



ÉDITORIAL

DIMENSIONS

En observant la pression artérielle par le petit bout du manomètre, on voit une colonne de mercure monter et descendre dans un monde à deux dimensions – le haut et le bas pour seuls horizons. Autant dire que le paysage est assez monotone ! Cette limitation de la vision est certes rassurante, car pas trop compliquée à embrasser du regard, mais manque de champ. Or, HTA-INFO est animée d'un regard curieux, se plaît à tirer dans les coins et n'hésite pas à sortir des sentiers balisés par des bornes de mercure (140/90), dont la simplicité induit à l'erreur. Pourquoi ne pas profiter de la liberté de ton de cette newsletter originale ; pourquoi faire simple quand on peut faire compliqué ?

Commençons par une question simple : peut-on ralentir la progression de l'insuffisance rénale en inhibant le système rénine-angiotensine ? On voit d'ici tous les doigts des bons élèves aussitôt se lever : oui, oui Monsieur ! Eh bien, que les fayots qui répètent les slogans marketing de la simplification de la médecine se rassoient, et découvrent « la belle empoignade » de la néphroprotection en [page 2](#) !

Deuxième question : faut-il résister à la tentation d'interrompre prématurément un essai dont les résultats suggèrent un bénéfice ? Là, les mains levées sont moins nombreuses, car le clinicien « de base » botte en touche, pensant « ce n'est pas mon problème ! ». À tort, bien sûr, car, si une minorité d'entre nous dirigent des essais, nous sommes souvent investigateurs et toujours lecteurs. Allons, du nerf ! Soyons impliqués et allons [page 4](#) lire le commentaire d'un article du *Jama*, qui mérite bien qu'on s'y arrête.

Troisième question : mais que peuvent bien se raconter une cellule adipeuse et une cellule endothéliale vasculaire lorsqu'elles se rencontrent ? Ici, la réponse est trop complexe – et trop passionnante – pour y répondre dans nos colonnes. Rendez-vous [page 7](#), découvrez l'ampleur du sujet et notez sur vos agendas la conférence de l'invité des 26^{es} Journées de l'HTA. Le sujet est vaste et, incontestablement, les liens entre répartition de l'adiposité et hypertension artérielle évoluent dans un espace, non pas à deux, mais à trois dimensions : voilà un propos volumineux !

Nous pourrions multiplier les questions : quoi de neuf dans l'HTA gravidique ? quel est le poids (et non plus la hauteur en millimètres de mercure) de l'hypertension en termes économiques ? La clientèle de Louis-Ferdinand Céline était-elle sous tension ? Toutes les réponses se trouvent dans ce numéro d'HTA-INFO, qui, pour l'occasion, adopte la couleur : au diable la banalité du monde policé et conventionnel des hypertensiologues à deux dimensions ! ■

Nicolas Postel-Vinay, Paris

SOMMAIRE

| | |
|------------------------------|----|
| DIU | 2 |
| Néphroprotection | 2 |
| Études cliniques | 4 |
| COMETE | 5 |
| L'invité | 7 |
| Conférence | 7 |
| Programme | 10 |
| HTA gravidique | 12 |
| Chère HTA | 13 |
| Histoire | 15 |
| Nouvelles des sponsors | 18 |



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 : imothep@noos.fr
Web : www.imothep.com

Rédacteur en chef : Michel Beauflis
Directeur de rédaction : Nicolas Postel-Vinay
Directeur de la publication : Yveline Postel-Vinay
Comité de rédaction : Bernard Chamontin,
Gilles Chatellier, Daniel Herpin, Pierre-François
Plouin, Jean-Michel Mallion, Bernard Waerber,
Faïez Zannad
Secrétariat de rédaction : Yveline Postel-Vinay
Graphiste : Eve Gillier, Yveline Postel-Vinay

© 2006 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 Fordic. Dépôt légal 4^e trimestre 2006. ISSN 1276-1362.

QUELQUES NOUVELLES DU DIU HTA, RISQUE CARDIOVASCULAIRE ET RÉNAL

Le DIU « HTA, risque cardiovasculaire et Rénal » entame aujourd'hui sa dixième année d'existence. Les inscriptions peuvent désormais être reçues dans sept universités : Tours, qui a été l'université initiatrice en 1997, Poitiers depuis 1999, Paris (Pierre-et-Marie-Curie) depuis 2001, Grenoble, Nancy-I et Toulouse depuis 2003, Montpellier depuis 2004.

