M. GENEST
Service de Cardiologie, Centre Hospitalier, PROVINS.

Hypertension artérielle

ETIOLOGIE

1. – Programmation de l'HTA de l'adulte au stade fœtal

T. BURKHARDT *et al*. *Circulation,* 2007 ; 116 : II558.

Des études épidémiologiques lient le retard de croissance intra-utérin à l'hypertension de l'adulte via une compliance artérielle diminuée persistant après la naissance. 13 enfants hypotrophiques (< 5e percentile du poids attendu) ont été appariés à autant d'enfants eutrophiques et tous ont eu des mesures d'épaisseur et d'élasticité des artères ombilicales (dosage de l'élastine sur échantillon de cordon).

La compliance artérielle des enfants hypotrophiques était significativement moindre que celle des témoins avec des résistances augmentées et des surfaces artérielles elles aussi significativement moindres (2,8/3,8 mm^2). Des mesures myographiques montraient une tension pariétale et une force contractile maximale augmentées par rapport aux témoins. Les taux sériques d'IGF-1 (régulant la synthèse de l'élastine dont la concentration pariétale tendait à être diminuée) étaient significativement moindres dans le sang du cordon que chez les témoins et étaient corrélés à la tension maximale.

Les enfants hypotrophiques ont donc des parois artérielles plus minces et plus rigides que celles des autres, et cela pourrait être dû à des niveaux abaissés d'IGF-1 qui diminueraient le contenu de l'artère en élastine, l'ensemble constituant un terrain favorisant une future HTA chez l'adulte.

2. – Rôle potentiel de la présence d'auto-anticorps anti-récepteurs à l'angiotensine 2 dans le développement de la prééclampsie

X. YANG *et al*. *Circulation,* 2007 ; 116 : II56.

La prééclampsie est une pathologie sévère, de mécanisme incomplètement élucidé. Récemment, cette équipe montrait chez l'animal que la présence d'auto-anticorps anti-récepteurs à l'angiotensine 2 de type 1 provoquait une HTA. Il est recherché ici la présence de ces auto-anticorps pendant la grossesse de 35 femmes et leur lien éventuel avec la survenue d'une prééclampsie survenue chez 18 d'entre elles.

Les auto-anticorps, quand ils étaient présents, étaient purifiés et mis en contact avec des artères cérébrales de rat pour en mesurer l'effet vasoconstricteur et l'effet apoptotique.

Aux semaines 37 à 39, les auto-anticorps de ce type étaient significativement plus élevés chez les femmes en prééclampsie (0,27 ± 0,03 μmol/L/0,023 ± 0,017 μmol/L) et ils provoquaient un effet vascoconstricteur significatif totalement annulé en présence de valsartan, ce qui montre que ces auto-anticorps exercent cet effet via le récepteur correspondant. Ces auto-anticorps avaient aussi un effet cytotoxique significatif sur les cellules endothéliales.

DIAGNOSTIC

1. – Comparaison de la mesure directe de la pression artérielle centrale et de son évaluation non invasive par tonométrie d'aplanation radiale

K. TAKAZAWA *et al*. *Circulation,* 2007 ; 116 : II608.

La tonométrie d'aplanation radiale estime de façon non invasive la pression centrale. Les auteurs ont voulu évaluer cette méthode (par deux appareils différents : HEM et SphygmoCor) en la comparant à des mesures invasives dans l'aorte ascendante sur 72 patients âgés de 64 ± 10 ans. Les deux méthodes tonométriques étaient significativement et fortement corrélées à la pression invasive (r = 0,94 et 0,93 respectivement), avec une différence significative entre pression invasive et SphygmoCor, mais pas avec le HEM (différence de -0,4 ± 9,6 mmHg et de -9,0 ± 10,3 mmHg entre les deux

méthodes non invasives). Les pressions centrales mesurées par tonométrie et par mesure invasive sont donc très proches et la tonométrie semble donc pouvoir être désormais utilisée directement en clinique.

