui doit être utilisée en première intention. En tout état de cause, l'association a tout intérêt à comprendre un diurétique du type thiazide (de préférence à faible dose afin de prévenir les troubles métaboliques qui sont associés à l'insulinorésistance). Une association avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (ou un sartan) est peut-être intéressante en raison de l'effet antihypertenseur synergique ainsi que des effets bénéfiques de ces classes sur le métabolisme et sur la protection des tissus.

#### 3.3.2.2.4. Choix des antihypertenseurs

##### Considérations générales

- Le choix d'un antihypertenseur chez les patients diabétiques doit se fonder sur la prévention des pathologies cardio-vasculaires et sur le ralentissement de l'évolution d'une néphropathie.
  - Dans les études ALLHAT, HOPE, EUROPA et LIFE, tant les diurétiques thiazidiques que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine ont prouvé leur utilité dans la prévention des pathologies cardio-vasculaires chez les diabétiques.
  - Toutefois, on ne sait pas avec certitude si cet effet est indépendant du contrôle de la pression artérielle.
  - D'un point de vue clinique, le choix entre ces classes a peu d'importance, compte tenu du fait que l'association d'un diurétique thiazidique et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine est nécessaire chez pratiquement tous les patients pour atteindre les objectifs tensionnels.
- En toute logique, si l'on démarre le traitement avec un seul médicament, il convient de l'entamer avec un diurétique thiazidique faiblement dosé et d'y ajouter un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou, en cas d'intolérance à cette classe, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine.

##### Dans le cadre de la prévention de la progression de la néphropathie

- Il importe de souligner le fait qu'un traitement avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine peut freiner la progression d'une néphropathie, mais sans pouvoir l'arrêter complètement.
- En conséquence, d'autres traitements sont nécessaires.
- Les principaux paramètres sur lesquels il faut agir sont:
  - un contrôle strict de la pression artérielle grâce à une médication et à une restriction sodée,
  - la glycémie,
  - le poids,
  - les apports en protéines,
  - et les lipides.

#### Diabète de type 1:

- Un dépistage annuel d'une microalbuminurie dès 5 ans après le diagnostic.
- En présence d'une microalbuminurie, on préconise un traitement avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, et ce indépendamment de la pression artérielle mesurée et donc également chez les normotendus.
- Dans le cas où la microalbuminurie n'apparaîtrait qu'après de nombreuses années (plus de 15 - 20 ans), la valeur prédictive de la progression de la néphropathie est nettement moins convaincante. Dans une situation de ce type, de l'avis de l'expert, pour les patients normotendus et présentant une albuminurie normale, on dispose de preuves insuffisantes pour recommander une thérapie préventive par inhibiteurs de l'enzyme de conversion/antagonistes des récepteurs de l'angiotensine. (**niveau III**)

#### Diabète de type 2:

- Dans le diabète de type 2, le dépistage d'une microalbuminurie n'est pas aussi prédictif d'une néphropathie que dans le diabète de type 1. En effet, au moment du diagnostic, de nombreux patients présentent déjà une microalbuminurie attribuable à l'athérosclérose.
- La microalbuminurie étant toutefois associée à un risque accru de pathologies cardio-vasculaires, il existe le plus souvent plusieurs raisons justifiant le recours à un inhibiteur de l'enzyme de conversion/antagoniste des récepteurs de l'angiotensine.
- Face à une néphropathie manifeste, l'évolution est comparable dans les deux types de diabète et l'insuffisance rénale en phase terminale est atteinte après en moyenne 6 à 7 ans. Dans ce cas, un traitement agressif est nécessaire, comme dans le type 1.
- L'incertitude prévaut en ce qui concerne le meilleur choix thérapeutique.  
Du point de vue de la néprotection, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine ont prouvé leur utilité de manière convaincante.  
En revanche, pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, on ne dispose que de données limitées.  
Les deux classes ont démontré leur utilité sur la mortalité dans l'étude HOPE (ramipril) et l'étude LIFE (losartan)  
Cela étant, aussi longtemps qu'aucune preuve définitive n'aura été apportée, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine restent le traitement légèrement préférentiel.  
S'il existe une bonne tolérance au traitement, il est inutile de transférer un patient sous inhibiteur de l'enzyme de conversion vers un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine.  
Compte tenu du fait que pratiquement tous les patients ont besoin d'un traitement combiné et certainement après les résultats de l'étude ALLHAT, il semble logique d'ajouter à cette médication une faible dose de diurétiques thiazidiques.  
Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (à partir d'une clairance de la créatinine < 40mL/min) ou d'œdème, il faudra souvent avoir recours à des diurétiques de l'anse. Ici, aucune protection cardio-vasculaire n'est établie.  
L'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine est certainement à envisager en cas de diminution insuffisante de la protéinurie.  
D'après certaines recommandations, la valeur cible pour la protéinurie correspond à moins de 0,5 gramme par 24 heures.
- Un traitement intensif de la pression artérielle peut entraîner une baisse initiale de la filtration glomérulaire. Cette baisse est due à des phénomènes hémodynamiques, elle est réversible et d'après certains rapports, elle serait même bénéfique à long terme. Aussi longtemps que l'élévation de la créatinine reste inférieure à 30%, le traitement ne doit pas être modifié.

#### Conclusions de l'expert

- Une prise en charge précoce et intensive par le biais d'un traitement combiné:
  - Réduit le risque de complications cardio-vasculaires et rénales chez les diabétiques de type 1 et 2;
  - Peut fortement freiner la progression d'une néphropathie.
- Pour ce faire, il faut atteindre des objectifs tensionnels inférieurs par rapport à la population en général.
- La thérapie combinée doit certainement comprendre des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine associés à des diurétiques thiazidiques.

### 3.3.2.3. Lignes directrices existantes?

Tableau 2: lignes directrices pour la diabète sans néphropathie

AntiHTA	ESH	JNC7	CBO	ANAES	RCT
Diurétiques	●	●	●	●	ALLHAT
Bêtabloquants	●	●	●	●	UKPDS
Ca DHP	●	●	●	●	FACET, HOT, Syst-EUR, ALLHAT
Non-DHP	●	●	●	●	
IEC	●	●	●	●	HOPE, ABCD, CAPPP
Sartans / AA	● microalb.	●			LIFE

Tableau 3: lignes directrices pour la diabète avec néphropathie

AntiHTA	ESH	JNC7	WHO	WVH	CBO	ANAES	BHS	Can	RCT
Diurétiques	●				●				
Bêtabloquants									
Ca-DHP									
Non-DHP									
IEC	●	●	●	●	●	●	●	●	Lewis
Sartans / AA	●	●	●	●			●	●	RENAAL, IDNT

Les différentes lignes directrices recèlent également des données intéressantes à propos des indications et des contre-indications des différentes classes. L'expert a créé un tableau utile duquel nous avons extrait uniquement les éléments relatifs au traitement médicamenteux de l'hypertension chez les diabétiques.

Tableau 4: Indications et contre-indications des différents antihypertenseurs

	Indications	Contre-indications
Diurétiques thiazidiques	Diabète (JNC7, CBO, ANAES)	
Bêtabloquants	Diabète (JNC7, CBO, ANAES)	Intolérance au glucose (ESH, WVH, ANAES)
Antagonistes calciques dihydropyridiniques	Diabète (JNC7, CBO)	
IEC	Diabète (JNC7, CBO, ANAES)	
Sartans	Diabète (ESH, JNC7, WVH)	

### 3.3.2.4. Conclusion du jury à propos du traitement médicamenteux de l'hypertension en cas de diabète et de syndrome métabolique

1. La monothérapie se révèle souvent insuffisante. La prise simultanée de plusieurs médicaments (2, 3 voire plus) est fréquemment nécessaire pour atteindre dans la mesure du possible les objectifs tensionnels de 130/80 mmHg (**niveau I a**).
2. Selon la situation, le jury accorde sa préférence à l'ordre suivant en ce qui concerne les produits

<b>Diabète de type 1</b>	
Sans microalbuminurie	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. diurétique thiazidique (<b>niveau I a</b>: co-amilozide, chlorthalidone)</li> <li>2. et/ou IEC (<b>niveau I a</b>: ramipril, captopril, enalapril, fosinopril )</li> <li>3. ou sartans (<b>niveau I a</b>: losartan, irbesartan) en cas d'intolérance aux IEC</li> <li>4. et/ou bêtabloquants (<b>niveau I a</b>: atenolol )</li> <li>5. et/ou antagonistes calciques (<b>niveau I a</b>: nifedipine, nisoldipine, nitrendipine, amlodipine)</li> </ol>
Avec microalbuminurie ou néphropathie	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. IEC (<b>niveau I a</b>: captopril)</li> <li>2. ou sartans (<b>niveau III</b>: losartan) certainement en cas d'intolérance aux IEC</li> <li>3. + diurétiques si clairance de la créatinine &gt; 40 mL/min: thiazide si clairance de la créatinine &lt; 40 mL/min: diurétiques de l'anse</li> <li>4. + bêtabloquants</li> <li>5. et/ou antagonistes calciques</li> </ol>

<b>Diabète de type 2</b>	
Sans néphropathie	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. diurétique thiazidique (<b>niveau I a</b>: co-amilozide, chlorthalidone)</li> <li>2. et/ou IEC (<b>niveau I a</b>: ramipril, captopril, enalapril, fosinopril )</li> <li>3. ou sartans (<b>niveau I a</b>: losartan, irbesartan) en cas d'intolérance aux IEC</li> <li>4. et/ou bêtabloquants (<b>niveau I a</b>: atenolol )</li> <li>5. et/ou antagonistes calciques (<b>niveau I a</b>: nifedipine, nisoldipine, nitrendipine, amlodipine)</li> </ol>
Avec néphropathie	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. IEC (<b>niveau I a</b>: ramipril) surtout en cas de prise antérieure</li> <li>2. et/ou sartans (<b>niveau I a</b>: losartan )</li> <li>3. + diurétiques: si clairance de créatinine &gt; 40 ml/min: thiazide si clairance de créatinine &lt; 40 ml/min: diurétique de l'anse</li> <li>4. + bêtabloquants</li> <li>5. et/ou antagonistes calciques</li> </ol>

<b>Syndrome métabolique</b>	
	(pas de décision possible sur le niveau des preuves; de l'avis de l'expert et par analogie au diabète de type 2; <b>niveau III</b> )
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. diurétique thiazidique</li> <li>2. et/ou IEC</li> <li>3. ou sartans en cas d'intolérance aux IEC</li> <li>4. et/ou bêtabloquants</li> <li>5. et/ou antagonistes calciques</li> </ol>

### 3.4. Bibliographie

#### Références R. Lins

1. 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: 2981-2997
2. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000; 355: 253 -259.
3. Lindholm LH, Ibsen H et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2000; 359: 1004-1010.
4. Lewis, EJ, Hunsicker LJ, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860
5. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
6. Siebenhofer A, Plank J, Horvath K, Bergholdt A, Sutton AJ, Sommer R, Pieber TR. Angiotensin receptor blockers as anti-hypertensive treatment for patients with diabetes mellitus: meta-analysis of controlled double-blind randomized trials. *Diabet Med* 2004; 21: 18-25
7. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
8. Tuomilehto J, Rastenyte D et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 340(9): 677-84.
9. Grossman E, Messerli FH. Are calcium antagonists beneficial in diabetic patients with hypertension? *Am J Med* 2004; 116: 44-49
10. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–713
11. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Community Study. *N Engl J Med* 2000; 342: 905-912
12. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. 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.
13. Adler AI, Stratton IM, Neil HA et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412
14. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-1462
15. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2003; 21: 1011-1053

#### Références A.Scheen

1. Swislocki ALM, Hoffman BB, Reaven GM. Insulin resistance, glucose intolerance and hyperinsulinemia in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 1989; 2: 419-423.
2. Ferrari P, Weidmann P. Insulin, insulin sensitivity, and hypertension. *J Hypertens* 1990; 8: 491-500.
3. Donahue RP, Skyler JS, Schneiderman B, Prineas RJ. Hyperinsulinemia and elevated blood pressure: cause, confounder, or coincidence? *Am J Epidemiol* 1990; 132: 827-836.
4. Scheen AJ. Insulin resistance syndrome and atherosclerotic cardiovascular disease. *Acta Clin Belg* 1996; 51: 65-69.
5. Groop L, Ohro-Melander M. The dysmetabolic syndrome. *J Intern Med* 2001; 250: 105-120.
6. Hansen BC. The metabolic syndrome X. *Ann NY Acad Sci* 1999; 892: 1-24.
7. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, et al for Conference Participants. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433-438.

8. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, et al for Conference Participants. Clinical management of metabolic syndrome. Report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association Conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004; 109: 551-556.
9. Landsberg L. Insulin resistance and hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 885-894.
10. Sowers JR, Frohlich ED. Insulin and insulin resistance: impact on blood pressure and cardiovascular disease. *Med Clin N Am* 2004; 88: 63-82.
11. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
12. Meigs JB. Insulin resistance syndrome ? Syndrome X ? Multiple metabolic syndrome ? A syndrome at all ? Factor analysis reveals pattern in the fabric of correlated metabolic risk factors. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 908-911.
13. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med* 1993; 44: 121-131.
14. Alberti KGMM, Zimmet PZ for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Med* 1998; 15: 539-553.
15. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
16. DeBacker G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. Executive Summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1600-1609.
17. Wajchenberg BJ. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21: 697-738.
18. Wong SL, Janssen I, Ross R. Abdominal adipose tissue distribution and metabolic risk. *Sports Med* 2003; 33: 709-726.
19. Magis D, Geronooz I, Scheen AJ. Tabagisme, insulino-résistance et diabète de type 2. *Rev Med Liège* 2002; 57: 575-581.
20. Hjemdahl P. Stress and the metabolic syndrome. An interesting but enigmatic association. *Circulation* 2002; 106: 2634-2636.
21. Magis DC, Jandrain BJ, Scheen AJ. Alcool, sensibilité à l'insuline et diabète sucré. *Rev Med Liège* 2003; 58: 501-507.
22. Paquot N, Scheen AJ, Lefèbvre PJ. Contribution hémodynamique à l'insulino-résistance: du concept physiopathologique aux perspectives thérapeutiques. *Med Hyg* 1995; 53: 1633-1637.
23. Scheen AJ, Luyckx FH. Le syndrome métabolique: définitions et données épidémiologiques. *Rev Med Liège* 2003; 58: 479-484.
24. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.
25. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003; 26: 575-581.
26. Balkau B, Vernay M, Mhamdi L, et al. The incidence and persistence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome. The French D.E.S.I.R. study. *Diabetes Metab* 2003; 29: 526-532.
27. The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002; 28: 364-376.
28. Belgian Association for the Study of Obesity (BASO). Le consensus du BASO. Un guide pratique pour l'évaluation et le traitement de l'excès de poids. 2002.
29. Scheen AJ, Van Gaal L, au nom des membres du groupe OCAP. Risque cardio-vasculaire absolu et objectifs thérapeutiques chez les patients diabétiques de type 2: étude multicentrique belge OCAP (Résumé). *Diabetes Metab* 2002; 28: 1S26.
30. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries: principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J* 2001; 22: 554-572.
31. Cruz ML, Goran MI. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Curr Diab Rep* 2004; 4: 53-62.
32. Scheen AJ. Le syndrome X à la croisée des maladies métaboliques et cardio-vasculaires. *Rev Med Liège* 1998; 53: 29-32.
33. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-689.

34. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-2716.
35. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000; 106: 453-458.
36. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 713-718.
37. Scheen AJ. Current management strategies for coexisting diabetes mellitus and obesity. *Drugs* 2003; 63: 1165-1184.
38. Després JP, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ* 2001; 322: 716-720.
39. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes* 1992; 16: 397-415.
40. Busetto L. Visceral obesity and the metabolic syndrome: effects of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001; 11: 195-204.
41. Luyckx FH, Scheen AJ, Desaive C, et al. Effects of gastroplasty on body weight and related biological abnormalities in morbid obesity. *Diabetes Metab* 1998; 24: 355-361.
42. Laaksonen DE, Laitinen T, Schonberg J, et al. Weight loss and weight maintenance, ambulatory blood pressure and cardiac autonomic tone in obese persons with the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2003; 21: 371-378.
43. Sjöström CD, Peltonen MS, Sjöström L. Differentiated long-term effects of intentional weight loss on diabetes and hypertension. *Hypertension* 2000; 36: 20-25.
44. Modan M, Halkin H, Almog S, et al. Hyperinsulinemia. A link between hypertension, obesity, and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75: 809-817.
45. Kaplan NM. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514-1520.
46. Haffner SM. Epidemiology of hypertension and insulin resistance syndrome. *J Hypertens* 1997; 15 (Suppl 1): S25-S30.
47. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350-357.
48. Shen DC, Shieh SM, Wu DA, Reaven GM. Resistance to insulin-stimulated glucose uptake in patients with hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 66: 580-583.
49. Morales PA, Mitchell BD, Valdez RA, et al. Incidence of NIDDM and impaired glucose tolerance in hypertensive subjects: the San Antonio Heart Study. *Diabetes* 1993; 42: 154-161.
50. Hypertension in Diabetes Study (HDS): Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications (no authors listed). *J Hypertens* 1993; 11: 309-317.
51. Mykkanen L, Haffner SM, Kuusisto J, et al. Microalbuminuria precedes the development of NIDDM. *Diabetes* 1994; 43: 552-557.
52. Haffner SM, Miettinen H, Gaskill SP, Stern MP. Metabolic precursors of hypertension. The San Antonio Heart Study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1994-2000.
53. Rantala AO, Kauma H, Lilja M, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in drug-treated hypertensive patients and control subjects. *J Intern Med* 1999; 245: 163-174.
54. Julius S, Gudbrandsson T, Jamerson K, et al. The haemodynamic link between insulin resistance and hypertension. *J Hypertens* 1991; 9: 983-986.
55. Baron AD, Bretchel-Hook G, Johnson A, Hardin D. Skeletal muscle blood flow: a possible link between insulin resistance and blood pressure. *Hypertension* 1992; 21: 129-135.
56. Hall JE. The kidney, hypertension and obesity. *Hypertension* 2003; 41: 625-633.
57. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities - The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374-381.
58. Sowers JR. Insulin and insulin-like growth factor in normal and pathological cardiovascular physiology. *Hypertension* 1997; 29: 691-699.
59. Julius S, Nesbitt S. Sympathetic overactivity in hypertension. A moving target. *Am J Hypertens* 1996; 9: 113S-120S.
60. Katovich MJ, Pachori A. Effects of inhibition of the renin-angiotensin system on the cardiovascular actions of insulin. *Diabetes Obes Metab* 2000; 2: 3-14.
61. Hall JE. Pathophysiology of obesity hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2: 139-147.
62. Mark A, Correia M, Morgan D, et al. Obesity-induced hypertension: new concepts from the emerging biology of obesity. *Hypertension* 1999; 33 (part II): 537-541.
63. Tuck ML. Obesity, the sympathetic nervous system, and essential hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 167-177.

64. Engeli S, Negrel R, Sharma AM. Physiology and physiopathology of the adipose tissue renin-angiotensin system. *Hypertension* 2000; 35: 1270-1277.
65. Gorzelniak K, Engeli S, Janke J, et al. Hormonal regulation of the human adipose-tissue renin-angiotensin system: relationship to obesity and hypertension. *J Hypertens* 2002; 20: 965-993.
66. Wolk R, Shamsuzzaman ASM, Somers VK. Obesity, sleep apnoea, and hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 1067-1074.
67. Kannel WB,. Historic perspectives on the relative contributions of diastolic and systolic blood pressure elevation to cardiovascular risk profile. *Am Heart J* 1999; 138: 205-210.
68. Lewingston S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific of usual blood pressure to vascular morality: a meta-analysis of individual data from one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913.
69. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. *Hypertension* 2001; 37: 1053-1059.
70. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension. European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
71. Psaty BM, Smith NL, Siscivick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 739-745.
72. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet*, 2000, 355, 1955-1964.
73. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326: 1427-1431.
74. 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: 2560-2572.
75. Chamontin B, Marre M. Insulinorésistance, hypertension artérielle et prévention cardiovasculaire. Implications thérapeutiques. *Presse Med* 1997; 26: 671-677.
76. Abate N. Obesity and cardiovascular disease. Pathogenetic role of the metabolic syndrome and therapeutic implications. *J Diabetes Complic* 2000; 14: 154-174.
77. Kaplan NM. Management of hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: guidelines based on current evidence. *Ann Intern Med* 2001; 135: 1079-1083.
78. Black HR. The coronary artery disease paradox: the role of hyperinsulinemia and insulin resistance and implications for therapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15: S26-S37.
79. Schäfers RF. Do effects on blood pressure contribute to improved clinical outcomes with metformin ? *Diab Metab* 2003; 29: 6S62-6S70.
80. Martens FM, Visseren FL, Lemay J, et al. Metabolic and additional vascular effects of thiazolidinediones. *Drugs* 2002; 62: 1463-1480.
81. Baba T, Neugebauer S. The link between insulin resistance and hypertension. Effects of antihypertensive and antihyperlipidaemic drugs on insulin sensitivity. *Drugs* 1994; 47: 383-404.
82. Sowers JR, Bakris GL. Antihypertensive therapy and the risk of type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 342: 969-970.
83. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, et al for the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 342: 905-912.
84. 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: 2981-2997.
85. Scheen AJ. Prévention de l'apparition du diabète de type 2 par l'inhibition du système rénine-angiotensine. *Rev Med Liège* 2002; 57: 449-452.
86. Scheen AJ. Prevention of type 2 diabetes through inhibition of the renin-angiotensin system. *Drugs* 2004; in press.
87. Haenni A, Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. *J Hypertens* 1999; 17 (Suppl 3): S29-S35.

## 4. Hypertension artérielle et maladies rénales non diabétique

Expert: J.M. Krzesinski

### 4.1. Définition de l'insuffisance rénale chronique (AJKD 2002)

Un ou deux des critères suivants qui persistent au moins trois mois:

- GFR (Glomerular Filtration Rate) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (par la clairance selon formule MDRD (Modification of Diet in Renal Diseases Study):  $186 \times \text{Scr}^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times (1,212 \text{ si noirs}) \times (0,742 \text{ si femme})$ )
- Atteinte rénale: élévation créatinine sérique, perturbation test urinaire (protéinurie ou hématurie), anomalies imagerie rénale.

### 4.2. *Est-il possible de faire une estimation de l'épidémiologie et de l'impact médical et social de l'hypertension compliquée de maladies rénales non-diabétique dans la population belge?*

Peu de données épidémiologiques belges. Etude ERICABELL pourra peut-être nous apporter des données épidémiologiques locales. Extrapolé de données d'une étude américaine (KI 2002, 61), environ 6% de la population belge âgée de plus de 40 ans présenterait une HTA compliquée d'une GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Le nombre de nouveaux patients dialysés en Belgique en 2000 représente approximativement 280 par million d'habitants (GNFB et NBVN)

L'étiologie de la maladie rénale chez ces patients est l'HTA dans 9% des cas et 14% pour les maladies vasculaires.

Nous ne possédons pas de données chiffrées concernant l'impact médico-social de l'HTA compliquée de maladie rénale. Néanmoins, l'HTA étant un facteur de risque indépendant de complications cardio-vasculaires, de même que l'insuffisance rénale, on peut donc en déduire que l'association de ces deux pathologies induit une majoration considérable du risque cardio-vasculaire chez ces patients.

Le coût global de la prise en charge de ces patients est d'autant plus important. Par ailleurs, pour le patient présentant ces pathologies associées, cela représente une importante contrainte en temps, modification de son mode de vie (visites et contrôles sanguins réguliers, prise importante et régulière de médication) et a probablement un impact psychologique. Il est bien évident que ces aspects médico-sociaux sont encore majorés pour le patient dialysé ou le transplanté.

### 4.3. *Quels doivent être les objectifs prioritaires d'un traitement d'un patient présentant de l'hypertension compliquée de maladies rénales non-diabétique?*

L'HTA comme l'insuffisance rénale est un facteur de risque cardio-vasculaire indépendant. Il existe un cercle vicieux: l'HTA peut induire une maladie rénale qui elle aussi peut induire une HTA.

Néanmoins pour que l'HTA induise une maladie rénale il faut une HTA sévère et/ou des facteurs individuels prédisposant à une maladie rénale (facteurs génétiques, âge, petit poids à la naissance, race noire, tabagisme) ou des pathologies associées (hyperlipémie, maladie rénale avec protéinurie). L'HTA va induire une hypertension glomérulaire qui entraînera une modification de la perméabilité glomérulaire avec apparition d'une protéinurie qui provoquera secondairement une sclérose glomérulaire et tubulaire générant les lésions rénales.

Il faut savoir que cette protéinurie apporte un facteur de risque cardio-vasculaire indépendant supplémentaire chez ces patients hypertendus et insuffisants rénaux déjà à risque cardio-vasculaire majoré. L'insuffisance rénale par le biais de la rétention hydrosodée, de l'activation du système rénine-angiotensine, de l'augmentation de l'activité du système nerveux autonome, de l'hyperparathyroïdie secondaire, de la disfonction endothéliale participe à l'augmentation de la pression artérielle.

C'est l'HTA systolique plus que la diastolique qui est responsable de la dégradation de la fonction rénale (Ruggenenti et al. KI 2000).

Plus l'insuffisance rénale progresse plus l'augmentation de la pression pulsée (différentielle entre TA systolique en diastolique) et l'absence de chute de pression nocturne jouent un rôle important dans les complications cardio-vasculaires chez ces patients.

Les valeurs cibles de TA préconisées sont:

**Absence de protéinurie:** < 130/80 mmHg (K/DOQI 2003, ESH, Can, JNC7, BHS)  
**Protéinurie > 1g/24h:** < 125/75 mmHg (étude MDRD)

La valeur seuil de la protéinurie recommandée: < 0,5g/24h (Brenner. KI 2003)

On peut donc déduire qu'un traitement efficace devra agir sur tous ces facteurs étiopathologiques pour in fine diminuer le risque cardio-vasculaire, ralentir la progression de l'insuffisance rénale et diminuer la morbidité-mortalité cardio-vasculaire et totale.

Le suivi de ces patients hypertendus avec maladie rénale devra comporter:

- Suivi biologique: créatinine sérique, calcul de clairance par formule MDRD, ionogramme avec kaliémie et acide urique, mesure de facteurs de risques associés: glycémie à jeun, cholestérol.  
Si clairance > 50 mL/min → 2x/an  
Si clairance 50 – 30 mL/min → 3x/an  
Si clairance 30 – 20 mL/min → 4x/an  
Si clairance < 20 mL/min → 6x/an
- Suivi urinaire (2x par année): sur échantillon microalbuminurie, protéinurie et sur urines de 24h mesure de clairance moyenne, protéinurie et natriurèse.
- Calcul du risque cardio-vasculaire (1x par année)
- ECG
- Echo doppler artériel?