Ce diplôme est placé sous l'égide de la SFHTA, filiale de la SFC, et plus particulièrement de son groupe de travail « Pédagogie », dont l'objectif est « d'améliorer, mettre à jour et entretenir les connaissances de la communauté médicale dans le domaine de l'HTA et des autres facteurs de risque cardiovasculaire ». La satisfaction exprimée par les candidats au cours des premières années a encouragé les organisateurs à maintenir l'esprit et les principes initiaux de cet enseignement : choix de sujets pragmatiques, interactivité permanente entre enseignants et enseignés, discussion de cas cliniques et d'imageries, ciblage des informations sans recherche systématique de l'exhaustivité.

La formation proposée comporte quatre séminaires se déroulant en général du vendredi matin au samedi midi, échelonnés entre les mois de novembre et mai, sur quatre

sites différents, susceptibles de changer chaque année (cette année : Montpellier, Grenoble, Paris et Toulouse).

Les thèmes abordés au cours de chaque année universitaire sont les suivants :

- **novembre** : Physiopathologie, épidémiologie et risque cardiovasculaire absolu ;
- **janvier** : Mesure de la PA et atteinte des organes cibles de l'HTA ;
- **mars** : Stratégies diagnostiques et thérapeutiques ;
- **mai** : HTA et risque cardiovasculaire sur terrains particuliers.

Cette formation est animée par des intervenants issus d'horizons multiples (cardiologues, internistes, diabétologues, néphrologues, épidémiologistes...), reconnus sur le plan national pour leur compétence particulière dans le domaine où ils sont sollicités : ils ont été plus d'une vingtaine à intervenir au cours de l'année passée, et la SFHTA tient à les remercier vivement pour la haute qualité de leurs présentations. L'essentiel des supports pédagogiques utilisés est désormais disponible au format pdf sur le site de la SFHTA (<http://www.sfhta.org>). Il est demandé aux candidats de participer aux Journées de l'HTA, en décembre, à Paris (inscription gratuite sur présentation de la carte d'étudiant).

Un travail de réflexion est, en outre, demandé entre les séminaires (analyse d'un article, discussion d'un cas clinique). Un examen écrit a lieu dans le courant du mois de juin. Pour être reçus, les candidats doivent avoir obtenu la moyenne à l'ensemble des épreuves et participé aux quatre séminaires ainsi qu'aux Journées de l'HTA. Une session de rattrapage est prévue pour septembre.

Les demandes d'inscription doivent être adressées dans le courant du mois de septembre, accompagnées d'un bref CV et d'une lettre de motivation, en indiquant le nom de l'université à laquelle le candidat souhaite être rattaché, à l'adresse suivante :

M^{me} *Élisabeth Fidon*
Secrétaire de la SFHTA/SFHTA
5, rue des Colonnes-du-Trône, 75012 Paris
E-mail : contact.sfhta@cardio-sfc.org

Toutes les candidatures seront examinées dans le courant du mois d'octobre lors d'une réunion rassemblant les représentants de chaque université.

Le nombre des inscriptions retenues est limité à 30 pour permettre l'instauration de véritables échanges. ■

Daniel Herpin, Poitiers

CONTROVERSE

NÉPHROPROTECTION : UNE BELLE EMPOIGNADE !



Ralentir la progression de l'insuffisance rénale avec l'inhibition du système rénine-angiotensine ?

Cette question, qui paraît évidente sinon « bouclée » de premier abord, suscite de vifs débats dans la presse spécialisée. En bataille rangée, les méthodologistes fourguent leur artillerie. Les uns se battent avec des petits calibres (les essais de moins de 500 patients), les autres répondent en lâchant la bombe ALLHAT dont le souffle puissant (45 000 patients) pèse de tout son poids sur les méta-analyses. Dans cet article, le chroniqueur observe les protagonistes et livre son commentaire pour HTA-INFO : Stimulant !