2. – Algorithme diagnostique utilisant la mesure de tension ambulatoire et celle au cabinet pour exclure une HTA blouse blanche

S. Kuruvilla *et al*. *Circulation,* 2007 ; 116 : II609.

Il a été suggéré que la stratégie diagnostique d'HTA portant sur une pression artérielle casuelle ≥ 140 ou ≥ 90 mmHg associée à une PA ambulatoire sur 24 heures ≥ 135 or ≥ 85 mmHg puisse être optimisée par une automesure en cas de mesure casuelle élevée en ne demandant de holter TA que si l'automesure était normale, soit < 135/85. 229 patients hypertendus non traités ou normotendus ont eu des mesures au cabinet, en holter TA et en automesure. La mesure casuelle était élevée chez 84 d'entre eux, 88 % avaient une HTA confirmée et 12 % une HTA blouse blanche. 82 % avaient une automesure élevée et 91 % avaient une HTA confirmée. En tenant compte des algorithmes habituels, ces résultats auraient nécessité un holter TA chez 15 patients avec confirmation d'une HTA pour 11 d'entre eux. Avec l'algorithme proposé ici, 55 des 84 patients suspects au cabinet seraient classés comme des hypertendus confirmés (50 de vrais hypertendus et 5 des blouse blanche), 29 nécessiteraient un holter TA dont 24 vrais hypertendus.

La sensibilité et la spécificité des algorithmes pour l'HTA étaient de 100 % et de 40 % pour l'ancien et de 100 % et de 20 % pour le nouveau, soit des performances équivalentes mais une nécessité moindre de holter TA et de mesures ambulatoires en faveur du nouveau.

3. – Holter tensionnel et pathologie cardiovasculaire : méta-analyse

D. Conen *et al*. *Circulation*, 2007 ; 116 : II608.

Le holter tensionnel aurait une valeur pronostique supérieure à celle des mesures casuelles, d'où cette reprise des 20 essais portant sur 15 cohortes indépendantes comprenant au moins 100 patients suivis au moins un an, soit finalement 9 299 patients suivis de 1,9 à 11,1 ans et ayant présenté 881 événements.

Le risque relatif par incrément de 100 mmHg de systolique était de 1,27 pour les événements et l'ajustement aux automesures ne modifiait pas ces résultats, pas plus qu'après ajustements pour l'âge, le sexe, l'ethnie, la PA au cabinet, le délai de suivi, le diabète ou la qualité de l'étude. L'association entre holter tensionnel et AVC, mortalité cardiovasculaire, mortalité totale et événements cardiaques était forte et à chaque fois indépendante de la PA au cabinet. Les risques relatifs par incrément de 10 mmHg au holter TA étaient de 1,33, 1,19, 1,12 et 1,17 respectivement pour chacun des événements cités. Cette méta-analyse montre que le holter tensionnel est un facteur prédictif puissant d'événements cardiovasculaires fournissant des informations indépendantes de la mesure conventionnelle de la tension au cabinet.

PHYSIOPATHOLOGIE

1. – AVC : altération de la structure des petites artères cérébrales chez l'hypertendu essentiel

E. Porteri *et al*. *Circulation*, 2007 ; 116 : II559.

Ces auteurs ont montré que des patients hypertendus devant avoir une intervention neuro-chirurgicale pour traumatisme ou tumeur bénigne ont eu une biopsie de tissu cérébral sain. Par rapport aux témoins non hypertendus, les petites artères de résistance autour de 200 microns de diamètre avaient tendance à être raréfiées, bien que cela n'atteigne pas la significativité. Le rapport entre épaisseur de la média et lumière artérielle était significativement augmenté chez l'hypertendu, ce qui montre pour la première fois la présence d'anomalies structurelles des petits vaisseaux cérébraux humains en cas d'HTA. En dehors des modèles animaux, cela n'était connu jusqu'alors que sur des vaisseaux obtenus par biopsie cutanée dont les anomalies montraient une corrélation avec la survenue ultérieure d'événements cérébrovasculaires (Rizzoni *et al*. *Circulation*, 2003).

