

SOMMAIRE

Éditorial	2
Vie de la Société	3
Histoire	4
Analyses	10
Recherche	18
Vigilance	21
Sur le vif	22
Nouvelles des sponsors	22

HTA-INFO

Éditions Imothep Médecine-Sciences
19, avenue Duquesne – 75007 PARIS

Tél. : 01 47 05 84 38

Fax : 01 45 55 84 42

E-mail : imothepms@orange.fr

Web : www.imothep.com

Rédacteur en chef: Michel Beauflis
Directeur de la rédaction: Nicolas Postel-Vinay
Directeur de la publication: Yveline Postel-Vinay
Comité de rédaction: Bernard Chamontin,
Guillaume Bobrie, Daniel Herpin, Xavier Jeumaitre,
Pierre-François Plouin, Jean-Michel Mallion,
Bernard Waeber, Faiez Zannad
Secrétariat de rédaction: Yveline Postel-Vinay
Graphiste: Sylvie Philippe

© 2010 HTA-INFO. Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction, par tous procédés, réservés pour tous pays. Les opinions exprimées dans HTA-INFO ne reflètent pas nécessairement la position de la SFHTA, et n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs. Titres et intertitres sont de l'éditeur.
Iconographie: Imothep Médecine-Sciences. Impression: SH Imprimeurs, 22590 Pordic. Dépôt légal 4^e trimestre 2010. ISSN 1276-1362.



© Imothep MS — Photomontage

**Les JHTA fêtent
leur trentième édition**

Les Journées de l'hypertension artérielle : bref historique



Paul Milliez, 1912-1994



Figure 1 – Les Actes de 1965.

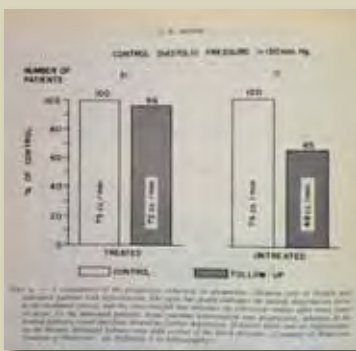


Figure 2 – Évolution de la filtration glomérulaire chez des patients ayant une PAD supérieure à 130 mmHg (communication de 1965).

On peut admettre que les premières pierres de notre Société française d'hypertension artérielle (SFHTA) furent posées, en 1965, par les médecins et chercheurs du « Club international sur l'hypertension artérielle » qui tinrent leur première réunion, à Paris, les 5, 6 et 7 juillet, à l'hôpital Broussais – La Charité, rue Didot dans le 14^e arrondissement de Paris. Là, trois jours durant, à l'initiative de Paul Milliez (1912-1994) « les plus éminents spécialistes » ont vécu trois jours de travail intensif et « sans publicité », précise Paul Milliez, qui avait su trouver « l'appui discret et généreux de grands laboratoires pharmaceutiques français et étrangers sans aucune contrepartie de notre part ». ¹ Philippe Tcherdakoff et Philippe Meyer avaient beaucoup contribué à la préparation de cette réunion, qui suivait celle organisée, en Italie, par Cesare Bartorelli et Alberto Zanchetti. Certains orateurs vinrent de l'autre côté de l'Atlantique, côte Pacifique incluse, et d'autres « ont passé le rideau de fer », soulignait Paul Milliez. Parmi les vedettes américaines, citons ici E.D. Freis, I. Page, J. Genest, J.H. Laragh, L. Dahl, parmi les européens J. Brod, F. Gross, F. A. Lever, F. Reubi, J. Roberston, et bien d'autres encore.

Le terme de « travail intensif » choisi par Milliez, n'était pas une formule en l'air. Les communications (en français ou en anglais) furent réunies en un beau volume, de 520 pages, citant près de 150 auteurs (Figure 1). Gilbert Lagrue, auteur de plusieurs exposés à cette première réunion de 1965, l'a heureusement précieusement conservé, ce qui nous a permis d'en numériser quelques extraits, aujourd'hui, accessibles sur notre site sfhta.org. Cet ouvrage témoigne de cette lointaine époque où le décryptage du système rénine-angiotensine et de l'hémodynamique prenait son essor sur un fond de consommation de sel, et où on utilisait les sympatholytiques, l'hydralazine et les diurétiques depuis huit années. On recourait encore à la chirurgie de type Smithwick, et l'hémodialyse chronique allait se développer. Très lointaine époque, surtout, si l'on songe à la possibilité d'alors d'observer des groupes témoins de patients non traités ayant une diastolique supérieure à 130 mmHg avec, à la clé, une mortalité en une dizaine de mois dans un tableau d'urémie (Figure 2).

Tandis qu'Alberto Zanchetti tenait réunion en Italie, pour la France, c'est dans l'amphithéâtre de Broussais, le samedi matin, que les idées neuves s'échangeaient de manière amicale. Pierre Corvol, Modeste Dallochio, Jacques Guédon, Joël Ménard, Michel Safar, Alain Froment, pour ne citer qu'eux, étaient de la partie. En 1970 fut créé le Comité français de lutte contre l'hypertension artérielle (CLFHTA), avec Paul Milliez comme premier président, succédé les années suivantes par Warembourg, Broustet, Jouve, Bricaud, Faivre.

Dans les années 1970, la réflexion sur l'hypertension artérielle – qui ne s'est jamais, même aux temps des origines, superposée au périmètre de la seule cardiologie – se constituait alors sous la bannière du Groupe hypertension artérielle de la Société française de cardiologie qui publiait préférentiellement ses travaux dans les Archives des maladies du cœur et des vaisseaux (revue fondée en 1908 par Henri Vaquez,) revue éditée par la librairie J.-B. Baillière et fils.

Il fallut attendre 1981 pour que soit constituée, de manière formelle, la Société française d'hypertension artérielle (SFHTA) en tant que filiale de la Société française de cardiologie (qui elle-même avait été créée en 1937 par Charles Laubry), sous la présidence de Pierre-Yves Hatt. Cette société a tout de suite été très dynamique, se souvient Jacques Guédon qui en fut ensuite le président et prit l'initiative de créer et de faire vivre une grande réunion annuelle sur deux jours, le format actuel de nos Journées d'hypertension artérielle (JHTA). Ces journées se sont d'abord tenues dans le grand amphithéâtre de la faculté de médecine Pitié-Salpêtrière. Elles ont grandi en se déplaçant porte Maillot, et leur succès ne s'est jamais démenti jusqu'à présent. Cette année, nous fêtons leur trentième édition. À bien compter, on voit que le cap franchi n'est pas de trente ans, mais se rapproche plutôt du demi-siècle.

Nicolas Postel-Vinay, Joël Ménard, Michel Beaufils
pour HTA-INFO

Les Helvètes avec un grain de sel

La Société suisse d'hypertension est cette année partenaire de notre Journée de l'HTA. C'est l'occasion pour HTA-INFO de demander à sa présidente et son vice président de mettre leur grain de sel dans notre revue.



La Suisse est un tout petit pays de 41 290 km². Cette modeste surface recèle pourtant quatre langues nationales (français, allemand, italien, romanche), une infinité de dialectes, *Baseldütsch*, *Züridütsch*, *Bärendütsch*, *Walliseritsch*, *Seyslerdütsch*, et une profusion d'accents (au moins six accents français typés pour la seule Romandie). À l'exception des droits délégués à la Confédération suisse (monnaie, douane), les vingt-six cantons exercent leur autonomie dans les autres droits, comme police, travaux publics, formation, culture, santé, fiscalité, procédure judiciaire, organisation des autorités, etc., y compris... la chasse et la pêche. Les cantons disposent de tribunaux civils, pénaux et administratifs autonomes. Les prérogatives cantonales sont un obstacle important à l'obtention de données épidémiologiques fiables dans notre pays. Ainsi, il n'existe pas de bonnes données helvétiques sur la prévalence de l'hypertension artérielle. Seules quelques données locales dont dispo-

nibles. Selon les résultats de l'étude CoLaus (Danon-Hersch, *et al*, *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009) la prévalence de l'hypertension à Lausanne, Vaud (6 182 participants) est de 36 % chez les adultes de 35 à 75 ans, dont seulement 23 % ont leur pression artérielle contrôlée (< 140/90 mmHg).

Connaissant le goût des Helvètes pour la fondue (*Astérix chez les Helvètes*), mais aussi pour la raclette, la brisolée, la viande séchée du Valais, et autres penchants étranges pour certains condiments (Cenovis, cube Maggi) qui sont des mines de sel, la consommation de sodium des Suisses est probablement élevée. Mais quelle pourrait bien être la consommation de sodium suisse, dans une telle mosaïque linguistique, culturelle, juridique, et même géographique?

Pour mieux tracer cette cartographie du goût pour le chlorure de sodium, l'Office fédéral de la santé publique Suisse a mandaté une enquête sur la consommation sodique en Suisse. Cette enquête devra inclure 1 800 per-

sonnes tirées au sort dans la population générale, et représentant les différents sous-groupes de la population suisse, à savoir: les francophones, les germanophones, les italo-phones, les populations citadines et rurales. Des hommes et des femmes âgés de 16 à plus de 75 ans seront inclus dans cette étude. L'objectif principal est, non seulement, d'évaluer la consommation de sodium sur la base d'urines des 24 heures, mais aussi d'évaluer les facteurs de risque cardiovasculaire et la consommation globale de plusieurs nutriments dont le potassium, les protéines, le calcium, l'alcool, etc. Il s'agit d'une large étude nutritionnelle de la population suisse qui permettra de définir les bases d'interventions futures dans le domaine de la prévention cardiovasculaire. ■

Antoinette Pechère,
Présidente de la SSH

Michel Burnier,
Vice-président

Journée nationale de lutte contre l'hypertension : *Hypertendus, dormez-vous bien ?*

La Journée nationale de lutte contre l'hypertension fixée au mardi 14 décembre 2010 a pour thème le sommeil. Une nouvelle brochure d'information des patients est disponible.

Au-delà du modèle caricatural du syndrome d'apnées du sommeil (SAS), dont la latence diagnostique reste encore trop importante pour une pathologie en constante augmentation, les troubles quantitatifs et qualitatifs du sommeil ont été associés tant à une incidence accrue d'HTA qu'à une résistance apparente au traitement pharmacologique. Ainsi, dans l'étude CARDIA,¹ menée chez des sujets normotendus d'âge moyen, dont la durée moyenne de sommeil était de six heures par nuit, chaque heure de sommeil en moins était associée à une augmentation significative de 37 % de l'incidence de l'HTA au terme des cinq ans du suivi. Les mécanismes explicatifs potentiels sont nombreux: l'activation du système nerveux sympathique, effet délétère de la privation de sommeil sur le poids et la tolérance au glucose en sont des exemples non exhaustifs.² En clinique, des études ont rapporté une prévalence importante du SAS au sein de populations d'hypertendus résistants. Néanmoins, cette cause classique reste très largement ignorée par les praticiens de terrain.



- Chez les hypertendus, moins de 2 % ont une durée de sommeil inférieure à six heures, et 40 % ont un sommeil d'une durée inférieure à huit heures.
- Les ronflements sont plus souvent observés chez les hypertendus que dans le reste de la population (33 % vs 24 %) et sont plus fréquents en présence d'une obésité.
- Des signes de somnolence diurne excessive sont observés chez 12,2 % des sujets hypertendus et chez 10,9 % de la population normotendue.
- Les patients traités pour une SAS représentent 1,1 % de la population générale, mais 2,7 % chez ceux ayant une HTA isolée, et de 10,9 % chez ceux avec une HTA, un diabète et une dyslipidémie.

Un questionnaire dérivé du score d'Epworth a été élaboré afin d'évaluer la qualité du sommeil et son implication éventuelle dans la maladie hypertensive du patient. Il a pour objectif de sensibiliser le grand public et amener les sujets ayant un score pathologique à en parler avec leur médecin référent.

Rendez-vous à partir du 14 décembre 2010 sur le site comitehta.org pour télécharger le nouveau livret d'information et découvrir l'ensemble des résultats de l'enquête FLAHS 2010. Les commandes en nombre de la brochure sont possibles *via* le site www.brochures-patients.com, rubrique hypertension. Le coût de l'envoi des brochures est pris en charge par le CFLHTA. ■

Jean-Jacques Mourad, président du CFLHTA

Le thème du « sommeil » pour la campagne nationale d'information du CFLHTA

Le CFLHTA a effectué, avec la collaboration de KantharHealth France en juin 2010 une vaste enquête sur dans la population des adultes vivant en France et âgés de plus de 35 ans (FLAHS 2010).

1. Knutson KL, Van Cauter E, Rathouz PJ, *et al*. Association between sleep and blood pressure in midlife: the CARDIA sleep study. *Arch Intern Med* 2009; 169 (11): 1055-61.
2. Van Cauter E, Holmback U, Knutson K, *et al*. Impact of sleep and sleep loss on neuroendocrine and metabolic function. *Horm Res* 2007; 67 Suppl 1:2-9.

Seuils et cibles de pression artérielle : Chiffres sous influences

Les millimètres de mercure ont toute l'apparence de l'objectivité scientifique. Vraiment ? Un regard historique montre que ce n'est pas exactement le cas. « Vérité au-delà d'un seuil, erreur au-delà » aurait pu dire Pascal qui s'y connaissait en pression.



Collection Imothep MS



Collection Imothep MS

Hæmastatique ou la statique des animaux : expériences faites sur des animaux vivants de Stephen Hales. — Rare, première édition française de 1744, traduite par Sauvages.

Dès la première mesure faite, en 1733, chez l'animal, Stephan Hales comprit qu'il n'était pas possible de décrire la pression artérielle (PA) par un seul chiffre, si bien qu'il se résolut à publier plusieurs tableaux pour en décrire les variations; en l'occurrence les hauteurs du sang, exprimées en centimètres, dans un tube de verre relié à la carotide ou à la fémorale. Ces hauteurs oscillaient entre un maximum et un minimum et diminuaient progressivement au fil des expériences jusqu'à l'épuisement total des animaux saignés. Au siècle suivant, cette variation s'imposa de nouveau aux scientifiques qui mirent au point une méthode graphique

pour représenter la courbe des oscillations de pression entre une maxima et une minima. Ne pouvant exprimer simultanément l'état du débit cardiaque, la compliance des gros vaisseaux et les résistances artérielles périphériques, on a génialement simplifié pour pouvoir agir et se parler. Autant dire que résumer la PA aux seuls chiffres de pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD) ressort, non seulement d'une simplification, mais aussi du choix répondant au besoin de disposer de méthodes simples d'expression des résultats d'où naissent ultérieurement des bornes simples pour guider les décisions médicales. Depuis un siècle, ces repères ont largement évolué.

Du risque au seuil de traitement

En 1905, John Welter Fischer, directeur médical des compagnies d'assurances nord-américaines sur la vie fut le premier à proposer la mesure de la PA dans le cadre de l'examen des postulants aux assurances. L'idée était d'autant plus nouvelle qu'à cette époque le tensiomètre (inventé en 1896) n'avait pas encore fait la preuve de son intérêt. Fischer fut le premier à corréler précisément le niveau de PA à la mortalité et dès 1911, il prit la décision d'exclure de l'assurance les individus dont la PAS dépassait 150 mmHg. Un premier seuil était inventé. En 1915, Fischer montrait que mortalité et pression étaient liées, ce

Tableau publié par Stephen Hales (Op. cit.) montrant que la première mesure de la pression artérielle de l'histoire ne se résume pas à un seul chiffre, le sang « balançant, montant et descendant à chaque pulsation du cœur » dans le tube selon les termes de Hales qui décrit les « oscillations », du « plus haut point » au plus « bas point ».

