



Traitement de l'hypertension artérielle chez le sujet obèse

Rev Med Suisse 2013; 9: 1622-6

S. Comte-Perret
V. Giusti
G. Wuerzner

Drs Sophie Comte-Perret
et Vittorio Giusti
Service d'endocrinologie, diabétologie
et métabolisme
Dr Grégoire Wuerzner
Service de néphrologie et consultation
d'hypertension
Département de médecine interne
CHUV, 1011 Lausanne.
sophie.comte@chuv.ch
vittorio.giusti@chuv.ch
gregoire.wuerzner@chuv.ch

Treatment of hypertension in obese patients

Prevalence of obesity and hypertension has increased these last decades. Around 60 to 70% of the incidence of hypertension is related to obesity. The relationship between obesity and hypertension is now well established. The sympathetic nervous system and the renin-angiotensin-aldosterone (RAA) system are activated in obese patients, mostly by insulin, and predispose the kidney to reabsorb sodium and water. In obese patients with hypertension, it is recommended to target a blood pressure < 140/90 mmHg. Lifestyle changes (weight loss, physical activity, low-salt diets) are useful to decrease blood pressure but are difficult to maintain in the long-term. When drugs are necessary, drugs that are metabolically neutral should be used, and often need to be combined to other drug classes in order to achieve blood pressure target.

On observe, ces dernières décennies, une augmentation de la prévalence de l'obésité ainsi que de l'hypertension artérielle. La relation entre le poids et la tension artérielle est actuellement bien établie. Les systèmes nerveux sympathique et rénine-angiotensine-aldostérone (RAA) sont activés chez les patients obèses, principalement par l'insuline, et entraînent une rétention hydrosodée. Chez les patients obèses et hypertendus, il est recommandé de viser une tension artérielle $\leq 140/90$ mmHg. Des modifications du style de vie (perte pondérale, activité physique et réduction de l'apport en sel) sont utiles dans la prise en charge thérapeutique, mais sont difficiles à maintenir sur le long terme. Ainsi, des traitements médicamenteux associés ou non, qui devraient être neutres sur le plan métabolique, sont souvent nécessaires.

INTRODUCTION

On observe, ces dernières décennies, une augmentation de la prévalence de l'obésité. En effet, en Suisse, les récentes données provenant de la cohorte lausannoise CoLaus rapportent une prévalence de surcharge pondérale ou obésité (IMC ≥ 25 kg/m²) de 36,6% et d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) de 15,7%.¹ Parallèlement, la prévalence de l'hypertension artérielle augmente aussi. Il est estimé que 60 à 70% du risque d'hypertension artérielle est imputable à l'obésité.² Chez les patients en surcharge pondérale (IMC 25-29,9 kg/m²), la prévalence de l'hypertension artérielle est de 60% environ, et chez les patients obèses (IMC > 30 kg/m²), elle est $> 70\%$, alors qu'elle n'est que de 34% environ chez les patients ayant un IMC < 25 kg/m².³

Nous proposons ici de revoir le lien entre l'obésité et l'hypertension artérielle ainsi que les mesures thérapeutiques de l'hypertension artérielle spécifiques au patient obèse.

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE LIÉE À L'OBÉSITÉ

La relation entre le poids et la tension artérielle a été établie de manière prospective dans les années 60 par l'étude de Framingham,⁴ mais ce n'est que dans les années 80 qu'un effet causal a pu être démontré. Par ailleurs, l'excès de graisse abdominale (obésité androïde) semble avoir un effet plus important sur le développement d'une hypertension artérielle que l'obésité gynoïde.² L'obésité androïde augmente également le risque de résistance à l'insuline et de dyslipidémie (syndrome métabolique). Les principaux facteurs pathogéniques sont importants à comprendre puisqu'ils fournissent une base pour une stratégie thérapeutique rationnelle (figure 1).

