

SOMMAIRE

| | |
|---------------------|-----|
| Éditorial | 1 |
| Mise au point | 2-5 |
| Analyse | 6-7 |
| Industrie | 7 |

HTA-INFO

SOCIÉTÉ FRANÇAISE
D'HYPERTENSION ARTÉRIELLE
Filiale de la Société française de cardiologie

5, rue des colonnes du Trône – 75012 Paris

Rédacteur en chef: Atul Pathak

Directeur de la rédaction: Nicolas Postel-Vinay

Comité de rédaction: Xavier Girerd, Xavier Jeune-
maître, Jean Ribstein, Jean-Michel Halimi, Olivier
Hanon

Graphiste: Sylvie Philippe

Relecture: Annie Rainelli

Secrétariat: Rachida M'SSIEH

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

Directeur de la publication: Yveline Postel-Vinay

© 2011 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 MS. Impression: roudenngrafik, 22210 Guingamp. Dépôt légal 4^e trimestre 2011. ISSN 1276-1362.

2011, « *annus horribilis* » pour l'HTA!

Xavier Girerd, Paris, Président de la SFHTA

L'année 2011 aura été rude pour le monde de l'hypertension artérielle. Alors qu'elle avait bien commencé par la publication par l'OMS d'une baisse du niveau moyen de la pression artérielle de la population générale dans le monde avec la baisse la plus importante observée chez les femmes vivant en Europe, une série d'événements très défavorables à la cause de l'HTA et des hypertendus est venue nourrir l'actualité en France conduisant à faire considérer l'année 2011 comme « *annus horribilis* » pour l'HTA.

Dans la série des mauvaises nouvelles, on citera: l'annonce de l'arrêt des recherches et de l'investissement sur les thérapeutiques de l'HTA par les majors de l'industrie pharmaceutique, la perte de confiance des patients vis-à-vis des médicaments de la prévention faisant suite à la médiatisation de la liste de médicaments sous pharmacovigilance renforcée, la suspension par la Haute Autorité de santé des recommandations sur « la prise en charge de l'HTA de l'adulte » et, enfin, l'exclusion de l'ALD 12 « HTA sévère » de la liste des maladies ouvrant droit à une prise en charge des soins à 100 %.

Parmi tous ces événements, c'est la décision du retrait de l'ALD 12 qui a mobilisé, pour la première fois dans le domaine de l'HTA, la communauté médicale et les associations de patients. Cette décision gouvernementale approuvée par la Caisse nationale d'assurance maladie mais pas par la Haute Autorité de santé, a comme objectif de réaliser une économie de 20 millions d'euros sur le budget 2011 de la Sécurité sociale. L'unique justification médicale de cette décision est de rétrograder l'HTA sévère de la catégorie de « maladie » à celle de « facteur de risque ». Chacun peut juger de l'incohérence et de l'injustice qu'implique cette décision car, selon ce choix, approuvé par la CNAM, le diabète de type 2 sans signe de gravité est une maladie, alors que l'HTA sévère n'est qu'un facteur de risque. L'absence de prise en charge en ALD de nouveaux patients avec une HTA sévère pourra, du fait du surcoût des soins, conduire chez des patients en situation économique précaire à un arrêt du traitement et/ou du suivi de leur maladie hypertensive. Les actions entreprises par les professionnels de santé, les experts de l'HTA et les associations de patients ont été multiples afin de tenter de faire revenir les hypertendus sévères dans une catégorie de malades ayant droit au maximum de solidarité de la part des caisses d'assurance maladie.

Dans les événements vécus par le monde en 2011, ceux survenus dans le domaine de l'HTA peuvent être considérés comme des épiphénomènes mineurs, mais n'oublions pas que s'intéresser à l'HTA conduit à répondre à des questions touchant la vie quotidienne de 15 millions de personnes en France et de 1 milliard de sujets dans le monde; 2011 est une « *annus horribilis* » pour beaucoup de monde. ■

Spironolactone et HTA résistante: sa place fait débat



En référence aux recommandations¹ publiées en 2005 sous l'égide de la Haute Autorité de santé et suspendues à son initiative en 2011, une hypertension artérielle est résistante « en cas de persistance de la PA au-dessus de l'objectif tensionnel (140/90 mmHg ou 130/80 mmHg, suivant la situation considérée) malgré un traitement pharmacologique associant au moins trois classes thérapeutiques à doses adéquates, dont un diurétique thiazidique, et des mesures hygiéno-diététiques ». Dans la circonstance décrite plus haut, il est recommandé de confirmer la résistance par le recours à une mesure ambulatoire de la pression artérielle ou à l'automesure. Dans le même temps, il faut rechercher et évincer les facteurs de résistance les plus couramment rencontrés. De façon systématique, on tentera d'appréhender l'observance, notamment en évaluant les effets indésirables et les contraintes liés au traitement perçus par le patient. Aussi, en fonction du contexte, on recherchera la prise d'éthinylœstradiol, d'anti-inflammatoire non stéroïdien, de vasoconstricteurs nasaux, d'inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline, d'inducteurs enzymatiques accélérant le catabolisme d'antihypertenseurs à métabolisme hépatique, etc. On analysera la dose de diurétique à la lumière des apports en sel. Si au terme de ce processus, l'HTA reste résistante, la recommandation suggère d'en référer à une équipe spécialisée pour poursuivre le bilan étiologique et/ou adapter le traitement.

Le débat sur la place de la spironolactone s'est enrichi récemment avec la publication des résultats de l'étude ASPIRANT et de son évaluation comparative à l'éplérénone. Synthèse.

