

La prise en charge de l'hypertension artérielle : vers une approche personnalisée du traitement

Luc Poirier, Pierre Moreau

Au cours des dernières années, la maîtrise de l'hypertension artérielle dans les pays industrialisés, et plus particulièrement au Canada, s'est améliorée de façon significative. Alors que, dans les années 1990, Joffres et coll.¹ rapportaient l'atteinte des cibles pour un maigre 13 % de la population hypertensive recensée au sein d'une étude réalisée auprès de plus de 23 000 Canadiens, trois enquêtes canadiennes plus récentes rapportent des pourcentages de normalisation qui avoisinent les 60 % de la population hypertendue². Malgré ces chiffres encourageants, beaucoup reste à faire en termes de maîtrise, comme le démontre la proportion importante d'individus non diagnostiqués ou dont la pression artérielle n'atteint pas les cibles recommandées sur la base des valeurs obtenues en clinique.

Dans un autre ordre d'idées, certains groupes de chercheurs ont démontré que la pression artérielle mesurée en clinique ne prédisait pas toujours avec justesse les dommages causés aux organes cibles. De même, la réduction du risque cardiovasculaire est souvent mieux corrélée avec la pression artérielle mesurée en ambulatoire, soit par la mesure à domicile ou par le monitoring ambulatoire des 24 heures³. Ces différentes constatations nous amènent à penser que, malgré une régularisation apparente de la pression artérielle mesurée en clinique, beaucoup de patients n'obtiennent pas une maîtrise optimale de leur pression artérielle sur 24 heures.

Afin d'améliorer la maîtrise de la pression artérielle durant tout le cycle circadien et ultimement de réduire plus efficacement le risque cardiovasculaire, certains auteurs préconisent de plus en plus une intervention non seulement sur la nature du traitement en termes de classes d'agents et de doses utilisées mais aussi sur la répartition du traitement sur 24 heures. En effet, il est actuellement démontré que différents paramètres physiologiques en relation avec l'absorption (vidange gastrique, flot sanguin du tractus gastro-intestinal), le métabolisme (activité du système des mono-oxygénases du cytochrome P-450 et des réactions de conjugaison par glucuronidation) et l'élimination des médicaments (taux de filtration glomérulaire, pH urinaire) obéissent à des rythmes et sont donc responsables de variations pharmacocinétiques circadiennes significatives⁴. D'autre part, des paramètres liés à des variations pharmacodynamiques pouvant expliquer des différences dans l'effet de certains médicaments sur un patient donné ont aussi été mis en lumière par différents auteurs. À titre d'exemple, l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, cible thérapeutique de nombreux agents antihypertenseurs, varie selon le moment de la journée et peut notamment influencer la pression artérielle.

En effet, certains chercheurs ont démontré que l'activité de la rénine plasmatisque s'accroissait durant la nuit, ce qui laisse supposer que les médicaments agissant sur ce système pourraient être plus efficaces lorsqu'ils sont administrés en fin de journée⁴.

Le *Pharmactuel*, au sein de sa chronique « Évaluation critique de la documentation scientifique », fait état, dans le présent numéro, d'un article du groupe espagnol Hermida, portant sur l'effet de la chronothérapie sur le traitement de l'hypertension artérielle et la réduction du risque cardiovasculaire global dans une population atteinte d'insuffisance rénale chronique^{5,6}. Cet article présente les avantages significatifs à mieux répartir la médication antihypertensive par l'administration d'au moins un agent antihypertenseur au coucher. Les résultats révèlent non seulement une meilleure maîtrise de la pression artérielle durant la période nocturne mais aussi une diminution du risque cardiovasculaire global. Cette étude n'est pas la première de ce groupe à avancer l'idée que l'administration d'agents antihypertenseurs au coucher serait associée à différents avantages cliniques. En 2005, Hermida et coll.⁷ démontrait notamment que l'administration au coucher de bloqueurs calciques dihydropyridiniques permettait de réduire de plus de 90 % l'incidence d'œdème des membres inférieurs ainsi que l'incidence globale d'effets indésirables de près de 75 % par rapport au groupe recevant la médication le matin.