Activation du système nerveux sympathique (SNS)

Il semblerait que ce soit l'hyperinsulinémie et/ou la résistance à l'insuline (observées chez la plupart des patients obèses) qui stimulerait le SNS.⁵ De même,

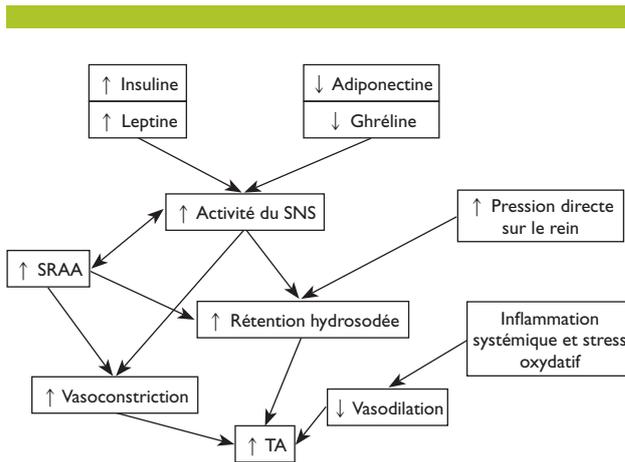


Figure 1. Physiopathologie de l'hypertension artérielle liée à l'obésité

SRAA: système rénine-angiotensine-aldostérone; TA: tension artérielle; SNS: système nerveux sympathique; ↑: augmentation; ↓: diminution. (D'après réf.¹²)

la leptine (un peptide produit par les adipocytes et sécrété dans le plasma, dont la concentration reflète la masse grasse d'un individu, et ayant comme effet de diminuer l'appétit) active également le SNS.

Activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA)

L'activité du système RAA est augmentée chez les sujets obèses, particulièrement au niveau du tissu adipeux abdominal. En effet, il a été démontré que les taux d'angiotensinogène, de rénine, d'enzyme de conversion et d'aldostérone étaient plus élevés.⁶ Tous les composants du système RAA sont exprimés dans le tissu adipeux et exercent une fonction autocrine et paracrine en modulant la lipogenèse, la lipolyse, l'adipogenèse et une inflammation systémique et du tissu adipeux.⁶ Les adipocytes (particulièrement intra-abdominaux) produisent de l'angiotensinogène et diverses cytokines sécrétées par le tissu adipeux semblent être impliquées dans l'augmentation de la sécrétion d'aldostérone.⁶

Excrétion rénale de sodium et sensibilité au sel

L'obésité prédispose le rein à réabsorber davantage de sodium via des mécanismes neuraux (SNS), hormonaux (aldostérone et insuline) et réno-vasculaires (angiotensine II).⁵ Le rein doit donc maintenir une pression artérielle plus élevée pour excréter l'apport quotidien de sel.

QUELLE CIBLE DE TENSION ARTÉRIELLE FAUT-IL VISER?

Les récents guidelines de la Société européenne d'hypertension et des sociétés américaines d'obésité et d'hypertension recommandent de viser, tout comme pour la population générale, $\leq 140/90$ mmHg chez les patients obèses.^{5,7} D'autres recommandent une cible $\leq 130/80$ mmHg (de manière identique aux patients diabétiques ou présentant une

maladie rénale chronique), les patients obèses étant considérés à haut risque cardiovasculaire.⁸ Il n'y a toutefois pas encore assez d'évidences scientifiques pour soutenir cette recommandation.

CHOIX THÉRAPEUTIQUES

Bien que l'hypertension artérielle associée à l'obésité soit une condition très fréquente, il y a très peu d'études randomisées incluant uniquement des patients obèses. De plus, ces études évaluant les effets des traitements anti-hypertenseurs chez les sujets obèses portent sur des petits collectifs et sont de courte durée.⁹ Actuellement, les recommandations sont basées sur des avis d'experts.⁵

Modifications du style de vie

Perte pondérale

Dans une méta-analyse portant chez des sujets modérément obèses, et ayant une perte pondérale en moyenne inférieure à dix kilos, on observe, pour chaque kilo perdu, une diminution de 1 mmHg de tension artérielle (TA) systolique et 0,9 mmHg de TA diastolique.¹⁰ Toutefois, la plupart des études ont été réalisées sur un court terme (moins d'une année) et il existe des facteurs confondants: augmentation de l'activité physique, diminution de la prise d'alcool et de l'apport en sel. Quoi qu'il en soit, une perte pondérale, même modeste (5% du poids), est toujours souhaitable chez les patients en surcharge pondérale ou obèses, et devrait être discutée avec le patient. Elle est cependant difficile à obtenir, notamment sur le long terme.