Fin 2005, Casas, *et al.* ont publié dans le *Lancet* une méta-analyse des essais évaluant l'effet de différents antihypertenseurs sur la progression de l'insuffisance

rénale¹. Leur conclusion était plutôt décoiffante : l'inhibition du système rénine-angiotensine exerce un petit effet néphroprotecteur, lié pour l'essentiel à la

baisse de la pression artérielle. Cet effet n'est manifeste que dans les « petites études » et à peu près inapparent dans les « grandes ». Quant aux patients porteurs

d'une néphropathie diabétique, ils ne bénéficient d'aucun effet néphroprotecteur.

Le numéro de septembre de *Nephrology Dialysis Transplantation* comporte quatre « commentaires éditoriaux » sur cet article, à fleuret pas vraiment moucheté. L'empoignade est intéressante². Mann, *et al.* estiment que de « sérieux problèmes sapent complètement les conclusions de Casas ». Le principal est l'inclusion d'ALLHAT dans la méta-analyse. Compte tenu de sa taille, cette étude a eu une influence décisive sur le résultat. La seule exclusion d'ALLHAT de l'analyse fait ressortir un bénéfice de 24 % pour les IEC/ARB dans les « grandes études » et de 32 % dans les « petites », tandis que, dans ALLHAT seule, il existait une augmentation de 5 % du risque d'insuffisance rénale terminale sous IEC. De même, le risque de doublement de la créatinine est réduit de 45 % dans les « petites études » (moins de 500 patients, excluant donc ALLHAT, 15 études sur 18), alors qu'il ne l'est que de 3 % dans les trois « grandes études ». Mann, *et al.* s'empressent de dénoncer le « piège d'ALLHAT », soulignant l'absence de données sur la protéinurie (or, l'on sait que le bénéfice des IEC est largement dépendant de la protéinurie) et le nombre très réduit de patients à risque. De fait, une créatinine supérieure à 178 μmol était un critère d'exclusion de l'étude, de même que l'existence d'un traitement par IEC pour une néphropathie. Tout cela laissait peu de chances à l'éclosion d'une insuffisance rénale terminale durant l'étude. De plus, l'usage d'un diurétique était interdit par le protocole chez les patients traités par lisinopril, ce qui constitue un autre biais. D'autres commentaires aussi amènes portent sur l'absence de définition de la néphropathie diabétique, et sur la méthodologie de l'analyse qu'en fait Casas. Les critères de qualité sont comparés avec ceux des études qui ont établi la néphroprotection. Enfin, puisque les auteurs d'ALLHAT admettent eux-mêmes que leur étude n'était pas faite pour cela, et que leurs résultats ne sauraient en aucun cas remettre en cause la recommandation d'utiliser des IEC dans les néphropathies diabétiques ou protéinuriques, la seule conclusion possible est que Casas, en émettant l'assertion inverse, est de mauvaise foi.

Ambiance...

La réponse de Casas comporte des amabilités du même ordre. Il constate que Mann, *et al.*

« n'ont pas eu trop de mal à surmonter leur répugnance naturelle à critiquer le travail des autres », et que ce n'est pas la première fois. Mann, *et al.* ont très mal « réanalysé » son travail. La méta-analyse de Jafar à laquelle Mann se réfère n'a comporté que 176 insuffisances rénales terminales, et elle était complètement biaisée, car c'était une analyse « au niveau des patients » (!). La seconde méta-analyse citée par Mann (Strippoli) comportait les données sur la protéinurie, mais il n'en a pas tenu compte dans son travail car elle était mauvaise. Et comment ne pas admettre les résultats d'ALLHAT, « la plus grande étude jamais réalisée aux USA sur les antihypertenseurs »? Peut-être les résultats d'ALLHAT « ne plaisent pas à certains », mais ce n'est pas une raison pour les disqualifier.

Ambiance toujours...