Poursuivre le bilan étiologique: place de la spironolactone

La spironolactone s'oppose à la fixation de l'aldostérone sur ses récepteurs notamment au niveau tubulaire rénal. Elle a des effets antagonistes sur d'autres récepteurs stéroïdiens tels que les récepteurs des androgènes ou de la progestérone.² La prise de spironolactone n'est pas compatible avec une évaluation de la synthèse d'aldostérone et de la relation rénine-aldostérone. Sa rémanence d'action impose un délai d'environ six semaines entre son interruption et la recherche d'un hyperaldostéronisme. Son effet est parfois brillant en cas d'hyperaldostéronisme primaire supporté par un adénome. La réponse de la pression artérielle serait prédictive dans une certaine mesure des résultats de la surrénalectomie.^{3,4} Cette notion ancienne n'a toutefois pas été reprise dans des séries plus récentes.⁵ Bien entendu, dans tous les cas la réponse tensionnelle à la spironolactone ne résume pas le bilan qui conduit à l'indication chirurgicale. C'est tout au plus un argument supplémentaire pour prendre une décision. De fait, si l'on évoque la présence d'un hyperaldostéronisme et si notre démarche diagnostique s'inscrit dans une recherche de causes d'hypertension artérielle curables chirurgicalement, il est logique de retarder l'indication de la spironolactone pour ne pas compromettre la réalisation d'un bilan hormonal indispensable dans ce contexte.

Adapter le traitement de l'hypertendu résistant: apport de la spironolactone

→ Chez l'hypertendu résistant indépendamment de la présence d'un hyperaldostéronisme primaire

On dispose d'une analyse *a posteriori* conduite à partir des données individuelles des patients inclus dans l'étude d'intervention avec tirage au sort: ASCOT.⁶ Le protocole de cette étude prévoyait l'addition de spironolactone si

le contrôle de l'HTA n'était pas obtenu sous trithérapie: inhibiteur de l'enzyme de conversion, inhibiteur calcique et alpha-bloquant ou bêtabloquant, diurétique et alphabloquant. Après ajout de spironolactone, une réduction de la pression artérielle de 21,9/9,5 mmHg était alors observée. Cependant, l'étude ASPIRANT⁷ n'a pas confirmé l'amplitude de ce bénéfice. Cet essai randomisé en double aveugle a testé l'impact sur la pression artérielle d'un ajout de faible dose de spironolactone (25 mg) en référence à un groupe placebo chez des patients ayant une HTA résistante. Il s'agissait de patients relativement jeunes (moyenne d'âge 61±9 ans) soigneusement sélectionnés. Les sujets insuffisants rénaux (clairance de la créatinine <40 mL/min), ou avec tendance hyperkaliémique (>5,4 mmol/L) ou hyponatrémique (<130 mmol/L) étaient exclus. Une surveillance biologique stricte était proposée sur un mode mensuel. L'étude était interrompue en cas d'hyperkaliémie ou d'altération de la fonction rénale ou d'effets indésirables. L'étude a duré deux mois. Dans ces conditions, une baisse modeste de la pression artérielle diurne (critère primaire) était observée: -5,4 mmHg (95 % CI -10; -0,8) ($P = 0,024$). La baisse de la pression artérielle diastolique de 1 mmHg (95 % CI -4; 2) n'était pas statistiquement significative ($P = 0,358$).

→ Chez l'hypertendu résistant avec hyperaldostéronisme primaire

L'efficacité à attendre de la spironolactone en présence d'un hyperaldostéronisme primaire a été estimée dans le cadre d'une étude randomisée publiée en 2011⁸ comparant l'impact sur la baisse de la pression artérielle de la spironolactone et de l'éplérénone. Les patients inclus souffraient d'un hyperaldostéronisme primaire. Après interruption des autres antihypertenseurs, ils

recevaient après tirage au sort de la spironolactone (75 à 225 mg/j.) ou de l'éplérénone (100 à 300 mg/j.). Le suivi était de seize semaines. Le critère primaire était la pression artérielle diastolique de consultation. Au terme de l'étude, une baisse de 5,6 (± 1,3) mmHg de pression artérielle diastolique étaient enregistrée sous éplérénone et de 12,5 (± 1,3) mmHg sous spironolactone. Une baisse de la pression systolique de consultation 9,9 (± 2,3) mmHg pour l'éplérénone et de 27 (± 2,3) mmHg pour la spironolactone était aussi observée. La différence était significative au profit de la spironolactone au seuil de un pour mille. Dans cet essai à très court terme, le prix à payer dans le groupe spironolactone était, entre autres, une incidence des gynécomasties chez l'homme et des mastodynies chez la femme de 21 %. Six pour cent de nouveaux cas d'impuissance et 10 % de troubles des règles étaient colligés. La majorité des patients (63 %, hommes et femmes confondus) rapportaient des modifications en termes de sexualité ou de gynécomastie. À cet égard, un avertissement figure aux États-Unis sur l'effet tumorigène de la molécule mis en évidence chez le rat,⁹ en l'absence toutefois de relation causale observée chez l'espèce humaine.

Synthèse

- Lorsqu'on se situe dans la perspective à court terme d'un bilan étiologique chez un patient hypertendu résistant, il faut retarder la prescription de spironolactone pour ne pas compromettre les dosages hormonaux indispensables au diagnostic d'hyperaldostéronisme.
- L'addition systématique de spironolactone au traitement antihypertenseur déjà en place chez

l'hypertendu résistant paraît peu souhaitable. L'efficacité est limitée avec une réduction modeste de la pression systolique diurne et une absence de réduction de la pression artérielle diastolique. En regard, le risque iatrogène d'une telle stratégie dans la vie réelle semble majeur. En effet, la juxtaposition de la spironolactone à des traitements antihypertenseurs complexes comprenant des bloqueurs du système rénine-angiotensine fait courir un risque d'hyperkaliémie et de fait ne se conçoit qu'à faible dose, chez des patients hautement sélectionnés et assortie d'une surveillance biologique rigoureuse à maintenir sur le long terme. De plus, cette stratégie devrait être accompagnée d'une éducation du patient pour interrompre la spironolactone en cas de pertes hydrosodées, par exemple, dans le cas de diarrhées, de vomissements ou de fortes fièvres.