#### **4.4. *Quels sont les traitements (non pharmacologiques et pharmacologiques) à préconiser pour un patient présentant de l'hypertension compliquée de maladies rénales non-diabétique?***

***Quelles combinaisons de classes thérapeutiques peuvent être utilisées dans le traitement des patients présentant de l'hypertension compliquée de maladies rénales non-diabétique?***

##### **4.4.1. Traitements non pharmacologiques**

- Restriction sodée (< 5g de sel /24h)
- Régime pauvre en protéine (0,8 à 1 g/kg/jour)
- Augmenter consommation fruits et légumes
- Réduire consommation graisses saturés
- Diminution excès pondéral
- Stimuler l'exercice physique
- Stop tabac
- Réduire consommation alcool

#### 4.4.2. Traitements pharmacologiques

Ne jamais stopper un traitement antihypertenseur dans le cadre de l'HTA compliquée (risque de l'effet rebound).

Toujours introduire les antihypertenseurs à doses progressives afin d'éviter les hypotensions orthostatiques néfastes

##### **IEC**

Rôle favorable dans le ralentissement de progression de l'insuffisance rénale par action hémodynamique (sur l'hypertension glomérulaire par ouverture préférentielle des artéioles efférentes glomérulaires), sur diminution efficace de la pression artérielle et son action sur la protéinurie (**niveau I**) (amélioration de la perméabilité glomérulaire) (AIPRI: benazepril 10 mg/jour versus placebo: à partir 1g/24h et surtout si protéinurie > 3g/24h; REIN ramipril 1,25 – 5 mg/jour versus placebo; AASK ramipril versus amlodipine).

**Contre-indication:** grossesse, sténose bilatérale des artères rénales, hyperkaliémie.

##### **Précautions d'usage:**

- Adaptation posologique pour les IEC à élimination rénale dès que GFR < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (cilazapril, lisinopril, perindopril, ramipril)
- Risque aggravation insuffisance rénale si déshydratation, sepsis, hypovolémie, polykystose rénale, utilisation AINS, cyclosporine ou tacrolimus concomitante.
- Risque majoré d'hyperkaliémie si utilisation concomitante de diurétiques épargnants potassique ou AINS.

##### **Diurétiques**

Rôle synergique sur protéinurie si associé à IEC.  
Thiazidiques pour GFR > 40 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.  
Diurétiques anse pour GRF < 40 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

**Contre-indication:** antagonistes de l'aldostérone en cas d'insuffisance rénale < 40 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

##### **Bêtabloquants**

Efficace pour contrôle de la TA  
Un des premiers choix si complication rénale sans protéinurie

**Précautions d'usage:** adaptation de la dose pour les bêtabloquants hydrophiles dès GFR < 50 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (acebutolol, atenolol, celiprolol, nadolol, nebivolol et satolol)

##### **Anticalciques**

Efficace pour contrôle de la TA  
Non dihydropyridines efficaces pour diminuer protéinurie selon certaines études (NDT, 1995).  
Dihydropyridines effet controversé sur protéinurie.  
Vertus natriurétiques  
Pas de nécessité d'adaptation posologique.

##### **Inhibiteurs centraux**

Efficace pour contrôler TA  
Adaptation posologique si GFR < 50 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.  
Effet hypotension orthostatique

## **Alphabloquants**

Efficace pour contrôler TA; surtout en présence d'hypertrophie prostatique.

## **Sartans**

Pas d'efficacité supérieure aux IEC

Indication:

Protéinurie non contrôlée par IEC à full dose en association (Lancet 2003) (**niveau I**)

Si effet secondaire au IEC

Contre indications et précaution d'usage identiques aux IEC

Pas d'adaptation dose en fonction insuffisance rénale.

HTA et maladie rénale non protéinurique:

- Tous les antihypertenseurs sont efficaces
- Débuter de préférence par un diurétique.

HTA et maladie rénale protéinurique:

- 1<sup>er</sup> choix: IEC à full dose associé à un diurétique (**niveau I**)
- Si protéinurie toujours > 1g/24h association sartans ou antagoniste calcique non dihydropyridinique

Combinaisons utiles dans le cadre de l'HTA compliquée de maladie rénale:

- Vu la cible tensionnelle stricte recommandée, le recours aux associations est souvent nécessaire avec une place centrale aux IEC en association au régime hyposodé et au diurétique.
- L'ajout d'autres antihypertenseurs est laissé à la libre appréciation du médecin et aux caractéristiques du patient.

Autres:

- Statines
- AAS, ticlopidine, clopidogrel
- Stop AINS et néphrotiques
- Eviter les produits de contraste iodés (nécessité d'un traitement préalable: hydratation, antagonistes calciques et N-acétylcystéine)

## **4.5. Quels sont les principaux effets secondaires et les contre-indications de chaque traitement?**

Voir plus loin.

## 4.6. Bibliographie

1. Zoccali C: Cardiorenal risk as a new frontier of nephrology: research needs and areas for intervention. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (suppl 11); 50-54.
2. Klag M, Whelton P, Randall B, et al: blood pressure and end-stage renal disease in men (MRFIT). *N Engl J Med* 1996; 334; 13-18.
3. Ruggenenti P, Perna A, Lesti M et al. Pretreatment blood pressure reliably predicts progression of chronic nephropathies. *Kidney Int* 2000; 58; 2093-2101.
4. Jafar T, Stark P, Schmid C et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition. *Ann Intern Med* 2003; 139 (4); 244-252.
5. Marcantoni C, Jafar T, Oldrizzi L et al. The role of systemic hypertension in the progression of nondiabetic renal disease. *Kidney Int* 2000; 57; supl 75; S44-S48.
6. Klahr S, Levey AS, Beck GJ et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease study group. *N Engl J Med* 1994; 330; 877-884.
7. Peterson J, Adler S, Burkart J, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study Group (MDRD) *Ann Intern Med* 1995; 123; 754-762.
8. Hannedouche T, Landais P, Goldfarb B et al. Randomised controlled trial of enalapril and beta blockers in non-diabetic chronic renal failure. *Br Med J* 1994; 309; 833-837.
9. Giatras I, Lau J, Levey A et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. *Ann Intern Med* 1997; 127; 337-345.
10. Ruggenenti P, Perna A and Remuzzi G, on behalf of the Investigators of the GISEN Group. Retarding progression of chronic renal disease: the neglected issue of residual proteinuria. *Kidney Int* 2003; 63; 2254-2261.
11. Agodoa L, Appel L, Bakris G, et al from The African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study Group. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis. A randomised controlled trial *JAMA* 2001; 285; 2719-2728.
12. Praga M, Andrade CF, Luño J et al. Antiproteinuric efficacy of losartan in comparison with amlodipine in non-diabetic proteinuric renal diseases: a double-blind, randomized clinical trial. *Nephrol dial Transplant* 2003; 18; 1806-1813.
13. Brazy P and Fitzwilliam J. Progressive renal disease: role of race and antihypertensive medications. *Kidney Int* 1990; 37; 1113-1119.
14. Derwa A, Peeters P, Vanholder R. Calcium channel blockers in the prevention of end stage renal disease: a review. *Acta Clinica Belgica* 2004; 59; 44-56.
15. Laverman G, Remuzzi G and Ruggenenti P. ACE inhibition versus angiotensin receptor blockade: which is better for renal and cardiovascular protection? *J Am Soc Nephrol* 2004; 15; S40-S70.
16. Remuzzi G and Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 339; 20; 1448-1456.
17. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder SH et al. Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10; 1963-1974.
18. Nakao N, Yoshimura A, Morita H et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361; 117-124.
19. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21; 1011-1053.
20. Brenner, BM: The history and future of renoprotection. *Kidney Int* 2003; 64; 1163-1168.

## 5. Hypertension artérielle compliquée de maladies cardiaques

### 5.1. Hypertension artérielle et hypertrophie ventriculaire gauche

Expert: R. Fagard

#### 5.1.1. *Est-il possible de faire une estimation de l'épidémiologie et de l'impact médical et social de l'hypertension compliquée d'hypertrophie ventriculaire gauche dans la population belge?*

L'expert n'a pas produit des données spécifiquement belges concernant cette question. Néanmoins, le jury est d'avis qu'un certain nombre de données épidémiologiques existe dans notre pays, bien que pour l'expert, il soit difficile de standardiser les techniques écho-cardiographiques qui mesurent l'HVG. Il admet qu'ils existent des indices électrocardiographiques parfaitement standardisés.

Il nous semble donc important d'essayer de faire une estimation de la prévalence de l'HVG par des réunions d'épidémiologistes et de cliniciens, ceci par exemple à la demande de la SPF Sécurité sociale.

Il semble par contre plus difficile de quantifier l'impact médical et social de l'HTA avec HVG, si ce n'est peut-être à travers la consommation de médicaments dans ce groupe ainsi que leur coût, pour autant que les données de prévalence soient disponibles en fonction de l'âge et du sexe.

Par ailleurs, le jury admet que l'HTA compliquée d'HVG n'est pas toujours isolée, d'autres complications telles que l'insuffisance coronarienne, l'insuffisance cardiaque, les maladies rénales ou/et les affections cérébro-vasculaires pouvant les accompagner.

L'expert a toutefois rapporté des données épidémiologiques analytiques et expérimentales importantes.

##### 5.1.1.1. *Pronostic de l'hypertrophie ventriculaire gauche*

Il y a plus de 35 ans que l'étude de Framingham a montré que la présence d'hypertrophie ventriculaire gauche sur électrocardiogramme avait des répercussions néfastes sur le pronostic (1). Cette observation a, depuis lors, été confirmée par plusieurs études et ceci tant pour le diagnostic d'hypertrophie ventriculaire gauche sur électrocardiogramme que sur échocardiogramme.

Dans une méta-analyse récente de 20 études avec au total 48545 participants, on a observé que le risque relatif en présence d'hypertrophie ventriculaire gauche, après ajustement pour les facteurs de risque majeur, était de 2,3 pour la morbidité cardio-vasculaire et de 2,5 pour la mortalité totale (2) (tableau 5).

*Tableau 5: Signification pronostique de l'hypertrophie ventriculaire gauche: Risque relatif de l'hypertrophie ventriculaire gauche\**

Morbidité cardio-vasculaire: 2,3 (IC: 1,5-3,5)

Mortalité totale: 2,5 (IC: 1,5 – 8,0)

\* Ajusté pour les facteurs de risque et prise en compte du nombre de sujets dans chaque étude (Vakili et al., Am Heart J 2001; 141: 334-341).

Par ailleurs, l'expert reprend les données de son étude SYST-EUR qui confirme les résultats de la méta-analyse (tableau 6).

Tableau 6: Signification pronostique de l'hypertrophie ventriculaire gauche. Résultats de l'étude SYST-EUR

	RHR*	95% CI	p
<b>Mortalité totale</b>	1,10	1,02 – 1,18	< 0,01
<b>Mortalité cardio-vasculaire</b>	1,15	1,04 – 1,27	< 0,01
<b><u>Complications cardio-vasculaires</u></b>			
Cardiopathies ischémiques	1,17	1,05 – 1,30	< 0,01
Insuffisance cardiaque	1,26	1,11 – 1,43	< 0,01
Accident vasculaire cérébral	1,21	1,08 – 1,36	< 0,01
* "Relative Hazard Ratio ajusté" pour une augmentation de 1mV de la somme des voltages de RaVL + SV1+RV5			

### 5.1.1.2. Signification pronostique de la régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche

Il y a moins de certitude quant à la valeur pronostique indépendante de la régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche par une médication antihypertensive; en d'autres mots: les patients ayant une régression nette ont-ils un meilleur pronostic comparés aux patients sans ou avec une régression moins importante? Dans une méta-analyse récente de 4 études échocardiographiques (3), avec un total de 1064 patients hypertendus, les conclusions étaient:

1. La régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche était associée avec un risque de complications cardio-vasculaires de 0,41 (p = 0,007), comparé à l'absence de régression d'hypertrophie ventriculaire gauche ou un nouveau développement de celle-ci;
2. Les patients avec régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche sous traitement présentaient un risque qui n'était pas significativement différent de celui de patients ne présentant pas d'hypertrophie ventriculaire gauche avant et pendant le traitement (p = 0,21).

Il faut toutefois remarquer qu'il s'agit ici d'études observationnelles, en général rétrospective, avec chaque fois un nombre limité de sujets et/ou d'événements, sans standardisation pour le traitement antihypertensif ou les visites de follow-up (**niveau III**).

Dans certaines études, le follow-up échocardiographique n'a été enregistré qu'à la fin de la période d'observation, ce qui donne une possibilité d'une influence par un événement précédant l'enregistrement échocardiographique.

De même des analyses multivariées nécessaires pour évaluer l'indépendance des observations par rapport aux modifications de la pression artérielle n'ont pas été effectuées systématiquement. Enfin, il faut observer que l'hypertrophie ventriculaire gauche était, en général, évaluée comme une variable catégorique.

Dans l'étude SYST-EUR (Systolic Hypertension in Europe trial), on a évalué chez des patients âgés présentant une hypertension systolique isolée dans quelle mesure les modifications quantitatives de voltage électrocardiographique sous l'influence du traitement, c'est-à-dire la somme de SV1 + RV5 + RaVL, avaient une influence sur le pronostic (4). La conclusion était qu'une diminution des potentiels de 1 mV était associée avec une incidence diminuée de 14 % de complications cardiaques tardives (p < 0,05), et ceci indépendamment du sexe, de l'âge, de la pression artérielle et d'autres facteurs de risque (tableau 7).

L'influence de la régression électrocardiographique de l'hypertrophie ventriculaire gauche a également été évaluée dans 2 autres études chez les populations non hypertensives. Dans l'étude de Framingham, on a montré que la régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche électrocardiographique était associée à une diminution de l'incidence des événements cardio-vasculaires, sans que toutefois les auteurs rapportent la cause de la régression (5).