Quant à la chirurgie bariatrique, pour les trois techniques les plus utilisées (cerclage gastrique (CG), bypass gastrique proximal avec anse en Y (BPG) ou la *sleeve gastrectomy* (ou gastrectomie en manchon, SG),¹¹ relativement peu d'études se sont intéressées au devenir de la tension artérielle après l'intervention.¹² Le plus grand collectif porte sur 1025 patients qui ont subi un BPG, dont 521 hypertendus: l'hypertension artérielle est contrôlée sans traitement chez 69% des patients après un à deux ans.¹³ L'étude prospective SOS, incluant 692 patients, dont la moitié bénéficie d'une chirurgie bariatrique (trois techniques différentes), montre une amélioration du profil tensionnel durant les six premiers mois suivant l'intervention, mais une augmentation progressive durant les sept années qui suivent.¹⁴ Notons toutefois que la chirurgie bariatrique est réservée aux patients dont l'IMC est ≥ 35 kg/m², et qui n'arrivent pas à perdre du poids par des méthodes conservatrices, et que l'impact d'une telle chirurgie sur la vie quotidienne est majeur (modification de l'alimentation, contrôles médicaux réguliers et prise de suppléments parfois à vie).

Activité physique

Lorsque l'activité physique est la seule intervention, elle ne permet en général pas de perte de poids significative.⁵ De plus, elle n'a pratiquement pas d'effet sur la tension artérielle si elle n'est pas couplée à une perte pondérale, mais si elle est associée à une intervention visant à diminuer le poids, elle a un effet bénéfique sur la tension artérielle.¹⁵



Réduction de l'apport en sel

L'étude TOHP 1 a randomisé 744 patients avec une hypertension artérielle modérée en deux groupes: un groupe avec une réduction de l'apport en sel (ciblé à 1,6 g/jour) et un groupe contrôle.¹⁶ Après six, douze et dix-huit mois, on observe une diminution significative de la tension artérielle de 2 mmHg (systolique) et 1 mmHg (diastolique) chez le groupe avec intervention. L'étude TOHP 2 s'est intéressée plus particulièrement à la restriction en sel chez les patients avec surcharge pondérale, et ceci pour une durée de trois à quatre ans.¹⁷ Elle montre également une diminution de la tension artérielle dans le groupe avec restriction en sel, mais également une difficulté pour les patients de maintenir durant plusieurs mois cette restriction.

Médicaments (tableau 1)

Ceux-ci sont souvent nécessaires, puisque les approches conservatrices visant à modifier le style de vie, bien qu'efficaces, sont souvent difficiles à mettre en place de manière durable.

Bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone

Ces traitements sont à utiliser en première ligne, en raison de l'activation du système RAA secondaire à l'hyperinsulinisme chez les patients obèses. Ils ont notamment pour effet d'améliorer la sensibilité à l'insuline, et peut-être de prévenir la survenue d'un diabète,¹⁸ mais cela a été remis en question par l'étude DREAM,¹⁹ où un traitement de ramipril n'a pas permis de prévenir de manière significative l'apparition d'un diabète de type 2.

A noter qu'une bithérapie IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion) et inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II (ARB) n'a pas d'avantage par rapport à une monothérapie mais provoque davantage d'effets secondaires. L'inhibiteur de la rénine (aliskirène) n'a pas non plus de supériorité par rapport aux IEC ou aux ARB. Il n'est par ailleurs pas souhaitable de les combiner avec les IEC ou les ARB (l'étude

ALTITUDE ayant montré chez les patients diabétiques une augmentation des effets secondaires: hyperkaliémie, hypotension et insuffisance rénale).²⁰

Anticalciques

N'ayant pas d'effet métabolique délétère, ils sont une bonne alternative. Ils agissent, entre autres, par diminution de la résistance vasculaire périphérique. Celle-ci étant parfois réduite chez les patients obèses, il se pourrait que ces traitements soient moins efficaces dans cette population.²¹ Ils sont à utiliser en deuxième ligne, associés avec un bloqueur du système RAA.

Diurétiques

Ils sont utiles car la sensibilité au sel est augmentée chez le patient obèse d'une part, mais également en raison de la consommation souvent excessive de sodium. Cependant, ils peuvent stimuler le système RAA, augmenter la résistance à l'insuline et exacerber une dyslipidémie. Les thiazides ont un meilleur effet sur la tension artérielle que les diurétiques de l'anse et devraient être préférés. Les diurétiques de l'anse sont indiqués en cas d'insuffisance cardiaque ou de diminution de la fonction rénale.