- Chez le patient souffrant d'un hyperaldostéronisme primaire, la spironolactone à dose optimale est efficace, mais au prix d'effets indésirables, surtout chez l'homme, peu compatibles avec une utilisation au long cours. Son utilisation à faible dose en combinaison avec d'autres antihypertenseurs peut s'envisager. L'efficacité d'une telle stratégie reste à valider. Dans cette situation, l'éplérénone à dose voisine semble mieux tolérée, mais moins efficace que la spironolactone.⁸ À forte posologie, sa tolérance est incertaine et mal évaluée. Sa prescription se heurte également à des raisons réglementaires et de budget, notamment en l'absence d'AMM. Dans cette indication, son utilisation se fait en France sous la responsabilité du médecin et impose la participation financière du patient. L'information et l'accord du patient sont un prérequis. À cet égard, la SFHTA a entrepris une démarche auprès des tutelles pour clarifier la place de l'éplérénone dans cette indication et donc améliorer cette situation. *HTA-INFO* reviendra sur ce sujet. ■

Jacques Amar

Pôle cardiovasculaire et métabolique,
Hôpital Rangueil, CHU Toulouse

1. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle — Actualisation 2005. Cette recommandation est suspendue. www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272459/prise-en-charge-des-patients-adultes-atteints-dhypertension-artérielle-essentielle-actualisation-2005
2. Maron BA, Leopold JA. Aldosterone receptor antagonists: effective but often forgotten. *Circulation* 2010 Feb 23; 121(7): 934-9.
3. Milsom SR, Espiner EA, Nicholls MG, et al. The blood pressure response to unilateral adrenalectomy in primary aldosteronism. *Q J Med* 1986; 61: 1141-51.
4. Auda SP, Brennan MF, Gill JR Jr. Evolution of the surgical management of primary aldosteronism. *Ann Surg* 1980; 191: 1-7.
5. Rossi GP, Bolognesi M, Rizzoni D, et al. Vascular remodeling and duration of hypertension predict outcome of adrenalectomy in primary aldosteronism patients. *Hypertension* 2008 May; 51(5):1366-71. Epub 2008 Mar 17.
6. Chapman N, Dobson J, Wilson S, et al. Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial investigators. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007 Apr; 49(4): 839-45. Epub 2007 Feb 19.
7. Václavík J, Sedláč R, Plachy M, et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension* 2011 Jun; 57(6): 1069-75. Epub 2011 May 2.
8. Parthasarathy HK, Ménard J, White WB, et al. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and Spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J Hypertens* 2011 May; 29(5): 980-90.
9. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/012151s062lbl.pdf

Conflits d'intérêts: Jacques Amar déclare avoir reçu des honoraires, des subventions pour la recherche ou un support pour la participation à des congrès de la plupart des laboratoires développant ou commercialisant des antihypertenseurs dont le laboratoire Pfizer.

Combien d'hypertendus résistants ?

Combien de patients sont-ils résistants au traitement ? Et quelle définition recouvre cette notion ? En l'absence de données françaises précises, l'enquête nord-américaine NHANES apporte un éclairage utile.

Dans la décision récente prise par les autorités de santé de faire disparaître de la liste des ALD « l'HTA sévère » il est apparu que les données chiffrées concernant le nombre d'hypertendus qui ne sont pas contrôlés lorsque les moyens thérapeutiques usuels sont utilisés n'étaient pas connues des autorités sanitaires. Cette

situation est la conséquence de la pauvreté des données épidémiologiques concernant la population des sujets traités pour une hypertension artérielle en France mais aussi de la difficulté de définir la situation « d'HTA sévère » qui pour certains pourrait être assimilée à celle de « l'HTA résistante ».

Environ treize pour cent d'hypertendus sont résistants

Aux États-Unis, l'enquête NHANES¹ réalisée sur la période 2003 et 2008, indique que 12,8 % de la population des hypertendus traités répondent au nouveau critère retenu pour définir l'HTA résistante: prise d'au moins trois médicaments antihypertenseurs

et pression artérielle au cabinet médical supérieure ou égale à 140/90 mmHg ou prise de quatre médicaments antihypertenseurs quel que soit le niveau de la pression artérielle. Si la définition de l'HTA résistante a été évolutive avec le temps, celle habituellement retenue actuellement est « prise d'au moins trois médicaments antihypertenseurs dont un diurétique et pression artérielle au cabinet médical supérieure ou égale à 140/90 mmHg ». La proposition d'une nouvelle définition ne comportant plus la mention d'un traitement diurétique a pour objectif de refléter la situation actuelle de la prise en charge des hypertendus. Dans le NHANES, un diurétique était prescrit chez 85 % des sujets non contrôlés et l'HCTZ était le diurétique utilisé dans 55 % des cas d'hypertendus non contrôlés. L'ajout dans la définition de l'HTA résistante du groupe des hypertendus prenant quatre médicaments antihypertenseurs ou plus, mais dont la pression artérielle est inférieure à 140/90 mmHg est une innovation. Dans le NHANES, ce sont 29 % du groupe des « hypertendus résistants » qui répondent à cette description. Toutefois, il faut noter que

