



M. SARDINOUX
Service de Médecine Interne et Hypertension Artérielle,
Hôpital Lapeyronie, MONTPELLIER.

Hypertension artérielle: de la biologie moléculaire... à l'éducation du patient!

Chicago, la Nouvelle-Orléans et Orlando sont, à partir de 2006, les trois villes retenues par l'American Heart Association (AHA) pour le déroulement de ses "Scientific sessions" du fait de leurs politiques de Santé publique, et notamment contre le tabac.

L'AHA 2006 n'a pas vu de révélations exceptionnelles, et en particulier dans le domaine de l'hypertension artérielle. On peut toutefois noter l'importance, en nombre et en qualité, des communications de sciences fondamentales, notamment en biologie moléculaire ou en pharmacogénétique. Avec ce paradoxe : à l'ère de la biologie moléculaire, une des études les plus remarquées en session plénière était une étude... d'éducation du patient et d'amélioration de l'observance chez le sujet âgé!

■ DES SCIENCES FONDAMENTALES...

Au cours de la session "Basis sciences" (sciences fondamentales), nous avons pu assister à des communications très pointues de biologie moléculaire, de pharmacologie, voire de pharmacogénétique, à la recherche de nouvelles approches physiopathologiques, de nouvelles implications thérapeutiques ou de nouvelles étiologies.

1. – Biologie moléculaire et pharmacogénétique

>>> Dans l'étude BEST (Betablocker Evaluation of Survival Trial) (abstract 398), l'analyse de l'effet du bucindolol retrouve une réduction significative (Hazard ratio: 0,81) du critère composite morbi-mortalité (CMM) cardiovasculaire dans la population générale, mais les résultats sont inhomogènes dans certains sous-groupes de polymorphisme géné-

tique préséparés. On observe ainsi une réduction relative du risque de survenue du critère morbi-mortalité variable selon les sous-groupes de polymorphisme génétique portant sur les récepteurs adrénergiques $\beta 1$ et $\alpha 2c$: certains polymorphismes entraînent un bénéfice accru du traitement bêtabloquant ($\beta 1$ arg/arg et $\alpha 2c$ Wt/Wt), d'autres au contraire une diminution moindre du risque sous traitement.

>>> De même, une étude japonaise (abstract 2588) s'est penchée sur l'influence des polymorphismes de certains gènes liés à la sensibilité au sel (1 ADDI), aux récepteurs adrénergiques, au système rénine-angiotensine-aldostérone (AT1-R) et à la transduction du signal sur l'efficacité des bêtabloquants dans l'hypertension essentielle. Il ressort que cinq polymorphismes génétiques, et notamment les ADDI et les AT1-R, modulent l'efficacité des bêtabloquants dans l'hypertension artérielle essentielle.

Ces deux études ouvrent la voie vers un traitement pharmaceutique personnalisé du patient (répondeur ou non répondeur) en fonction de son polymorphisme génétique, notamment sur certains récepteurs.

2. – Mécanismes physiopathologiques

Dans le domaine de la physiopathologie, on pouvait noter la place importante des publications établissant des ponts entre l'HTA, les anomalies du système rénine-aldostérone et les désordres endocriniens liés au syndrome métabolique, notamment l'adiponectine ou la leptine, sans que l'on puisse toutefois en tirer des implications thérapeutiques.

>>> Une communication orale de J.J. Mourad (Paris) montrait l'importance de la microcirculation capillaire dans les

mécanismes de l'HTA secondaire au traitement antiangiogénique par un anticorps anti-VEGF, le bevacizumab (Avastin), utilisé notamment dans les néoplasies coliques (abstract 2585). L'étude portant sur 16 patients atteints de néoplasie colique et traités par Avastin montrait, après 6 mois de traitement, une diminution significative de la densité capillaire des doigts en microcapillaroscopie ($p < 0,0001$), ainsi qu'une dysfonction endothéliale en Doppler laser de flux ($p = 0,05$). Ces deux anomalies étant étroitement associées à une augmentation significative de la pression artérielle systolique et diastolique ($p < 0,0001$).

>>> Toujours dans le domaine des anomalies structurelles de la petite circulation, une équipe danoise (Mathiassen *et al.*) a mené une étude longitudinale sur une cohorte de 159 patients ayant une hypertension essentielle non compliquée pour analyser la survenue d'événements cardiovasculaires et leur corrélation avec la structure des petites artères, et notamment le rapport média-lumière (M/L) mesuré par myographie (abstract 2595). Pour un suivi moyen de 10,4 ans, il semble qu'un index M/L élevé (supérieur à la moyenne du groupe hypertendu ou + 2 DS pour le groupe contrôle) est associé de manière significative à un risque relatif de 2,2, et cela indépendamment des autres facteurs confondants (âge, sexe, PAS, tabac, cholestérol).