Opération.	Quintés de sang colorés.		Hauteurs du sang après chaque opération.	
	poies.	shopines.	poies.	poices.
1	0	1	9	8
2	1	1	9	8
3	1	1	9	11
4	1	1	8	4
5	4	1	8	2
6	1	1	7	8,5
7	6	1	7	1
8	7	1	7	6,5
9	8	1	7	4,5
10	9	1	6	6,5
11	10	1	6	7,7
12	11	1	5,5	11
13	12	1	5	8,5
14	12	1	4	11,5
15	13	1	4	4
16	14	1	4	2
17	14	1	3	1,5
18	15	1	2	10

a. Le plus haut point auquel il s'arrêta quelque temps.
 b. Le plus bas point auquel il s'arrêta quelque temps.
 c. Le plus haut point.
 d. Le plus bas point.

Collection Imothep MS

Collection Imothep MS

**Summary of the MORTALITY EXPERIENCE
of the N.W. MUT. LIFE INS. CO.,
with respect to SYSTOLIC BLOOD PRESSURE.**

Period	No. RISKS		AGES	S.D. No. Ho.		DISEASE	MORTALITY TO AUG 1915		
	AGTS	ESTS		RANGE	AV.		10%	20%	30%
Aug 1907 to Aug 1910	2650		40-60	140-149	143	—			0.01%
	231		40-60	150-159	152	—			1.31%
	301		40-60	170	None	None			2.80%
Aug 1907 to Aug 1910	288		40-60	171	None	None			2.62%
	1374		40-60	160	None	None			2.20%
	925		40-60	165	None	None			2.63%
Nov 1911 to Aug 1915	495		16-30	150	None	None			1.83%
1903-1910 DUAL	200		40-60	105 A	UNDER A.	—			0.70%
	437		40-60	106-110	—	—			0.68%
Nov 1911 to Aug 1915	433		10-30	100 A?	—	—			3 DEATHS
	60		40-60	105 B?	—	—			NO DEATHS

TABLE X

Le premier seuil de pression artérielle lié à une décision fut financier : l'exclusion du bénéfice d'assurance. « Plus forte est la tension, plus grand est le risque », démontrèrent les médecins d'assurance un demi-siècle avant que les enquêteurs de Framingham ne s'approprient cette phrase célèbre en « oubliant » d'en reconnaître la première paternité à John Welton Fischer, dont le travail avait pourtant eu les honneurs du JAMA (le tableau ci-dessus a été exhumé des archives de la N.W. Mut. Life Ins. Co par nos soins. 1).

qu'il résuma par cette formule : « plus forte est la tension, plus grand est le risque ».¹ La même affirmation fut répétée mot pour mot un demi-siècle plus tard par les enquêteurs de Framingham qui confirmèrent qu'il existe bel et bien une relation continue entre risque cardiovasculaire et PA. Cette célèbre enquête, débutée en 1947, permit également la découverte des autres facteurs de risque vasculaire, hypercholestérolémie et tabagisme qui n'avaient pas été initialement pris en compte. Dans les années 1960 à 1970, l'arrivée des diurétiques, puis des bêtabloquants fit émerger le besoin de disposer d'un seuil de traitement de l'hypertension artérielle (HTA). Dans un premier temps, assureurs, puis épidémiologistes, avaient très intelligemment tracé une relation continue, sans frontière du risque; désormais, le thérapeute réclame une limite d'intervention et des seuils. Il voulait disposer de règles.

Définir l'hypertension artérielle : choix arbitraires

Depuis plus d'un siècle, la définition de l'HTA ne connaît pas de réponse univoque,

car il n'existe pas une PA dite « normale », mais des définitions arbitraires de la normalité. La reconnaissance d'une limite entre « normotension » et « hypertension » est une tâche impossible si bien que George Pickering évoquait la « fallacieuse ligne de partage » entre normotension et hypertension et affirmait que « l'hypertension artérielle essentielle ne représente pas une maladie en soi, mais la fraction de la population ayant une pression artérielle plus élevée qu'une valeur choisie arbitrairement, ceci sans qu'il soit possible d'expliquer l'élévation tensionnelle ».²

La PA ayant une distribution unimodale dans la population, cette conception reste d'actualité et aujourd'hui les difficultés de définition demeurent. La Société européenne d'hypertension (ESH) reconnaît que « la relation continue entre risque et PA rend scientifiquement discutable le terme même hypertension et que sa classification basée sur des valeurs seuils est arbitraire ».³ Une assertion que les épidémiologistes connaissent mieux que les cliniciens et que les patients traités ignorent largement en raison de sa relative subtilité.

« Discutable », peut-être, mais le clinicien n'en est pas moins dans l'obligation d'interpréter les chiffres tensionnels et de les classer comme normaux ou pathologiques. Pragmatique, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) recommandait, en 1959 et 1979, de considérer les sujets ayant une PA inférieure à 140/90 mmHg comme normotendus et les ceux ayant une PA supérieure à 160/95 mmHg comme hypertendus; entre ces deux valeurs, 140/90 mmHg et 160/95 mmHg, l'HTA fut déclarée « limite ».⁴ Depuis, ces bornes ont été régulièrement revues à la baisse. Cette révision périodique, justifiée par une définition plus opérationnelle, est née des résultats successifs d'essais thérapeutiques randomisés depuis 1964 : l'hypertension est le niveau tensionnel pour lequel on a démontré que la mise en route du traitement fait plus de bien que de mal : c'est l'introduction d'une balance bénéfice/risque de l'intervention médicale. En 1983, l'OMS définissait l'hypertension modérée par une PAD comprise entre 90 et 105 mmHg « de façon persistante », et ne faisait pas entrer la PAS dans cette définition.⁵ En 1984, le *Joint National Committee* (JNC-III) introduisait la notion d'HTA systolique isolée.⁶ La distribution des hypertendus étant répartie suivant une courbe de Gauss, les recommandations successives ont peu à peu déplacé le curseur de la définition de l'HTA vers des pressions plus basses. Cette évolution s'est donc calquée sur les démonstrations successives des bénéfices cliniques du traitement testés peu à peu chez des personnes de moins en moins hypertendues. Ainsi, l'HTA devint un « statut tensionnel non optimal pour un niveau de risque donné », selon une analyse plus globale du risque cardiovasculaire.⁷

Finalement, le seuil de l'HTA fut fixé à 140/90 mmHg, y compris pour les personnes âgées. Repris en France en 1997 par l'Anaes puis par la HAS,⁸ il a toujours cours aujourd'hui. Toutefois, la tendance à la baisse se poursuit lorsque — sophistication supplémentaire — la recommandation américaine du *Joint National Committee* (JNC-VII) ajouta, en 2003, le concept de « préhypertension », nouvelle entité regroupant les catégories de PA

« normale » et « normale haute », où se situent les personnes dont la PAS est comprise entre 120 et 139 mmHg et la PAD entre 80 et 89 mmHg. Selon ses partisans, la notion de préhypertension se justifie par le fait que les personnes normotendues âgées de 55 ans ont 90 % de chance de développer une HTA au cours de leur vie, et que l'augmentation du risque commence à partir de 115/75 mmHg.⁹ Cela est juste sur l'ensemble des données d'observation, et l'idée que les sujets bien portants sont des « prémalades » qui s'ignorent n'est pas exactement neuve : c'est la spécialité de l'entreprise médicale raillée par Knock. Heureusement, cette conception maximaliste, ne fait pas l'unanimité si bien qu'elle n'a pas été reprise par les recommandations de l'ESH,³ dont la classification de l'hypertension peut se résumer par deux tableaux (*tableaux 1 et 2*). Ils totalisent 35 chiffres, dont nous ne sommes pas certains, que tous les médecins seraient être capables un jour de les réciter de mémoire sans révision préalable.

Quand débiter un traitement ?

C'est une question cruciale pour le clinicien qui a besoin d'un chiffre à partir duquel son intervention est jugée utile, et non moins indispensable pour le patient qui doit bien comprendre et discuter ce qu'il va s'entendre dire. Déterminer ce seuil avec le moins de subjectivité possible revient à prendre en compte tous les résultats des différents essais d'intervention. Ce faisant, le clinicien ne doit pas s'attendre à disposer d'un chiffre simple et unique pour répondre à sa question. Non seulement chaque étude est unique avec sa propre population et son protocole, mais aussi l'ensemble des résultats des essais se complètent au fil du temps. L'opération est si subtile qu'elle est désormais confiée aux statisticiens afin que le clinicien puisse choisir ce qui est statistiquement significatif et cliniquement utile.

La première démonstration robuste du bénéfice du traitement de l'hypertension légère à modérée remonte à 1967 avec la célèbre étude dite des Vétérans.¹⁰ Pour la première fois, on démontrait *versus* placebo qu'il était possible de prévenir les accidents cérébraux, l'insuffisance cardiaque et rénale

Tableau 1 – Définitions et classification des niveaux de PA (mmHg)*

Catégorie	PAS		PAD
Optimale	< 120	et	< 80
Normale	120-129	et/ou	80-84
Normale haute	130-139	et/ou	85-89
HT grade 1	140-159	et/ou	90-99
HT grade 2	160-179	et/ou	100-109
HT grade 3	180	et/ou	110
HT systolique isolée	140	et	< 90

* ESH 2007

Tableau 2 – Seuils de PA pour la définition de l'HTA avec les différents types de mesure*

	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Consultation	140	90
24 heures	125-130	80
Jour	130-135	85
Nuit	120	70
Automesure	130-135	85

* ESH 2007

par l'administration d'un diurétique. L'étude avait commencé en 1963, la PAD des hommes inclus dans l'essai était comprise à l'inclusion entre 115 et 129 mmHg; un seuil qui correspond à notre actuel grade 3 de l'HTA ce qui en dit long sur la transformation médicosociale de notre discipline. En 1970, la poursuite de l'essai permit de montrer que le bénéfice se retrouvait également chez les hypertendus dont la PAD était comprise entre 90 et 114 mmHg.¹¹ Ces résultats, observés chez d'anciens militaires, ont été extrapolés aux femmes non incluses dans cet essai historique — autre particularité socio-culturelle qui ne serait plus aujourd'hui concevable —. Par la suite, des patients ayant des pressions de plus en plus basses furent enrôlés dans les essais. En 1982, l'effet favorable du traitement antihypertenseur fut reconnu chez des sujets dont la PAD était supérieure ou égale à 90 mmHg.¹² D'autres résultats suivirent, et, en 1991, l'effet bénéfique de la baisse tensionnelle en cas d'HTA systolique isolée du sujet âgé (définie comme une PAS > 160 mmHg en présence d'une PAD < 90 mmHg) fut établi.¹³ Fortes de cette tendance à la baisse, et donc au

recul de l'abstention thérapeutique, les troisièmes recommandations OMS de 1993 s'appliquèrent aux individus qualifiés, hier encore, de normotendus.¹⁴ Globalement, les méta-analyses des grands essais publiés jusque dans les années 1980 ont mis en évidence un effet bénéfique sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires : une baisse de 5 à 6 mmHg de la PAD permet de réduire de 42 % l'incidence des accidents vasculaires cérébraux, et de 14 % celle des infarctus du myocarde.¹⁵

Selon l'ESH, tous les patients ayant une HTA de grade 2 ou 3 sont candidats à un traitement antihypertenseur puisque de nombreux essais contre placebo ont montré que la réduction de la PA abaissait l'incidence des événements cardiovasculaires morbides et fatals, indépendamment du niveau de leur risque cardiovasculaire total — qu'il soit modéré, élevé ou très élevé —. Mais la preuve du bénéfice de traiter les hypertendus de grade 1 sans autre facteur de risque reste moins étayée puisque, comme le relèvent les recommandations de l'ESH, il n'y a pas eu d'essais spécifiques sur cette question.³ Néanmoins, les résultats de

l'étude FEVER montrent un meilleur effet protecteur d'une baisse tensionnelle au-dessous de 140 mmHg de systolique plutôt qu'un peu au-dessus de cette valeur, même chez des patients à risque modéré.¹⁶ Au total, quel seuil retenir aujourd'hui en pratique courante? Sur la base des connaissances actuelles, retenons ce chiffre de l'ESH qui recommande de réduire la PA au-dessous de 140/90 mmHg chez tous les patients hypertendus, et des niveaux tensionnels plus bas peuvent être recherchés s'ils sont bien tolérés.³ Si ces deux chiffres, 140 et 90, ont le mérite d'être aisément mémorisables tant par les médecins que par les patients eux-mêmes — ce qui est un avantage important en pratique — on remarquera que leur simplicité fait l'impasse sur la problématique née des valeurs données par les appareils de mesure ambulatoire (mapa et automesure). Ces derniers revendiquent des seuils différents

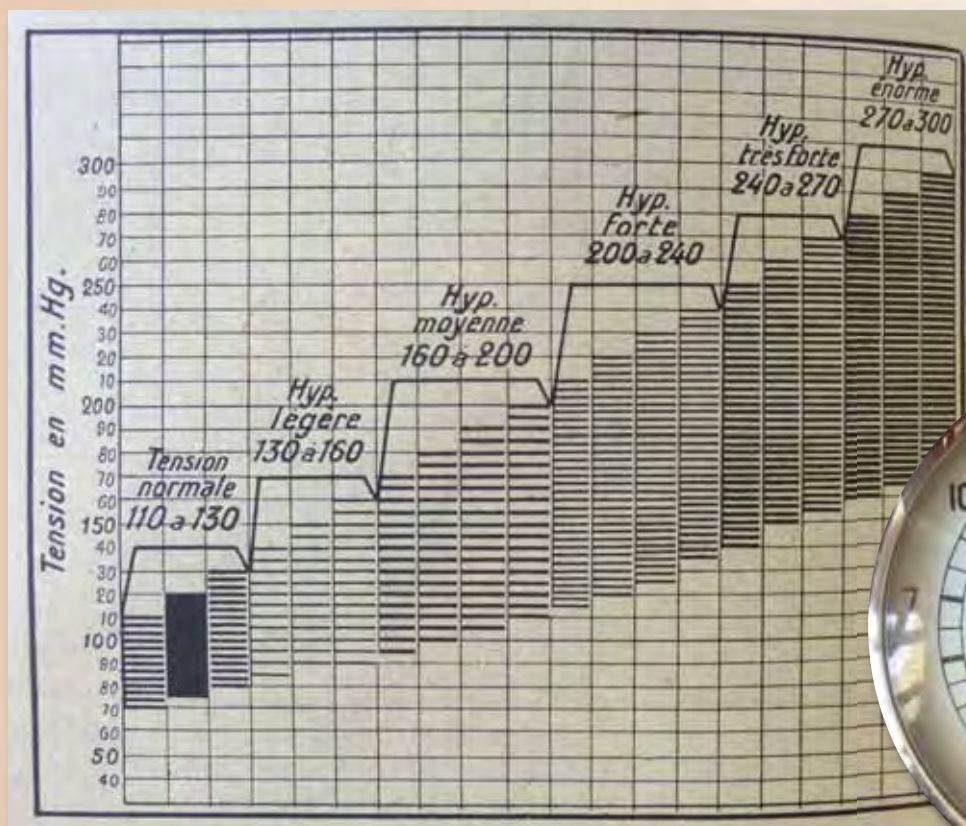
et dénoncent, à juste titre, la myopie prédictive des chiffres relevés au cabinet médical.¹⁷ Au fond, force est de reconnaître, que non seulement, le seuil normal de consultation est arbitraire — comme on l'a dit plus haut — mais aussi très grossier.

Seuils raisonnables ou agressifs?