49 % des hypertendus qui ont une prescription avec quatre médicaments antihypertenseurs ou plus, ont une pression artérielle au cabinet médical supérieure ou égale à 140/90 mmHg. Ainsi, la prise en compte du nombre de médicaments antihypertenseurs présents sur la prescription d'un sujet soigné pour une hypertension est à l'évidence un marqueur de la « sévérité » de la maladie hypertensive. Si le critère « sévérité de l'HTA » était associé au nombre des antihypertenseurs prescrits, il serait retenu chez 12,8 % des hypertendus traités (seuil de 3 médicaments ou plus), chez 7 % des hypertendus traités (seuil de 4 médicaments ou plus), chez 1,8 % des hypertendus traités (seuil de 5 médicaments ou plus). Ces résultats sur le « non-contrôle » doivent être mis en parallèle avec celui observé pour l'hyper-tension traitée et contrôlée (PA < 140/90 mmHg) qui est observée dans NHANES chez 59 % des hypertendus traités avec au plus trois médicaments antihypertenseurs. En revanche, 28 % des hypertendus traités sont non contrôlés, mais ont une prescription qui ne comporte qu'un ou deux médicaments antihypertenseurs.

Et en France ?

Ces observations sont aussi faites en France par l'étude ENNS 2006 qui, indique que les hypertendus non contrôlés sont 36 % à être traités par une monothérapie et 41 % par une bithérapie.² Ces hypertendus non contrôlés qui n'ont pas bénéficié d'une adaptation de leur traitement (passage à une bithérapie ou à une trithérapie) sont la conséquence de l'inertie thérapeutique des médecins. Chercher à agir contre l'inertie thérapeutique au cours de la prise en charge de l'hypertension permettrait une amélioration du contrôle de l'hypertension artérielle traitée. ■

Xavier Girerd

Pôle Cœur Métabolisme
Unité de prévention cardiovasculaire
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

1. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States 2003-2008. *Hypertension* 2011 ; 57 : 1076-80.
2. Godet-Mardirossian H, Girerd X, Vernay M, et al. Patterns of hypertension management in France (ENNS 2006-2007). *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* published online 30 March 2011.

Traitement œstrogénique et risque coronaire à la ménopause : question de *timing* et autres interférences

Le premier but d'un traitement hormonal substitutif à la ménopause est de supprimer les symptômes du climatère (bouffées de chaleur notamment), et le problème de leur prescription se pose donc à cette période de la vie. Le rôle des œstrogènes (dont le principal est l'œstradiol, E2) est bien connu dans le développement des caractères sexuels et la reproduction, et leur effet prolifératif sur les cibles sexuelles explique probablement leur effet néfaste sur le risque de cancer du sein.

Des effets cardiovasculaires controversés

Premièrement, les études épidémiologiques émettent l'hypothèse que les femmes sont protégées de la maladie coronarienne avant la ménopause, suggérant une action bénéfique des œstrogènes endogènes. Deuxièmement, l'étude des infirmières américaines (*Nurses*) a

montré que les femmes ménopausées prenant une œstrogénothérapie avaient un risque de maladie coronarienne diminué par rapport à celles n'en prenant pas.¹ Troisièmement, l'action des œstrogènes vasculoprotecteurs a également été clairement démontrée dans tous les modèles animaux d'athérome au début.^{2,3} Toutefois, l'effet bénéfique des œstrogènes exogènes a été remis en cause après la publication du *Heart and Estrogen Replacement Study* (HERS) en 1998,⁴ puis de la *Women Health Initiative* (WHI) en 2002.⁵ Ces essais cliniques randomisés ont inclus des femmes postménopausées (inclusion dans l'essai onze ans en moyenne après la ménopause) et comparé le traitement hormonal substitutif (œstrogènes conjugués équinés par voie orale associé à l'acétate de médroxyprogestérone [MPA]) *versus* un placebo. Les résultats ont montré un effet globalement délétère du trai-

tement hormonal substitutif œstroprogestatif, pointant en particulier une augmentation précoce du risque coronarien. Ce résultat a conduit à une baisse majeure dans le monde entier dans son utilisation.

Cependant, des publications ultérieures procédant à une nouvelle analyse détaillée de l'étude WHI ont nuancé les conclusions initiales,^{2,6} mettant en lumière notamment le rôle néfaste du progestatif associé et du délai entre la ménopause et l'instauration du traitement. D'une part, alors que les femmes non hystérectomisées recevant des œstrogènes combinés avec le MPA (WHI 2002) avaient une fréquence accrue d'événements coronariens par rapport aux femmes recevant un placebo, ce n'était pas le cas pour les femmes hystérectomisées recevant des œstrogènes seuls (non associés à un progestatif, WHI 2004),⁷ chez lesquelles le risque coronaire est similaire



à celui du placebo. Ces deux bras de l'étude WHI témoignent donc fortement d'un effet délétère de ce progestatif particulier qu'est le MPA sur le risque artériel, et des travaux expérimentaux chez le singe montrent que la progestérone naturelle n'a pas d'effet néfaste sur la fonction endothéliale.⁸ D'autre part, une différence majeure des effets des hormones entre femmes jeunes et âgées a émergé, montrant que le risque coronarien des femmes de moins de 60 ans ou celles ayant reçu un traitement hormonal dans les dix premières années de la ménopause s'apparente à celui de la cohorte des *Nurses*,^{2,6} c'est-à-dire tend vers une protection, même si la puissance statistique de l'essai ne permet pas de conclure définitivement.