Antagonistes de l'aldostérone (spironolactone et éplérénone)

Ces analogues stéroïdiens ayant une structure semblable à l'aldostérone, ils agissent par compétition au niveau du récepteur minéralocorticoïde. L'éplérénone possède l'avantage d'avoir une meilleure affinité pour le récepteur minéralocorticoïde que pour les récepteurs aux androgènes et à la progestérone, et de ce fait, a moins d'effets endocriniens indésirables (gynécomastie notamment). En Suisse, le traitement de l'hypertension artérielle par ces substances n'est cependant pas couvert par l'assurance-maladie (médicaments hors liste). Ils peuvent être utiles pour renforcer un traitement antihypertenseur existant en particulier lors

Tableau 1. Résumé des recommandations du traitement antihypertenseur chez le patient obèse

	Avantages	Inconvénients	Recommandations
Bloqueurs du système RAA	<ul style="list-style-type: none"> Améliorent la sensibilité à l'insuline Protection rénale et vasculaire 	<ul style="list-style-type: none"> Toux (IEC) Prix (ARB et aliskirène) 	1 ^{er} choix
Anticalciques	<ul style="list-style-type: none"> Métaboliquement neutres Bonne combinaison avec les bloqueurs du système RAA 	Semblent moins efficaces chez les patients obèses	En association avec bloqueurs du système RAA
Diurétiques	<ul style="list-style-type: none"> La rétention hydrosodée est pathogène dans l'HTA du sujet obèse Bien en combinaison avec d'autres classes Prix 	Diminuent la sensibilité à l'insuline et perturbent le métabolisme lipidique	En association avec bloqueurs du système RAA
Antagonistes de l'aldostérone	L'excès d'aldostérone est pathogène dans l'HTA du patient obèse	Hyperkaliémie, gynécomastie	A ajouter à d'autres traitements antihypertenseurs
Bêtabloquants	<ul style="list-style-type: none"> Pour patients avec maladie coronarienne, FA ou insuffisance cardiaque Prix 	<ul style="list-style-type: none"> Prise de poids Diminuent la sensibilité à l'insuline et perturbent le métabolisme lipidique 	Pas en 1 ^{er} choix, seulement si indications particulières
Alphabloquants	Améliorent la sensibilité à l'insuline et le métabolisme lipidique, bénéfiques si hyperplasie bénigne de la prostate	Augmentent le risque d'insuffisance cardiaque congestive	Pas en 1 ^{er} choix, en association si hyperplasie bénigne de la prostate

IEC: inhibiteurs de l'enzyme de conversion; FA: fibrillation auriculaire; RAA: rénine-angiotensine-aldostérone; HTA: hypertension artérielle; ARB: bloqueur du récepteur à l'angiotensine II. (D'après réf.⁸)



d'une hypertension résistante, mais ne devraient pas être utilisés en première ligne.

Bêtabloquants

Ils ne sont pas recommandés en première intention chez les patients obèses, leur introduction étant associée à une prise pondérale durant le premier mois, en raison d'une diminution de la dépense énergétique et de la capacité d'exercice. De plus, ils peuvent augmenter la résistance à l'insuline et exacerber une dyslipidémie. Ils sont donc réservés à des indications spéciales (fibrillation auriculaire, cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque).

Alphabloquants

Ils améliorent la sensibilité à l'insuline et le métabolisme lipidique mais peuvent provoquer une rétention hydrosodée et une hypotension orthostatique et donc un risque de chutes. Ils peuvent être utilisés chez les patients présentant une hyperplasie bénigne de la prostate, ou éventuellement en association avec un autre traitement antihypertenseur.

Dénervation rénale par radiofréquence

Actuellement réservée au traitement de l'hypertension artérielle résistante, la dénervation rénale par radiofréquence pourrait devenir un traitement de choix de l'hypertension liée à l'obésité. En effet, l'obésité est un facteur associé non seulement à la résistance au traitement de l'hypertension, mais également à l'activation du SNS, particulièrement au niveau rénal. Dans la première étude randomisée, réalisée dans l'hypertension résistante, l'IMC moyen était de $31 \pm 5 \text{ kg/m}^2$.²²

CONCLUSION

En raison d'une augmentation de la prévalence de l'obésité et d'hypertension artérielle, nous sommes très souvent confrontés à devoir débiter un traitement pharmacologique de l'hypertension artérielle chez le sujet obèse. En effet, les mesures conservatrices (perte de poids, activité physique et régime limité en sel) sont difficiles à suivre sur le long terme. La connaissance de la physiopathologie est importante afin de pouvoir décider du meilleur traitement dans cette population. Les bloqueurs du système RAA sont à utiliser en première intention en raison de leur effet métabolique favorable et de leur protection réno-vasculaire, mais doivent souvent être associés à d'autres classes médicamenteuses pour contrôler la pression artérielle. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Implications pratiques