2. – Insuffisance cardiaque : sous-étude d'ASCOT. La fonction diastolique évaluée en Doppler tissulaire est altérée par un traitement bêtabloquant + diurétique par rapport à un traitement IEC + calcique

R. Tapp *et al*. *Circulation*, 2007 ; 116 : II609.

Dans le cadre de l'étude ASCOT qui comparait deux traitements – aténolol + thiazidine et perindopril + amlodipine – 977 patients ont eu une échographie avec Doppler tissulaire à 12 mois du début de l'étude. La PA systolique était identique dans les deux groupes, de même que la FE, mais la fréquence cardiaque était plus basse sous bêtabloquants. La mesure de relaxation diastolique E'(vitesse annulaire mitrale précoce) était significativement plus basse sous bêtabloquants + diurétiques et le rapport E/E'mesurant la pression de remplissage ventriculaire gauche était aussi significativement plus élevé dans ce même groupe. Ces différences persistaient après ajus-

tements multiples (âge, sexe, glycémie à jeun, BMI et cholestérol) et, après ajustement supplémentaire à la systolique et à la fréquence cardiaque, les résultats restaient identiques pour E'mais étaient atténués pour E/E'.

Un traitement par bêtabloquants + diurétiques est donc associé à une altération de la fonction diastolique par rapport à l'association calcique + IEC, ce qui peut influer sur le risque d'insuffisance cardiaque et d'autres événements cardiovasculaires chez les hypertendus à FE conservée.

PRONOSTIC

1. – L'hypertension induite par la grossesse est associée à une plus grande incidence de future HTA permanente et d'événements cardiovasculaires

A. DHAWAN *et al*. *Circulation,* 2007 ; 116 : II656.

200 femmes aux antécédents d'hypertension liée à la grossesse ont été évaluées et comparées à 100 femmes enceintes d'âge équivalent sans antécédents de ce type. Les patientes ont été suivies pendant 15 ans.

L'apparition d'HTA permanente ultérieure était significativement plus fréquente chez les patientes ayant présenté une HTA pendant leur grossesse (51 cas sur 197 et 11/100 respectivement). Ces patientes avaient significativement plus d'événements cardiovasculaires majeurs (toujours respectivement 26/200 et 4/100). En analyse multivariée, l'HTA liée à la grossesse (RR : 4,74) était, avec le tabagisme (RR : 4,4), le seul facteur prédictif significatif indépendant d'événements futurs, elle est donc associée à un risque futur d'HTA et de morbi-mortalité.

2. – Pronostic de l'augmentation ou de la baisse de pression en orthostatisme chez les plus de 80 ans

S. HOSHIDE *et al*. *Circulation,* 2007 ; 116 : II655.

L'étude TOVEP étudiait prospectivement les facteurs prédictifs de mortalité totale et cardiovasculaire dans une population de 523 patients âgés en moyenne de 84 ans ayant une activité normale et suivis en moyenne 33 mois. Hypertension et hypotension orthostatiques étaient respectivement définies par une hausse ou une baisse d'au moins 20 mmHg lors du passage de la position allongée à la position debout.

71 décès dont 25 cardiovasulaires sont survenus durant le suivi. La mortalité cardiovasculaire tendait à être plus élevée avec la pression systolique (6 % si < 140 mmHg, 6,4 % entre 140 et 160 et 11 % à partir de 160 mmHg) et diastolique (4,9 % si < 70 mmHg, 6,6 % entre 70 et 90 et 14,3 % à partir de 90 mmHg). Diabète, dyslipidémie et tabagisme n'étaient pas associés à la mortalité cardiovasculaire.

La mortalité cardiovasculaire était significativement supérieure en présence d'une hypertension orthostatique (17,1/5,9 %), sans différence significative entre hypertension et absence d'hypotension (9,8/6,7 %). En analyse multivariée comprenant âge, BMI et pression artérielle, l'hypotension orthostatique restait un facteur de risque indépendant de mortalité (RR : 4,13).

L'hypotension orthostatique serait le facteur prédictif de décès cardiovasculaire le plus puissant (y compris la tension artérielle elle-même) chez le patient âgé de 80 ans.