Une dyslipidémie est associée à un risque accru d'athérosclérose chez les hommes et les femmes. Les concentrations des lipoprotéines chez les femmes préménopausées diffèrent de celles des hommes : leur cholestérol total et celui associé aux lipoprotéines de basse densité (LDL) sont diminués, tandis que le cholestérol HDL est plus élevé. Après la ménopause, ce profil lipidique favorable disparaît, mais un traitement œstrogénique permet cependant de le restaurer.

Préférer la voie transdermique

Les effets des œstrogènes sur les lipides et lipoprotéines varient selon le type et la dose d'œstrogène utilisée, ainsi que de sa voie d'administration. Rappelons tout d'abord qu'il apparaît que la voie transdermique doit actuellement être préférée à la voie orale, car elle ne paraît pas exposer à une augmentation de risque thromboembolique. Une absence d'effet sur les facteurs de la coagulation d'origine hépatique des œstrogènes par voie transdermique explique sans doute la différence avec la voie orale qui induit un effet de premier passage hépatique. On retrouve cette différence sur le profil lipidique. En effet, les œstrogènes par voie orale augmentent donc le cholestérol HDL et l'APOA1, mais aussi les triglycérides plasmatiques. En revanche, la voie transdermique entraîne des changements minimes du profil lipidique, probablement du fait de l'absence de premier passage hépatique. Tandis que l'impact des œstrogènes sur le niveau de la pression sanguine artérielle semble être marginal, il convient de rappeler que les principaux essais cliniques randomisés ont révélé que les œstrogènes, seuls ou combinés avec le MPA, permettent d'améliorer la sensi-

bilité à l'insuline et de prévenir le développement de diabète de type 2 chez les femmes ménopausées.^{9,10} Une baisse de 35 % et de 21 % de l'incidence du diabète en réponse au traitement hormonal a été observée dans les études HERS et WHI.

La preuve directe d'un effet bénéfique des œstrogènes sur la progression de l'athérosclérose coronarienne a été démontrée chez des singes ayant subi une ovariectomie donnée,^{11,12} montrant une réduction de 50-70 % d'athérosclérose coronarienne par rapport aux animaux témoins. Toutefois, seuls les modèles de souris permettent la dissection des mécanismes cellulaires et moléculaires de l'action de l'E2. L'ovariectomie de souris hypercholestérolémiques est suivie par une augmentation de l'athérome, tandis que l'administration d'E2 le prévient.¹³ Bien que les œstrogènes aient des effets bénéfiques sur les facteurs de risque classiques, l'effet athéroprotecteur est principalement la conséquence d'un effet direct de l'E2 sur les cellules de la paroi artérielle, et en particulier au niveau de l'endothélium. En effet, nous avons montré que la suppression du récepteur des œstrogènes électivement dans les cellules endothéliales abolit l'action athéroprotectrice de l'E2.¹⁴

Question de timing

Bien que l'essai randomisé WHI n'ait pas confirmé l'action protectrice des œstrogènes vis-à-vis du risque coronarien, ce risque tend à être réduit chez les femmes ayant commencé « précocement » le traitement hormonal (dans les années suivant la ménopause).^{2,6} Cela suggère qu'au moins trois facteurs, qui peuvent être en partie interdépendants, auraient pu influencer l'action vasculoprotectrice de l'E2 : l'administration retardée de E2, l'âge et/ou la présence d'athérome. L'importance de l'âge sur la fonction endothéliale des femmes a été soulignée dès 2001.¹⁵ Les travaux pionniers de Clarkson, *et al.* ont démontré très tôt chez les primates hypercholestérolémiques que l'efficacité des œstrogènes sur la progression de la plaque d'athérome était inversement proportionnelle à la durée de la période de carence en œstrogènes après ovariectomie.^{2,16} Ils ont ainsi démontré l'efficacité de la prévention de l'athérosclérose coronaire lorsque les œstrogènes sont administrés juste après le début de la carence en œstrogènes endogènes, et la perte totale des effets bénéfiques des œstrogènes si le traitement est décalé de plusieurs

années. La carence en œstrogènes et/ou l'administration retardée de l'E2 peuvent favoriser la diminution de l'expression du récepteur des œstrogènes dans les cellules de la paroi vasculaire. L'expression du récepteur des œstrogènes a été identifiée dans la plupart des artères normales, tandis que les artères athéroscléreuses exprimaient peu le récepteur des œstrogènes.¹⁷ Une méthylation du promoteur du gène du récepteur des œstrogènes dans le tissu vasculaire pourrait participer à cette anomalie d'expression.¹⁸

Enfin, l'âge est le facteur de risque le plus important pour le développement de l'athérome et ses complications, et l'athérome en soi pourrait également contribuer à compromettre l'action vasculoprotectrice des œstrogènes. En effet, l'athérome modifie directement la fonction endothéliale, et le niveau de relaxation dépendant de l'acétylcholine est inversement corrélé au pourcentage d'infiltration athéromateuse de la paroi artérielle.¹⁹ Par ailleurs, le taux de 27-hydroxycholestérol (27HC), un métabolite oxydé du cholestérol retrouvé en abondance dans les lésions athéroscléreuses, se trouve être un antagoniste compétitif de l'action des œstrogènes dans le système vasculaire, et par conséquent pourrait être un facteur contribuant à la perte de la protection des œstrogènes en cas d'artères athéromateuses.²⁰