Dans l'essai clinique randomisé HOPE, il a été observé chez des patients présentant un risque cardio-vasculaire élevé, que la régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche sous traitement avec des

inhibiteurs de l'enzyme de conversion était associée à une incidence plus faible de complications cardio-vasculaires (6). Dans ces 2 dernières études, l'hypertrophie ventriculaire gauche a été analysée de façon catégorique.

Tableau 7: Signification pronostique de l'hypertrophie ventriculaire gauche. Résultats de l'étude SYST-EUR

	RHR*	95% CI	p
<b>Mortalité totale</b>	0,95	0,85 – 1,05	NS
<b>Mortalité cardio-vasculaire</b>	0,93	0,80 – 1,09	NS
<b><u>Complications cardio-vasculaires</u></b>			
Cardiopathies ischémiques	0,84	0,71 – 0,99	< 0,05
Insuffisance cardiaque	0,91	0,76 – 1,10	NS
Accident vasculaire cérébral	0,97	0,81 – 1,17	NS
* "Relative Hazard Ratio ajusté" pour une augmentation de 1mV de la somme des voltages de RaVL + SV1+RV5			

### 5.1.2. Quels doivent être les objectifs prioritaires d'un traitement d'un patient présentant de l'hypertension compliquée d'hypertrophie ventriculaire gauche?

Pour autant que l'HTA compliquée de HVG ne soit pas associée à une pathologie s'accompagnant de recommandations particulières concernant les objectifs tensionnels à atteindre, on retiendra dans ces guidelines l'objectif généralement admis de diminution de la pression artérielle à < 140/90 mmHg.

### 5.1.3. Quels sont les traitements (non pharmacologiques et pharmacologiques) à préconiser pour un patient présentant de l'hypertension compliquée d'hypertrophie ventriculaire gauche?

**Quelles combinaisons de classes thérapeutiques peuvent être utilisées dans le traitement des patients présentant de l'hypertension compliquée d'hypertrophie ventriculaire gauche?**

**Quels sont les principaux effets secondaires et les contre-indications de chaque traitement?**

#### 5.1.3.1. Approche non pharmacologique

Bien que l'expert n'ait pas abordé l'approche non-pharmacologique du traitement de l'HTA avec HVG, le jury estime qu'il existe assez d'éléments pour recommander les traitements non-pharmacologiques qui sont ceux recommandés dans la population hypertendue non-complicquée: une restriction sodée accompagnée d'autres modifications diététiques, une augmentation de l'activité physique ainsi qu'un régime hypocalorique afin d'induire une perte de poids si nécessaire, une consommation modérée d'alcool (maximum 3 verres/j chez les hommes et 1,5 verre/j chez les femmes) ainsi que l'arrêt du tabagisme (tableau 8).

Tableau 8: Mesures hygiéno-diététiques

Consommation modérée d'alcool (ESH, JNC7, WHO, CBO, BHS, Can)
Régime hypocalorique; exercice physique (ESH, JNC7, WHO, BHS, Can)
Restriction sodée + modifications diététiques (ESH, JNC7, WHO, CBO, BHS)
Arrêt du tabagisme (ESH, WHO, CBO)

La compliance avec ces mesures hygiéno-diététiques semble en général peu élevée. C'est pourquoi, nous proposons que les autorités politiques favorisent les recherches-actions multidisciplinaires et éventuellement multi-centriques visant à augmenter au niveau de la population belge, la prise de conscience de l'approche non-pharmacologique de l'HTA dont les retombées favorables vont bien au-delà d'une diminution de la pression artérielle.

### 5.1.3.2. Influence du traitement antihypertensif sur le pronostic chez des patients présentant une hypertrophie ventriculaire gauche.

Il n'y a pas d'essai clinique randomisé avec groupe placebo chez des patients hypertendus avec HVG, avec des événements "durs" tels que mortalité et morbidité cardio-vasculaires. La seule étude clinique randomisée avec groupe témoin et événements durs qui a été spécifiquement effectuée chez des patients avec hypertension et HVG électrocardiographique est l'étude LIFE (7). Dans cette étude, 9193 patients âgés de 50 à 80 ans ont été traités en première intention avec soit du losartan, soit de l'aténolol avec adjonction d'hydrochlorothiazide et éventuellement, avec d'autres médicaments pour un meilleur contrôle de la pression artérielle. L'événement primaire, une combinaison d'accident vasculaire cérébral + infarctus du myocarde + mortalité cardio-vasculaire, était moins fréquent dans le groupe losartan comparé au groupe atenolol avec un risque relatif de 0,87 (P=0,02). Lorsqu'on prend les événements séparément, on observe uniquement une différence dans l'incidence d'accident vasculaire cérébral (RR: 0,75; p= 0,001). La mortalité totale n'était pas significativement différente entre les 2 groupes.

### 5.1.3.3. Influence du traitement antihypertensif sur la masse ventriculaire gauche.

Dans plusieurs études prospectives randomisées, on a étudié l'influence de différentes classes de médication antihypertensive sur la régression de l'HVG. Dans une première méta-analyse de ces études, l'expert n'a pas observé de différence significative entre les diurétiques, bêtabloquants, antagonistes des canaux calciques et inhibiteurs de l'enzyme de conversion (8). Cette méta-analyse a été revue en y ajoutant des études récentes, pour une conférence au 23<sup>ème</sup> congrès de la Société Européenne de Cardiologie (9). Les critères de sélection concernant l'inclusion des études dans la méta-analyse étaient:

1. Patients hypertendus sans atteinte cardio-vasculaire ou autre atteinte grave;
2. Comparaison de médicaments qui appartiennent à des classes différentes;
3. Randomisation;
4. Initiation du traitement en mono-thérapie avec éventuellement, adjonction de la même médication dans les différents groupes;
5. Pas d'autre intervention;
6. Une durée minimum de traitement de 8 semaines.

Tableau 9: antihypertenseurs et hypertrophie du ventricule gauche  $\Delta$  LVM (%) dans des études qui comparent les différentes classes d'antihypertenseurs

	Classe 1	Classe 2	P <sup>S</sup>	
DIU	-10,8 ± 2,5**	BB	-7,9 ± 0,7***	0,29
DIU	-11,4 ± 2,5**	CA	-7,9 ± 1,7**	0,20
DIU	-4,9 ± 1,6*	IEC	-6,5 ± 4,1°	0,75
BB	-6,3 ± 2,5 <sup>+</sup>	CA	-12,4 ± 2,0**	0,23
BB	-4,6 ± 2,4 <sup>+</sup>	IEC	-5,2 ± 2,5 <sup>+</sup>	0,81
CA	-15,9 ± 1,7***	IEC	-17,5 ± 1,5***	0,10

Les données sont des modifications procentuelles moyennes ± SEM dans chaque classe, ajustées pour le nombre de patients par étude.

Signification des modifications procentuelles à l'intérieur du groupe:

p > 0,10; <sup>+</sup>p ≤ 0,10; \*p ≤ 0,05; \*\*p ≤ 0,01; \*\*\*p ≤ 0,001

P<sup>S</sup> signification statistique de la comparaison de modifications entre les deux classes.

Le tableau 9 donne les différentes analyses avec comparaison de 2 classes de médicaments, en respectant le design des études originelles. Les modifications de la pression artérielle et de la masse ventriculaire gauche (en pour-cent) ne montraient aucune différence à travers toutes les comparaisons ( $P \geq 0,10$ ). Par contre, la modification en pour-cent de la masse ventriculaire gauche pour une classe de médicaments peut être très différente d'une analyse à l'autre et peut être due à la durée de l'étude, aux patients inclus et sélectionnés ou non sur la présence d'HVG et/ou éventuelle adjonction d'autres médicaments en présence d'une hypertension artérielle non contrôlée. On a confirmé plus tard que tant les antagonistes calciques de la classe dihydropyridine que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion donnent lieu à des régressions comparables: il s'agit de l'étude PRESERVE dans laquelle 303 patients hypertendus avec HVG ont été randomisés avec traitement soit par nifedipine ou enalapril (10).

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II forment la classe la plus récente d'antihypertenseurs. Lorsqu'on tient compte des critères de qualités susmentionnés, l'expert a pu identifier 5 études dans lesquelles la régression de la masse ventriculaire gauche a été comparée entre un antagoniste de l'angiotensine II et un autre antihypertenseur (11-15).

*Tableau 10: antihypertenseurs et hypertrophie du ventricule gauche  $\Delta LVMi$  ( $g/m^2$ ) dans des études comparatives avec une AT II antagonist*

AT II antagonist		Autres		Comparaison des classes
Valsartan	-21*	Atenolol	-10*	RR = 0,91 (95% CI: 0,85 – 0,97)
Irbesartan	-26*	Atenolol	-14*	p = 0,02
Losartan	-6,6*	Atenolol	-3,7°	$\Delta = -2,5$ (95% CI: -7,4 – +2,4)
Candesartan	-15*	Enalapril	-13*	NS

Note: dans l'étude LIFE le losartan induisit une régression ECG-HVG significativement comparée à l'atenolol

Le tableau 10 présente les données en rapport avec la pression artérielle et la masse ventriculaire gauche dans ces études échocardiographiques. La modification de la masse ventriculaire gauche était significativement plus importante avec l'antagoniste angiotensine II comparé au bêtabloquant atenolol dans 2 études (11,12). Toutefois, la même tendance n'est pas significative dans une 3<sup>ème</sup> étude (13). L'antagoniste de l'angiotensine II, candesartan et l'inhibiteur de l'enzyme de conversion enalapril ont donné une régression comparable de masse ventriculaire gauche (14). Enfin, dans l'étude LIFE on a montré que le losartan donnait une régression significativement meilleure sur électrocardiogramme de l'hypertrophie ventriculaire gauche comparé à l'aténolol (15).

#### 5.1.4. Conclusions

Le jury estime:

1. que l'HVG est un facteur de risque indépendant.
2. que la régression de l'HVG a probablement une valeur pronostique individuelle.
3. que la régression de l'HVG est comparable pour les diurétiques, les bêtabloquants, les antagonistes des canaux calciques ainsi que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion; la régression de l'HVG semble plus importante avec un sartan comparée à un bêtabloquant. Toutefois, les résultats des 4 études citées ne sont pas cohérents (**niveau II**).
4. que comparé à un inhibiteur de l'enzyme de conversion, un sartan n'induit pas une régression de HVG significativement plus importante.
5. que chez les patients avec HVG le losartan a une influence plus favorable sur le pronostic comparé à l'aténolol (Life study). Toutefois, la différence est uniquement statistiquement significative pour l'AVC avec une chute de 25% (**niveau II**).

6. en conséquence, qu'en l'absence d'une comparaison frontale entre un inhibiteur de l'enzyme de conversion et un sartan dans l'HTA compliquée de HVG, les sartans ne nous semblent pas à l'heure actuelle être le traitement de référence en présence d'un seul essai clinique randomisé avec un niveau d'évidence probablement à 2.

**Remarque:** Pour les effets secondaires, voir plus loin le chapitre HTA accompagnée d'insuffisance coronaire et/ou insuffisance cardiaque.

### 5.1.5. Bibliographie

1. Kannel WB, Gordon T, Offutt D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram. Prevalence, incidence and mortality in the Framingham study. *Ann Int Med* 1969; 71: 89-105.
2. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001; 141: 334-341.
3. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, et al. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2003; 16: 895-899.
4. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Prognostic value of treatment-induced changes in electrocardiographic voltages in older patients with systolic hypertension. *J Hypertens* 2003; 21 (suppl 4): S222.
5. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, et al. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90: 1786-1793.
6. Mathew J, Sleight P, Lonn E, et al. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril. *Circulation* 2001; 104: 1615-1621.
7. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
8. Fagard RH. Reversibility of left ventricular hypertrophy by antihypertensive drugs. *Neth J Med* 1995; 47: 173-179.
9. Fagard RH. Blood pressure and target organ damage. Heart: what do we achieve with antihypertensive drugs? 23rd Congress of the European Society of Cardiology, September 1-5, 2001, Stockholm.
10. Devereux RB, Palmieri V, Sharpe N, et al. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension. The PRESERVE trial. *Circulation* 2001; 104: 1248-1254.
11. Thürmann PA, Kenedi P, Schmidt A, et al. Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998; 98: 2037-2042.
12. Malmqvist K, Kahan T, Edner M, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J Hypertens* 2001; 19: 1167-1176.
13. Dahlof B, Zanchetti A, Diez J, et al. Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2002; 20: 1855-1864.
14. Cuspidi C, Muiesan ML, Valagussa L, et al. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002; 20: 2293-2300.
15. Okin PM, Devereux RB, Jern S, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol. *Circulation* 2003; 108: 684-690.

## 5.2. Hypertension et insuffisance coronarienne et/ou insuffisance cardiaque

### 5.2.1. Hypertension et complication coronariennes

Expert: T. Gillebert

#### **5.2.1.1. Est-il possible de faire une estimation de l'épidémiologie et de l'impact médical et social de l'hypertension compliquée d'insuffisance coronarienne dans la population belge?**

En ce qui concerne les données épidémiologiques de prévalence ainsi que d'incidence d'infarctus aigu du myocarde ou d'insuffisance coronarienne spécifique en Belgique, il semble au jury qu'il existent de nombreuses données telles que des Registres d'Événements Coronariens Aigus (Gand, Bruges et Charleroi), des bases de données d'études importantes de population ainsi que les statistiques concernant le "Résumé Clinique Minimum".

L'expert n'a pas abordé cette question.