Dans ses grandes lignes, l'évolution des seuils définis par les recommandations des années 1970 jusqu'aux années 1980 se rapportait surtout au groupe « des hypertendus » considérés dans leur ensemble. Passée cette étape, la mise sur le marché de molécules antihypertensives de classes pharmacologiques distinctes ont fait naître le besoin d'un regard plus précis. Les différents médicaments se sont lancés dans une compétition de performance. Mais les règles avaient changé; le recours au placebo n'était éthiquement plus possible, les effectifs

nécessaires enflaient, et pour gagner en temps comme en spécificité on portait son attention sur des critères dits de substitution (protéinurie, hypertrophie ventriculaire, épaisseur intima-média, etc.) chez des groupes d'hypertendus bien distincts, ici le diabétique, là l'insuffisant rénale ou cardiaque. C'est dans ce contexte qu'apparut le terme de « tension cible ». Il correspond toujours au niveau de la PA, qu'il convient d'atteindre sous traitement pour un bénéfice optimal, mais avec une notion de précision accrue: « cibler » suggère aussi « gagner » en précision. En conséquence, les propositions seuils se sont multipliées et la tendance à la baisse s'est poursuivie avec pour slogan le fameux « *lower is better* ». La formule plut et le marketing scientifique en proposa même une autre: « chaque millimètre compte ». Ces deux aphorismes ont fait florès dans les documents publicitaires des années 2000 compte tenu de leur impact

Gallavardin, en 1931, qualifia les niveaux de pression artérielle avec des termes issus du vocabulaire des cliniciens. Il eut la sagacité de considérer des niveaux de 110/130 mmHg comme « normaux », et l'angoisse de voir chez des malades des « hypertensions énormes » (PAS de 270 à 300 mmHg).



Un niveau tensionnel est aussi un seuil d'intervention. Sur le cadran de cet « autotensiomètre du Docteur G. Casal » commercialisé dans les années 1975, le conseil « A SURVEILLER » se situe dans la fourchette des 15/18 cm de mercure. On remarquera aussi le qualificatif de « ATTENTION » pour les pressions comprises entre 0 et 5 cm de mercure.



inflationniste sur les ventes de médicaments. À force de baisser, la normale d'hier finit par rejoindre le seuil de traitement (et vice-versa). Les recommandations pouvaient dès lors affirmer qu'en présence de maladie cardiovasculaire associée ou d'un diabète, il est désormais possible de commencer le traitement antihypertenseur même chez des patients qui sont à un niveau « normal haut » de PA — et parfois même à un niveau normal —.³ Chez certains groupes de patients, le seuil de 140/90 prit un coup de vieux lorsqu'on montra que la réduction tensionnelle à des valeurs inférieure à 125/75 mmHg chez des patients diabétiques avec protéinurie était associée à une réduction de la micro-albuminurie ou de la protéinurie.^{3,18} Pour atteindre une telle cible, le médecin fut « invité » à être « agressif »,¹⁹ adjectif qui nous incite à utiliser ici le terme de « seuil agressif ».

Pour encourager cet effort de performance, l'ESH indiqua que « le traitement antihypertenseur doit être plus intensif chez les diabétiques, pour lesquels un objectif tensionnel inférieur à 130/80 mmHg apparaît raisonnable » en citant, notamment, les résultats du sous-groupe de l'étude HOT²⁰ et les petits effectifs de la longue UKPDS.²¹ Dans le contexte de la littérature scientifique fondée sur les preuves, le qualificatif d'« objectif tensionnel raisonnable » peut être lu entre les lignes, signifiant fondé sur des preuves inégalement convaincantes. L'ESH le reconnaît d'ailleurs dans son argumentaire de 2007, rappelant que la preuve la plus forte de la baisse des seuils de traitement concerne les patients aux antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire, sur les données de l'étude PROGRESS.²³ Et, c'est dans ce cadre précis que la descente continue, puisqu'un bénéfice cardiovasculaire a même été noté chez les patients normotendus, chez lesquels les valeurs sous traitement ont été réduites jusqu'à 127/75 mmHg.³ De plus, dans une récente analyse *a posteriori* de ces données, une réduction progressive de l'incidence des récurrences d'accidents vasculaires cérébraux — particulièrement des accidents hémorragiques — a été rapportée jusqu'à des valeurs de PAS sous traitement d'environ 120 mmHg.²⁴ Cent vingt, qui dit mieux ?

Toujours plus bas ?

Jusqu'à quel niveau les seuils de traitement et les objectifs tensionnels vont-ils encore baisser ? Nous ne le savons pas, mais chacun se doute qu'il viendra un moment où trop faire plonger la pression aura plus d'inconvénients que d'avantages. C'est, d'ailleurs, ce qui se passe tous les jours en cas de prescription inappropriée, notamment, chez les sujets très âgés où le rapport bénéfice/risque du traitement bascule au moindre événement intercurrent (fièvre, diarrhée, déshydratation). Remarquons à ce sujet que la pression cible systolique dans ce cas est prudemment fixée à 150 mmHg par les recommandations qui ne se prononcent pas sur la diastolique. Prudence est mère de sûreté.

L'idée que trop abaisser la PA peut occasionner une recrudescence du risque est matérialisée par l'existence d'une courbe en **J**, forme que prend la ligne reliant le risque d'événements délétères au niveau de PA, si l'on part des tensions élevées vers les pressions basses. Son existence est débattue depuis une trentaine d'années. La littérature apporte des données contradictoires concernant les niveaux de PA à partir desquels le danger semble apparaître, variant suivant le type de population concernée et la nature des événements en cause car le cerveau, les reins ou le cœur ne réagissent pas à l'unisson devant les baisses de pression. Certains auteurs évoquent le danger des traitements « agressifs », en estimant qu'à compter de 80 à 70 mmHg « plus basse est la diastolique, plus grand est le risque » et que chez les sujets coronariens le risque d'événements triple pour des pressions abaissées entre 60 et 70 mmHg.²⁵ La célèbre phrase « *High the pressure, high is the risk* », qu'ont génialement prononcée les assureurs, presque un demi-siècle avant que Framingham en confirme le bien-fondé,¹ a trouvé cent ans plus tard son symétrique.

Évolutions futures

En ce début du XXI^e siècle, il est probable que l'aventure de la baisse tensionnelle touche à sa fin, l'époque des essais triomphants est derrière nous. Nous avons mangé notre pain blanc, l'enthousiasme du

lower is better est refroidi par les données d'ONTARGET²⁶ ou plus récemment d'ACCORD²⁷ dont les bénéfices espérés n'étaient pas au rendez-vous.

Pour ratisser plus large, certains proposent de baisser la pression des préhypertendus. Mais les résultats de l'étude TROPHY²⁸ ne soutiennent pas de façon convaincante cette possibilité. Au-delà des considérations purement pharmacologiques, voire économiques, on peut craindre que la proposition de donner un médicament antihypertenseur à des sujets, aujourd'hui encore considérés comme à tension normale puisse faire courir le risque d'oublier que la prévention cardiovasculaire ne doit pas faire l'impasse sur le traitement hygiénodététique. Ne perdons pas de vue cette augmentation du poids dont les préhypertendus de TROPHY sont particulièrement victimes. La facilité de médicaliser les populations n'est sans doute pas la meilleure réponse à notre impuissance à influencer durablement les comportements à risque (nutrition, tabac, exercice physique), comme cela est cruellement montré en prévention secondaire dans EUROASPIRE, où les interventions médicales (prescriptions, angioplasties) évoluent favorablement (au sens quantitatif du terme) au fil des années, alors que les comportements des patients (poids, sédentarité, tabagisme) piétinent.²⁹ Une nouvelle piste serait d'abandonner la très coûteuse mesure individuelle de la PA de chaque patient, laquelle occupe très largement les médecins des pays développés, à un système de distribution généralisée des antihypertenseurs sans se préoccuper de seuil de traitement. « Nos résultats soulignent l'importance d'abaisser la pression artérielle chez tous à compter d'un certain âge, plutôt que de la mesurer chez tous pour n'en traiter que certains », indique Law en conclusion de sa pharaonique méta-analyse totalisant les chiffres de pression de 958 000 personnes.³⁰ Comme déjà énoncé dès 1997, dans le *Joint National Committee (JNC-VI)*,³¹ les seuils de la PA ne peuvent pas être dissociés des autres moyens d'intervention sur le risque cardiovasculaire global. L'avenir n'est plus à sa seule baisse, mais à la « polyintervention ». Sans connaître encore l'éventuel succès des futures *polypill* (antihypertenseur + statine + antiagrégant), on peut consi-

dérer que cette démarche paraît promise à un bel avenir. Mais en envisageant des interventions pharmacologiques complémentaires sur les facteurs de risque, espérons que les moyens non médicamenteux d'intervention sur le risque cardiovasculaire ne seront pas oubliés ou jugés secondaires.

Hélas! un pessimisme immédiat est de mise pour les pays émergents où l'obésité et le tabagisme sont en préoccupante progression. Alors que dans les pays riches les normes sociales du tabagisme évoluent enfin quelque peu, il n'en est rien sur bien des

continents. La question de norme ne se résume pas à une affaire de pression, et l'idée de définir un seuil universel calculé au millimètre de mercure près, procède d'un certain degré d'illusion nourri par l'idée d'une santé parfaite. Celle qui, par simplification et aussi avec le poids de l'histoire, suppose que la pression artérielle de chaque individu doit être mesurée en dehors de tout contexte socio-médical. Pourtant, en matière de facteurs de risque cardiovasculaire, le manomètre ignore tout du tabagisme, de l'obésité, de

l'alcool, des gènes, mais aussi des conditions d'accès aux médicaments. Viser une pression trop basse lorsque la prévalence du tabagisme et de l'obésité de l'adulte augmente n'est sans doute pas la meilleure idée; ne nous trompons pas de cible. Le millimètre de mercure est l'arbre qui cache la forêt des risques. ■

Nicolas Postel-Vinay

Unité d'hypertension artérielle
HEGP, 75015 Paris
courriel : automesure@noos.fr

- Postel-Vinay N. Facteurs de risque: la contribution méconnue des premiers médecins d'assurance sur la vie. *Médecine/Sciences* 2000; 16: 404-8.
- Pickering GW. The concept of essential hypertension. *Ann Intern Med* 1955; 43 (6): 1153-60.
- The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87. (Traduction française sur www.sfhta.org).
- World Health Organization. Hypertension and coronary heart disease: classification and criteria for epidemiological studies. Geneva, WHO report series 168. 1959.
- Guidelines for the treatment of mild hypertension. Memorandum from a WHO/ISH meeting. *Hypertension* 1983; 5: 394-7.
- The 1984 Joint National Committee. The 1984 report of the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure (JNC-III). *Arch Intern Med* 1984; 144: 1045-57.
- Ménard J, Chatellier G. Mild hypertension: the mysterious variability of a faulty concept. *J Hypertens* 1995; 13: 1071-7.
- HAS. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. Actualisation, juillet 2005. www.sfhta.org
- The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention detection, evaluation and treatment of high blood pressure. NIH, National Heart, Lung, and Blood Institute.
- Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effects of treatment on morbidity and mortality in hypertension: I. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115-129 mmHg. *JAMA* 1967; 202: 116-22.
- Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effects of treatment on morbidity and mortality in hypertension: II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg. *JAMA* 1970; 213: 1143-51.
- Hypertension detection and follow-up program cooperative group. The effect of treatment on mortality in "mild" hypertension: results of the hypertension detection and follow-up program. *N Engl J Med* 1982; 307: 976-80.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1991; 265: 3255-64.
- Guidelines of the Sub-Committee of the WHO/ISH Mild Hypertension Committee. 1993. Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a World Health Organization/International Society of Hypertension Meeting. *J Hypertens* 1993; 11: 905-18.
- Collins R, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease, part II: effects of short-term reductions in blood pressure — an overview of the unconfounded randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-38.
- Liu L, et al. The Felodipine Event Reduction (FEVER) study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 23: 2157-72.
- SHEAF Bobrie G, Chatellier G, Genes N, et al. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004; 291 (11): 1342-9.
- Atkins RC, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2004; 45: 281-7.
- Schrier RW, et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002; 61: 1086-97.
- Hansson L, 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: 1755-62.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes. UKPDS38. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
- Estacio RO, et al. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (Suppl.2): B54-B64.
- PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-41.
- Arima H, et al. PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006; 24: 1201-8.
- Messerli FH, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006; 144 (12): 884-93.
- Yusuf S. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358 (15): 1547-59.
- Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects on intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575-85.
- Julius S, et al. Feasibility of Treating Prehypertension with an Angiotensin-Receptor Blocker. *N Engl J Med* 2006 Apr 20; 354 (16): 1685-97.
- Euroaspire Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009; 373 (9667): 929-40.
- Law MR, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665doi: 10.1136/bmj.b1665.
- The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. National High Blood Pressure Education Program. *NIH Publication No. 98-4080* November 1997.

Variabilité de la pression artérielle et risque cardiovasculaire : info ou intox ?

La variabilité tensionnelle est un fort prédicteur du risque cardiovasculaire affirme une série de trois études récemment parues. Des articles qui ont fait du bruit mais qui, pour l'heure, suscitent plus de questions que de réponses.

Ces dernières décennies, les hypertensiologues ont déployé toute leur imagination pour réduire, autant que faire se peut, la variabilité de la pression artérielle (PA). Ils mesuraient et remesuraient la PA à plusieurs reprises ; parfois même, ils proposaient aux patients une mesure ambulatoire pendant 24 heures. De plus, ces dernières années, ils ont fait activement la promotion de l'automesure tensionnelle. La multiplication de ces mesures avait comme objectif principal de pouvoir cerner le niveau tensionnel réel du sujet en essayant de réduire à sa plus simple expression sa variabilité. Et puis, au printemps dernier, Peter Rothwell, neurologue britannique, nous explique qu'au lieu de considérer cette variabilité comme un bruit de fond parasite, nous devrions plutôt nous y intéresser car elle serait un fort prédicteur du risque cardiovasculaire.

Quelques phrases clés en guise de résumé

On peut résumer les nombreux résultats de Rothwell par les éléments suivants :

- la variabilité de la PA entre les différentes visites serait un fort prédicteur, à la fois d'accident vasculaire cérébral, mais aussi d'événement coronaire et d'insuffisance cardiaque ; et cela indépendamment du niveau de la pression artérielle systolique moyennée pendant toutes ces visites.
- La pression artérielle systolique (PAS) maximale mesurée lors des différentes visites d'un essai thérapeutique est plus prédictive que la PAS moyenne.
- L'hypertension artérielle (HTA) stable a un meilleur pronostic que l'HTA épisodique.
- Dans les différents essais thérapeutiques, la variabilité de la PA reste relativement importante malgré l'intensification du traitement et la protocolisation des mesures tensionnelles.

- Cette variabilité intervisites de la PAS est indépendante de la fréquence cardiaque et de la variabilité de la fréquence cardiaque.

- La valeur pronostique de la variabilité intervisites de la PAS est sans rapport avec l'effet blouse blanche.

Ayant travaillé aussi sur des données de mesure ambulatoire de pression artérielle (MAPA), l'auteur propose les résultats suivants :

- La variabilité inter-MAPA de la PAS diurne est fortement corrélée à la variabilité intervisites de la PAS clinique.

- La variabilité de la PAS à la MAPA est un plus faible prédicteur des événements vasculaires que ne l'est la variabilité intervisites de la PAS.

- La variabilité intervisites de la PAS est un prédicteur après ajustement sur la PAS clinique moyennée ou sur la PAS MAPA moyennée.

- Enfin, sur la partie thérapeutique, il a été réalisé une méta-analyse — non pas sur données individuelles, mais sur données collectives — de tous les essais thérapeutiques où une information était disponible avant et après traitement concernant la variabilité.