3. – La variabilité tensionnelle nocturne prédit les événements cardiovasculaires dans le diabète de type 2

K. EGUCHI. *Circulation*, 2007 ; 116 : II655.

Cette variabilité pourrait être un facteur de risque chez ces patients, d'où la réalisation de holters tensionnels chez 300 diabétiques de type 2 n'ayant pas d'antihypertenseurs et suivis en moyenne 54 mois. La tension matinale était par ailleurs définie par la tension moyenne des 2 heures suivant le réveil et le pic matinal par la tension matinale minorée de la plus basse tension horaire moyenne mesurée la nuit. Les événements cardiovasculaires comprenaient IDM, AVC ou mort subite.

84 % étaient hypertendus avec une pression moyenne au réveil de 18 ± 6/11 ± 4 mmHg contre 13 ± 5/9 ± 3 mmHg la nuit. 29 événements sont survenus avec, en analyse univariée, une association significative avec la tension matinale systolique et la diastolique au réveil, mais pas avec le pic matinal. En analyse multivariée, les chiffres systoliques et diastoliques nocturnes étaient associés aux événements, de même que la variabilité tensionnelle nocturne (risque multiplié par 1,6 à 3).

L'hypothèse selon laquelle le pic matinal est un facteur prédictif d'événements cardiovasculaires n'est pas confortée chez ces diabétiques, mais la variabilité tensionnelle nocturne, elle, a une valeur pronostique indépendante des niveaux de la TA sur les 24 h et des autres facteurs de risque habituels chez ces mêmes patients.

4. – Pathologies favorisées : le RAC

K. Wakabayashi *et al*. *Circulation*, 2007 ; 116 : II557.

Parmi les antihypertenseurs de première ligne, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont les seuls traitements ralentissant la progression du rétrécissement aortique. Des études épidémiologiques ayant suggéré que l'HTA était un des facteurs de risque de rétrécissement aortique non rhumatismal, la question se posait de savoir si tous ou certains des antihypertenseurs de première intention pouvaient avoir un effet ralentissseur sur l'évolution du RAC.

293 patients consécutifs âgés en moyenne de 70 ans dont 153 femmes ayant une vitesse aortique maximale d'au moins 2 m/s ont eu deux échographies à au moins 6 mois d'intervalle. Les traitements pris depuis plus de 6 mois ont été colligés. Les progressions des vitesses et des gradients ont été comparées en fonction de chaque traitement présent. En analyse multivariée, les IEC étaient le seul facteur ralentissant la progression qui n'était donc affectée ni par les antagonistes de l'angiotensine 2, ni les bêtabloquants, ni les diurétiques, ni les calciques ou les statines.

5. – Pathologies induites ou favorisées : la FA

D. Galzerano *et al*. *Circulation,* 2007 ; 116 : II556-II557.

Le lien entre contrôle tensionnel et moindre survenue de FA représente une possibilité, notamment avec les antagonistes du système rénine-angiotensine qui jouent sur le remodelage OG tandis que le bêtabloquant pourrait avoir un effet antiarythmique. 154 hypertendus modérés (PAS comprise entre 130 et 160 mmHg et/ou PAD entre 80 et 100 mmHg), en rythme sinusal mais ayant eu 1 à 4 épisodes de FA documentés par ECG dans les 6 mois précédents, ont été aléatoirement repartis entre telmisartan 80 mg/j ou carvédilol 25 mg/j et suivis pendant 1 an avec chaque mois holter ECG et mesure de la PA. Les deux groupes étaient comparables en ce qui concerne la FE, la masse VG et la taille de l'OG. A 12 mois, la PA était significativement réduite dans les deux groupes sans différence entre les deux, mais le diamètre OG en écho tendait à être plus bas sous telmisartan et surtout 14,2 % des patients sous telmisartan contre 37,09 % sous carvédilol rapportaient un épisode symptomatique ou non de FA. Le telmisartan semble ainsi plus efficace que le carvédilol dans la prévention des récidives de FA chez l'hypertendu, probablement par son effet sur le remodelage électrique et structurel de l'OG.