Il semble donc important au jury d'essayer de faire une estimation de la prévalence des différentes formes d'insuffisance coronarienne accompagnée d'HTA par des réunions d'épidémiologistes, ceci par exemple à la demande du SPF Sécurité sociale. L'impact médical et social de ces pathologies ne pourra être évalué par des économistes de la santé qu'en présence de données épidémiologiques fiables.

Il a été rappelé par l'expert que les sujets présentant déjà une affection coronarienne avec ou sans HTA, ont un risque élevé à très élevé de morbidité et mortalité cardio-vasculaires. Il rappelle à ce sujet les guidelines de la Task Force de la Société Européenne de Cardiologie (1-2). En d'autres termes, le risque de cette population dépasse de 20% la probabilité de morbidité ou mortalité cardio-vasculaires sur 10 ans d'après l'équation de Framingham, ou - et ceci sera vraisemblablement adopté en Belgique dans les années à venir -, probabilité dépassant 5%, de mortalité cardio-vasculaire sur 10 ans d'après l'équation européenne SCORE (3.).

L'expert nous a présenté les résultats préliminaires du projet "Asklepios" effectué en collaboration avec les médecins-généralistes dans une population non-sélectionnée chez des hommes et des femmes de 35 à 55 ans, ne présentant pas de maladie coronaire clinique; on mesure chez ces sujets des marqueurs précliniques d'athérosclérose, tels que rapport IMT et/ou présence de plaques au niveau carotidien ou fémoral; 20% de cette population est hypertendue (> 140 et/ou > 90 mmHg). Par ailleurs, alors que chez les normotendus on observe 32,7% d'athéromatose préclinique, ce taux s'élève à 60,1% chez les hypertendus (figure 10). On note également un risque 3x plus élevé d'hypertrophie du ventricule gauche chez les hypertendus par rapport aux normotendus, ainsi qu'un risque doublé de "remodelling" (figure 11).

Figure 10

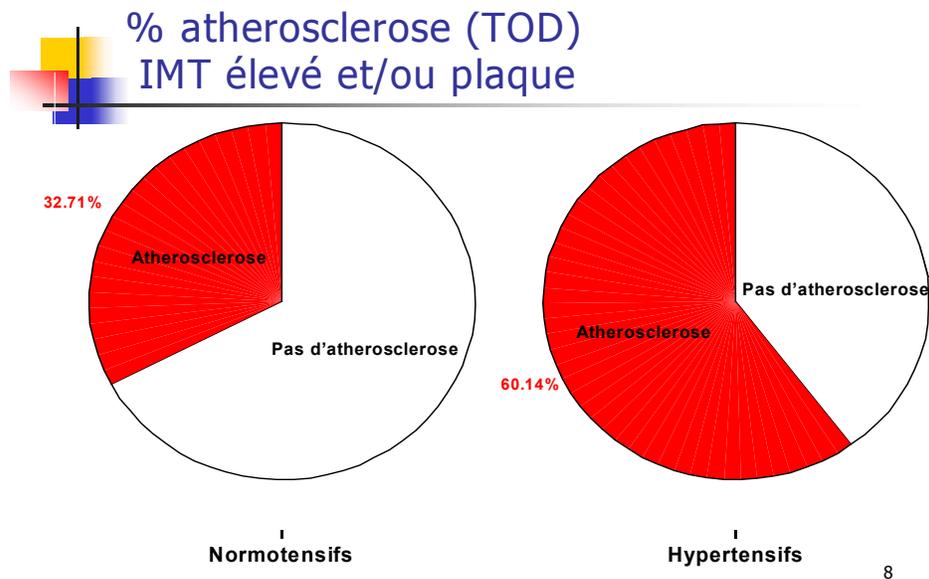
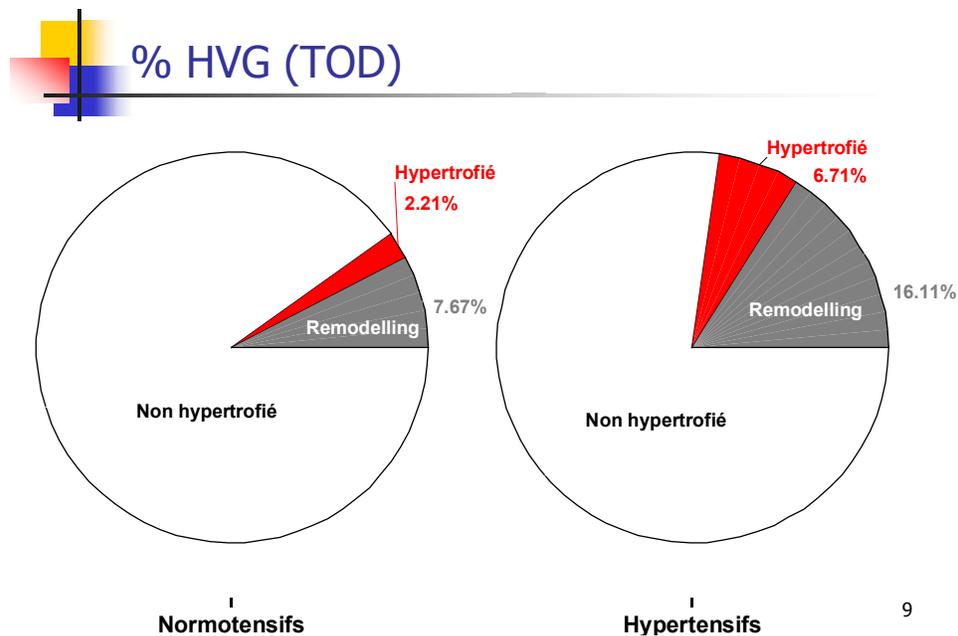


Figure 11



L'expert rappelle que le pronostic de patients coronariens avec ou sans HTA est mauvais (cfr. plus haut) et qu'en conséquence le traitement agressif vise à diminuer le profil global du risque coronarien.

### **5.2.1.2. Quels doivent être les objectifs prioritaires d'un traitement d'un patient présentant de l'hypertension compliquée d'insuffisance coronarienne?**

Il est admis que le profil de risque coronarien doit être agressivement modifié dès la phase aiguë qui pourrait se présenter sous forme d'un syndrome coronarien aigu ou d'un infarctus aigu du myocarde. Rappelons par ailleurs que l'HTA observée chez un coronarien reste un facteur de risque indépendant.

La cible tensionnelle optimale à atteindre n'est pas claire. Toutefois, la plupart des guidelines propose moins de 140 et/ou de 90 mmHg pour respectivement les pressions systolique et diastolique en l'absence de diabète et/ou d'insuffisance rénale avec/ou sans protéinurie.

### **5.2.1.3. Quels sont les traitements non pharmacologiques et pharmacologiques à préconiser pour un patient présentant de l'hypertension compliquée d'insuffisance coronarienne?**

**Quelles combinaisons de classes thérapeutiques peuvent être utilisées dans le traitement des patients présentant de l'hypertension compliquée d'insuffisance coronarienne?**

**Quels sont les principaux effets secondaires et les contre-indications de chaque traitement?**

#### **5.2.1.3.1. Traitement non-pharmacologique**

Que l'affection coronarienne se présente sous une forme aiguë ou qu'elle se présente d'office sous forme chronique (angor stable), les mesures hygiéno-diététiques seront entreprises simultanément avec le traitement pharmacologique.

Bien entendu, dans une maladie coronarienne se présentant de façon aiguë, on attendra un certain nombre de jours pour s'assurer de la stabilisation de l'affection avant d'instaurer les mesures hygiéno-diététiques faisant partie d'un paquet intégral visant à modifier le profil de risque coronarien global et plus particulièrement, à diminuer le niveau de la pression artérielle.

L'intérêt d'entreprendre à l'hôpital les conseils hygiéno-diététiques devrait être étudié de façon scientifique par une approche multidisciplinaire, selon le jury.

En ce qui concerne la spécificité de ces mesures, nous renvoyons le lecteur au chapitre "HTA associée à l'hypertrophie ventriculaire gauche".

#### **5.2.1.3.2. Traitement pharmacologique**

##### **Phase aiguë**

Tous les guidelines recommandent dès la phase aiguë l'instauration d'un traitement par statines à partir d'un cholestérol total > 190 mg/dL (5 mmol/l) ou un LDL-cholestérol > 100 mg/dL (3 mmol/l) et pour les guidelines canadiens "quel que soit le taux de cholestérol" (**niveau I b**).

L'aspirine à faible dose est recommandée ainsi que le clopidogrel ou ticlopidine pendant 1 an.

Enfin, quel que soit le niveau de la pression artérielle, le ESH ainsi que le JNC7 recommandent un bêtabloquant (**niveau I b**). Un IEC est recommandé dans un infarctus qui s'est compliqué d'insuffisance cardiaque (5) ou chez des diabétiques. Ce qui correspond en fait à un "traitement combiné" de l'HTA (**niveau I b**).

Si ce "traitement combiné" anti-hypertensif n'amène pas les valeurs tensionnelles à < 140 et 90 mmHg, on propose l'adjonction d'un diurétique et ultérieurement un antagoniste des canaux calciques ou un vasodilatateur.

A l'heure actuelle, il n'y a pas d'arguments scientifiques spécifiques concernant les sartans dans le cadre de la phase coronarienne aiguë comme alternative aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion si ce n'est éventuellement d'importantes réactions secondaires aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou après l'utilisation d'IEC à posologie maximale.

## Phase chronique

La "Recherche bibliographique systématique" a retenu un seul essai clinique randomisé: l'étude INVEST.

On y compare le verapamil à libération lente à l'aténolol. Cette étude est d'une durée de 2 ans et est de qualité moyenne (**niveau III**). Il est difficile de tirer des conclusions sur cette médication spécifique en raison de la méthodologie employée: la médication pouvait être combinée avec un IEC dans le groupe intervention et avec un diurétique dans le groupe contrôle. On peut en conclure néanmoins que la stratégie verapamil-trandopril est aussi efficace que la stratégie aténolol-hydrochlorothiazide et ceci sur les critères de jugement suivants:

La mortalité totale, la mortalité et morbidité cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires.

## Comparaison des guidelines

Le traitement de fond comprend, comme dans le groupe ayant présenté un incident aigu, une statine (voir plus haut) (**niveau I a**) ainsi que l'aspirine (**niveau I a**) et un bêtabloquant (**niveau 1 b**).

Deux essais cliniques avec randomisation, l'étude HOPE et EUROPA, ont étudié des sujets présentant une affection vasculaire ou un diabète (HOPE) ou des patients coronariens stables (EUROPA) par un IEC versus placebo. Les résultats de ces deux études forment la base de recommandations de l'adjonction d'un IEC chez des coronariens stables hypertendus (**niveau I b**).

Enfin, le ESH recommande des antagonistes calciques dihydropyridiniques ou non-DHP dans l'angor, médicaments qui sont également antihypertensives (base probable: l'étude INVEST, voir plus haut).

### 5.2.1.4. Résumé

Aucune conclusion ne peut être tirée sur base des essais randomisés ou de revues systématiques chez les patients hypertendus souffrant d'une insuffisance coronarienne quant à un traitement de préférence.

Le traitement de base concerne la prévention secondaire des cardiopathies ischémiques dans lesquelles il y a en première intention un bêtabloquant qui est également un antihypertenseur, ainsi que lors d'un infarctus du myocarde un IEC et ceci, en raison de la protection contre la récurrence d'infarctus et le décès.

Bien entendu, si ces médicaments ne suffisent pas à ramener les valeurs tensionnelles sous 140 mmHg de systolique et 90 mmHg de diastolique, voire plus haut, on conseille des antagonistes calciques soit un diurétique.

## 5.2.2. Hypertension et insuffisance cardiaque

Expert: T. Gillebert

### ***5.2.2.1. Est-il possible de faire une estimation de l'épidémiologie et de l'impact médical et social de l'hypertension compliquée d'insuffisance cardiaque dans la population belge?***

Disons tout d'abord que l'expert ne s'est pas penché sur la question. Le jury se demande s'ils existent des données épidémiologiques en Belgique, données indispensables pour l'évaluation de l'impact médical et social de cette affection. Par ailleurs, le jury se pose la question si par croisement de données au niveau de la banque carrefour, l'on pourrait obtenir des données concernant à la fois l'épidémiologie ainsi que l'impact médical et social. Le Prof. G. De Backer (communication personnelle) confirme qu'il n'y a pas de données épidémiologiques belges fiables et que le mieux est d'extrapoler les prévalences observées dans d'autres études afin d'obtenir des nombres absolus pour la population belge. Le jury recommande que l'INAMI se penche sur ces questions importantes au point de vue santé publique et économie de la santé dans notre pays.

Etiologie de l'insuffisance cardiaque(EHJ 1999; 20: 421): HTA: 14 %; Insuffisance coronaire: 36 % et Inconnu: 34 % (communication personnelle, G. De Backer).

### **5.2.2.2. Quels doivent être les objectifs prioritaires d'un traitement d'un patient présentant de l'hypertension compliquée d'insuffisance cardiaque?**

Il n'y a pas de guideline particulier concernant les cibles tensionnelles à atteindre dans ce groupe de patients.

Rappelons toutefois que l'HTA avec insuffisance cardiaque peut s'accompagner de diabète ou de néphropathie avec protéinurie < 1 g/24 h, auxquels cas les cibles tensionnelles deviennent inférieures à 130/80 mmHg ou alternativement s'accompagnant de néphropathie avec protéinurie > 1 g/24 heures auquel cas les cibles tensionnelles deviennent < 125/75 mmHg.