L'auteur a montré que les antagonistes calciques représentaient la famille d'antihypertenseurs la plus efficace en matière de réduction de la variabilité de la PAS. Les bêta-bloquants et les alphabloquants représentant les familles d'antihypertenseurs les moins efficaces.

Remarques pour ouvrir le débat

On peut trouver à redire aux travaux de Peter Rothwell, notamment :

- Certains avancent que cette variabilité serait fortement corrélée aux facteurs déterminant



Étonnantes impressions artérielles (photomontage).

Collection Imothep MS

la rigidité artérielle et ne serait finalement qu'un marqueur de rigidité artérielle.

- D'autres évoquent la problématique de la compliance ; les patients oubliant de temps à autre leurs médicaments antihypertenseurs auraient une variabilité plus importante, et c'est cette mauvaise observance qui serait responsable du plus mauvais pronostic plutôt que la variabilité elle-même.

- Bien entendu, nous sommes dans une analyse *a posteriori*, et donc la problématique de la causalité reste entière.

- D'autres explorations, plus fines, de la variabilité n'ont pas été évaluées par l'auteur, notamment la réponse tensionnelle au stimuli, l'instabilité posturale de la pression artérielle...

- Enfin, une analyse un peu fine de la littérature médicale concernant cette problématique de variabilité de la PA et de risque cardiovasculaire montre que cette problématique a été en fait étudiée depuis une trentaine d'années. Différentes équipes ont

publié des résultats relativement convaincants : Frattola, *et al.* (*Journal of Hypertension* 1993) ont aussi démontré dans une étude prospective que la variabilité de la PA des 24 heures prédisait la survenue des complications cardiovasculaires dans l'HTA. Sander, *et al.* (*Circulation* 2000) ont montré que cette variabilité était positivement associée à l'existence d'un athérome carotidien. Sega, *et al.* (*Hypertension* 2002) ont mis en évidence dans l'étude PAMELA une relation entre les complications de l'HTA et la variabilité.

Quel avenir pour cette thématique ?

En résumé, on peut se poser la question du caractère réellement innovant de cette thématique de variabilité de la pression artérielle. On peut aussi se questionner sur la pertinence des mesures extrêmement globales, donc très peu précises, de cette variabilité. Enfin, ces analyses réalisées *a*

posteriori rendent le niveau de preuves quant à l'imputabilité relativement faible.

Quoi qu'il en soit, cette vision de l'analyse de la pression artérielle en termes de risque cardiovasculaire est indiscutablement innovante ; elle pose question quant au fait de ne plus exclure systématiquement des essais thérapeutiques les patients « normotendus » avec variabilité tensionnelle accrue, et donnerait envie de considérer cette variabilité tensionnelle résiduelle chez des patients traités par des antihypertenseurs.

Nous verrons dans quelques années si cette bulle concernant la variabilité aura fait *pschitt* ! ou si cette variabilité deviendra partie intégrante de nos stratégies diagnostiques et thérapeutiques en matière d'hypertension artérielle ! ■

Jacques Blacher,
Hôtel-Dieu, Paris

Bernard Vaisse
Marseille

Grande variation intervisites de la PA : risque d'AVC plus important selon une analyse *a posteriori*

En analysant les différentes mesures de pression artérielle disponibles dans quatre essais publiés, Rothwell trouve que le risque d'accident vasculaire cérébral est corrélé à la variabilité tensionnelle entre les différentes visites. Synthèse de sa publication.

L'hypertension est le facteur de risque modifiable le plus fréquent pour les accidents vasculaires cérébraux (AVC). Les mécanismes par lesquels la montée de pression artérielle (PA) cause un AVC sont mal connus. La PA moyenne est clairement importante, mais d'autres facteurs comme la variabilité ou la PA maximale atteinte le sont aussi. Le but de ce travail est d'établir la signification pronostique de la variabilité de la PA entre les visites, du pic tensionnel maximal, des épisodes d'hypertension non traités, et de la variabilité résiduelle chez les patients traités.

Méthode: quatre essais pris en compte

Les relations entre AVC et différents paramètres ont été étudiées :

- la variabilité tensionnelle intervisites exprimée par la déviation standard, ou le

coefficient de variation (déviation standard/moyenne). Une transformation a rendu ces paramètres indépendants de la PA moyenne ;

- le pic tensionnel maximal obtenu chez des patients ayant dans leurs antécédents déjà eu un accident ischémique cérébral.

Quatre essais ont été pris en compte par l'équipe de Rothwell ; l'UK-TIA, l'étude européenne Stroke prevention study, la Deutsche TIA, ainsi que les patients traités de l'étude ASCOT BPLA (dans cette dernière, la PA ambulatoire des 24 heures a également été étudiée).

- L'étude UK-TIA est randomisée, double aveugle *versus* placebo. Son but était de tester l'action de l'aspirine (1 200 mg *vs* 300 mg, *vs* placebo) chez 2 435 patients ayant présenté un AVC ischémique transitoire récent. La PA clinique a été mesurée en

position assise, tous les quatre mois avec un manomètre à mercure.

- L'étude européenne Stroke prevention study a inclus 2 500 patients randomisés en deux groupes : dipyridamole 75 mg + aspirine 325 mg pris trois fois par jour *versus* placebo. La PA (moyenne des bras droit et gauche) a été mesurée en position assise avec un manomètre à mercure à chaque visite de suivi : tous les trois mois pendant deux ans. Du fait de l'action vasodilatatrice du dipyridamole, seul le groupe placebo a été étudié.

- La Deutsche TIA a inclus 3 150 patients randomisés en un groupe aspirine 30 mg *versus* aspirine 283 mg. Un sous-groupe de 1 413 patients a été randomisé entre un aténolol 50 mg *versus* placebo. La PA a été mesurée en position assise à l'aide d'un manomètre à mercure tous les quatre mois pendant 2,6 ans.

● **L'étude ASCOT BPLA** a inclus des patients hypertendus âgés de 40 à 79 ans porteurs de trois facteurs de risque ou plus. Ils ont été randomisés en deux stratégies thérapeutiques: amlodipine plus ou moins périndopril *versus* aténolol plus ou moins bendrofluméthiazide. La PA clinique a été mesurée en position assise après cinq minutes de repos (3 mesures avec un appareil semi-automatique oscillométrique validé). Les participants de quatre centres ont bénéficié d'une mesure ambulatoire (1 mesure toutes les 30 minutes) pendant 24 heures.

Analyse statistique : définition de la variabilité intervisites

La variabilité entre les visites a été définie comme la déviation standard ou le coefficient de variation (déviation standard/moyenne). La variabilité intra-individuelle entre deux visites a été mesurée ainsi que les différences interindividuelles de la PA moyenne à chaque visite de suivi.

La variance de la pression artérielle systolique (PAS) à chaque visite de suivi est estimée par la somme de la variance :

- interindividuelle de la PA moyenne,
- intra-individuelle de la PAS entre les différentes visites,
- interindividuelle des variations individuelles de la PAS entre les visites.

Dans la cohorte UK TIA, ces variables ont été calculées de la visite 1 à la visite 7 (0 à 24 mois), et de la visite 1 à 10 (0 à 36 mois); cette dernière période donne des informations plus fiables pour la PA. Pour les autres cohortes, la variabilité a été calculée sur l'ensemble du suivi. Les analyses ont été ajustées sur la PA moyenne durant la période de mesure, l'âge, le sexe et les facteurs de risque retrouvés au début du suivi. Ont été également calculées :

- la valeur prédictive de chaque paramètre tensionnel,
- l'effet de l'augmentation artérielle de la PA avant l'AVC
- la valeur prédictive de la PA maximale et minimale
- le risque dans quatre catégories: PA normale (≤ 140 mmHg). Hypertension modérée épisodique (minimale ≤ 140 et maximale : 140 -179) ; hypertension

sévère épisodique (minimale ≤ 140 et maximale ≥ 180) ; hypertension stable (minimale > 140).

Dans l'étude ASCOT, la moyenne de la deuxième et de la troisième mesure de chaque visite a été utilisée pour calculer le niveau de PA et de fréquence cardiaque. L'estimation de la variabilité intervisites a tenu compte de la réduction de la pression artérielle sous traitement. La PA moyenne et la variabilité ont été basées sur des mesures de six mois de suivi. La variabilité moyenne a été calculée (moyenne des différentes valeurs successives).

Dans la sous-étude ASCOT : pression ambulatoire, la variabilité de la PA de jour et de nuit a été corrélée à la variabilité entre les visites. Afin d'atténuer les différences d'horaire de prise de la mesure tensionnelle, la comparaison a porté sur des PAS mesurées à la même heure durant les heures de travail (9h00/17h00), avec des données de PA ambulatoire sélectionnées d'une manière aléatoire dans ces horaires. La montée tensionnelle matinale (valeur systolique la plus élevée entre 9h00 et 11h00 moins valeur la plus basse entre 6h00 et 8h00) a été comparée à la variabilité de la PA de consultation intervisites.

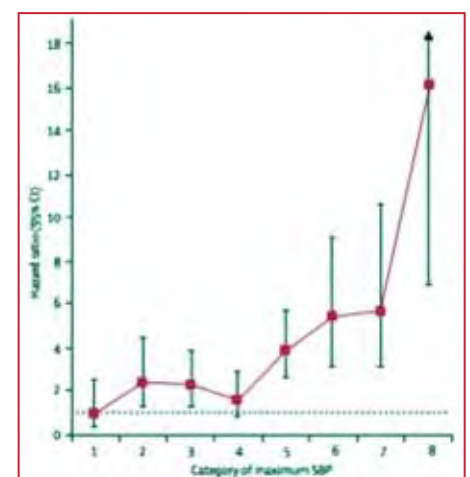
Résultats : convergents suivant les différents essais pris en compte

Dans la cohorte UK-TIA, 2 006 patients âgés de 60 ans ont été suivis en moyenne sur dix consultations. La PAS moyenne a baissé en un an de 150 à 146 mmHg puis s'est stabilisée ; par contre la variabilité intra-individuelle de la PAS entre les visites est restée élevée. La PAS moyenne des sept premières visites prédit le risque d'AVC (HR: 1,43; $p < 0,0001$) après ajustement à l'âge, au sexe et aux autres facteurs de risque (*Figure*). Toutefois, la variabilité intervisites de la PAS est un meilleur prédicteur (HR 4,37; $p < 0,0001$) après ajustement aux mêmes facteurs de risque (HR: 12,08 pour la variabilité calculée sur dix visites). Cette prédictivité de la variabilité intervisites est indépendante de la PAS moyenne, elle est identique chez l'homme et la femme et ne dépend pas du traitement

antihypertenseur, elle diminue avec l'âge. La PA maximale prédit le risque d'AVC indépendamment de la PAS moyenne (HR: 15,01; $p < 0,0001$) avec une puissance liée au nombre de visites de suivi. (notamment chez les patients jeunes ayant un niveau moyen bas de PA). Elle prédit aussi le risque d'infarctus du myocarde, d'angor et d'insuffisance cardiaque. Il en est de même de la PAS maximale (notamment pour des valeurs basses de PAS moyenne). Les patients présentant des épisodes d'HTA sévère font plus d'AVC que les patients présentant une hypertension stable. Les trois autres cohortes TIA présentent des résultats similaires.

Dans l'étude ASCOT, 96 % des patients avaient de plus de deux visites de suivi (médiane de suivi = 10 mois), la variabilité intervisites a été similaire aux études TIA. La PA moyenne est également un moins bon prédicteur d'AVC que la variabilité intervisites, (meilleure prédiction de l'AVC ischémique qu'hémorragique). La variabilité de la PA diastolique est moins prédictive. La différence entre la première mesure et la moyenne des deuxième et troisième mesures de consultation (*NB*: curieusement appelée dans l'article « effet blouse blanche ») n'est pas prédictive d'AVC ou d'événements coronaires, et n'est pas corrélée à la variabilité intervisites. La variabilité est supérieure dans le groupe aténolol par rapport au groupe amlodipine.

Figure – Hazard ratio pour le risque d'AVC par catégories de PAS maximale. Parmi les sept premières années de suivi de l'étude UK-TIA, ajustée sur la PAS moyenne de la même période.



Dans la sous-étude ASCOT, 1 905 patients ont eu en moyenne 3,5 enregistrements de pression ambulatoire. La pression moyenne systolique ambulatoire est un faible prédicteur des AVC, alors que la variabilité intervisites les prédit plus fortement. La différence moyenne entre les mesures ambulatoires est corrélée à la variabilité des mesures de consultation intervisites. La variabilité de PAS entre les mois 6 et 30 de suivi prédit les événements indépendamment du niveau de PA ambulatoire de jour. Le pic tensionnel matinal systolique n'est pas corrélé à la variation de la PA clinique intervisites et ne prédit pas le risque d'AVC. La PA ambulatoire de jour maximale prédit le risque d'AVC et d'événements coronaires, particulièrement après ajustement sur la PA moyenne

Discussion : un travail original, des faiblesses méthodologiques

Peu d'études ont étudié la valeur prédictive de la variabilité de la PAS entre les visites. Les études prises en compte datant des années 1980 ont comme avantage d'avoir un taux élevé d'AVC ainsi qu'une PA haute.

L'analyse de l'étude ASCOT apporte six précisions :

- la variabilité intervisites demeure un pré-

dicteur fort des AVC comme dans les cohortes précédentes malgré une plus grande chute de PA et une mesure standardisée de la PA.

- La variabilité de la PAS de consultation prédit aussi les AVC, l'insuffisance cardiaque, l'angor et l'infarctus du myocarde.
- La valeur pronostique de la variabilité intervisites ne dépend pas de la fréquence cardiaque.
- La variabilité d'un enregistrement ambulatoire est corrélée à la variabilité intervisites, mais elle est un prédicteur moins puissant des AVC et des autres accidents.
- La variabilité intervisites n'est pas corrélée à l'effet blouse blanche tel qu'il est défini dans l'article.
- Le nombre moindre d'événements dans le groupe amlodipine peut être expliqué par une variabilité moindre intervisites dans ce groupe. Il est possible que la variabilité à court terme enregistrée par la pression ambulatoire ne capture pas tous les facteurs associés au risque d'AVC.

Cette étude présente des faiblesses :

- une partie de la variabilité clinique peut être due à un défaut d'observance, à une calibration inadéquate des appareils de mesure, ou à des erreurs liées à la mesure clinique auscultatoire dans les trois premières cohortes.
- La définition de l'effet « blouse blanche » utilisée dans l'analyse d'ASCOT (différence

entre la première mesure et la moyenne des deuxième et troisième mesures de consultation) est erronée.

- La comparaison des mesures cliniques et ambulatoires enregistrées dans ASCOT a été réalisée en tirant au sort des mesures ambulatoires effectuées aux horaires de la mesure de consultation, ce qui enlève toute la puissance pronostique de la mesure ambulatoire liée au nombre de mesures et à l'appréciation du cycle nyctéméral.
- Ce travail ne prouve pas un lien de causalité entre variabilité et AVC, mais seulement que le risque est plus important lorsque la variabilité augmente ;
- Cette analyse est une analyse *a posteriori* qui n'a qu'une valeur méthodologique limitée ; d'autres travaux prospectifs sur des cohortes plus importantes, avec un objectif principal clairement défini (évaluation de la valeur prédictive de la survenue d'un AVC suivant la variabilité tensionnelle intervisites vs la PA moyenne), sont nécessaires pour confirmer ces résultats. ■

Bernard Vaisse
Marseille

Peter M. Rothwell, Sally C Howard, Eamon Dolan, *et al.* Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *The Lancet* 2010 ; 375 : 895-905.