Prévention de l'ostéoporose et du diabète en balance avec le risque

Il ne faut pas perdre de vue que le premier but d'un traitement hormonal substitutif est de supprimer les symptômes du climatère (bouffées de chaleur notamment) dont la fréquence est élevée à la ménopause. Deux autres bénéfices avérés sont la prévention de l'ostéoporose et du diabète de type 2. Au total, on peut conclure de l'ensemble des travaux actuels que les œstrogènes n'augmentent pas le risque coronarien dans les dix premières années suivant la ménopause, et pourraient même avoir un effet protecteur comme préalablement suggéré par l'étude des *Nurses*. À la lumière des travaux expérimentaux et cliniques, notre vision actuelle est que les œstrogènes favorisent le maintien de l'intégrité artérielle chez la femme entre 50 et 60 ans, d'autant plus que celle-ci n'a pas de facteurs de risque ou que ceux-ci sont contrôlés. En revanche, ils sont contre-indiqués en cas de maladie coronaire avérée ou de facteurs de

risques non ou mal contrôlés. Au total, et comme toujours, c'est l'analyse précise du rapport bénéfice/risque qui doit prévaloir pour dicter l'indication. ■

Jean-François Arnal

Inserm-U1048-I2MC,
CHU de Toulouse, Faculté de médecine
et université de Toulouse-III

1. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, *et al.* Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 453-61.
2. Clarkson TB, Appt SE. Controversies about HRT-lessons from monkey models. *Maturitas* 2005; 51: 64-74.
3. Arnal JF, Scarabin PY, Tremollieres F, *et al.* Estrogens in vascular biology and disease: where do we stand today? *Curr Opin Lipidol* 2007; 18: 554-60.
4. Hulley S, Grady D, Bush T, *et al.* Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *Jama* 1998; 280: 605-13.
5. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama* 2002; 288: 321-33.

6. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, *et al.* Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *Jama* 2007; 297: 1465-77.
7. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, *et al.* Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama* 2004; 291: 1701-12.
8. Miyagawa K, Rosch J, Stanczyk F, *et al.* Medroxyprogesterone interferes with ovarian steroid protection against coronary vasospasm. *Nat Med* 1997; 3: 324-7.
9. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, *et al.* Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 138: 1-9.
10. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, *et al.* Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 2004; 47: 1175-87.
11. Adams MR, Kaplan JR, Manuck SB, *et al.* Inhibition of coronary artery atherosclerosis by 17-beta estradiol in ovariectomized monkeys. Lack of an effect of added progesterone. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 1051-7.
12. Register TC, Adams MR, Golden DL, *et al.* Conjugated equine estrogens alone, but not in combination with medroxyprogesterone acetate, inhibit aortic connective tissue remodeling after plasma lipid lowering in female monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1164-71.

13. Amal JF, Lenfant F, Flouriot G, *et al.* From *in vivo* gene targeting of estrogen receptors to optimisation of their modulation in menopause. *Br J Pharmacol* 2011 Jun 15. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01538.x. [Epub ahead of print]
14. Billon-Gales A, Fontaine C, Douin-Echinard V, *et al.* Endothelial estrogen receptor-alpha plays a crucial role in the atheroprotective action of 17beta-estradiol in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Circulation* 2009; 120: 2567-76.
15. Vita JA, Keaney JF, Jr. Hormone replacement therapy and endothelial function: the exception that proves the rule? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1867-9.
16. Mikkola TS, Clarkson TB. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 605-19.
17. Losordo DW, Kearney M, Kim EA, *et al.* Variable expression of the estrogen receptor in normal and atherosclerotic coronary arteries of premenopausal women. *Circulation* 1994; 89: 1501-10.
18. Post WS, Goldschmidt-Clermont PJ, Wilhide CC, *et al.* Methylation of the estrogen receptor gene is associated with aging and atherosclerosis in the cardiovascular system. *Cardiovascular Research* 1999; 43: 985-91.
19. Darblade B, Caillaud D, Poirot M, *et al.* Alteration of plasmalemmal caveolae mimics endothelial dysfunction observed in atheromatous rabbit aorta. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 566-76.
20. Umetani M, Domoto H, Gormley AK, *et al.* 27-Hydroxycholesterol is an endogenous SERM that inhibits the cardiovascular effects of estrogen. *Nat Med* 2007; 13: 1185-92.



Comment optimiser la valeur pronostique de l'automesure tensionnelle au domicile ?

Soignants et patients s'accordent sur l'intérêt de l'automesure, mais les recommandations internationales peinent à proposer une stratégie consensuelle sur le moment dans la journée, la durée et la fréquence des mesures. Quel schéma proposer afin d'optimiser la valeur pronostique de l'automesure ?

Pour répondre à cette question, des auteurs finlandais dans le cadre de la Finn-Home study ont entrepris de déterminer la stratégie d'automesure idéale sur les bases de sa valeur pronostique dans la population générale.¹ Du point de vue de la méthodologie, cette analyse s'est basée sur une cohorte de 2081 patients finlandais âgés de 45 à 74 ans. L'automesure reposait sur deux enregistrements matin et soir pendant sept jours. Il s'agissait d'une étude pronostique qui visait à établir, à partir d'un modèle de Cox ajusté, le lien entre l'augmentation d'1 mmHg de la pression mesurée par automesure et la survenue du critère de jugement principal qui était un critère combiné associant mortalité cardiovasculaire, survenue d'un infarctus du myocarde non fatal, AVC non

fatal, hospitalisation pour insuffisance cardiaque et intervention percutanée ou chirurgicale coronarienne.