6. – Mesures hygiéno-diététiques

J. Sacre *et al*. *Circulation,* 2007 ; 116 : II608.

Les diabétiques de type 2 ont une augmentation de la rigidité de leurs grosses artères et des réponses exagérées des pressions tant brachiales que centrales à l'exercice. Cette réponse exagérée au niveau central pourrait être due à une onde réfléchie augmentée. 50 diabétiques de type 2 (âgés de 55 ans en moyenne, dont 70 % d'hommes) et 50 contrôles appariés pour l'âge, le sexe, la PAS maximale à l'exercice et la fréquence cardiaque ont eu une épreuve d'effort avec mesure des pressions brachiales et centrales au repos et juste après exercice par tonométrie.

Les indices mesurant l'intensité de l'onde réfléchie étaient significativement plus bas chez les diabétiques et inversement et indépendamment corrélés à la pression centrale, mais pas chez les contrôles.

Les diabétiques ont donc une diminution paradoxale de l'onde de pouls réfléchie à l'exercice et une relation inverse entre cette onde réfléchie et la pression centrale non retrouvée chez les contrôles, ce qui plaide en faveur d'une vasodilatation périphérique chez ces patients.

7. – Intérêt du traitement

R.D. Fletcher *et al*. *Circulation*, 2007 ; 116 : II458.

Ces auteurs ont repris un registre incluant 1 192 781 patients et 19 203 113 mesures tensionnelles en utilisant la proportion de patients hypertendus revenant à la normale comme mesure de la performance du système de santé. Une hypertension était définie par l'existence, au cours de trois mesures, lors de trois journées différentes, d'une PAS > 140 mmHg ou d'une PAD > 90 mmHg ; le retour à la normale consistait en une PA redescendue sous 140/90 mmHg et la variation saisonnière était la différence en pourcentage des patients revenant à la normale entre l'été et l'hiver.

Chez 443 632 hypertendus, on retrouvait une augmentation globale annuelle de 3,91 ± 0,72 % de retours à la normale sur 5 ans avec des variations saisonnières nettes en faveur de l'été (différence moyenne significative entre les saisons de 7,76 ± 0,94 %). Le nombre d'hypertendus normalisés s'améliorait de façon continue de 3,9 %/an sur 5 ans, mais avec toujours moins de retour à la normale l'hiver que l'été, ce qui laisse entendre que des interventions hivernales spécifiques devraient être envisagées.

TRAITEMENTS

1. – Stratégie thérapeutique : antagoniste du système rénine angiotensine et diurétique d'abord (Late-breaking trial)

L'étude STITCH qui visait à améliorer le nombre d'hypertendus correctement traités en soins primaires portait sur 2 104 patients

chez qui on comparait attitude classique et nouvel algorithme. La complexité des recommandations actuelles peut être un obstacle à une prise en charge efficace, d'où la conception de l'algorithme STITCH en quatre étapes : en première intention association IEC-diurétique ou antagoniste de l'angiotensine 2-diurétique, puis augmentation des doses jusqu'au maximum, puis ajout d'un calcique augmenté à la dose maximale, et enfin adjonction d'un antihypertenseur de deuxième intention. Les recommandations en vigueur en Amérique du Nord donnent d'ailleurs le choix en première intention entre 12 options en fonction du type d'HTA ou des comobidités.

La proportion de patients dont la PA atteignait les recommandations était significativement meilleure avec le protocole STITCH (65/53 %) avec une réduction moyenne de 23 mmHg de la PA systolique, soit significativement plus que les 18 mmHg obtenus par l'attitude classique, la réduction de la diastolique était elle aussi significativement meilleure (10/8 mmHg).

Finalement donc, l'usage de cet algorithme permettait d'augmenter de 20 % le nombre d'hypertendus normalisés pris en charge en médecine générale, ce qui suggère que les efforts réalisés pour adapter au mieux et au cas par cas le traitement soient finalement inefficaces car compliquant trop les choses.

2.- Stratégie : candésartan d'abord (Late-breaking trial) ?