H.H. Parving n'aurait su rester en dehors du jeu. Casas reçoit une nouvelle volée de bois vert, et chacun connaît la verve de Parving. Les méta-analyses arrivent souvent à une conclusion fautive, et elles ne sauraient en tout cas être supérieures aux études sur lesquelles elles se fondent. Elles sont faites pour apporter plus de clarté lorsque les études sont chacune de trop faible effectif. Mais il ne faut pas s'en servir pour semer la confusion en y mêlant des études géantes mais mal faites, car pas faites pour cela. Surtout quand toutes les études conçues pour tester ce point précis ont donné des réponses concordantes. L'étude de cohorte encore plus récente de Suissa³ en prend tout autant pour son grade. Suissa doute, lui aussi, de la néphroprotection? Voyons, une étude fondée sur un registre de prescription de médicaments, dans laquelle, pour être considéré comme diabétique, il faut recevoir de l'insuline ou un ADO, c'est un peu court. Et il s'est agi de 6102 patients, 102 ayant eu une insuffisance rénale, dont 21 avaient reçu un IEC! Encore n'en connaît-on pas le dosage. Et de détailler patiemment tous les essais « sérieux » qui ont établi la néphroprotection, les « vraies » études avec une méthodologie digne de ce nom. Et de conclure qu'il ne faut pas tirer de conclusions à partir d'études *post hoc*, de cohortes, ou de méta-analyses, quand on a tout ce qu'il faut comme RCT probants.

Aimable...

Suissa n'est pas resté sans répondre. Le ton est beaucoup plus calme et sobre, n'apportant pas

d'animation supplémentaire à cette chronique. Il défend l'idée que l'inhibition du système rénine-angiotensine pourrait être bénéfique à court terme mais s'épuiser, voire devenir nocive, à long terme.

Le modeste commentateur de cette « controverse » ne peut s'empêcher d'ajouter un commentaire personnel:

1. La très mauvaise étude qu'est ALLHAT dispose d'une force considérable, celle d'avoir inclus 45 000 patients. Avec cela, la « Plus Grande Étude Jamais Réalisée, etc. » pollue désormais toute méta-analyse avec une formidable puissance statistique. Pour se faire avoir, il faut être soit stupide, soit de mauvaise foi.
2. D'une manière générale, inclure dans une méta-analyse des études pour lesquelles il ne s'agissait pas d'un critère de jugement, qui n'étaient absolument pas conçues pour étudier ce point, voire dans lesquelles l'insuffisance rénale était un critère d'exclusion, est foncièrement malhonnête. Ainsi Hsu n'a-t-il pas utilisé les données de SystEur dans un but analogue? Soit trois et deux insuffisances rénales sur 2398 et 2297 patients!
3. La néphroprotection par l'inhibition du système rénine-angiotensine a une base physiologique d'une solidité considérable. Les travaux de Hostetter, Meyer et autres acolytes de Brenner ne sont pas faciles à démonter. Même Bidani, malgré des données expérimentales de grande qualité, a bien du mal.

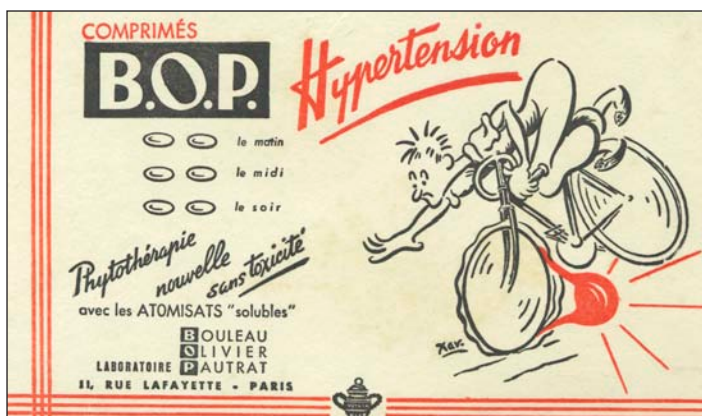
Quand on pense que tout ce beau monde se drape dans la bannière de l'EBM! *Vanitas vanitatum.* ■

Michel Beaufils, Paris

1. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD *et al.* Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366 (9502): 2026-33.
2. Mann JF, McClellan WM, Kunz R, Ritz E. Progression of renal disease-can we forget about inhibition of the renin-angiotensin system? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(9): 2348-51.
3. Suissa S, Hutchinson T, Brophy JM, Kezouh A. ACE-inhibitor use and the long-term risk of renal failure in diabetics. *Kidney International* 2006; 69(5): 913-9.

INTERRUPTION DES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES : FAUT-IL RÉSISTER À LA TENTATION ?