Plaidoyer pour une plus grande prise en compte de la variabilité tensionnelle

Au terme de sa revue, l'équipe de Rothwell, tout en reconnaissant que ses observations doivent être confirmées, souhaite que la variabilité tensionnelle soit moins ignorée. Résumé.

L'opinion que la PA explique par elle-même les accidents vasculaires est largement répandue. Le bénéfice des traitements antihypertenseurs est ainsi largement détaillé dans la plupart des recommandations internationales. Toutefois, ces textes ne recommandent pas de traiter les poussées tensionnelles et n'abordent pas les risques potentiels d'une variabilité tensionnelle excessive chez les patients traités. En cas de variabilité tensionnelle, une automesure ou une mesure ambulatoire de la PA sont recommandées afin de

s'assurer du caractère permanent, ou non, de la montée tensionnelle. Pourtant, plusieurs données épidémiologiques suggèrent que l'instabilité ou la variabilité tensionnelle importante doivent être prises en compte, ainsi :

- la valeur prédictive de la PA moyenne diminue avec l'âge,
- la plupart des études sont réalisées chez des patients jeunes sans accident vasculaire,
- la montée tensionnelle matinale est liée à l'AVC, mais faiblement au niveau de la PA moyenne,

- l'hypertension orthostatique et l'hyperactivité sympathique sont associées à une augmentation de risque vasculaire,
- l'hypotension orthostatique est également un facteur de risque vasculaire,
- dans certaines études les traitements antihypertenseurs réduisent le risque alors que la PAS est normale, suggérant que la réduction de la variabilité plus que la réduction de la pression moyenne peut entraîner un bénéfice vasculaire,
- l'hypertension « blouse blanche » semble

être bénigne à court terme, mais être associée à long terme à un risque accru d'accidents vasculaires d'une manière indépendante de la PA moyenne. De même, l'hypertension masquée peut être expliquée par la manifestation d'une variabilité tensionnelle accrue. Bien que l'HTA soit un facteur de risque de démence vasculaire, peu d'essais thérapeutiques ont montré une réduction significative du risque de démence. Toutefois, dans l'étude SYSTEUR un traitement anticalcique entraîne une baisse tensionnelle, de sa variabilité ainsi que du risque de démence.

Au cours du suivi des études, la variabilité tensionnelle est abaissée au plus bas avec les traitements anticalciques, plus qu'avec les autres traitements, malgré une baisse tensionnelle équivalente. L'analyse des données de ces études montre une baisse significative de la variabilité tensionnelle avec les anticalciques et moindre avec les bêtabloquants, expliquant le fait que ces derniers soient moins efficaces dans la prévention de l'AVC

alors que les anticalciques le sont davantage. La réduction de la variabilité tensionnelle est maximale dès le premier suivi dans certains essais. Elle peut être très rapide chez quelques patients, ce qui peut impliquer un effet sur le contrôle neurologique central de la PA. Les anticalciques diminuent la rigidité artérielle ce qui peut réduire la variabilité tensionnelle au niveau des vaisseaux cérébraux. Dans l'essai ASCOT, l'association à l'atorvastatine semble augmenter cet effet bénéfique des anticalciques. De plus, l'amlodipine dans ASCOT diminue la PA centrale alors que l'aténolol est inactif. La variabilité intervisites de la PA est plus corrélée étroitement au risque d'AVC que celle de la PA ambulatoire, probablement du fait d'une relation plus proche avec l'instabilité tensionnelle et la variabilité.

Plusieurs applications pratiques découlent de cette revue

- Les stratégies diagnostiques dans l'hypertension artérielle devraient prendre en

compte la variabilité tensionnelle inter-visites et les épisodes de poussée tensionnelle.

- Les traitements antihypertenseurs devaient être choisis pour réduire la variabilité.
- Les données sur la variabilité tensionnelle dans les essais doivent être systématiquement reportées.
- Quel que soit le traitement, on doit insister sur la normalisation tensionnelle : dans ASCOT, les patients bien contrôlés, mais qui gardaient une variabilité systolique augmentée avaient un risque d'AVC multiplié par cinq.
- Les nouveaux traitements antihypertenseurs doivent être développés autant pour baisser la pression artérielle moyenne que pour baisser sa variabilité.

De nouvelles études et recherches sont toutefois nécessaires pour confirmer ces conclusions, indiquent les auteurs. ■

Bernard Vaisse
Marseille

Effet des différentes classes thérapeutiques sur la variabilité de la PA interindividuelle et le risque d'AVC : revue systématique et méta-analyse

Publié dans le même numéro du Lancet, le troisième article de la série de l'équipe de Rothwell se penche sur les effets des différentes classes thérapeutiques sur la variabilité. Résumé.

Les données de la pression artérielle systolique (PAS) enregistrée à l'inclusion et durant le suivi ont été recueillies à partir de différents essais thérapeutiques. Les effets des traitements sur la variance interindividuelle de la PA sont exprimés en tant que ratio de la variance et sont corrélés aux événements cliniques.

Les données de PA à l'entrée et durant le suivi de l'étude ont été étudiées dans 389 des 1372 essais éligibles. Il existe une différence importante dans la variabilité entre les essais ; 68 % de cette différence est attribuable au traitement. Comparées au placebo, les variations interindividuelles de PAS sont le plus réduites sous anticalciques

(0,76 ; $p < 0,0001$). En comparaison aux autres classes thérapeutiques, la variabilité interindividuelle de la PAS est réduite sous anticalciques (0,81 ; $p < 0,001$), les diurétiques thiazidiques (0,87 ; $p = 0,007$), et augmentée sous IEC (1,08 ; $p = 0,008$), sous ARAII (1,16 ; $p = 0,002$) et sous bêtabloquants (1,17 ; $p = 0,0007$).

Ces effets persistent en groupes parallèles et dans les essais en *cross over*, ou dans les essais étudiant la relation dose-effet.

La méta-analyse de 21 essais, dans lesquels la variabilité de la PAS avait été notée dans chaque groupe durant le suivi ainsi que le risque d'AVC, a montré une réduction significative de la survenue d'AVC dans les

groupes traités avec une faible variabilité de la PAS, même s'il existe une faible réduction de la PA moyenne. Il n'y a toutefois pas de différence en termes d'infarctus du myocarde, ou d'insuffisance cardiaque.

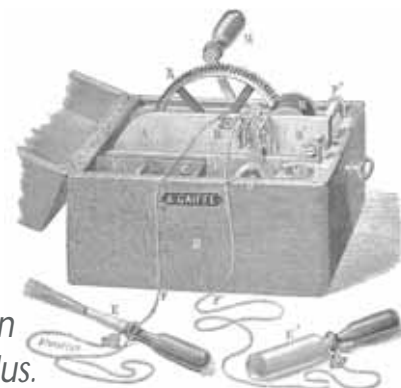
L'association entre variabilité de la pression systolique et risque d'AVC est plus forte après ajustement sur la pression moyenne systolique. ■

Bernard Vaisse
Marseille

Alastair J S Webb, Urs Fischer, Ziyah Mehta, Peter M. Rothwell. Effet des différentes classes thérapeutiques sur la variabilité de la pression artérielle interindividuelle et le risque d'AVC : revue systématique et méta-analyse. *The Lancet* 2010 ; 375 : 906-15.

Télesurveillance et autotitration

Des idées qui progressent



Les résultats encourageants de l'étude TASMINH2 font avancer la réflexion cherchant à renouveler les modes de prise en charge des sujets hypertendus.

Mais si la pression artérielle baisse du fait de ces nouvelles approches, il reste à démontrer que cela ne s'accompagne pas d'une augmentation des coûts.

Plusieurs études ont suggéré que l'auto-mesure tensionnelle (AMT) pourrait améliorer le contrôle tensionnel, peut-être par le biais de l'amélioration de l'observance. Cependant la revue des essais contrôlés sur l'AMT souligne que l'amélioration de l'observance n'est pour l'instant pas attribuable à la seule pratique de l'AMT, celle-ci faisant généralement partie — dans les essais recensés — de programmes plus complexes d'aide à l'observance.¹ Il apparaît que la télétransmission de l'AMT pourrait être utile à la prise en charge ne serait-ce qu'en produisant des données précises et fiables.² Enfin, l'autotitration du traitement pourrait être une autre voie d'amélioration du contrôle. Elle n'a jusqu'à présent été évaluée que par deux travaux : l'un randomisé,³ l'autre non contrôlé, mais associé à la télétransmission de la pression artérielle (PA).⁴

Un protocole original et randomisé

En juillet dernier, est paru dans le *Lancet* un important travail⁵ — important car randomisé, contrôlé et utilisant la télétransmission — démontrant l'apport de l'auto-prise en charge c'est-à-dire de l'association AMT télétransmise à l'autotitration du traitement de l'HTA à six et douze mois. L'essai était destiné à des patients non contrôlés par au maximum deux antihypertenseurs et désireux et capables de se prendre en charge. Les patients ont été randomisés entre soins usuels (groupe contrôle) et auto-prise en charge (groupe intervention). Dans ce groupe, les patients ont assisté à deux réunions de formation pour l'AMT, la télétransmission et la titration. L'AMT était faite tous les matins de la première semaine de chaque mois ; un système colorimétrique était utilisé pour signifier

que la PA était en dessous de la cible (130/85 mmHg, ou 130/75 mmHg en cas de diabète), mais au-dessus des limites basses (PAS < 100 mmHg) de sécurité (vert), au-dessus de la cible, mais en dessous des limites hautes (PA > 200/100 mmHg) de sécurité (orange) ou au-delà des limites de sécurité (rouge). Chaque mois, quatre jours ou plus d'AMT « au-dessus de la cible » classait le patient dans cette catégorie. La titration ne devait être faite qu'après deux mois consécutifs de classement « au-dessus de la cible », le patient devait alors réclamer au médecin traitant une ordonnance sans le consulter. Après deux changements ou augmentations des traitements, le patient devait consulter son médecin traitant pour une nouvelle adaptation thérapeutique si l'AMT restait au-dessus des cibles. Les relevés tensionnels mensuels étaient envoyés aux médecins traitants et les patients avaient eux-mêmes accès à leurs résultats sur un site internet. Les patients devaient contacter leur médecin traitant ou les investigateurs en cas d'AMT au-delà des limites de sécurité et s'ils ne le faisaient pas, étaient alors contactés par les investigateurs. L'objectif principal était la baisse de PA systolique (PAS), au cabinet médical par un appareil oscillométrique, entre la visite initiale et le suivi à six et douze mois.

Un bon résultat tensionnel, une fréquence de recours au médecin inchangé

Parmi les 527 participants, seuls 480 (234 dans le groupe intervention et 246 dans le groupe contrôle) ont terminé l'étude et ont été inclus dans l'analyse. L'observance de l'AMT a été très bonne. Par rapport à la visite initiale, la PAS a diminué au sixième mois de 12,9 mmHg (IC 95 % de -10,4 à

-15,5) dans le groupe intervention vs 9,2 mmHg (de -6,7 à -11,8) dans le groupe contrôle soit une différence significative ($p = 0,013$) de 3,7 mmHg (de 0,8 à 6,6) et au douzième mois respectivement de 17,6 mmHg (de -14,9 à -20,3) et 12,2 mmHg (de -9,5 à -14,9) soit une différence significative de 5,4 mmHg (de 2,4 à 8,5). Il n'y a pas eu de différence de PA diastolique (PAD) à six mois, mais à douze mois la différence significative en faveur du groupe intervention était de 2,7 mmHg (de 1,1 à 4,2). Parmi les 210 patients du groupe intervention suivis douze mois, 148 (70 %) ont fait au moins une modification thérapeutique. Les patients du groupe intervention avaient à six mois 1,9 (vs 1,7) et à douze mois 2,1 (vs 1,7) classes d'antihypertenseur (différences significatives). Dans l'année, les patients du groupe intervention ont consulté 3,2 fois (vs 3,5 ; différence non significative) leur médecin traitant.

Affaire à suivre

Bien qu'il s'agisse d'une étude en ouvert, où patients et médecins étaient au fait de l'existence d'un autre groupe, sans que le critère de jugement soit totalement « aveugle » (pas d'utilisation de mesure ambulatoire de PA comme juge arbitre), ce résultat est intéressant. L'auto-prise en charge de l'HTA associant AMT télétransmise et auto-adaptation du traitement selon un schéma prédéterminé apporte une amélioration du contrôle de la PAS, probablement liée à une plus grande fréquence d'augmentation des traitements. Les coûts/bénéfices de cette étude devraient faire l'objet d'une autre publication. À l'heure de la reconnaissance officielle de la télémédecine en France,⁶ ce travail vient

renforcer l'intérêt de la télésurveillance de la PA et l'autotitration est sûrement un moyen de contourner l'inertie médicale, en gardant toutefois à l'esprit le fait qu'à l'inclusion, seul un peu moins de 30 % des patients invités à participer à cette étude ont répondu positivement. ■

Guillaume Bobrie

Unité d'hypertension artérielle
HEGP, 75015 Paris

1. Ogedegbe G, Schoenthaler A. A systematic review of the effects of home blood pressure monitoring on medication adherence. *J Clin Hypertens* 2006 ; 8 : 174-80.
2. Pare G, Jaana M, Sicotte C. Systematic review of home telemonitoring for chronic diseases: the evidence base. *J Am Med Inform Assoc* 2007 ; 14 : 269-77.
3. Zarnke KB, Feagan BG, Mahon JL, Feldman RD. A randomized study comparing a patient-directed hypertension management strategy with usual office-based care. *Am J Hypertens* 1997 ; 10 : 58-67.
4. Bobrie G, Postel-Vinay N, Delonca J, Corvol P; SETHI Investigators. Self-measurement and self-titration in hypertension: a pilot telemedicine study. *Am J Hypertens* 2007 ; 20 : 1314-20.
5. McManus RJ, Mant J, Bray EP, Holder R, Jones MI, Greenfield S, Kaambwa B, Banting M, Bryan S, Little P, Williams B, Hobbs FD. Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010 ; 376 : 163-72.
6. www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORTEXT000022932449&dateTexte=&categorieLien=id

Mortalité cardiovasculaire accrue après grossesse hypertensive : juste le risque que l'on avait déjà avant ?

Une étude où le risque cardiovasculaire a été mesuré avant et après la grossesse dans la même population met fin à une vieille querelle sur la constitution de lésions vasculaires durant la grossesse. Analyse.

La prééclampsie, et plus encore l'hypertension gravidique, ne surviennent pas tout à fait au hasard. Ces femmes sont plus souvent que les autres porteuses de facteurs de risque vasculaire (pression artérielle limite ou élevée, obésité, dyslipidémie, et bien sûr diabète).¹ Ces facteurs expliquent probablement, au moins en partie, l'accroissement sensible de la morbidité cardiovasculaire précoce chez ces patientes, parfaitement documentée également.² Cette chronologie laisse cependant ouverte l'hypothèse, souvent avancée, de la constitution ou de la majoration d'anomalies vasculaires pendant — et du fait de — la grossesse pathologique. Il manquait une étude dans laquelle, pour une même population, le risque cardiovasculaire aurait été mesuré avant et après la grossesse. Cette lacune est maintenant comblée.