Plus récemment, la grande étude MAPEC⁸, réalisée auprès d'une population espagnole de plus de 2000 patients avec un suivi médian de 5,6 ans, a montré une réduction significative du risque relatif d'événements cardiovasculaires totaux (0,39 IC 95 % [0,29–0,51]; $p < 0,001$) et majeurs (0,33 [0,19–0,55]; $p < 0,001$). Ces résultats étaient corrélés avec une meilleure maîtrise de la pression artérielle ambulatoire et montraient une diminution significative de la proportion de patients présentant une baisse insuffisante de la pression artérielle durant la nuit (profil « non dipper »), profil associé à un risque cardiovasculaire accru. Une sous-étude⁹ de l'étude MAPEC, réalisée auprès d'un groupe de patients préalablement caractérisés comme diabétiques de type 2, a aussi montré des résultats tout aussi concluants

Luc Poirier, B.Pharm., M.Sc., pharmacien à la Clinique d'hypertension et au département de pharmacie, CHU de Québec, Québec et professeur de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval

Pierre Moreau, B.Pharm., Ph.D., doyen de la Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal

associés à l'administration d'au moins un agent antihypertenseur au coucher. Il est aussi important de noter que les avantages sur la morbidité et la mortalité ne semblaient pas corrélés avec la pression artérielle mesurée en clinique. Par contre, l'étude montrait une association claire entre la pression artérielle durant la nuit, l'administration de la médication au coucher et la réduction du risque relatif d'événements cardiovasculaires.

Ainsi, les résultats de ces études mettent en lumière un certain nombre de constats qui remettent en question le paradigme de l'administration matinale de tous les agents antihypertenseurs. Le lien entre événements et pression artérielle en période nocturne nous force à effectuer une évaluation du profil de la pression artérielle durant 24 heures pour certains groupes de patients ciblés, présentant un risque plus élevé d'avoir un profil « *non dipper* », tel que l'a démontré Hermida et coll. au sein de l'étude MAPEC⁸. Pour permettre de les identifier, le monitoring ambulatoire de la pression artérielle pourrait ainsi être indiqué pour les patients présentant notamment un diabète, une hypertension résistante ou masquée, une apnée du sommeil ou une insuffisance rénale chronique. L'identification d'un profil « *non dipper* » ou d'une pression artérielle mal maîtrisée au petit matin associée ou non à une baisse trop importante durant la journée devrait favoriser l'administration de certains agents antihypertenseurs au coucher. De même, la présence d'effets indésirables, comme un œdème des membres inférieurs, de la somnolence ou des étourdissements, pourrait laisser entendre qu'une administration au coucher de l'agent causal présumé serait préférable.

Finalement, les personnes âgées constituent un groupe pour lequel on devrait porter une attention particulière au profil circadien de la pression artérielle. En effet, elles présentent souvent une détérioration progressive de la fonction rénale, pouvant notamment affecter l'effet des médicaments utilisés. Par contre, l'augmentation de la rigidité des grosses artères provoque habituellement un abaissement de la pression artérielle diastolique, qui peut se révéler encore plus marquée en période nocturne. L'administration au coucher d'agents antihypertenseurs devra donc se faire avec circonspection aux patients atteints d'hypertension systolique isolée, afin de diminuer le risque d'ischémie cérébrale ou coronarienne ou tout simplement pour éviter les chutes à la suite d'une hypotension.

Comme pharmaciens, nous pouvons permettre l'amélioration de l'atteinte des cibles thérapeutiques par une meilleure compréhension des mécanismes physiologiques qui régissent la pression artérielle, conjuguée à notre expertise sur le plan des caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle. Il appert que l'avenir du traitement de l'hypertension artérielle repose sur une meilleure utilisation, beaucoup plus personnalisée, des médicaments que nous avons actuellement à notre disposition. À nous d'en faire un usage réfléchi !

Déclaration des auteurs

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent éditorial.

Pour toute correspondance :

Luc Poirier

Département de pharmacie

CHUL du CHU de Québec

2705, boulevard Laurier

Sainte-Foy (Québec) G1V 4G2

Téléphone : 418 654-2106

Télécopieur : 418 654-2759

Courriel : Luc.Poirier@chuq.qc.ca

Références

1. Joffres MR, Hamet P, MacLean DR, L'Italien GJ, Fodor G. Distribution of blood pressure and hypertension in Canada and the United States. *Am J Hypertens* 2011;14:1099-105.
2. McAlister FA, Wilkins K, Joffres MR, Leenen FH, Fodor G, Gee M et coll. Changes in the rates of awareness, treatment and control of hypertension in Canada over the past two decades. *CMAJ* 2011;183:1007-13.
3. Stergiou GS, Argyraki KK, Moyssakis I, Matorantonakis SE, Achimastos AD, Karamanos VG et coll. Home blood pressure is as reliable as ambulatory blood pressure in predicting target-organ damage in hypertension. *Am J Hypertens* 2007;20:616-21.
4. Paschos GK, Baggs JE, Hogenesch JB, FitzGerald GA. The role of clock genes in pharmacology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2010;50:187-214.
5. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:2313-21.
6. Charbonneau A, Mian J. Le moment d'administration des antihypertenseurs a-t-il un impact significatif sur la réduction du risque cardiovasculaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique? *Pharmactuel* 2012;45:159-64.
7. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C. Administration-time-dependent effects of antihypertensive treatment on the circadian pattern of blood pressure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:453-9.
8. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int* 2010;27:1629-51.
9. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1270-6.