Peut-on crier victoire avant d'avoir atteint le sommet ou franchi la ligne d'arrivée sous prétexte qu'on tient « la tête du peloton » ? Les sportifs vous diront que non. Toutes proportions gardées, cela ne se passe pas toujours ainsi dans la course à l'efficacité des médicaments, car les règles des essais thérapeutiques connaissent parfois des changements en « cours de route ». Dans une revue systématique, le *Jama* s'interroge sur les limites des essais interrompus prématurément en raison de résultats favorables. Qui est le véritable gagnant lorsqu'on déclare un produit vainqueur ? La rigueur statistique, l'exigence des bonnes pratiques, le malade ou le promoteur ? Même les « méga-essais », tels Ascot-BP, sont concernés.



Publicité pour un antihypertenseur (vers 1950). Coll. Imothep MS.

Le nombre d'essais interrompus prématurément parce que les résultats observés suggèrent un bénéfice important est en augmentation. C'est ce que révèle une revue systématique, menée par Montori, *et al.* et publiée dans le *Jama*¹. Faut-il se réjouir lorsqu'un essai montre des résultats si impressionnants qu'ils conduisent à l'interrompre, ou faut-il rester prudent, voire impassible ? Autrement dit, faut-il suivre ceux qui veulent faire bénéficier les patients d'un traitement efficace sans attendre la fin de l'essai (ou, plus prosaïquement, épargner des crédits de recherche) ? ou, au contraire, faut-il camper sur des principes de rigueur au risque de paraître intransigeant ?

Interrompre prématurément un traitement avec un bénéfice élevé est, bien entendu, une décision qui peut paraître séduisante, mais son interprétation doit être extrêmement prudente du fait des fluctuations d'échantillonnage. On sait, et les exemples ne manquent pas, que l'efficacité peut apparaître particulièrement élevée du fait du hasard lors de certaines périodes du

recrutement. Cela est particulièrement vrai quand les effectifs sont faibles ; la part des fluctuations liées au hasard est alors plus marquée. Ce risque existe, il peut être calculé, et le lecteur doit en être informé.

Pour l'interprétation de tels essais, il est donc essentiel de savoir si les investigateurs qui interrompent prématurément un essai randomisé suivent les recommandations standardisées pour la publication d'essai (Consort). Pour le vérifier, les auteurs de l'article rapportent une revue systématique, dont les méthodes de recherche des articles sont parfaitement bien décrites. Les articles sont revus indépendamment et à l'aveugle par deux observateurs, dont la concordance est excellente. Ils identifient, entre 1975 et 2004, cent quarante-trois articles dans lesquels les essais randomisés ont été interrompus prématurément. Cette pratique apparaît dix fois plus fréquente en 2000-2004 qu'en 1975-1979. Sur les cent quarante-trois essais, seulement huit rapportent correctement les quatre éléments méthodologiques indispensables lors de

l'arrêt prématuré d'un essai : le nombre de sujets planifié à l'avance, les analyses intermédiaires après lesquelles l'essai est interrompu, les règles d'interruption et les ajustements statistiques nécessaires aux estimations lorsqu'existent des analyses intermédiaires et un arrêt prématuré. Le risque de surestimation de l'effet du traitement est d'autant plus grand que les effectifs sont faibles. Sur l'ensemble des essais, soixante-sept rapportent seulement les trois premiers éléments méthodologiques. Ces omissions n'étaient pas réservées aux essais de moindre importance, et les publications de ce type étaient souvent publiées dans de très bonnes revues, de tout premier plan. La pression en faveur de résultats rapides n'est pas exclue, puisque soixante-quatre des cent dix-sept essais qui déclaraient une source financière étaient des institutions *for profit*.