Romundstadt, *et al.*³ ont mis à profit une procédure originale qui avait été utilisée dans une région de Norvège. Deux études de population (environ 70 % de la population totale de la région) avaient été réalisées avec un intervalle de dix ans, comportant un recueil des données épidémiologiques, une mesure de la pression artérielle — avec une méthodologie rigoureuse, mais pas les mêmes appareils lors des deux vagues —, du poids et de la taille. Lors de la seconde vague, un prélèvement sanguin a été de plus réalisé aux fins de bilan lipidique. Les auteurs se sont intéressés aux sujets ayant participé aux deux vagues. Parmi ceux-ci, 24865

étaient des femmes, et parmi elles, 3225 avaient eu au moins une grossesse entre les deux vagues. Pour 261, cette grossesse avait comporté une hypertension ou une prééclampsie. La comparaison a porté sur les différences de facteurs de risque entre le groupe des femmes ayant eu une grossesse pathologique et celles ayant eu une grossesse normale.

Lors de la première vague, les âges étaient comparables, les femmes ayant eu par la suite une grossesse hypertendue avaient en moyenne une pression artérielle plus élevée (PAS = 126 vs 117, PAD = 81 vs 74) que les autres, et étaient plus souvent hypertendues (8 % vs 1 %), elles fumaient moins (30 % vs 39 %), tout cela est classique. Les niveaux d'éducation étaient identiques. Elles étaient plus souvent nullipares, et avaient un BMI plus élevé.

Lors de la seconde vague, après donc une ou parfois deux grossesses, les différences étaient sensiblement les mêmes. Fort logiquement pour un intervalle de dix ans, les taux d'hypertension avaient augmenté, passant à 23 % vs 2 %, les niveaux moyens de pression artérielle avaient augmenté, 133 vs 122 mmHg et 81 vs 74 pour la PAS et la PAD respectivement. Par ailleurs, il existait une différence hautement significative des taux de HDL-cholestérol et des triglycérides entre les deux groupes.

Les auteurs ont alors fait un ajustement statistique des facteurs de risque constatés lors de la seconde vague (après grossesse) pour ceux

constatés lors de la première (avant grossesse). Pour la pression artérielle, le BMI, les triglycérides et le HDL, les différences entre groupes s'en sont trouvées atténuées (de 45 à 75 %) et dans la plupart des cas ont perdu leur signification statistique.

Cette étude, bien qu'incomplète et comportant des faiblesses, est la première à avoir analysé ces facteurs de risque avant et après une grossesse pathologique chez les mêmes femmes. Les constatations faites n'ont rien de révolutionnaire. La démarche originale a consisté en un ajustement statistique pour le risque préalable, qui a presque fait disparaître les différences entre groupes observées après la grossesse. Cela revient à dire que le risque avant grossesse explique la totalité ou presque de celui constaté après la grossesse, celle-ci n'apportant pas par elle-même de modifications majeures. En termes triviaux, ces jeunes femmes n'ont que ce qu'elles avaient déjà auparavant.

En un sens, cette étude met fin à une vieille querelle sur la constitution de lésions vasculaires durant la grossesse. Mais la prééclampsie est une maladie plus complexe et capricieuse que cela, et plusieurs paradoxes demeurent. On sait que la prééclampsie est séparée en précoce et tardive, la première beaucoup plus grave que la seconde. La prééclampsie précoce est imputée à une anomalie primitive de la placentation, celle tardive à une pathologie vasculaire maternelle. Le premier paradoxe est que la prééclampsie

placentaire récidive plus souvent que celle maternelle. Un autre article, encore plus récent, vient ajouter encore à la confusion. Yinon, *et al.*⁴ ont comparé, 6 à 24 mois postpartum, des femmes atteintes de prééclampsie précoce, tardive, ou ayant eu une grossesse normale. Ils ont évalué la VOP, l'index d'augmentation, la vasodilatation induite par le flux et celle sous nitroglycérine. Sans entrer dans les détails, il apparaît que dans cette courte série, seules les femmes ayant eu une prééclampsie précoce avaient des fonctions vasculaires altérées dans un délai postpartum raisonnable pour estimer que les effets directs de la grossesse avaient disparu. Les femmes atteintes de prééclampsie tardive n'avaient aucune anomalie résiduelle. Il est dif-

ficile de ne pas établir un lien de causalité entre ces anomalies vasculaires postpartum et la morbidité cardiovasculaire ultérieure. Or, il n'a jamais été dit que les femmes développant une prééclampsie précoce avaient des facteurs de risques différents des autres. On peut même supputer que la prééclampsie « maternelle » serait associée à des facteurs de risque plus lourds.

Comme il est d'usage avec cette pathologie, chaque preuve qui émerge est aussitôt remise en cause par une preuve contraire. La « maladie des hypothèses » a encore quelques beaux jours devant elle. ■

Michel Beauflis, Paris

1. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005; 330(7491): 565.
2. Garovic VD, Bailey KR, Boerwinkle E, HUNT SC, Weder AB, Curb D, *et al.* Hypertension in pregnancy as a risk factor for cardiovascular disease later in life. *J Hypertens* 2010; 28(4): 826-33.
3. Romundstad PR, Magnussen EB, Smith GD, Vatlen LJ. Hypertension in pregnancy and later cardiovascular risk: common antecedents? *Circulation* 2010; 122(6): 579-84.
4. Yinon Y, Kingdom JCP, Odutayo A, Moineddin R, Drewlo S, Lai V, *et al.* Vascular dysfunction in women with a history of preeclampsia and intrauterine growth restriction: insights into future vascular risk. *Circulation* 2010;122(18): 1846-53.

Des bons et mauvais usages des équations communément utilisées en néphrologie

L'usage de toute équation devrait se limiter à des sujets comparables à la population qui a permis leur validation. Mais ce n'est pas ce qui est observé en pratique et même dans certaines études. Explications.

En étudiant l'usage qui est fait de quelques équations en néphrologie, Nguyen, *et al.* ont montré que ces équations sont utilisées de manière pratiquement universelle, mais parfois dans des circonstances qui n'ont rien à voir avec les hypothèses de base sur lesquelles elles ont été fondées.*

Les équations évaluant la filtration glomérulaire sont les premières mises en cause

La formule de Cockcroft et Gault a eu son heure de gloire, et elle a été imposée aux laboratoires d'analyse. Mais l'on sait bien aujourd'hui qu'elle est peu valide chez les sujets jeunes, chez les vieux, chez les gros, et chez les maigres. Pour ne pas parler des femmes enceintes (elle assimile le poids corporel à de la masse musculaire !). Elle tend à être remplacée par la formule MDRD. Si cette formule s'avère plus fiable chez les sujets atteints de néphropathies diverses, elle sous-estime considérablement la filtration glomérulaire chez les sujets sains, indemnes de toute maladie rénale. Comparée à la clairance du DTPA ou du Iothalamate, la sous-estimation va de 10 à 30 %. Ces données ont été établies souvent chez des sujets sains candidats à un don de rein. Elle semble, en

revanche, plutôt fiable chez les sujets atteints de néphropathie pas trop sévère. Encore faut-il ne pas se trouver dans une situation œdémateuse, qui fausse complètement le résultat : ascite, insuffisance cardiaque congestive, ou syndrome néphrotique induisent des biais considérables. Les auteurs glissent malicieusement que dans une étude, le meilleur prédicteur de la filtration glomérulaire s'est avéré être... la créatinine plasmatique !

Et la femme enceinte ? La formule MDRD sous-estime chez elle la filtration glomérulaire de quelque 40 ml/min ! Les auteurs estiment que les équations sont à peu près inutilisables sur ce terrain, et que la seule manière d'évaluer proprement la fonction rénale est une méthode de clairance, et pourquoi pas celle de la créatinine ?

Les pathologies rénales aiguës. Aussi bien la formule MDRD que celle de Cockcroft et Gault ont été établies chez des sujets à l'état stable quant à la production et l'excrétion de la créatinine. Elles sont inutilisables en cas de fonction rénale instable.

Évaluer la protéinurie. Le « gold standard » serait théoriquement la mesure de la protéinurie des 24 heures, mais elle est fastidieuse pour le patient, et le recueil est sujet à de nombreuses erreurs, parfois importantes. Aussi toutes les

sociétés de néphrologie recommandent de remplacer cette mesure par le rapport protéine/créatinine. La corrélation est excellente avec une mesure sur 24 heures parfaitement réalisée ($r > 0,90$ dans presque toutes les études). Cette méthode est maintenant généralisée. En pratique, il est souvent estimé que ce rapport (en mg/l par mg/l) est équivalent à la protéinurie des 24 heures pour peu que l'on estime la production de créatinine à 1000 mg par jour. Cette assimilation n'est, cependant, pas fiable pour les insuffisances rénales aiguës — pour les mêmes raisons d'état stable que ci-dessus —, ni pour les extrêmes de masse musculaire. En effet la production quotidienne de créatinine ne peut être estimée à 1000 mg par jour chez tout le monde alors que les masses musculaires sont complètement hétérogènes. Insistons cependant sur le fait que la production de créatinine est pratiquement une constante chez le même individu, ce qui rend ce rapport très fiable pour la surveillance de chaque patient, quand bien même il existerait un biais chez chacun. Par ailleurs, il y a une surestimation modérée pour les débits de protéinurie élevés. Nous ne nous attarderons pas ici sur la dernière équation évoquée par les auteurs, mesurant l'excrétion fractionnelle du sodium dans des situations instables.

La conclusion, salubre, des auteurs, est que même si de nouvelles méthodes d'évaluation apparaissent, et qu'elles sont séduisantes, les principes de la néphrologie restent inchangés. L'utilisation des outils d'évaluation doit être limitée aux circonstances dans lesquelles ils ont été validés. Cette condition est loin d'être toujours respectée, et les auteurs admettent même que certaines grandes études épidémiologiques sont biaisées par ce seul fait. ■

Michel Beaufile,
Paris

* Nguyen MT, Maynard SE, Kimmel PL. Misapplications of Commonly Used Kidney Equations: Renal Physiology in Practice. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(3) : 528-34.

HTA-INFO: Vous venez de publier les premiers résultats d'un inhibiteur de l'aldostérone, le LCI699, administré chez 14 patients présentant un hyperaldostéronisme primaire. Encore un nouvel antihypertenseur?

Pas seulement et pas encore! L'aldostérone a un effet délétère direct aussi bien au niveau cardiaque que rénal, en plus de ses effets sur la balance hydrosodée et potassique. Réduire les concentrations plasmatiques d'aldostérone de façon majeure par un inhibiteur direct de la synthèse de l'aldostérone a ainsi des objectifs thérapeutiques multiples listés ci-après, pour certains partagés avec les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes (RM) :

- lutter contre les effets directs de l'hormone sur la réabsorption sodée au niveau tubulaire distal (NCC et ENaC) et donc contre ses effets hypertensifs, comme les antagonistes des RM;
 - lutter en conséquence contre les effets indirects et directs de l'hormone sur la sécrétion potassique au niveau tubulaire distal et donc contre ses effets hypokaliémisants, comme les antagonistes des RM;
 - réduire potentiellement les effets délétères sur les organes cibles (cœur, rein), comme les antagonistes des RM;
 - réduire les effets non génomiques de l'aldostérone, incomplètement bloqués par les antagonistes des RM.
- L'intérêt de ces molécules est aussi une tolérance potentielle meilleure que la spironolactone, qui a des effets indésirables

Recherche



Inhiber l'aldostérone pour traiter l'hyperaldostéronisme primaire ?

Le premier cap clinique de cette nouvelle voie est franchi

Des données sur un nouvel inhibiteur de l'aldostérone, le LCI699, viennent d'être publiées. HTA-INFO a demandé aux auteurs de présenter cette étude de preuve de concept de phase II a. Laurence Amar et Michel Azizi répondent.

(gynécomastie, troubles sexuels, troubles menstruels, ...) liés à ses effets non spécifiques antiandrogéniques et progestagéniques et qui limitent son utilisation.

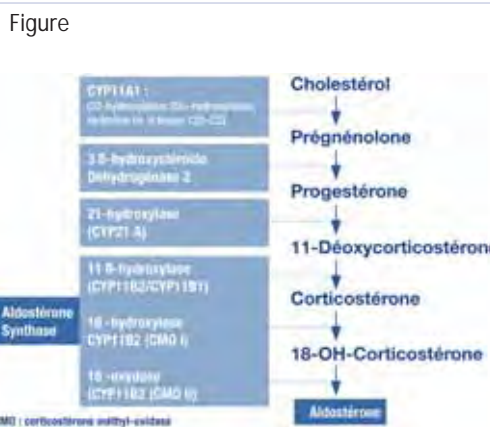
HTA-INFO: Pourquoi parler de preuve de concept ?

Le LCI699, est une nouvelle molécule mise au point par les laboratoires Novartis visant à inhiber la dernière étape de la synthèse de l'aldostérone, l'aldostérone synthase (CYP11B2). Cette enzyme mitochondriale exprimée seulement dans la zone glomérulée de la glande surrénale catalyse les trois dernières étapes de biosynthèse (11-bêta-hydroxylation, 18-hydroxylation et 18-oxydation, voir la figure ci-dessous).

inhibe les deux enzymes humaines exprimées dans des systèmes cellulaires stables, mais la concentration qui inhibe 50 % de l'effet (IC 50 %) est trois fois plus faible pour CYP11B2. Après les études de phase I de sécurité chez les volontaires sains, l'objectif de notre étude de preuve de concept de phase IIa était d'investiguer, s'il était possible d'inhiber la synthèse de l'aldostérone chez l'homme avec des conséquences biologiques mesurables, dans une pathologie où cette hormone est directement impliquée dans l'élévation de la pression artérielle et la baisse de la concentration de potassium.

HTA-INFO: Comment s'est effectué le recrutement des patients ?

Le Centre d'excellence en hypertension artérielle (HTA), labellisé par l'European Society of Hypertension (ESH) de l'Hôpital Européen Georges-Pompidou est spécialisé dans la prise en charge des hypertensions artérielles secondaires, notamment endocrines. Ainsi dans notre centre, plus de cent nouveaux cas d'hyperaldostéronisme primaire sont diagnostiqués par an. Selon l'étiologie de cet hyperaldostéronisme, certains patients bénéficieront d'une surrénalectomie unilatérale, et d'autres, recevront un traitement médicamenteux. Nous avons ainsi colligé les données des patients ayant eu un diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire non opérés dans les trois dernières années. Parmi les 181 patients sélectionnés, 48 étaient éligibles au vu des



Il est à noter que cette enzyme partage 93 % d'homologie avec la 11-bêta-hydroxylase (CYP11B1) qui catalyse la conversion du 11-déoxycortisol en cortisol, mais qui est exprimée seulement dans la zone fasciculée de la glande surrénale. *In vitro*, le LCI699

critères d'inclusion et d'exclusion. Parmi les 20 patients inclus dans le protocole, 6 ont été exclus durant la période de placebo et quatorze patients ont terminé l'étude. La complexité de réalisation d'une telle étude montre les avantages d'un Centre de référence adossé à un Centre d'investigations cliniques (CIC).

HTA-INFO: Comment résumer les premiers résultats de cet essai?

L.A., M.A. : Après deux semaines de placebo, 14 patients (dont 13 hommes âgés de $50,3 \pm 6,7$ ans) ayant un hyperaldostérionisme primaire (tumoral ou non) ont reçu en simple insu du LCI699 (0,5 mg deux fois par jour) pendant deux semaines avec une titration forcée à 1 mg, deux fois par jour pendant les deux semaines suivantes, puis à nouveau une semaine de placebo.