Ces deux communications montrent l'importance de tout l'arbre artériel – grosses artères comme petits vaisseaux – dans les mécanismes physiopathologiques de l'HTA, et ouvrent des voies de réflexions futures, notamment en lien avec la dysfonction endothéliale.

3. – Nouvelles approches thérapeutiques

Sur le plan des nouvelles thérapeutiques antihypertensives, deux molécules retiennent plus particulièrement l'attention :

>>> Un antagoniste sélectif du récepteur de l'endothéline, le darusentan, réduit de manière significative la pression artérielle systolique (PAS) dans une étude multicentrique de phase 2, chez 115 patients hypertendus résistants à un traitement associant 3 ou 4 antihypertenseurs (ATS) à posologie maximale. L'analyse post-hoc de cette étude (abstract 2584), menée en double aveugle et à posologie croissante en traitement d'adjonction (50 mg à 300 mg/j de darusentan) pendant 10 semaines, confirme les résultats précédents avec une réduction de la PAS significative indépendamment du nombre d'antihypertenseurs [-9,3 mmHg avec 3 ATS ($p = 0,03$) et -12,71 mmHg pour 4 ATS ($p = 0,007$)], du sexe,

de l'âge, de l'origine ethnique et des comorbidités. Le nombre de patients à l'objectif tensionnel était plus important dans le bras darusentan mais non significatif par manque de puissance (76 % contre 57 % pour 3 ATS, $p = 0,11$, et 66 contre 38 % pour 4 ATS, $p = 0,06$).

Les antagonistes sélectifs du récepteur de l'endothéline apparaissent donc comme une nouvelle approche de l'hypertension résistante, notamment en adjonction du traitement antihypertenseur habituel, mais ils doivent être évalués dans de plus grandes séries pour préciser leur place dans l'arsenal antihypertensif.

>>> Venant compléter les voies "classiques" du blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone, l'aliskiren, un inhibiteur direct de la rénine agissant en diminuant l'activité rénine plasmatique (ARP), a montré son intérêt, notamment en association avec les IEC, les ARA2 ou les thiazidiques (abstract 3620). En effet, l'action antihypertensive des bloqueurs "classiques" du système rénine-angiotensine s'accompagne d'une élévation de concentration de rénine et conjointement de l'ARP, contrairement à l'aliskiren qui entraîne seulement une élévation de la concentration de rénine sans augmentation de l'ARP. Une série poolée de 1 612 patients hypertendus répartis sur 4 essais contrôlés et en double aveugle étudiait l'efficacité de l'aliskiren sur l'inhibition de l'ARP, en monothérapie contre placebo ou en association avec un IEC ou un diurétique thiazidique. En association aux IEC ou aux thiazidiques, l'aliskiren supprime de manière très significative l'ARP ($p < 0,0001$) malgré une augmentation synergique de la concentration de rénine. Reste maintenant à démontrer l'efficacité en termes de protection des organes cibles et de morbi-mortalité cardiovasculaire d'une telle approche thérapeutique.

■ ...A L'EVIDENCE BASED MEDICINE...

1. – Aldostérone et régime sodé

>>> Diverses données expérimentales suggéraient déjà que l'effet délétère de l'aldostérone était dépendant d'un apport sodé alimentaire élevé. Une équipe de l'université de Birmingham, dans l'Alabama, le démontre pour la première fois chez l'Homme (abstract 2583) dans un essai portant sur 136 patients hypertendus résistants répartis en 2 groupes selon leur niveau d'excrétion urinaire d'aldostérone (Ualdo) (normal $< 12 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ ou élevé $> 12 \mu\text{g}/24 \text{ h}$). Elle retrouvait des niveaux tensionnels comparables en MAPA dans les 2 groupes quel que soit l'Ualdo. Dans le groupe Ualdo nor-

mal, il n'y avait pas de différence tensionnelle significative en fonction du niveau (faible, moyen, élevé) d'excrétion urinaire du sodium des 24 heures (UNa) (reflet des apports sodés alimentaires à poids stable). En revanche, on retrouvait dans le groupe Ualdo élevé une tension artérielle d'autant plus haute que les valeurs UNa étaient élevées (hausse de TA significative quelles que soient ses composantes systolique, diastolique, diurne ou nocturne). **Cela souligne l'importance, en pratique clinique, de la limitation des apports sodés dans l'hypertension artérielle résistante en général, et plus particulièrement dans les HTA à aldostérone élevée.**

2. – Bêtabloquants, pression artérielle centrale et onde de pouls

Dans les études LIFE et ASCOT, il ressortait que l'efficacité des bêtabloquants était moindre que celle des inhibiteurs calciques et des ARA2. L'étude ASCOT-CAFE montrait que malgré une PA brachiale similaire, la PA centrale (PAC) était inférieure dans le bras amlodipine-perindopril comparative-ment au bras aténolol-bendrofluazide. L'influence physiopathologique de l'onde de réflexion artérielle sur la PAC est connue, mais l'impact des différentes thérapeutiques anti-hypertensives sur cette dernière demandait à être précisé.