### **5.2.2.3. Quels sont les traitements non pharmacologiques et pharmacologiques à préconiser pour un patient présentant de l'hypertension compliquée d'insuffisance cardiaque?**

**Quelles combinaisons de classes thérapeutiques peuvent être utilisées dans le traitement des patients présentant de l'hypertension compliquée d'insuffisance cardiaque?**

**Quels sont les principaux effets secondaires et les contre-indications de chaque traitement?**

#### **5.2.2.3.1. Traitement non-pharmacologique et pharmacologique**

Les mesures hygiéno-diététiques entreprises dans le cadre de l'HTA doivent bien entendu se poursuivre. Toutefois, le traitement pharmacologique de l'insuffisance cardiaque doit être rapidement instauré. Rappelons que ces patients sont souvent, également, des coronariens ou/et des diabétiques.

Le traitement de fond suivant l'ESH et du JNC7 comprend des diurétiques, des bêtabloquants, des IEC ainsi que des anti-aldostérones.

En ce qui concerne les bêtabloquants, on donnera la préférence à la série non-sélective avec effet alpha-bloquant, anti-oxydant et antiprolifératif de l'endothélium vasculaire tel que p.ex. le carvedilol (base de la recommandation de l'expert: l'étude COMET).

Les sartans pourraient former éventuellement un traitement alternatif des IEC suite aux résultats des études CHARM et VALIANT, bien que ces deux études ne s'adresse pas spécifiquement à des hypertendus avec insuffisance cardiaque.

Ceci explique que les sartans soient inclus dans les recommandations concernant l'insuffisance cardiaque pour le JNC7, le BHS et le Can.

Dans certains cas, tels que l'HTA avec insuffisance cardiaque brutale et sévère, œdème aiguë du poumon, ce sont les diurétiques de l'anse tels que furosemide ou bumétanide qui doivent être préférés.

En résumé, le jury estime que le traitement de fond de l'HTA compliquée d'insuffisance cardiaque comprend un diurétique, un bêtabloquant non sélectif, un anti-aldostéronne, un inhibiteur de l'enzyme de conversion. Le jury note que toutes ces catégories de médicaments ont des effets antihypertensifs.

### 5.2.2.3.2. Effets secondaires et contre-indications

Le tableau 11 reprend les contre-indications absolues par classe d'antihypertenseurs ainsi que les guidelines sur lesquelles elles sont basées.

Tableau 11: contre-indications absolues

<p><b>Bêtabloquants</b> Asthme bronchique, Bloc AV du 2° ou 3° degré (ESH, ANAES, WHO, BHS)</p>
<p><b>Antagonistes calciques non-DHP</b> Bloc AV du 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> degré (ESH, ANAES, BHS) IC congestive (ESH, WVVH, WHO, BHS, Can)</p>
<p><b>IEC, Sartans</b> Grossesse (ESH, ANAES, WVVH, WHO, BHS) Hyperkaliémie (ESH, WHO) Sténose de l'artère rénale (ESH, ANAES, WVVH, CBO, WHO, BHS, Can)</p>
<p><b>Anti-aldostérones</b> Insuffisance rénale (ESH) Hyperkaliémie (ESH)</p>

Le tableau 12 reprend les effets secondaires des antihypertenseur par classe ainsi que les guidelines sur lesquels ils sont basés.

Tableau 12: effets secondaires (ANAES, CBO, WVVH)

<p><b>Diurétiques</b> Impuissance (ANAES, CBO, WVVH) Pollakiurie (ANAES) Asthénie (ANAES) Hypokaliémie (CBO, WVVH) Arythmies ventriculaires (WVVH) Intol. glucidique (CBO, WVVH) Hyperuricémie (ANAES, CBO) Hypercholestérolémie (CBO)</p>	<p><b>Antagonistes calciques</b> Flush (ANAES, CBO, WVVH) Céphalées (ANAES, WVVH) Tachycardie (CBO, WVVH) Œdèmes (ANAES, CBO, WVVH) Constipation (verapamil) (ANAES, CBO, WVVH)</p>
<p><b>Bêtabloquants</b> Extrémités froides (ANAES, CBO) Bronchospasme (CBO) Asthénie, impuissance (ANAES, CBO) Insomnie, cauchemars (ANAES) Troubles du transit (ANAES)</p>	<p><b>IEC &gt;&gt; Sartan</b> Toux sèche (ANAES, CBO, WVVH) Œdème angioneurotique (ANAES, WVVH) Dysgueusie (CBO) Hyperkaliémie si insuffisance rénale (ANAES)</p>

### 5.2.3. Bibliographie

1. European Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertension* 2003; 21: 1011-1053.
2. De Backer G. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Executive summary. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-1610.
3. Conroy RM et al. Estimation of the ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe. The SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
4. The EUROPA study. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary heart disease. *Lancet* 2003; 362: 782-788.
5. The EPHESUS study. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. Pitt B. et al. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-1321.
6. The COMET study. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. Poole-Wilson PA et al. *Lancet*. 2003 Jul 5; 362(9377): 7-13.
7. Swedberg K et al. Angiotensin receptor blockers and heart failure: still CHARMing after VALIANT? *Eur Heart J*. 2004; 25: 357-8.

## 6. L'hypertension compliquée de maladie cérébro-vasculaire (MCV)

Expert: S.A. Bleicic

### 6.1. Est-il possible de faire une estimation de l'épidémiologie et de l'impact médical et social de l'hypertension compliquée de maladie cérébrovasculaire dans la population belge?

L'AVC représente un important problème socio-économique et de santé publique.

- Les maladies cérébro-vasculaires constituent la première cause de mortalité dans le monde occidental. L'AVC ("stroke") est la troisième cause de mortalité et la maladie la plus invalidante (WHO 1996)
- Framingham: 65 à 75 % des personnes âgées souffrent d'hypertension systolique isolée. Une élévation du risque d'AVC de l'ordre de 42% a été observée dans l'étude SHEP.
- 56 % des hommes et 66 % des femmes victimes d'un AVC souffraient au préalable d'hypertension.
- Données pour la Belgique : Erasme Stroke Data Base (registre hospitalier d'événements d'AVC): 40 % des patients victimes d'un AVC de plus de 50 ans et 25 % des patients victimes d'un AVC de moins de 50 ans sont hypertendus et 90% d'entre eux présentent au minimum un facteur de risque complémentaire. En Belgique, il n'existe pas de registre des AVC dans une population générale donnée. De l'avis du jury, une telle situation est fortement regrettable.
- En termes de risque, l'hypertension possède des sous-populations (race, sexe, prédisposition génétique, facteurs d'environnements). Chez les sujets de race noire et les Japonais, 60% des AVC sont directement imputables à une hypertension.
- La pression systolique et la pression diastolique sont indissociablement et fortement liées à l'incidence des AVC.
- Valent également pour l'AVC les facteurs de risques athérogènes classiques de co-morbidité aggravante (alcool, nicotine, dislipidémie, diabète de type 2, obésité, sédentarité)

### 6.2. Quels doivent être les objectifs prioritaires du traitement d'un patient présentant de l'hypertension compliquée de maladie cérébrovasculaire?

La physiopathologie est très spécifique (dérivation directe des petits vaisseaux, régime de pression, mécanismes d'autorégulation pour sécuriser le débit) et déterminante pour la définition des objectifs prioritaires du traitement.

Il convient de faire une distinction entre la prévention primaire et secondaire d'une part, et d'autre part, entre la phase aiguë et la phase chronique. Phase chronique – prévention secondaire = à partir de quatre semaines après un événement d'AVC.

L'objectif tensionnel doit être au moins inférieur à 140/90 mmHg.

Dans la prévention primaire, l'hypertension artérielle doit absolument être traitée (**niveau II**)

Dans la prévention secondaire, on dispose d'insuffisamment de preuves (diminution du risque relatif perçue comme trop faible), mais ici aussi on préconise ('niveau III') d'instaurer malgré tout une thérapie.

Dans la phase aiguë, la pression artérielle ne doit être traitée que si la pression systolique dépasse 220 mm Hg et/ou que la pression diastolique dépasse 120 mmHg ou à partir d'une pression artérielle moyenne (Mean arterial pressure ou MAP) = 140 mmHg (MAP = SAP + 2DAP/3) (Bleicic)

## **Arguments en faveur de la prévention primaire (en dehors du cadre de la conférence de consensus)**

- Une élévation de la pression diastolique de 7,5 mmHg augmente le risque d'AVC de 46 %, et ce peu importe si le patient souffrait ou pas précédemment d'hypertension.
- Le risque d'AVC:
  - S'élève de manière linéaire par rapport à l'élévation de la pression diastolique
  - Est réduit de 42% (au minimum) en cas de baisse de la pression diastolique de 5,8 mmHg
  - Est 2,5 fois plus élevé dans les cinq ans en cas d'hypertension supérieure à 140/90 mmHg
- Chez les patients de plus de 60 ans, le traitement permet d'atteindre des chiffres tensionnels inférieurs à 160/90 mmHg et d'obtenir une réduction du risque d'AVC de 36 %; dans 50 % des cas le recours à un diurétique seul (chlortalidone) peut suffir. (SHEP-trial)

## **Arguments en faveur de la prévention secondaire:**

- Il existe une relation linéaire entre le niveau de la pression artérielle (systolique et diastolique) et le risque de faire un nouvel AVC.
- Un effet bénéfique du traitement de l'hypertension a été observé dans des études d'intervention (6-8 mmHg systolique en 3-4 mmHg diastolique), toutefois sans résultats statistiques significatifs.
- La réduction totale d'événements dans le cadre d'un suivi sur 4 ans est de 28 % en cas de traitement associant le perindopril 4 mg et l'indapamide 2,5 mg, tant chez les patients hypertendus (32 %) que chez les normotendus (27 %). En ce qui concerne l'AVC, le traitement combiné obtient une réduction de 43 %, par rapport à 5% de diminution avec le perindopril en monothérapie.
- Réduction du risque de 29 % en cas de suivi sur 3 ans et de traitement avec l'indapamide seul. (Etude PAT)
- Les résultats de l'étude PROGRESS (réduction totale d'événements) sont en partie confirmés par l'étude HOPE (ramipril 10 mg) (réduction globale de 32 % par rapport à un placebo). L'effet est significatif dans une population présentant un ou plusieurs facteurs de risque, avec toutefois un avantage inférieur pour les patients ayant déjà fait un AVC (= "stroke sub-population").
- L'étude LIFE (losartan versus atenolol) et l'étude Access (candesartan versus placebo) vont dans le même sens.

### 6.3. Quels sont les traitements (non pharmacologiques et pharmacologiques) à préconiser pour un patient présentant de l'hypertension compliquée de maladie cérébrovasculaire?

*Quelles combinaisons de classes thérapeutiques peuvent être utilisées dans le traitement des patients présentant de l'hypertension compliquée de maladie cérébrovasculaire?*

*Quels sont les principaux effets secondaires et les contre-indications de chaque traitement?*

#### 6.3.1. Revue systématique de la littérature

Seul le traitement de l'hypertension après AVC a été étudié dans la revue systématique de la littérature. Le groupe bibliographie a exclu une méta-analyse (INDANA 1997) en raison de l'enrôlement de patients avec et sans hypertension. Deux ECR ont été retenus. Les inhibiteurs IEC (perindopril) en association avec un diurétique (indapamide) ont un effet sur la morbidité cérébrovasculaire. Un diurétique seul (indapamide) exerce également un effet sur la morbidité cérébrovasculaire. (**niveau I b**) On n'a trouvé aucune étude qui compare les différentes classes d'antihypertenseurs.

Conclusion: il n'existe pas d'arguments justifiant de déroger au traitement standard de l'hypertension (**niveau I b**): un diurétique seul (indapamide) recueille la préférence. Un IEC (perindopril) en association avec un diurétique (indapamide) représente une seconde option. (**niveau I b**)

#### 6.3.2. Guidelines et lignes directrices (tableau 13)

Sur la base des résultats de l'étude PROGRESS, le JNC7 affirme que l'AVC constitue une indication pour l'utilisation des IEC (associés à un diurétique) Le WHO et la BHS soutiennent ce choix, sur la base de PROGRESS et de PATS. L'étude ALLHAT suggère une supériorité des diurétiques par rapport à d'autres groupes en ce qui concerne le point d'aboutissement ("end-point") réduction de risque pour l'AVC, bien qu'il y ait peut-être des facteurs de confusion.

Tableau 13: Accident vasculaire cérébral

AntiHTA	JNC7	WHO	BHS	RCT
D BB Ca DHP Non-DHP	●	●	●	PATS
IEC Sartans / AA	●	●	●	PROGRESS

#### 6.3.3. Informations de l'expert

##### 6.3.3.1. Prévention primaire et secondaire

Lignes directrices et contre-indications classiques comme dans l'hypertension non compliquée  
Encore à l'état d'hypothèse: les IEC pourraient devenir le premier choix, en raison de leur effet bénéfique potentiel sur l'endothélium. L'association des IEC et des diurétiques est également intéressante et permet un meilleur contrôle de l'hypertension.

Tableau 14: stratégie thérapeutique chez les patients souffrant d'AVC (Blecic)

	Insuffisance coronarienne	Insuffisance cardiaque	Infarctus du myocarde	Diabète	Patients gériatriques	Hypertension systolique isolée
Première:	bêtabloquant	IEC + bêtabloquant	bêtabloquant + IEC	IEC	diurétique	diurétique
Deuxième:	IEC	diurétique de l'anse		bêtabloquant	bêtabloquant	BCC

### 6.3.3.2. AVC: phase aiguë

Il n'est pas démontré que le traitement de l'hypertension se justifie et soit efficace dans la phase aiguë d'un AVC. La physiopathologie (avec les mécanismes régulateurs locaux intra cérébraux) apporte des arguments dans ce sens. L'événement en soi génère des catécholamines qui induisent une élévation de la pression artérielle. Une hypertension artérielle est un mécanisme de compensation (effet de Bayliss) visant à maintenir un débit suffisant (pression de perfusion) et un apport suffisant en oxygène vers le cerveau.