Après quatre semaines d'exposition au LCI699, l'aldostéronémie a diminué de -75% (IC 95 % $-84; -63$) ($p < 0,001$ versus le taux basal) et l'aldostéronurie de -88% (IC 95 % $-92; -84$); ($p = 0,0003$ versus le taux basal); la mesure ambulatoire de la pression artérielle a montré une réduction

de $-3,8$ (IC 95 % $-7,5; -0,1$)/ $-1,9$ (IC 95 % $-4,1; + 0,3$) mmHg ($p = 0,046/p = 0,08$) pour la PAS et la PAD respectivement. L'hypokaliémie s'est corrigée dès le septième jour d'exposition au médicament permettant un arrêt de toute supplémentation potassique chez 13/14 patients. La cortisolémie est restée stable, mais il y a eu une augmentation des concentrations d'ACTH plasmatiques de 35 % après 0,5 mg LCI699 ($p = 0,08$) et de 113 % après 1 mg LCI699 ($p < 0,001$) qui restaient dans les valeurs normales, associée à une absence de réponse du cortisol et de l'aldostérone lors du test au Synacthène immédiat®. Tous les paramètres biologiques et la pression artérielle en consultation sont retournés à leurs niveaux initiaux respectifs sept jours après l'arrêt du LCI699. La molécule a été bien tolérée sur le plan clinique et biologique sans signe d'hypoaldostérone ou d'hypocortisolisme. On peut donc conclure que l'administration de LCI699 1 mg et 2 mg par jour pendant quatre semaines inhibe massivement la synthèse d'aldostérone chez les patients ayant un

hyperaldostérionisme primaire avec comme conséquence une correction rapide de l'hypokaliémie et une baisse modérée de la pression artérielle, et ce avec un bon profil de tolérance à court terme.

HTA-INFO: Quelle va être la suite?

L.A., M.A. : Les résultats préliminaires de cette étude montrent que ce traitement est actif, sans problème de sécurité à court terme. Ces données encourageantes pour développer ultérieurement un médicament permettant de réduire la pression artérielle, mais aussi de traiter des patients ayant des pathologies cardiaques ou rénales. Les effets observés sur l'axe glucocorticoïde reflètent vraisemblablement une inhibition partielle de la synthèse du cortisol. Des molécules plus sélectives sont donc actuellement en voie de développement. ■

Amar L, Azizi M, Menard J, Peyrard S, Watson C, Plouin PF. Aldosterone synthase inhibition with LCI699: a proof-of-concept study in patients with primary aldosteronism. *Hypertension* 2010 Nov; 56 (5): 831-8. Epub 2010 Sep13.



Vigilance

Antagonistes de l'angiotensine II et cancer :

un orage qui peut faire du bien

Le cancer fait toujours peur, à juste titre bien entendu. Quoi de plus normal que de se préoccuper de l'incidence de cette affection durant l'administration chronique d'un médicament. Pas surprenant dès lors qu'il y ait eu plusieurs alertes « au cancer » au cours des dernières décennies concernant des médicaments largement utilisés, certains antihypertenseurs et hypolipémiants notamment.

Qu'en est-il des antihypertenseurs? La première controverse a concerné la réserpine, dans les années 1970 à 1980.¹ La crainte était que ce médicament favorise le développement du cancer du sein. Ce souci s'est avéré finalement non fondé. Nouvelle alerte ensuite avec les diurétiques thiazidiques, suspectés d'être impliqués dans la pathogenèse de l'hypernéphrome. La durée du

traitement et la dose du diurétique semblaient jouer un rôle, mais cela n'a pas été confirmé dans les grands essais cliniques de morbidité-mortalité. C'est au tour maintenant des bêtabloquants d'être au pilori. Rien de concluant à nouveau. Il en va de même pour les antagonistes du calcium. Une analyse fouillée de l'expérience accumulée avec ces substances s'est avérée rassurante.²

La surprise vint des inhibiteurs de l'ECA. On est en 1998, date à laquelle l'hypothèse a été émise, basée sur des observations faites chez des malades hypertendus traités chroniquement par de tels agents, que le blocage du système rénine-angiotensine pouvait avoir un effet protecteur contre le cancer du sein et du poumon.³ Depuis lors le rôle potentiellement délétère de l'angiotensine II dans

la carcinogénèse a été extensivement étudié.⁴ Un effet bien établi de l'angiotensine II (*via* l'activation des récepteurs de type AT1), est de stimuler la croissance cellulaire et l'angiogénèse. Le blocage du système rénine-angiotensine, que ce soit avec un inhibiteur de l'ECA ou un antagoniste de l'angiotensine II, induit une apoptose cellulaire, comme démontré dans des cultures de cellules tumorales humaines provenant de différents types de cancers. Il existe même aujourd'hui quelques données chez l'homme suggérant que les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes de l'angiotensine II peuvent avoir un effet favorable dans la prévention et le traitement de certains cancers.⁵⁻⁸

L'orage arriva en juin de cette année, avec la publication d'une méta-analyse d'essais cliniques de morbidité-mortalité comportant plus de 60 000 malades, suggérant que les antagonistes de l'angiotensine II accroissent le risque de nouveau cancer (risk ratio = 1,08; IC 95 %; 1,01-1,15, $p = 0,016$), du cancer pulmonaire en particulier (risk ratio = 1,25; IC 95 %; 1,05-1,49, $p = 0,01$), cela par rapport à un groupe contrôle.⁹ Cette méta-analyse a le mérite de rappeler qu'il faut toujours rester sur le qui-vive par rapport à un impact potentiellement négatif d'un traitement donné sur le développement et l'évolution des cancers, comme d'ailleurs sur tout autre événement. Il y a malheureusement plusieurs problèmes majeurs dans cette méta-analyse. Difficile de comprendre, par exemple, pourquoi les résultats de l'étude VALUE n'ont pas été pris en considération, de même que ceux d'autres études comportant un antagoniste de l'angiotensine II dans un bras de traitement. Les données n'étaient peut-être pas disponibles, mais il fallait les demander aux responsables des études concernées, quitte à signaler tout éventuel refus de leur part à collaborer. Une autre chose gêne beaucoup dans cette méta-analyse: on parle d'un surplus de nouveaux cas de cancers chez les malades recevant un antagoniste de l'angiotensine II. À quel moment ces cancers sont-ils apparus, pendant les premiers mois de traitement ou après plusieurs années de suivi? La réponse à cette question a naturellement une très grande influence sur l'interprétation de l'excès de cancers. Bien sûr, nous sommes conscients qu'il est très difficile d'obtenir ce

genre d'informations, mais il n'est pas possible de s'en passer si l'on veut suggérer une relation de cause à effet concernant l'association entre incidence du cancer et prise d'un antagoniste de l'angiotensine II. Finalement, sur le plan purement méthodologique, cette méta-analyse est critiquable en raison de la grande hétérogénéité entre les études évaluées.¹⁰ Par exemple, 85,7 % des malades, ayant reçu un antagoniste de l'angiotensine II, avaient été inclus dans une étude portant sur le telmisartan.

Le bon côté de cette méta-analyse est qu'elle a fait des vagues. Du côté de Novartis, par exemple, qui a réagi en réunissant toutes les études de morbidité-mortalité réalisées avec le valsartan, soit 44 000 malades au total. Il s'agissait des études Val-HeFT (insuffisance cardiaque), VALIANT (postinfarctus du myocarde), VALUE (hypertension) et NAVIGATOR (intolérance au glucose). Les résultats ont été dévoilés le 28 juin 2010 à la réunion de l'*American Diabetes Association*. Il y avait moins de nouveaux cas de cancers chez les malades traités par valsartan que chez ceux appartenant au groupe contrôle (5,95 % *vs* 7,63 %, risk ratio = 0,982, $p = 0,02$), de même que moins de cancers pulmonaires (0,61 % *vs* 0,97 %, risk ratio = 0,72, $p < 0,003$).

Les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes de l'angiotensine II bloquent tous deux le système rénine-angiotensine, mais par différents mécanismes. Y aurait-il une raison pour laquelle le blocage du système au niveau du récepteur AT1 pourrait s'avérer délétère, au contraire de l'inhibition de l'ECA? Cela est peu probable. Le blocage des récepteurs AT1 au niveau des cellules juxtaglomérulaires rénales entraîne une hyperréninémie réactive et, en conséquence, une augmentation des taux d'angiotensine II. Il en résulte une stimulation accrue des récepteurs de type AT2, seuls étant bloqués les récepteurs de type AT1. Qu'attendre comme effet? D'après les connaissances actuelles, un effet antiprolifératif!

L'orage a passé, mais le temps est encore orageux. Il demeure nécessaire de suivre l'épidémiologie du cancer dans la population, en la confrontant non seulement avec les facteurs de risque connus, mais aussi

avec la prise éventuelle de médicaments, les bloqueurs du système rénine-angiotensine y compris. Pour ce qui est des études de morbidité-mortalité, une attention toute particulière devrait être portée au moment du diagnostic du cancer pendant le suivi, et ces données mises à la disposition de la communauté scientifique pour que puissent se faire des méta-analyses dans des conditions optimales. À bientôt, nous l'espérons, un ciel clair! ■

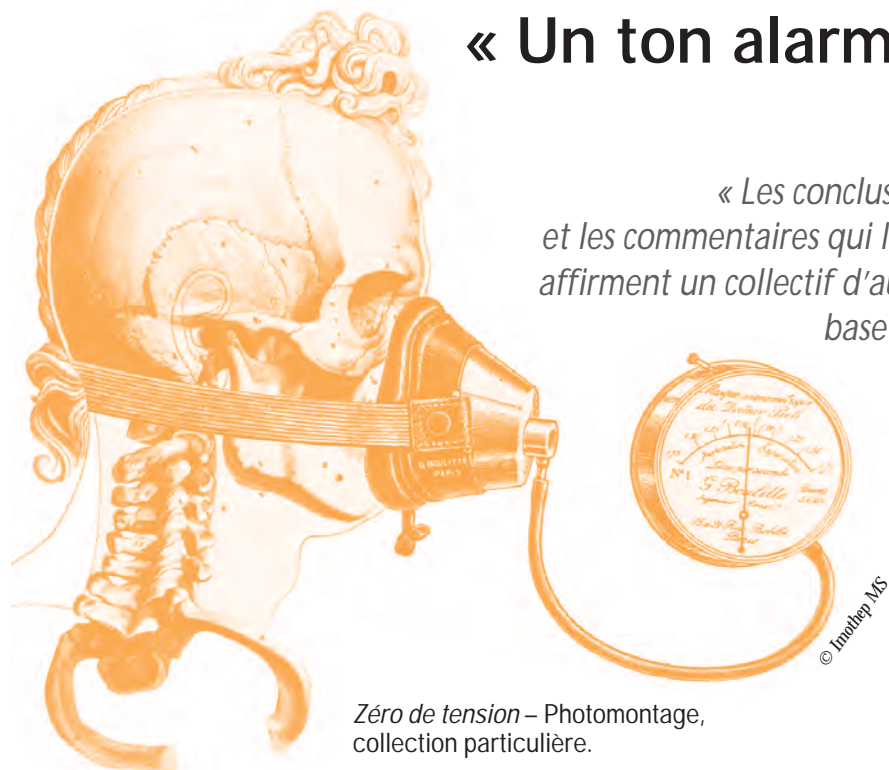
Article de B. Waeber, A. Pechère-Bertschi, M. Burnier paru dans la *Rev Med Suisse* 2010; 32: 1691-2.

Nous remercions la *Revue Médicale Suisse* de nous avoir autorisé à publier cet article.

- [*] Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U. Anti-hypertensive therapy and the risk of malignancies. *Eur Heart J* 2001; 22: 1343-52.
- Messerli FH, Grossman E. The calcium antagonist controversy: A posthumous commentary. *Am J Cardiol* 1998; 82: 35R-9.
- Lever AF, Hole DJ, Gillis CR, *et al.* Do inhibitors of angiotensin-I-converting enzyme protect against risk of cancer? *Lancet* 1998; 352: 179-84.
- [**] Rosenthal T, Gavras I. Angiotensin inhibition and malignancies: A review. *J Hum Hypertens* 2009; 23: 623-35.
- Chow L, Rezmann L, Catt KJ, *et al.* Role of the renin-angiotensin system in prostate cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 302: 219-29.
- Wilop S, von Hobe S, Crysandt M, *et al.* Impact of angiotensin I converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor blockers on survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer undergoing first-line platinum-based chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 1429-35.
- Yang X, Zhao H, Sui Y, *et al.* Additive interaction between the renin-angiotensin system and lipid metabolism for cancer in type 2 diabetes. *Diabetes* 2009; 58: 1518-25.
- Moscarelli L, Zanazzi M, Mancini G, *et al.* Keratinocyte cancer prevention with ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers or their combination in renal transplant recipients. *Clin Nephrol* 2010; 73: 439-45.
- [*] Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, *et al.* Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: Meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2010; 11: 627-36.
- Swales J.-D. Meta-analysis as a guide to clinical practice. *J Hypertens* 1993; 11: S59-63.

« Un ton alarmant inapproprié... »

« Les conclusions alarmantes de l'article de Sipahi, et al., et les commentaires qui lui ont été associés ne sont pas appropriés », affirment un collectif d'auteurs dans l'*European Heart Journal*. Sur la base d'un peu plus de 40 références, leur proposition en quatre pages, constitue une mise au point très utile après le pavé dans la mare lancé par le *Lancet Oncology*.



Zéro de tension – Photomontage, collection particulière.

On se souvient de la publication du *Lancet Oncology* du 14 juin dernier évoquant « une modeste augmentation du risque de cancer nouvellement diagnostiqué sous inhibiteurs de l'angiotensine II, sans qu'il soit possible, à ce stade, de conclure sur l'exactitude de ce risque ». ¹ Le *Lancet* qualifiait la méta-analyse de « dérangement et perturbatrice » et appelait les autorités de santé à se pencher urgemment sur cette nouvelle question. Le jour même de sa publication certains blogs français reprenaient déjà la nouvelle, et en 48 heures le site sfhta.org précisait que ces données ne changeaient pas en urgence la place des sartans dans les recommandations de pratique clinique en vigueur. Mais ce premier avis rapide prenait la précaution d'annoncer une suite, tant il est vrai que l'analyse détaillée de telles données exige du travail et donc du temps. Il faut ainsi remercier Volpe, Azizi, Danser, Nguyen et Ruilope pour leur éclairage sur un sujet aux énormes enjeux : quelque 200 millions de patients sont actuellement traités avec ces molécules.

Comme expliqué par le collectif d'auteurs dans l'*European Heart Journal*, ² les données sur le développement clinique des sartans ont un recul d'une quinzaine d'années d'essais cliniques totalisant au moins

300 000 patients. Les sartans sont une classe pour lesquelles les données ne manquent pas, en juillet 2010, on pouvait retrouver sur Pubmed quelque 12 100 citations avec les mots clés < angiotensin Receptor antagonists > et < Angiotensin receptor blockers >. Les sartans n'ont pas supplanté les IEC dans l'insuffisance cardiaque congestive et le postinfarctus et, en 2004, ils avaient déjà fait parler d'eux avec un possible risque accru d'infarctus ; qui ne fut pas confirmé. Bien sûr, on connaît leur contre-indication en cas de grossesse, d'hypertension rénovasculaire et d'insuffisance rénale sévère. Mais que les sartans puissent favoriser le cancer, voilà qui était nouveau (*Note*).