Résultats

L'âge moyen de la cohorte était de 56,3 ± 8,5 ans dont 46,3 % étaient des hommes. La prévalence du tabagisme actif, d'hypercholestérolémie et du diabète était respectivement de 19,6 % 29,6 % et 6,3 %. Au sein de cette population 22,7 % étaient exposés à un traitement antihypertenseur et 11 % étaient en prévention secondaire. La pression de consultation était plus élevée que les valeurs recueillies par automesure (137,4 ± 20,2/83,7 ± 10,6 *versus* 129,8 ± 18,8/80,4 ± 9,5 mmHg; *P* < 0,001 pour les deux comparaisons). Le nombre moyen des mesures était de 26,7 ± 3,7 (écart de

2,0 à 28 mesures). Le suivi en moyenne de 6,8 ans a permis d'identifier 162 événements cardiovasculaires. La valeur pronostique de l'automesure augmentait au prorata du nombre de mesures. Lorsque l'on tient compte de l'ensemble des mesures, l'augmentation de la PAS ou de la PAD de 1 mmHg était respectivement associée à une augmentation du risque de 2,1 et 3,4 % (odds ratio respectivement de 1,021 (IC 95 % : 1,012 à 1,030) et de 1,034 (IC 95 % : 1,018 à 1,049)). L'analyse temporelle montre que dès le troisième jour de mesure la valeur pronostique de l'automesure était établie sans véritable apport supplémentaire de mesures ultérieures. L'analyse *post-hoc* montre que la mesure de jour comme de nuit prédit le risque d'événement de la même manière.

Dès le troisième jour de mesure la valeur pronostique est établie

L'automesure tensionnelle réalisée matin et soir à deux reprises, idéalement sur une période de sept jours et au moins pendant trois jours, apporte des renseignements informatifs tant sur le niveau tensionnel que sur le pronostic des patients. Cette étude souligne que la durée de la mesure et le nombre de prises tensionnelles est à double tranchant puisque le bénéfice

d'une mesure exhaustive peut être amoindri par les erreurs de mesures et une diminution de l'adhésion à la mesure. Pouvoir identifier ceux qui seront ou pas observants est probablement d'une importance capitale dans ce genre de stratégies. Finalement, cette étude conforte aussi, indirectement, les utilisateurs de la règle dite des « trois fois trois » proposée en France. Une validation internationale de ces données serait nécessaire, et la

modification des recommandations au sujet de la mesure tensionnelle semble dans ce contexte inévitable. ■

Atul Pathak

Service de pharmacologie clinique, unité Inserm-U1048, Fédération des services de cardiologie. Faculté de médecine et CHU de Toulouse.

1. Niiranen TJ, Johansson JK, Reunanen A, *et al.* Optimal schedule for home blood pressure measurement based on prognostic data: the Finn-Home Study. *Hypertension* 2011 Jun; 57(6):1081-6.

Industrie

CARDIOCERCLE : les services MENARINI

Ménarini met à disposition des médecins un arsenal thérapeutique complet regroupant l'ensemble des cinq grandes classes recommandées dans le traitement de l'HTA au travers de sept spécialités : Alteis® (olmesartan) et Alteis Duo® (olmesartan + HCTZ); Axeler® (olmesartan + amlodipine); Temerit® (nebivolol) et Temerit Duo® (nebivolol + HCTZ); Zofenil® (zofenopril) et Zofenil Duo® (zofenopril + HCTZ). Au-delà de la mise sur le marché de ces spécialités, Ménarini a également développé une forte politique de service dans le domaine de la cardiologie en s'engageant auprès

du Comité de lutte contre l'hypertension artérielle et de la Fondation de recherche sur l'hypertension artérielle. Aujourd'hui, Ménarini complète son engagement auprès des cardiologues avec CARDIOCERCLE: une offre de services pour accompagner au quotidien la prise en charge des patients hypertendus. Conçu sur le modèle du « club », CARDIOCERCLE permet aux cardiologues de bénéficier de ressources et d'informations liées à l'hypertension artérielle et ses conséquences cardiovasculaires: brochures scientifiques, outils d'aide au diagnostic et au traitement des patients hyper-

tendus, supports personnalisés... CARDIOCERCLE, qui s'appuie aussi sur un site Internet www.cardiocercle.fr, a pour ambition d'accompagner les cardiologues tout au long de l'année en leur proposant une offre de service quatre à cinq fois par an.

Pour recevoir sa carte de membre se connecter sur www.cardiocercle.fr pour inscription en ligne. ■

Y PV

D'après un communiqué de presse du laboratoire MENARINI (Rueil-Malmaison, novembre 2011).

Les aidants : une intégration progressive dans la sphère médicale

Novartis, sa Fondation et l'ensemble de ses partenaires ont organisé, le 4 octobre 2011, un workshop autour des acteurs et décideurs de santé, institutionnels, privés, associatifs, et mutualistes. Il a été possible de faire le point sur ces nouvelles formes de solidarité et de mieux appréhender les enjeux de l'aide familiale à venir. Près de quatre millions de Français sont actuellement impliqués dans l'aide auprès de personnes malades ou dépendantes. Ce workshop s'est attaché à favoriser les échanges avec le public et les différents acteurs et décideurs de santé, institutionnels, privés, associatifs ou encore mutualistes présents. Un des enseignements importants de cette réu-

nion a été la mise en évidence, comme l'a souligné Monsieur Serge Guérin, sociologue, que « finalement l'un des changements majeurs aura été l'intégration progressive des proches dans la sphère médicale. Les médecins et les personnels soignants n'ont plus le monopole de l'agir. Aujourd'hui, les aidants, les familles, les proches sont parties intégrantes du monde de la santé et du soin. Une reconnaissance d'autant plus essentielle qu'elle se déroule, sur fond de croissance du nombre de personnes âgées, de chronicisation croissante des maladies, d'augmentation de l'espérance de vie des malades chroniques et des personnes en situation de handicap.