En tout état de cause, les antagonistes calciques et la clonidine sont contre-indiqués. En raison de leur mécanisme d'action, les antagonistes calciques provoquent une chute brutale et massive de la pression artérielle associée à un risque d'aggravation potentielle de la problématique neurologique. Dans le cas de la clonidine, il existe une incompatibilité entre une injection IM et un traitement fibrinolytique.

Aucune étude ne soutient un traitement antihypertenseur durant les 72 premières qui suivent un AVC récent.

On recommande l'absence de traitement aussi longtemps que la pression artérielle moyenne (MAP) est inférieure à 140 mmHg.

Si un traitement s'avère nécessaire, les produits à action douce recueillent la préférence:

- labetalol 4 mg par heure en perfusion continue
- enalapril 1 mg toutes les 4 heures en perfusion
- deuxième choix :captopril 50 mg SL

(niveau III)

### 6.3.4. Associations potentielles de classes thérapeutiques

Il n'existe pas d'arguments justifiant de déroger au traitement standard de l'hypertension (niveau I b): un diurétique seul (indapamide) recueille la préférence. Un IEC (perindopril) en association avec un diurétique (indapamide) représente une seconde option (niveau I b)

### 6.3.5. Effets indésirables et contre-indications

Aucune donnée (complémentaire et pertinente) relative aux effets indésirables et aux contre-indications n'a été trouvée.

Il n'existe pas d'arguments justifiant de s'écarter des recommandations classiques en ce qui concerne les effets indésirables et les contre-indications.

Durant la phase aiguë, il existe des arguments qui déconseillent les antagonistes calciques (SL) et la clonidine (IM).

## 6.4. Conclusion générale et recommandations

- L'AVC représente un important problème socio-économique et de santé publique
- L'étude Framingham a constaté que 65 à 75 % des personnes âgées souffrent d'hypertension systolique isolée et une élévation du risque d'AVC de 42% a été observée. D'autres études confirment également l'importance de l'hypertension (systolique et diastolique) en tant que facteur de risque indépendant de l'AVC.
- Il convient de faire une distinction entre la prévention primaire et secondaire d'une part, et d'autre part, entre la phase aiguë et la phase chronique.
- Dans le cadre de la prévention primaire, l'hypertension artérielle doit certainement être traitée (**niveau I a**).
- Dans la prévention secondaire, on dispose d'insuffisamment de preuves (diminution du risque relatif perçue comme trop faible), mais ici aussi on préconise malgré tout (**niveau III**) d'instaurer une thérapie.
- Il n'existe pas d'arguments justifiant de déroger au traitement standard de l'hypertension (**niveau I b**): un diurétique seul (indapamide) recueille la préférence. Un IEC (perindopril) en association avec un diurétique (indapamide) représente une seconde option. (**niveau I b**)
- Il n'est pas montré que le traitement de l'hypertension se justifie et soit efficace dans la phase aiguë d'un AVC. Aucune étude ne soutient un traitement antihypertenseur durant les 72 premières qui suivent un AVC récent. En tout état de cause, durant la phase aiguë, il existe des arguments qui déconseillent les antagonistes calciques (SL) et la clonidine (IM).

## 6.5. Bibliographie

1. World Health organization expert committee. Hypertension control (WHO technical report series 862). Geneva: World Health Organization 1996
2. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774.
3. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-838.
4. Adams HP Jr, Brott TG, Crowell RM. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1994; 25: 1901-1914.
5. Blecic S, Bogousslavsky J. General management of patients with ischaemic stroke: clinical features and epidemiology. *Cur Opin Neurol* 1995; 8: 30-37
6. Kannel WB, Garrison RJ, Dannenberg AL. Secular blood pressure trends in normotensive persons: the Framingham study. *Am Heart J* 1993; 125: 1154-1158.
7. O'Donnell CJ, Ridker PM, Glynn RJ, et al. Hypertension and borderline isolated systolic hypertension increase risks of cardiovascular disease and mortality in male physicians. *Circulation* 1997; 95: 1132-1137
8. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor. *JAMA* 1996; 275: 1571-1576.
9. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995; 346: 1647-1653
10. Rutan GH, Mc Donald RH, Kuller LH. A historical perspective of elevated systolic vs diastolic blood pressure from an epidemiological and clinical trial viewpoint. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 663-673.
11. Sytkowski PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Secular trends in long-term sustained hypertension, long term treatment, and cardiovascular mortality. *Circulation* 1996; 93: 697-703
12. Sagie A, Larson MG, Levy D. the natural history o borderline isolated systolic hypertension. *N Eng J Med* 1993; 329: 1912-1917
13. UKTIA study group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 1044-1054
14. PROGRESS management committee. *J Hypertens* 1995; 13: 1869-1873
15. Lavin P. Management of hypertension in patients with acute stroke. *Arch Int Med* 1986; 146: 66-68.
16. Lisk DR, Grotta JC. Should hypertension be treated after stroke? A randomized controlled trial using single photon emission computed topography. *Arch Neurol* 1993; 50: 855-862.
17. Powers WJ. Acute hypertension after stroke: the scientific basis for treatment decisions. *Neurology* 1993; 43: 461-467.
18. Lees KR, Dyker AG. Blood pressure after stroke. *J Hypertension* 1996; 14: S35-S38.
19. PROGRESS Collaborative group: Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-41
20. The Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Eng J med* 2000; 342: 145-53
21. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, et al On Behalf of HOPE Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomized trial. *BMJ*. 2002; 324: 699-702
22. Lonn E, Yusuf S, Jha P. Emerging role of angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994; 90: 202056-69
23. Lonn E. Modifying the natural history of atherosclerosis. The SECURE trial. *IJCP supplement* 2001; 117: 13-21
24. 2003 European Society of Hypertension-European society of cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines committee. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53
25. Lawes CMM, Bennet DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke an overview of published reviews. *Stroke* 2004; 35: 1024: -1033

## 7. Le suivi du patient hypertensif par le médecin généraliste

Expert: P. De Cort

### 7.1. Données épidémiologiques

En médecine générale on ne dispose pas de données épidémiologiques concernant le follow-up de l'hypertension compliquée tenant compte de l'impact médical et social et des hospitalisations.

Tout au plus existe-t-il un suivi en Flandre de l'hypertension en général. Celle-ci réalisé par le WIV concerne 300 généralistes pour 16.771 patients. Cette étude prospective relève en terme de suivi que:

- 10% des patients sont vus 1 fois par an,
- 30% tous les 3 mois,
- 60% sont vus plus régulièrement que tous les 3 mois.

Nous ne disposons d'aucune donnée en Belgique pour le suivi de l'HTA en cas de diabète, de syndrome métabolique, de maladies cardiaques ou cérébro-vasculaires par le généraliste. Cependant il est à noter qu'une étude ERICABELL réalise la prévalence et le suivi de l'hypertension rénale et maladie rénale par le généraliste. L'évaluation de la fonction rénale est basée sur la nouvelle formule MDRD.

### 7.2. Objectifs prioritaires pour un patient souffrant de HTA compliquée

#### 7.2.1. Objectif tensionnel

Tout d'abord le jury veut rappeler que l'objectif tensionnel en cas d'**hypertension non compliquée** est de **140/90 mmHg**.

Ensuite le jury conclut aux objectifs suivants:

En cas de

- Diabète
  - Sans néphropathie: 130/80 mmHg
  - Avec néphropathie: 125/75 mmHg
- Insuffisance rénale
  - Sans protéinurie: 130/80 mmHg
  - Avec protéinurie: 125/75 mmHg (idem en cas de greffe rénale)
- Maladies cardio-vasculaires: 140/90 mmHg
- Maladies cérébro-vasculaires: 140/90 mmHg

Sur base de données épidémiologiques en Flandre seulement la moitié des patients seraient bien pris en charge. Les patients atteignant des valeurs tensionnelles de référence représente seulement 18,8% en cas de diabète en seulement 5,6 en cas d'insuffisance rénale. Ces valeurs s'ajoutent aux données internationales, encore plus décevantes: au Canada 13% des hypertendus sont sous contrôle, aux Etats-Unis 25%. Comme cause des 'chiffres décevants' on peut imaginer un traitement initial non adéquat, une implication insuffisante du malade, une mauvaise compliance ou un mauvais suivi d'un patient initialement bien traité.

## 7.2.2. Evaluation du risque cardio-vasculaire du patient

Actuellement en Belgique l'échelle de Framingham est utilisée pour le remboursement des statines. Il existe également l'échelle Score mais qui malheureusement ne tient pas compte du diabète.

## 7.2.3. Screening du patient souffrant d'HTA compliquée (niveau I b)

Les examens comprennent:

- Un ECG annuel
- Une échographie cardiaque
- Une prise de sang: créatinine, glycémie, cholestérol et fractions, ionogramme
- Un contrôle d'urine: microalbuminurie

## 7.2.4. Follow-up du patient avec HTA compliquée en médecine générale

On peut regretter l'absence de données de littérature. Les quelques données européennes disponibles sont discordantes (**niveau II**). Tout au plus pouvons nous avancer que le suivi du patient avec HTA compliquée reste à l'appréciation du médecin généraliste, de préférence en accord avec ses collègues spécialistes en fonction de la situation du patient.

Au EU le JNC7 préconise, en cas de traitement médicamenteux, un contrôle mensuel voir plus fréquent jusqu'à la stabilisation de la pression artérielle du patient, ensuite un contrôle tout les 3 à 6 mois. Bien sur, précise ce guideline, un co-morbidité cardiaque, rénale, cérébro-vasculaire ou autre ou un diabète ou syndrome métabolique peut nécessiter une fréquence de contact plus élevée.

Une évaluation annuelle des facteurs de risque liés à une HTA compliquée semble minimale (**niveau II**)

A ce sujet l'expert propose une mise au point annuelle comprenant

- Une réévaluation du profil de risque par
  - Anamnèse
  - Examen de laboratoire restreint
  - Contrôles de pression artérielle
- Une réévaluation de lésions d'organes
  - Electrocardiogramme
  - Fonction rénale (échocardiographie)
  - (fundoscopie)
- Une réévaluation de la pathologie associée
  - Examens spécifiques, également par spécialistes

Comme examen de laboratoire

- Protéinurie – microalbuminurie
- Créatinine sérique (calcul de clairance)
- Glycémie a jeun
- Cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides
- Facultatif: potassium, acide urique

1. Après la phase initiale, un contrôle par le généraliste tout les 3 à 6 mois (**niveau II**) (avec une légère préférence pour 6 mois; un niveau de preuve plus élevé est néanmoins nécessaire) (l'importance de l'automesure par le patient doit également être éclairé)
2. Surtout chez les patients jeunes (<75 ans) ne prenant qu'un seul médicament, un traitement step-down peut être considéré (**niveau I b**).
3. Une résistance thérapeutique demande une réévaluation et éventuellement une consultation de spécialiste (**niveau II**)
4. Une réévaluation globale annuelle (**niveau II**)
5. Une amélioration de l'implémentation des recommandations est un déficit pour l'équipe de santé au complet (**niveau I b**)
6. Une prise d'aspirine est à considérer en certaines situations spécifiques (**niveau I b**)

N.B.: il semble intéressant de recommander le contrôle à domicile par le patient de son HTA par auto mesure (cfr. Etude Staessen paru dans JAMA 2004). Scientifiquement la qualité de l'appareillage reste à démontrer. Le jury suggère que les autorités compétentes instaurent des normes et un contrôle de qualité des appareils vendus en Belgique.

### **7.3. Traitements, combinaisons thérapeutiques, effets secondaires et contre-indications**

Il est primordial d'initier les recommandations hygiéno-diététiques mais contrairement à l'HTA simple celles-ci ne doivent jamais retarder l'instauration du traitement pharmacologique.

#### **7.3.1. Mesures hygiéno-diététiques et traitement pharmacologique**

Le lecteur retrouvera, plus haut, dans les chapitres respectifs de ce rapport, les conclusions du jury au sujet de l'approche thérapeutique spécifique de l'hypertension artérielle compliqué de diabète, de syndrome métabolique et/ou de maladies rénales, cardiaques ou cérébro-vasculaires.

#### **7.3.2. Les effets secondaires et les contre-indications**

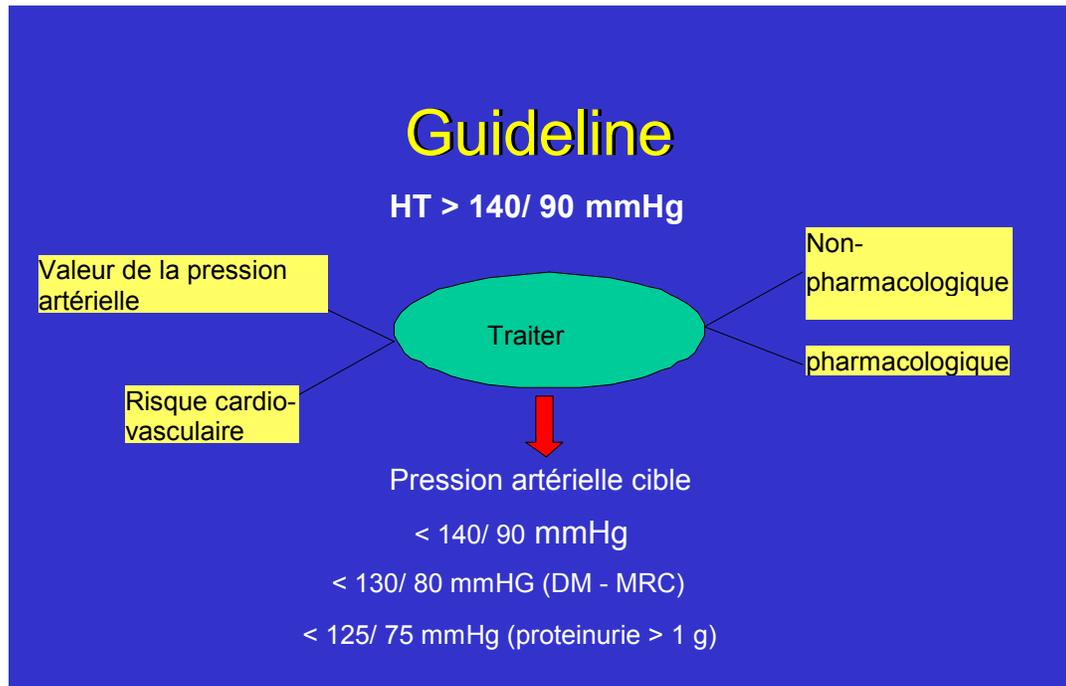
Concernant les contre-indications et les effets secondaires le jury réfère également aux pages précédentes.