>>> Une équipe d'outre-Manche (abstract 2597) montre, sur 255 patients d'ASCOT (âge moyen de 64 ans), que cette différence sur la PAC observée dans CAFE s'explique par la diminution significativement plus importante de l'onde de réflexion dans le bras amlodipine-perindopril par rapport au bras aténolol-bendrofluazide (20 % contre 23 % $p = 0,02$) (fig. 1). **La différence significative de réduction de l'onde de réflexion peut expliquer la différence significative entre les deux bras dans l'étude ASCOT.**

>>> L'étude CASHMERE compare l'effet contre placebo de l'atorvastatine 80 ± traitement hormonal substitutif chez 634 femmes ménopausées sur la progression de l'épaisseur intima-média carotidienne et la rigidité artérielle à 12 mois (abstract 3 844). L'analyse des résultats d'inclusion montre un effet délétère des bêtabloquants non vasodilatateurs sur la PAC et la rigidité artérielle. Malgré une PAS brachiale comparable, l'étude retrouve chez les 104 patientes traitées par bêtabloquants (97 % non vasodilatateurs), et après ajustement à l'âge et à la pression artérielle moyenne, une majoration significative de 10 % de la PAC, de 6 % de l'index d'augmentation, de 4 % de l'onde de pouls carotido-fémoral et de 5 % de la rigidité artérielle. Il sera nécessaire, à la lumière de ces différentes études, de déterminer si les effets des bêtablo-

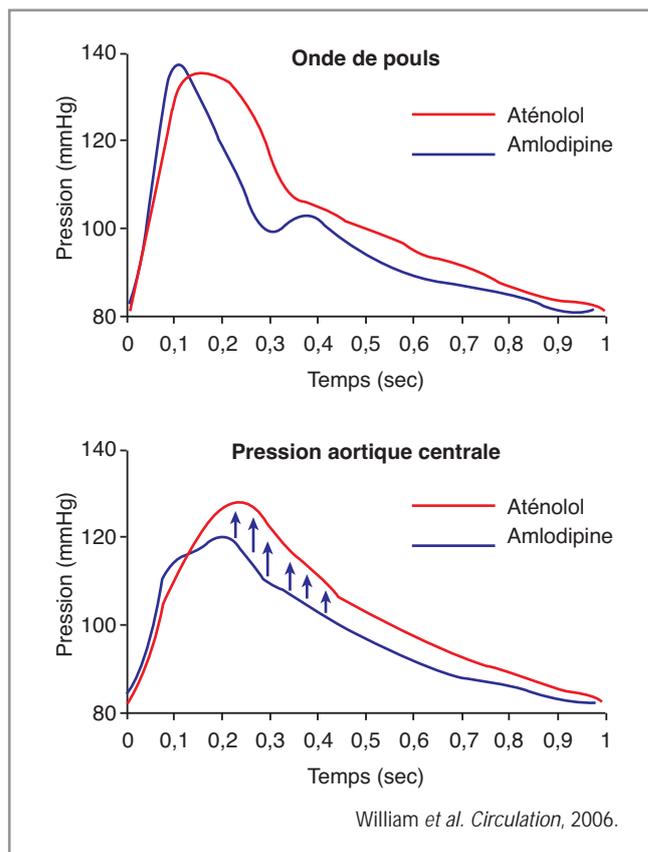


Fig. 1 : ASCOT-CAFE : pression centrale et onde de pouls.

quants sur les artères de gros calibres augmentent ou non le risque d'événements cardiovasculaires, indépendamment du niveau de PAS brachiale.

3. – AINS et tension artérielle

Les effets délétères de l'utilisation aiguë des AINS sur la TA sont bien connus des praticiens.

>>> Une méta-analyse (abstract 2586) s'est intéressée aux effets de l'utilisation chronique des AINS (> 1 mois) sur la tension artérielle. Il ressort de l'étude de 31 essais que seul l'ibuprofène augmente significativement la PAS de 3,5 mmHg (IC 95 % : 2,7-4,39) et la PAD de 1 mmHg (IC 95 % : 0,68-1,64), avec un risque relatif d'hypertension en tant qu'effet indésirable de 2,85 (IC 95 % : 1,44-5,65).