- > 60 à 70% du risque d'hypertension artérielle sont attribués à l'obésité
- > Une activation des systèmes nerveux sympathique et rénine-angiotensine-aldostérone (RAA) entraîne une baisse de la natriurèse et donc une rétention hydrosodée
- > Une modification du style de vie est souhaitable mais est difficile à atteindre sur le long terme
- > Un bloqueur du système RAA est le traitement médicamenteux à privilégier chez ces patients

Bibliographie

- 1 Firmann M, Mayor V, Vidal PM, et al. The CoLaus study: A population-based study to investigate the epidemiology and genetic determinants of cardiovascular risk factors and metabolic syndrome. *BMC Cardiovasc Disord* 2008;8:6.
- 2 * Kotchen TA. Obesity-related hypertension: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Am J Hypertens* 2010;23:1170-8.
- 3 Bramlage P, Pittrow D, Wittchen HU, et al. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. *Am J Hypertens* 2004;17:904-10.
- 4 Kannel WB, Brand N, Skinner JJ, Dawber TR, McNamara PM. The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension. The Framingham study. *Ann Intern Med* 1967;67:48-59.
- 5 ** Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, et al. Obesity-related hypertension: Pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: A position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013;15:14-33.
- 6 * Ruster C, Wolf G. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in obesity-related renal diseases. *Semin Nephrol* 2013;33:44-53.
- 7 Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281-357.
- 8 Wenzel UO, Benndorf R, Lange S. Treatment of arterial hypertension in obese patients. *Semin Nephrol* 2013;33:66-74.
- 9 Jansen PM, Danser JA, Spiering WW, van den Meiracker AH. Drug mechanisms to help in managing resistant hypertension in obesity. *Curr Hypertens Rep* 2010;12:220-5.
- 10 Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878-84.
- 11 ** Suter M, Giusti V. Chirurgie bariatrique en 2013: principes, avantages et inconvénients des interventions à disposition. *Rev Med Suisse* 2013;9:658-603.
- 12 Adams ST, Salhab M, Hussain ZI, Miller GV, Leveson SH. Obesity-related hypertension and its remission following gastric bypass surgery – a review of the mechanisms and predictive factors. *Blood Press* 2013;22:131-7.
- 13 Sugerman HJ, Wolfe LG, Sica DA, Clore JN. Diabetes and hypertension in severe obesity and effects of gastric bypass-induced weight loss. *Ann Surg* 2003;237:751-6; discussion 7-8.
- 14 Sjöström CD, Peltonen M, Wedel H, et al. Differentiated long-term effects of intentional weight loss on diabetes and hypertension. *Hypertension* 2000;36:20-5.
- 15 Bouchonville M, Armamento-Villareal R, Shah K, et al. Weight loss, exercise or both and cardiometabolic risk factors in obese older adults: Results of a randomized controlled trial. *Int J Obes (Lond)* 2013; epub ahead of print.
- 16 Whelton PK, Kumanyika SK, Cook NR, et al. Efficacy of nonpharmacologic interventions in adults with high-normal blood pressure: Results from phase I of the Trials of Hypertension Prevention. *Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Am J Clin Nutr* 1997;65(Suppl.2):652S-60S.
- 17 Kumanyika SK, Cook NR, Cutler JA, et al. Sodium reduction for hypertension prevention in overweight adults: Further results from the Trials of Hypertension Prevention Phase II. *J Hum Hypertens* 2005;19:33-45.
- 18 Scheen AJ. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the Renin-Angiotensin system. *Drugs* 2004;64:2537-65.
- 19 McFarlane SI, Provilus A, Shin JJ. Diabetes prevention between RAAS inhibition and PPAR-gamma stimulation: The diabetes reduction assessment with ramipril and rosiglitazone medication (DREAM) trial. *J Cardio-metab Syndr* 2007;2:149-50.
- 20 Parving H-H, Brenner BM, McMurray JJV, et al. Cardiorenal end points in a trial of Aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204-13.
- 21 Schmieder RE, Gatzka C, Schachinger H, Schobel H, Ruddle H. Obesity as a determinant for response to antihypertensive treatment. *BMJ* 1993;307:537-40.
- 22 Symplicity HTN1, Esler MD, Krum H, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): A randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1903-9.

* à lire

** à lire absolument