Essai multicentrique en ouvert à répartition aléatoire réalisé chez 2 049 patients japonais suivis régulièrement 5 ans et traités soit par du candésartan, soit par d'autres traitements. 552 événements sont survenus : 264 sous candésartan et 288 sous autres traitements ; différence non significative. En revanche, le critère primaire qui était le délai écoulé sans événement était significativement en faveur du groupe candésartan dès les 3 à 6 premiers mois (RR : 0,55).

3. – Haro sur les bêtabloquants : méta-analyse sur la prévention primaire de l'insuffisance cardiaque chez les hypertendus

S. Bangalore *et al*. *Circulation*, 2007 ; 116 : II457.

Les auteurs ont repris les 12 essais à répartition aléatoire testant les bêtabloquants chez 112 177 hypertendus. Sur la PA, les bêtabloquants étaient supérieurs au placebo (baisse de 12,6/6,1 mmHg) avec une tendance vers moins d'insuffisance cardiaque (-23 %), sans atteindre toutefois la significativité.

Cette baisse tensionnelle était comparable à celle obtenue avec d'autres antihypertenseurs et sur l'ensemble de la population. Chez les patients âgés de plus de 60 ans, les bêtabloquants, par rapport aux autres antihypertenseurs, n'amélioraient ni la mortalité globale, ni la mortalité cardiovasculaire, ni les IDM, avec même une augmentation de 19 % du risque d'AVC. Chez les hypertendus, la prévention primaire de l'insuffisance cardiaque est donc fortement liée à l'importance de la réduction de PA et, bien que les bêtabloquants s'accompagnent par rapport au placebo d'une tendance vers moins d'insuffisance cardiaque, ils ne font pas mieux que les autres traitements antihypertenseurs, voire augmentent le risque d'AVC. Ce risque est particulièrement élevé chez le sujet âgé.

4. – Bêtabloquants encore : fréquence cardiaque et traitement antihypertenseur ou la réévaluation de l'hypothèse de Kjekshus

Kjekshus *et al*. avaient montré qu'après IDM la réduction de la fréquence cardiaque par les bêtabloquants était associée à une réduction des événements cardiovasculaires ultérieurs, mais ce qui était donc vrai en prévention secondaire de l'IDM ne l'est pas forcément dans l'HTA en prévention primaire. Dans la même méta-analyse citée précédemment, les auteurs ont retenu 8 études pour lesquelles la fréquence cardiaque était exploitable avec un suivi d'au moins un an. 34 096 patients sous bêtabloquants, 30 139 sous autres traitements et 33 987 sous placebo ont pu être comparés.

Une fréquence cardiaque plus basse en fin de suivi sous bêtabloquants n'était pas associée à une réduction de la mortalité toutes causes, ni de la mortalité cardiovasculaire, ni des IDM, ni des AVC, ni des insuffisances cardiaques. Une corrélation négative était même retrouvée montrant une augmentation des événements cardiovasculaires, et cela restait vrai quelle que soit l'amplitude de la différence de fréquence entre les traitements.

Contrairement donc à ce qui est observé après IDM, la réduction de la fréquence cardiaque par les bêtabloquants est associée chez l'hypertendu à un risque augmenté d'événements cardiovasculaires.

5. – Synergie des bêtabloquants et des antagonistes du système rénine-angiotensine

P. Kumaravelu *et al*. *Circulation*, 2007 ; 116 : II557.

Il a auparavant été montré que les statines réduisaient la pression artérielle, mais les résultats variaient selon les essais, l'hypothèse explorée ici est que ces variations pouvaient dépendre de la nature des antihypertenseurs associés. 560 patients âgés

en moyenne de 56 ans ont été inclus dans cette étude. Il s'agissait en majorité de femmes (70 %) afro-américaines (89 %). Leur PA moyenne était de 171/99 mmHg. Les variations associées de PA par incrément d'une unité de l'indice thérapeutique des statines (défini par la dose quotidienne/dose maximale autorisée) étaient les suivantes respectivement :

Aucune interaction n'a été détectée entre statines et antagonistes calciques ou IEC pour les modifications de PA systolique, mais il en existait une avec les diurétiques (+5,1 mmHg, p = 0,013), les antagonistes de l'angiotensine 2 (-11,4 mmHg, p = 0,047) et les mmHg (-17,7 mmHg, p = 0,014). Il n'y avait pas non plus d'interaction entre statines et calcium-bloqueurs ou IEC ou antagonistes de l'angiotensine pour la PA diastolique, mais il y en avait une avec les diurétiques (+4,4 mmHg, p = 0,0007) et les bêtabloquants.