## 7.4. Bibliographie

1. Vandenberghe H, Bastiaens H, Jonckheer P, Orban T, Declercq E, Lafontaine M, Van Casteren V. Kwaliteitsbevordering in de huisartsgeneeskunde op basis van registratie van praktijkgegevens: diabetes type 2 en hypertensie. Eindrapport Wetenschappelijk instituut voor Volksgezondheid, afdeling Epidemiologie. EPI Reports 2003 –09.
2. Joffres MR, Hamet P, MacLean DR, L'italien GL, Fodor G. Distribution of blood pressure and hypertension in Canada and the United States. *AJH* 2001; 14: 1099-105.
3. P. De Cort, H. Philips, F. Govaerts, P. Van Royen. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Hypertensie. *HANU* 2003; 32: 387-411.
4. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee. *J of Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
5. Walma EP, Thomas S, Prins A, Grundmeyer HGLM, Van der Laan JR, Wiersma TJ. NHG Standaard Hypertensie. *Huisarts en Wetenschap* 2003; 46(8): 435-49.
6. R. Birthwhistle, M Godwin, M Delva, R Casson, M Lam, S MacDonald, R Sequin, L Rühlrad. Randomised equivalence trial comparing three month and six month follow up of patients with hypertension by family practitioners. *BMJ* 2004; 328: 204-9
7. J. Staessen, E Den Hond, H Celis, L Keary, G Vandenhoven, EO'Brien. Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office. *JAMA* 2004; 291: 955-964.
8. Nelson M, Reidi C, Krum H, McNeil J. A systematic review of predictors of maintenance of normotension after withdrawal of antihypertensive drugs. *Am J Hypertens* 2001; 14: 98-105.
9. Nelson M, Reidi C, Krum H, et al. Predictors of normotension on withdrawal of antihypertensive drugs in elderly patients: prospective study in second Australian national blood pressure study cohort. *BMJ* 2002; 325: 815-9.
10. T. Christiaens. Wanneer stoppen met antihypertensiva? *Minerva* 2003; 2(9): 139-40.

## 8. CONCLUSIONS GENERALES

Figure 12



En se fondant sur les conclusions des experts P. Van der Niepen et Ph. Van den Borne, le jury est parvenu aux conclusions suivantes :

Le traitement de l'hypertension artérielle, compliquée ou non, constitue un problème important

- Pour le patient
- Pour la santé publique
- Pour le budget des soins de santé publique

Pour illustrer ce propos :

- 20% de la population belge prend des antihypertenseurs, dont
  - 47 % des diurétiques et/ou des bêtabloquants, 26 % un inhibiteur IEC, 20% un antagoniste calcique et 13 % un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine;
  - 56 % absorbent 1 seul médicament; 29 % en prennent 2; 12 % en prennent 3 et 4 % en prennent 4.
- 27% du budget en médicaments de la Belgique est consacré aux médicaments cardio-vasculaires (antihypertenseurs et hypocholestérolémiants)
- Entre 1998 et 2003, le nombre de DDD pour ces produits a augmenté de 42% et les dépenses brutes de 25%

L'hypertension compliquée, autrement dit l'hypertension accompagnée

- de pathologies telles que le diabète et le syndrome métabolique ou
- de lésions organiques comme une insuffisance rénale, des maladies coronariennes, une insuffisance cardiaque, une hypertrophie du ventricule gauche ou des maladies cérébro-vasculaires,
- est fréquente,
- résulte dans un profil de risque cardio-vasculaire plus défavorable, de sorte qu'en plus de l'approche non-pharmacologique, il est généralement nécessaire d'entreprendre, dès le début également une prise en charge médicamenteuse,
- exige fréquemment un traitement combiné associant plusieurs antihypertenseurs afin d'essayer d'atteindre les objectifs tensionnels. Compte tenu de cet état de fait, le débat visant à savoir quels antihypertenseurs doivent être utilisés en première intention est souvent obsolète. Dès lors, dans le présent rapport, le jury formule des propositions.

#### Le traitement ciblé de l'hypertension compliquée

- Doit être fonction des chiffres tensionnels et du risque cardio-vasculaire.
- Exige toujours des mesures non-pharmacologiques.
- Requiert presque dans tous les cas une ou plusieurs médications d'emblée
- Vise à atteindre les objectifs tensionnels suivants
  - < **140/90 mmHg**
  - < **130/85 mmHg** en cas de diabète et d'insuffisance rénale chronique
  - < **125/75 mmHg** en cas de protéinurie > 1g/24 heures

Les lignes directrices en matière de suivi de l'hypertension compliquée au niveau du généraliste manquant souvent de cohérence, la prise en charge sera fonction du patient, de la pathologie et du contrôle de la pression artérielle. A ce propos, de nouvelles études cliniques ainsi que l'enregistrement prospectif de données en collaboration avec les institutions scientifiques sont souhaitables. Dans cette attente, le jury formule des propositions claires dans le présent rapport.

Sur la base des données limitées dont on dispose pour la Belgique, il apparaît que l'hypertension et en particulier l'hypertension compliquée restent fréquemment sans traitement. De ce qui précède, découle une mission importante pour le corps médical.

La prise en charge de l'hypertension compliquée doit être multidisciplinaire et exige une collaboration intensive avec un profil de tâches clair pour le médecin généraliste et les autres soignants qui sont, en fonction de la pathologie, le diabétologue, le néphrologue, le cardiologue, le neurologue, le nutritionniste, etc.

Compte tenu des données épidémiologiques existantes limitées pour la Belgique, la mise sur les rails d'une telle étude épidémiologique est souhaitable tant en ce qui concerne la prévalence de l'hypertension artérielle compliquée (et non compliquée) que sa prise en charge et ses résultats.

Etant donné l'incidence élevée au sein de la population belge de l'hypertension et d'autres facteurs de risque cardio-vasculaires telles que le diabète, le syndrome métabolique, l'obésité, le tabagisme, les mauvaises habitudes alimentaires, le manque d'exercice physique, l'hyperlipidémie, .... le jury propose que les autorités compétentes et toutes les autres organisations impliquées ainsi que les professionnels concernés et les acteurs sociaux encouragent par tous les moyens possibles la prévention de ces facteurs de risque. Des programmes de prévention adéquats doivent être élaborés dans ce but. Ces programmes doivent interpeller la population le plus tôt possible dans la vie par exemple par des programmes d'apprentissage dans les écoles. En même temps, les moyens financiers nécessaires à cette fin doivent être prévus. A terme, de telles mesures seront bénéfiques pour la santé de chacun, la santé publique et le budget des soins de santé publique.

Le jury est conscient du fait que l'observance thérapeutique du patient, tant au niveau des mesures non-pharmacologiques que de la prise des médicaments, n'est pas toujours aussi élevée. Le jury en conclut qu'un accompagnement adéquat du patient représente une tâche essentielle pour tous les soignants concernés.

Enfin, le jury de cette Conférence de Consensus exprime le souhait que le présent rapport puisse contribuer à une prescription plus rationnelle des "antihypertenseurs" et surtout à un "Traitement efficace de l'hypertension compliquée".

# Liste des abbreviations

AA	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
AAS	Acide AcetylSalicylique
AASK	The African American Study of Kidney Disease and Hypertension
ABCD	The Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Trial
ACCESS	Acute Candesartan Cilxetil Therapy in Stroke Survivors
AIM	Agence InterMutualiste
AINS	Anti Inflammatoire Non Steroidal
AIPRI	ACE Inhibitor In Progression In Renal Insufficiency
AIRE	The acute infarction ramipril efficacities
AJKD	American Journal of Kidney Disease
ALLHAT	The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial
ANAES	Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante
ARIC	Atherosclerosis Risk in Community Study
ASA	Acetyl Salicylic Acid
ATC	Anatomical Therapeutical Chemical Classification
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BASO	Belgian Association for the Study of Obesity
BB	Bêtabloquant
BELSTRESS	Study of job stress: norms, determinants, and prospective study of its relation to sickness absence and to the incidence of coronary heart disease
BET	Bêtabloquant
BHS	British Hypertension Society
BMI	Body Mass Index
CA	Antagonistes calciques
CAA	Antagonistes calciques
Ca-DHP	Antagonistes calciques dihydropyridine
Can	Canadian Recommendations
CAPPP	The captopril prevention project
CBO	Centraal BegeleidingsOrgaan
CCB	Calcium Channel Blocker
CEPMM / CEM	Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments
CHARM	Candesartan Cilxetil (Candesartan) in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity
Classe ATC C02	Antihypertenseurs centraux et vasodilatateurs à action directe
Classe ATC C03	Diuretiques
Classe ATC C07	Bêtabloquants
Classe ATC C08	Antagonistes calciques
Classe ATC C09	IEC et Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
CNPQ	Conseil National de la Promotion de la Qualité
COMET	Carvedilol Or Metoprolol European Trial
COOPERATE	Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease
CVA	CerebroVasculaire Accident

D	Diuretique
DAP	Diastolic Arterial Pressure
DASH diet	Dietary Approaches to Stop Hypertension
DDD	Defined Daily Dose
DESIR	Données Epidémiologiques sur le Syndrome d'Insulino-Résistance
DIU	Diureticum
DOQI 2003	Dialysis Outcomes Quality Initiative 2003
EBM	Evidence Based Medicine
EGIR	The European Group for the Study of Insulin Resistance
ERICABELL	Early Renal Impairment and Cardiovascular Assessment project in BELgium and Luxemburg
ESH	European Society of Hypertension
Euroaspire II	Euro Heart Survey Programme
EUROPA	The EURopean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease
FACET	Fosfinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events randomised Trial
GFR	Glomerular Filtration Rate
GLEM	Groupe Locale d'Evaluation Medicale
GNFB	Groupement des Néphrologues Francophones de Belgique
HDL	High Density Lipoproteïne
HOPE	Heart Outcomes Prevention Evaluation Study
HOT	Hypertension Optimal Treatment
HTA	HyperTension Arterielle
HVG	Hypertrophie Ventriculaire Gauche
HVG	Hypertrophie du Venticule Gauche
IDNT	Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IMT	Intima-Media Thickness
INAMI	Institut National Assurance Maladie Invalidité
Incidence (taux d')	pourcentage de sujets sains qui développent la pathologie sur un temps défini (en général, une année).
INDANA	INDividual Data ANalysis of Antihypertensive intervention
INSIGHT	Outcomes with nifedipine GITS or Co-amilozide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension
INVEST	The International Verapamil-Trandolapril Study
JNC VII	The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure
KI	Kidney International
LDL	Low Density Lipoproteïne
LIFE	Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension
MAP	Mean Arterial Pressure
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease Study
Mets	Metabolic syndrome
MI	Myocardial Infarction
mmHg	millimètres mercure
NBVN	Nederlandstalige Belgische Vereniging Nefrologen
NCEP-ATP III	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
NDT	Nephrology Dialysis and Transplantation.
NEJM	New England Journal of Medicine

Non-DHP	Antagoniste calcique non-dihydropyridine
NSAID	Non Steroid Anti Inflammatory Drug
OCAPI	Optimize Cardiovascular Prevention in Diabetics
Odds	Le rapport entre la possibilité l'apparition d'une maladie par exemple et la possibilité d'absence d'apparition de celle-ci.
Odds ratio (OR)	Le rapport entre deux odds
WHO	Organisation Mondiale de la Santé
PAD	Pression artérielle diastolique
PAM	Pression artérielle moyenne
PAS	Pression artérielle systolique
PATS	Post-stroke antihypertensive treatment study
PRESERVE	Prospective Randomized Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement
Prévalence (taux de)	Pourcentage de sujets présentant une pathologie à un moment donné
PROGRESS	Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study
RCT	Randomised Clinical Trial
REIN	Ramipril Efficacy In Nephropathy
RENAAL	Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan
RHR	Relative Hazard Ratio
SAP	Systolic Arterial Pressure
SAR	Sartan
SCORE	Systematic COronary Risk Evaluation
SHEP	Systolic hypertension in the elderly program
SSMG	Société Scientifique de Médecins Generalistes
STOP	Swedish Trial in Old Patients with Hypertension
SYST-EUR	Systolic Hypertension in Europe Trial
TOD	Target Organ Damage
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study Group
UKTIA	United Kingdom Transient Ischemic Attack
VALIANT	VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion
VG	Ventricule Gauche
WHO	World Health Organisation
WVVH	Wetenschappelijke Vereniging voor Vlaamse Huisartsen