Une crainte à prendre au sérieux ? Évidemment !, et c'est ce que Volpe, et al. ont fait. Comment ? En pointant les faiblesses méthodologiques de la méta-analyse, notamment dans le choix des essais pris en compte — peu de patients, pas assez de recul — ; et de rappeler qu'un facteur de risque aussi puissant que le tabac requiert au moins dix ans d'exposition pour voir apparaître une augmentation significative du risque de cancer du poumon. La méta-analyse publiée ne renseigne pas assez sur les données, comme le sexe, l'âge, le tabagisme ou les antécédents néoplasiques. Déséquilibrée, elle donne un poids relatif

trop important à l'étude ONTARGET. Incomplète, elle ne prend pas en compte au moins seize autres études. Ainsi, la simple prise en compte des données de VALUE aurait changé la donne, expliquent Volpe, et al. Mieux, il existe des publications évoquant une protection contre le cancer. Enfin, on ne voit pas quelle plausibilité biologique serait en cause, le collectif remarquant que la discussion de Sipahi n'a pas de bases solides sur ce point et, en revanche, expliquant bien l'état de cette question. Tout cela est mieux dit et détaillé dans leur publication que dans ce résumé. On retiendra pour la pratique que la FDA vient de réaffirmer que la balance bénéfique risque des sartans restent favorable. ³ Dont acte! ■

N. P.-V.

Note : D'autres classes ont suscité de telles craintes comme la réserpine accusée, il y a trente ans, de favoriser le cancer du sein, les bêtabloquants tous les cancers en général, et les thiazidiques le cancer du rein.

1. Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer : meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 627-636.

2. Volpe M, Azizi M, Jan Danser A.H, Nguyen G, Ruilope L.M. Twisting arms to angiotensin receptor blockers/antagonists: the turn of cancer. *European Heart Journal* doi: 10.1093/eurheartj/ehq382

3. FDA – Safety review of the ARBs and cancer (online available on www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm218845.htm)

Barber Hypertension : pour un contrôle au poil près

Enfin, un travail original qui nous change des habitudes — et donc rasantes — études sur l'amélioration de la prise en charge de l'hypertension artérielle. L'initiative nous vient de Dallas (États-Unis) où, manifestement, on y trouve à la fois du pétrole, mais aussi des idées : celle du suivi de l'hypertension dans les salons de coiffure.

Passons ici sur la méthodologie de cet essai randomisé,¹ et, sans perdre notre temps à couper les cheveux en quatre avec les détails de recrutement des salons de coiffure et de leurs clients, découvrons directement la conclusion des auteurs : « L'impact du suivi de l'hypertension chez les clients noirs des salons de coiffure a été amélioré lorsque les coiffeurs ont été capables de se muter en éducateurs de santé, d'utiliser les tensiomètres et d'encourager le suivi par un médecin ». À l'inverse, dans le groupe où les coiffeurs se contentaient de distribuer de la documentation sur l'hypertension, le suivi a été jugé moins efficace.

Remarquons, d'abord, que cette étude est un juste hommage au métier de barbier dont Ambroise Paré fut un illustre représentant. Bien sûr, faute de diplôme de docteur, les coiffeurs ne pouvaient prétendre à une rémunération excessive : en l'occurrence trois dollars pour la mesure tensionnelle, dix dollars pour joindre un médecin ou une infirmière assurant le contact entre les clients hypertendus et le corps médical et cinquante dollars pour remplir une *referral card* signée par le médecin. De son côté, le client se voyait offrir une coupe d'une valeur de douze dollars ; pour les hypertendus, on rase gratis !

Entrer dans un salon de coiffure avec l'intention de s'y faire couper les cheveux, en ressortir avec des chiffres tensionnels et le conseil d'aller chez le médecin est une donc idée, non seulement efficace pour faire pénétrer la prévention cardiovasculaire dans les esprits, mais aussi acceptée puisque les

refus de la part des clients n'ont été que de dix pour cent environ. Face à des résultats aussi encourageants, on peut suggérer que les *fast-food* effectuent des tests rapides de cholestérolémie. D'ailleurs, comment ne pas regretter le retard que les autorités de santé prennent pour rendre obligatoire des cours de diététiques dans les restaurants ? Compte tenu de la négligence des citoyens à échapper aux bienfaits de la médecine, et de l'incomplète efficacité des médecins à dépister les différents écarts biologiques, dont chaque humain tend à être victime, toutes les professions extramédicales doivent se mobiliser. En France, les boulangers vendent leurs baguettes de pain dans des étuis en papier faisant la promotion du dépistage du cancer du sein. L'initiative est bonne, mais insuffisante : ne devrait-on pas former les contrôleurs de sécurité dans les aéroports aux palpations de dépistage ? Et pourquoi ne pas faire appel aux églises pour prêcher la bonne parole médicale ? Ce serait aller trop loin dans la médicalisation ? Eh bien, les auteurs de cette étude nous apprennent que c'est déjà fait ! Au début de leur article, ils remarquent que les églises noires sont des partenaires : « *blacks churches are conventional community partners for medical outreach* ». Mais comme les sujets masculins sont moins assidus aux offices que les femmes, écrivent-ils, ils ont

donc pensé au salon de coiffure et prirent l'initiative de cette *Barber-based Intervention*. On ne peut que saluer cette prévention cardiovasculaire tirée par les cheveux, tout en s'inquiétant, cependant, des probables difficultés de recrutement des chauves, dont on sait, par ailleurs, qu'ils sont à risque cardiovasculaire élevé.² ■

Imothep

1. Effectiveness of a barber-based intervention for improving Hypertension control in black men. The BARBER-1 Study: a cluster randomized trial. *Arch Int Med* 25 october 2010 (published online).

2. Early androgenetic alopecia as a marker of insulin resistance. *The Lancet* 2000; 356: 1165-6.



Nouvelles de nos sponsors

Le Registre 3A

Les résultats du Registre 3A sur la réduction de la pression artérielle de près 15 000 patients à haut risque suivis prospectivement « dans la vraie vie », en Allemagne, par 900 médecins, ont été présentés au dernier congrès de l'ESH (Oslo, juin 2010) par Uwe Zeymer, *et al.*

Ont été inclus les patients avec une HTA récemment diagnostiquée, le traitement étant laissé au choix des praticiens. Trois bras ont été distingués suivant les traitements en cours, le bras 1 comportant l'aliskiren, le 2 un sartan, le 3 sans blocage du système rénine angiotensine. Dans cette importante cohorte les patients sous aliskiren (qui étaient les plus à

risque) ont une PA significativement plus basse à un an, un résultat concordant avec les données issues des essais cliniques, ont indiqué les auteurs. ■ PM

Rédaction HTA-INFO d'après la communication de Zeymer, Dechard, Klebs, Senges, Schmieder. Bilod presssure réduction in 15 000 outpatients with hypertension in real life; results of the a registry. ESX, Oslo, 19 June 2010.



Alteis Duo® : extension de gamme

Les laboratoires Menarini annoncent l'extension de la gamme Alteis Duo® — association fixe olméstartan médoxomil/hydrochlorothiazide — avec la mise à disposition de deux nouveaux dosages avec 40 mg d'olméstartan associé à deux dosages de diurétiques: Alteis Duo® 40 mg/12,5 mg et Alteis Duo® 40 mg/25 mg. Associations fixes indiquées dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez des patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par 40 mg d'olméstartan médoxomil seul. Ces deux nouveaux dosages avec 40 mg d'olméstartan viennent compléter la gamme Alteis Duo® déjà existante avec 20 mg d'olméstartan: Alteis Duo® 20/12,5 mg et Alteis Duo® 20/25 mg afin d'offrir une gamme complète pour les patients hypertendus. Ils sont disponibles en boîtes de 30 et 90 comprimés. La posologie recommandée Alteis Duo® est d'un comprimé par jour, à prendre au cours ou en dehors des repas. Ces deux nouveaux dosages sont soumis à une prescription médicale (liste I) et sont remboursables à 65 %.

Pour plus d'informations, nous vous invitons à vous reporter aux mentions légales produits disponibles sur le site internet de Menarini à la page des spécialités cardiologie. ■ YPV

D'après un communiqué du laboratoire Menarini, Paris 21 octobre 2010.

Observance et persistance, points clés du traitement antihypertenseur

En France, le nombre de malades traités pour HTA a augmenté de manière importante durant les dernières années — augmentation de la prévalence de l'HTA traitée de +3,2 % entre 2000 et 2006 —, pour atteindre 10,5 millions en 2006 — données Cnamts 2007 —. Parmi ces patients hypertendus traités, seul un patient sur deux serait contrôlé (< 140/90 mmHg), selon les résultats de l'Étude nationale nutrition santé 2006-2007 — HTA, en France métropolitaine, chez les sujets âgés de 20 à 74 ans —.

Le contrôle de l'HTA se réduit en vieillissant. Ainsi, l'étude MONA LISA menée en France, en 2007, a montré que même si plus de 90 % d'hypertendus âgés de plus de 65 ans étaient traités, moins d'un homme sur cinq et moins d'une femme sur trois sont contrôlés.

L'observance — degré de concordance entre le comportement d'un patient et les prescriptions qui lui ont été faites: médicaments, diététique, mode de vie, surveillance —, et surtout la persistance — durée pendant laquelle le patient continue de se traiter, en accord avec la durée et les modalités prescrites — au traitement antihypertenseur, sont indispensables à un bon contrôle de cette pathologie chronique.

L'inertie clinique est une autre raison pouvant expliquer le contrôle insuffisant de l'HTA. Il s'agit de la non-adaptation du traitement, bien que les objectifs thérapeutiques constatés ne soient pas atteints. L'inertie clinique participant au mauvais contrôle de l'HTA va donc dans le sens d'une perte de chance en matière de prévention cardiovasculaire pour le patient. Pour lutter contre l'inertie, il faut agir sur quatre paramètres: la maladie — promouvoir l'automesure qui concrétise la pathologie —, le malade — éducation et responsabilisation —, le médecin — suivi des recommandations —, le médicament. En ce qui concerne ce dernier paramètre, bien que de nombreux antihypertenseurs efficaces soient disponibles sur le marché, il faut rappeler l'importance de la maniabilité, plus particulièrement de la tolérance et ses conséquences sur l'observance et la persistance, éléments majeurs de la prise en charge de l'hypertension à long terme.

Une étude de cohorte rétrospective à partir des données de la base Thalès en France (2003-2007) a montré que lorsque le traitement est initié par un ARAII, la persistance du traitement à un an et à quatre ans est supérieure à celle des

autres classes. En effet, après quatre ans de suivi, la persistance était de 63,2 % pour les ARAII, de 42 % pour les ICA, de 41,2 % pour les IEC et de 34,2 % pour les diurétiques.

Bristol-Myers Squibb et sanofi aventis, par le biais des délégués médicaux, proposent des réunions d'information médicale très pratiques, élaborées par Nicolas Postel-Vinay et Guillaume Bobrie, sur le thème de l'inertie thérapeutique, pour prendre conscience, à partir de situations quotidiennes, des réflexes qui conduisent à l'inertie thérapeutique.

N'hésitez pas à vous rapprocher de votre délégué médical si vous souhaitez participer à une de ces réunions. ■

D'après un communiqué des laboratoires BMS et sanofi aventis, Paris, novembre 2010.

Association telmisartan/amlodipine : Twynsta® efficace et bien toléré

Les associations combinant un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine et un inhibiteur calcique sont désormais recommandées (ESH 2009). Dans ce cadre, Boehringer Ingelheim commercialise l'association telmisartan/amlodipine, actuellement autorisé aux États-Unis et au Japon. Twynsta® est une nouvelle association en un seul comprimé, à prendre une fois par jour pour le traitement de l'hypertension artérielle. Elle permet des réductions efficaces de la PA sur 24 heures, chez des patients hypertendus à risque présentant un diabète, une obésité ou un syndrome métabolique.

Twynsta® réduit la pression artérielle systolique (PAS) jusqu'à 50 mmHg, 46 % des patients présentant une hypertension artérielle sévère (définie comme une PA systolique supérieure ou égale à 180 mmHg) obtenant des réductions de la pression artérielle supérieures ou égales à 50 mmHg. Cette réduction est parmi les réductions de la pression artérielle les plus importantes obtenues dans les essais d'hypertenseurs.

Les céphalées et les œdèmes périphériques sont les effets indésirables les plus fréquents. Fait à noter, l'incidence des œdèmes périphériques est significativement plus faible (jusqu'à 90 %) avec l'association de telmisartan (80 mg) plus amlodipine (10 mg) qu'avec l'amlodipine (10 mg) en monothérapie. Il n'y a pas de différence de profil d'effets indésirables entre les associations combinant 40 mg et 80 mg de telmisartan avec de l'amlodipine. ■

1. Littlejohn, et al. *J Clin Hypertens* 2009; 11: 207-13.

2. Neutel, et al. *J Clin Hypertens* 2010; in press; ASH 2010 poster presentation (LBPO-10).

Pour plus d'informations, voir: www.micardis.com

Rédaction HTA-INFO, d'après une conférence de presse Boehringer Ingelheim France (Paris, novembre 2010).

Tensoval® Duo Control

Avec Tensoval® Duo Control, l'automesure devient encore plus facile et plus précise, même en cas d'arythmie. Tensoval® Duo Control est doté d'une technologie innovante et unique, dite technologie « Duo Sensor ». Actuellement, Tensoval® Duo Control est le seul autotensiomètre à combiner deux méthodes de mesure professionnelles pour encore plus de précision:

- la méthode auscultatoire la plus précise (type stéthoscope ou de Korotkoff);
- la méthode oscillométrique la plus pratique et la plus confortable.

Ce produit est validé cliniquement par l'Afssaps, ainsi que d'autres organisations européennes (notamment BHS, ESH). Conscient que l'automesure tensionnelle est une démarche impliquant les patients et les professionnels autour d'une information rigoureuse, Hartmann soutient la SFHTA par le biais de la publication HTA-INFO. ■ YPV

D'après un communiqué du laboratoire Hartman, Paris, novembre 2010.

Les 30^{es} Journées de l'HTA s'exposent sur sfhta.org

- Actes originaux du Club international sur l'HTA (1965)
- Hommage aux pionniers français de l'hypertension
- Premiers débats sur la constitution de centres spécialisés
- Film sur l'histoire de la mesure de la pression artérielle
- Articles sur les va-et-vient historiques de l'hypertension
- Morceaux choisis



Numéro 29 — DÉCEMBRE 2010

HTA-INFO

Société Française
d'Hypertension Artérielle

Filiale de la Société française de cardiologie

5, rue des colonnes du Trône, 75012 Paris

BUREAU

Président
Xavier Jeunemaître

Président sortant
Faïez Zannad

Vice-président
Xavier Girerd

Secrétaire général
Jean Ribstein

Secrétaire général adjoint
Jean-Michel Halimi

Secrétaire scientifique des Journées
Michel Beauflis

Conseil d'administration

J. Amar, J.-F. Arnal, M. Azizi, M. Beauflis, A. Benetos, J. Blacher, G. Bobrie, P. Bousquet, B. Chamontin, T. Denolle, J. Ferrieres, X. Girerd, J.-M. Halimi, O. Hanon, D. Herpin, X. Jeunemaître, S. Laurent, G. London, J.-M. Mallion, J.-J. Mourad, C. Mounier-Vehier, F. Pinet, J. Ribstein, B. Schnebert, C. Thuillez, B. Vaisse, F. Zannad

Conseillers scientifiques

H. Ben Maiz (Tunisie), M. Burnier (Suisse), C. Jazra (Liban), A. Persu (Bruxelles), M. Temmar (Algérie), D. Zaïd (Maroc)

Comment s'exprimer au travers d'HTA-INFO ?

HTA-INFO, lettre de la Société française d'hypertension artérielle, est adressée gratuitement aux membres de la Société.

Si vous souhaitez annoncer un congrès ou une réunion, proposer un article, faire connaître une initiative : écrivez au comité de rédaction : hta-info@orange.fr. Les demandes d'insertion d'articles, d'annonces de congrès ou de réunions, d'informations pratiques diverses sont soumises au comité de rédaction.

La Société française d'hypertension artérielle et le comité de rédaction
d'HTA-INFO remercient pour leur soutien les laboratoires :