Cette initiative est une nouvelle illustration de l'action de Novartis et sa Fondation auprès de l'entourage des personnes malades ou dépendantes. Depuis plus de dix ans, cet engagement s'est traduit par le soutien à une nouvelle approche pluridisciplinaire: la proximologie, et la création, en 2002, du premier portail éponyme, www.proximologie.com. Les conclusions et propositions émanant de cette réunion nationale sont mises à la disposition de tous sur www.proximologie.com. ■

Y PV

D'après un communiqué de presse du laboratoire Novartis. (Rueil-Malmaison, 6 octobre 2011).

Le dabigatran éxexilate recommandé par le Nice

Le National Institute for Health and Clinical Excellence (Nice) du Royaume-Uni a publié le 1^{er} novembre 2011 un avis définitif (*Final Appraisal Determination*, FAD) recommandant l'anticoagulant oral dabigatran éxexilate (Pradaxa®) comme option thérapeutique dans le cadre de son indication autorisée pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation atriale (FA) non valvulaire présentant au moins un facteur de risque. Le dabigatran éxexilate a été autorisé pour cette indication dans plus de 50 pays du monde

(dont les États-Unis, le Canada, le Japon et les États membres de l'Union européenne). Depuis le premier lancement de Pradaxa® dans cette nouvelle indication en octobre 2010, plus de 450 000 patients ont déjà bénéficié de ce traitement précise le laboratoire Boehringer Ingelheim.

Le dabigatran éxexilate a été le premier anticoagulant oral autorisé pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients atteints de FA depuis l'introduction du traitement de référence actuel, la warfarine. Les autorisations se sont fondées

sur l'étude de référence RE-LY®, qui a comparé deux doses fixes de l'inhibiteur direct de la thrombine par voie orale dabigatran éxexilate (110 mg et 150 mg x 2/jour), chacune administrée en aveugle, avec un traitement bien contrôlé par la warfarine en ouvert selon un plan d'étude PROBE (prospectif, randomisé, en ouvert, avec évaluation en aveugle). ■

PM

D'après un communiqué de presse du laboratoire Boehringer Ingelheim, Allemagne, le 1^{er} novembre 2011.



Société Française
d'Hypertension Artérielle

Numéro 31 — Décembre 2011

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 Girerd

Président sortant

Xavier Jeunemaître

Vice-président

Jean Ribstein

Secrétaire général

Jean-Michel Halimi

Secrétaire général adjoint

Olivier Hanon

Secrétaire scientifique des Journées

Olivier Hanon

Conseil d'administration

- M. Azizi, Paris
- J.-P. Bague, Grenoble
- A. Benetos, Nancy
- J. Blacher, Paris
- G. Bricca, Lyon
- B. Chamontin, Toulouse
- T. Denolle, Dinard
- J.-P. Fauvel, Lyon
- X. Girerd, Paris
- J.-M. Halimi, Tours
- O. Hanon, Paris
- D. Herpin, Poitiers
- X. Jeunemaître, Paris
- Y. Juillière, Nancy
- P. Lacolley, Nancy
- S. Laurent, Paris
- G. London, Sainte-Geneviève-des-Bois
- J.-M. Mallion, Grenoble
- J.-J. Mourad, Paris
- C. Mounier-Vehier, Lille
- A. Pathak, Toulouse
- J. Ribstein, Montpellier
- B. Schnebert, Orléans
- C. Thuillez, Rouen
- B. Vaisse, Marseille
- F. Zannad, Dommartin-lès-Toul

Conseillers scientifiques

- M. Benganem (Maroc)
- M. Burnier (Suisse)
- P. Hamet (Canada)
- F. Jarraya (Tunisie)
- E. Nasr (Liban)
- A. Persu (Belgique)
- M. Temmar (Algérie)
- P. van de Borne (Belgique)

Abonnez-vous à i-sfhta, newsletter électronique de la SFHTA



À lire notamment :

- **Diagnostic initial de l'HTA :** Selon le *Nice* britannique la Mapa serait le « seul » outil de diagnostic initial de l'HTA. Nicolas Postel-Vinay, Olivier Steichen et Guillaume Bobrie commentent une série de trois publications britanniques qui posent question.
- **Sartans et cancer, le débat est clos :** En juin 2010, le *Lancet Oncology* publiait une méta-analyse « dérangement et perturbatrice » et appelait les autorités de santé « à se pencher urgemment » sur un risque possible de cancer concernant quelque 200 millions de patients hypertendus traités par sartans. Un an plus tard, l'EMA lève le doute après avoir revu toutes les bases existantes, celles citées par la méta-analyse du *Lancet Oncology* ainsi que les données d'étude en population de méthodologie distincte.
- **Risque fœtal des sartans au premier trimestre de la grossesse :** Accédez depuis sfhta.org à une étude de cohorte rétrospective nord-américaine qui apporte des données rassurantes.
- **Diagnostic et prise en charge de la dysplasie fibromusculaire :** Sous la direction de Pierre-François Plouin, un groupe multidisciplinaire d'experts Français et Belges publie un consensus consacré au diagnostic et à la prise en charge de la dysplasie fibromusculaire (DFM).
- **Disparition des recommandations HTA françaises :** Jean-Michel Halimi, chargé de projet pour les recommandations « *Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle* » (2005) réagit à la décision de la Haute Autorité de santé de suspendre la recommandation sur l'HTA.
- **Nouveau concept concernant l'hyperaldostéronisme primaire :** Les mutations d'un canal potassique sont responsables d'un nombre fréquent d'hyperaldostéronisme primaire: c'est une révolution commentent Maria-Christina Zennaro et Xavier Jeunemaître d'après un article de la revue *Science*.

La Société française d'hypertension artérielle remercie pour leur soutien financier à la publication d'*HTA-INFO* les laboratoires :

BOEHRINGER INGELHEIM — MENARINI — NOVARTIS