6. – Perspective thérapeutique (proche !) : effet sans précédent sur le rein de l'aliskirène

N. Fisher *et al*. *Circulation*, 2007 ; 116 : II556.

L'aliskirène, un inhibiteur direct de la rénine, permettrait un blocage du système rénine-angiotensine plus complet que ce qui est actuellement obtenu. Ce blocage est évalué dans cette étude par la réponse du flux rénal mesuré par la clairance du para-aminohippurate à différentes doses d'aliskirène per os chez 20 patients sains, non hypertendus, dont 5 femmes. Leur régime comportait 10 mmoles/j de Na, ils recevaient 75, 150, 300 ou 600 mg d'aliskirène ou un placebo, chaque fois à un jour différent.

L'aliskirène a induit une vasodilatation rénale dose-dépendante, très supérieure à ce qui est observé avec tous les autres agents testés, la réponse à 75 mg étant similaire à celle induite par les IEC (augmentation du flux plasmatique rénal de 93 ± 20 mL/min/1,73 m^2), celle à 150 mg similaire à celle des antagonistes de l'angiotensine 2 (124 ± 13 mL/min/1,73 m^2), la réponse maximale étant obtenue avec 600 mg/j, ce qui permettait d'atteindre une vasodilatation sans précédent (197 ± 27 mL/min/1,73 m^2). Il était observé après chaque dose une vasodilatation résiduelle à 48 heures Une natriurèse importante était associée.

Au total, la vasodilatation rénale induite par l'aliskirène chez les patients sains dépasse les réponses précédemment décrites avec IEC ou antagonistes de l'angiotensine 2, et cet effet est durable et associé à une natriurèse significative, ce qui fait supposer que l'aliskirène produit un blocage du système rénine-dépendant plus complet et plus efficace.

7. – Perspective thérapeutique (plus lointaine !) : le vaccin antihypertension CYT006-AngQb visant l'angiotensine 2

A. Tissot *et al*. *Circulation*, 2007 ; 116 : II556.

Une immunisation vis-à-vis de l'angiotensine 2 offrirait une alternative intéressante aux traitements classiques dans l'HTA en évitant leur inconvénient majeur, c'est-à-dire la mauvaise observance. Cet essai pilote à répartition aléatoire en double insu contre placebo portant sur 72 hypertendus légers à modérés a montré que le CYT006-AngQb était sûr et bien toléré. 3 injections du vaccin (100 ou 300 microg) avec de l'hydroxyde d'alumine comme adjuvant ou un placebo ont été administrés aux semaines 0, 4 et 12. Un holter TA était effectué au départ et à 14 semaines et un dosage de la rénine aux semaines 0, 6 et 14. Une forte réponse mesurée par l'apparition d'anticorps anti-angiotensine 2 a été rapportée chez tous les vaccinés dès la première injection, avec une demi-vie de 4 mois. L'ampleur de la réaction immunologique était la plus forte avec la dose de 300 microg. Sous cette dose, le holter tensionnel montrait que la systolique et la diastolique étaient significativement réduites à la 14e semaine de respectivement 5,5 mmHg et 2,8 mmHg.

Toujours dans le groupe 300 microg, le pic de PA entre 5 et 8 heures était significativement amorti (-26/-11 mmHg à 8 heures) tandis que la réninémie n'était que discrètement augmentée par rapport aux valeurs initiales. Ce vaccin réduit donc la PA quand le système rénine-angiotensine est stimulé, notamment le matin autour du réveil quand surviennent la plupart des événements cardiovasculaires, et cela de façon dépendante de la réponse immune et du taux des anticorps induits, anticorps à durée de vie prolongée mais réversible. Ces données encouragent à poursuivre les recherches dans cette voie. ■