■ ...JUSQU'À L'ÉDUCATION DU PATIENT

Se penchant sur le difficile problème de l'observance du traitement dans le cadre des maladies chroniques, et plus parti-

culièrement dans une population de sujets âgés (65 ans ou plus ; moyenne à l'inclusion 78 ans) à risque cardiovasculaire nécessitant de multiples traitements (au moins 4 ; en moyenne 9), l'étude FAME (the Federal study of Adherence to Medication in the Elderly) a été présentée en séance plénière.

Elle testait l'efficacité d'un "programme pharmaceutique compréhensible" associant une éducation individuelle du patient par le pharmacien à une délivrance du traitement personnalisée sous forme de blister comprenant les médicaments pour chaque moment de la journée. Après une phase de pré-randomisation de 2 mois, deux phases distinctes de 6 mois se sont succédées : la première (phase 1) consistait en l'application à l'ensemble de la cohorte du programme d'aide à l'observance suivie par la randomisation en 2 bras (phase 2), l'un avec poursuite du programme et des visites tous les 2 mois au pharmacien, l'autre bénéficiant de soins classiques.

L'objectif principal, pour chacune des phases, était la mesure de l'observance par la modification de la quantité de médicaments consommés ; les objectifs secondaires étaient les modifications de tension artérielle et du LDL-cholestérol. Après la phase 1, on notait une amélioration significative de l'observance médicamenteuse (61,2 % contre 96,9 %), de la PAS (133 mmHg contre 129 mmHg) et du LDL-cholestérol (91,7 contre 86,8 g/L). En phase 2, l'adhérence médicamenteuse soutenue persistait dans le bras poursuivant le programme alors qu'elle chutait en cas de soins classiques (95,5 % contre 69,1 %), cette meilleure observance étant associée à une réduction significative de la PAS (-6,9 mmHg (IC 95 % : -10,7 à -3,1) contre -1 mmHg) sans modification supplémentaire du LDL-cholestérol.

Cet exemple de prise en charge éducative, associée à une délivrance médicamenteuse personnalisée par le pharmacien, montre tout son intérêt pour améliorer l'observance thérapeutique au long cours, et cela notamment dans les pathologies nécessitant de nombreux médicaments (comme l'HTA) avec très certainement une amélioration des objectifs thérapeutiques et très certainement du coût (Lee JK *et al.* Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-Density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2006 ; 296 : 563-7).

■ SESSIONS PRATIQUES DE PRISE EN CHARGE DE L'HTA : QUAND ALLER PLUS LOIN QUE LES EXPLORATIONS TRADITIONNELLES CHEZ LE PATIENT HYPERTENDU ?

La place des enregistrements du sommeil à la recherche d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) et de la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) faisait l'objet de l'un des nombreux séminaires cardiovasculaires.

1. – SAOS

Pour Calhoun *et al.*, de Birmingham, la réalisation d'une polysomnographie nocturne est recommandée en cas de symptômes évocateurs de SAOS (sic), d'HTA résistante et d'hyperaldostéronisme. Les investigateurs ont insisté sur plusieurs points : la corrélation entre index apnée/hypopnée (AHI) et risque cardiovasculaire accru, notamment pour un AHI > 15 (Wisconsin sleep cohort) ; les effets bénéfiques de la CPAP sur l'HTA et surtout son inefficacité si elle est utilisée moins de 5 heures/j (d'où la nécessité d'améliorer l'observance) ; la prévalence élevée du SAOS en cas d'HTA résistante (passant de 40 % chez l'hypertendu contrôlé à 90 % chez l'hypertendu résistant) avec une meilleure réponse tensionnelle au traitement par CPAP chez l'hypertendu résistant ; enfin, la corrélation entre AHI et concentration d'aldostérone chez l'hypertendu résistant (non retrouvée chez le normotendu).

2. – MAPA

Une large place doit être faite à la MAPA dans la prise en charge du patient hypertendu, selon White *et al.*, de Farmington, non seulement pour le classique dépistage de l'HTA par effet "blouse blanche" mais aussi pour la recherche d'une HTA masquée ou cachée (effet "blouse blanche" inverse). Ainsi, si on utilisait la MAPA plutôt que la TA de consultation pour la statut tensionnel des patients, 20 % des patients classés hypertendus par effet "blouse blanche" (faux positifs) ne le seraient plus, et près de 10 % des patient classés normotendus (faux négatifs par HTA masquée) seraient aussi pris en charge correctement. De plus, la MAPA permet de contrôler l'efficacité du traitement antihypertenseur (TA sur 24 heures < 130/80 mmHg et TA nocturne < 120/70 mmHg) et le cas échéant de l'adapter (White WB. Ambulatory Blood Pressure in Clinical Practice. *N Engl J Med*, 2003 ; 348 : 2377-8).