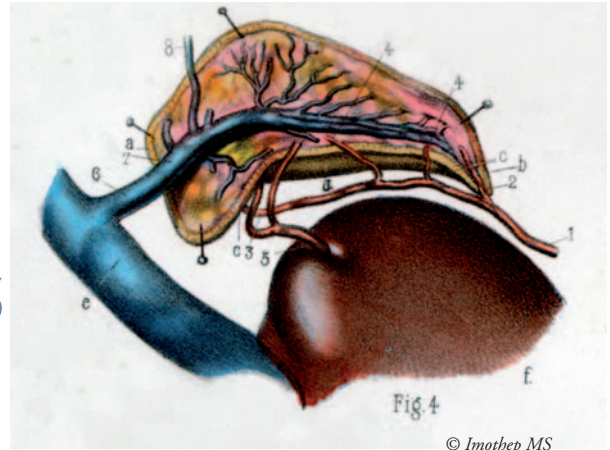
Si la décision d'interruption prématurée pour cause d'efficacité est parfois justifiée, il apparaît, au vu de cette revue systématisée, que les règles minimales de rigueur ne sont par toujours respectées. Dès lors, le clinicien, qui doit fonder son opinion sur la base de ces essais, court le risque de surestimer les traitements. La rigueur reste donc une qualité à cultiver, quels que soient les résultats de l'essai, et il faut savoir garder la tête froide devant des résultats apparemment très favorables. Dans tous les cas, une interruption prématurée n'autorise pas à déroger aux règles de bonne pratique. ■

Thierry Lang, Toulouse

¹ Montori VM, *et al.* Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review. *Jama* 2005 nov. 2 ; 294 (17) : 2203-9.

COMETE

LA PLUS GRANDE BANQUE MONDIALE DE TUMEURS SÉCRÉTANTES DE LA SURRÉNALE



En 1993, Pierre-François Plouin et Xavier Bertagna tiraient des plans sur la comète en réalisant que le recrutement des tumeurs surrénales opérées dans les hôpitaux Broussais-HEGP et Cochin pouvait être une ressource exceptionnelle pour la recherche clinique et physiopathologique. Un projet qui supposait un recueil très exigeant des données cliniques et des matériels biologiques, dans le respect de l'éthique et des règles de conservation des données cliniques et biologiques. Aujourd'hui, l'association des deux services fondateurs et de plusieurs laboratoires institutionnels aboutit à plus de cent publications originales COMETE (CORTICO- et MEDULLO-surrénale, les Tumeurs Endocrines) portant sur la physiopathologie des tumeurs, les aspects génétiques et la prise en charge des patients. Le réseau COMETE est un élément phare du dispositif Tumeurs endocrines du GHU-Ouest (faculté de médecine René-Descartes - université Paris-V). Il a désormais une dimension européenne.

COMETE a pour objectif d'étendre les connaissances des tumeurs endocrines de la surrénale à trois domaines: la tumorigénèse et le potentiel d'évolution maligne; la physiopathologie de l'hypersécrétion; les implications pour la surveillance et le traitement des patients atteints, en particulier dans le cadre de syndromes génétiques. Le noyau de COMETE associe deux services cliniques du GHU-Ouest et des unités de recherche de Paris, Rouen et Grenoble. Les équipes fondatrices (service d'hypertension artérielle de Broussais, puis HEGP et service d'endocrinologie de Cochin) ont collecté, en collaboration avec les services d'anatomopathologie de leur hôpital et en conformité avec la législation, des données informatisées et des échantillons tumoraux et de cellules circulantes concernant près de mille patients opérés d'un phéochromocytome, d'un adénome de Conn ou de Cushing, ou d'un carcinome corticosurrénal. Douze cliniques régionales participent à une action de COMETE sur les adénomes de Conn et recueillent des données informatisées et de l'ADN lymphocytaire. COMETE est, par ailleurs, associé, à deux réseaux français dont les promoteurs sont le GIS-Institut des maladies rares, les réseaux PGL.NET (coordonnateur A.-P. Gimenez-Roqueplo) et le réseau Carney (coordonnateur J. Bertherat).

COMETE a été fondé en 1993 comme un réseau Inserm

Au terme du financement par l'Inserm, l'acronyme COMETE a été conservé pour désigner le réseau, tandis que le titre et les financements des projets ont évolué avec l'état des connaissances. COMETE a reçu du CCPPRB Paris-Cochin un avis favorable en 1993, complété depuis par six amendements. Il a été financé par l'Inserm de 1993 à 1996, puis par les PHRC 1995 et 2002. Des financements complémentaires ont été obtenus pour la mise en place des centres de ressources biologiques (CRB), qui sont au centre du réseau. Les membres du bureau sont actuellement X. Bertagna, J. Bertherat et E. Clauser (Paris-Cochin), J.-J. Feige (Grenoble), X. Jeunemaitre (HEGP), H. Lefèbre (Rouen) et P.-F. Plouin (coordonnateur, Paris-HEGP).

Du patient aux collections

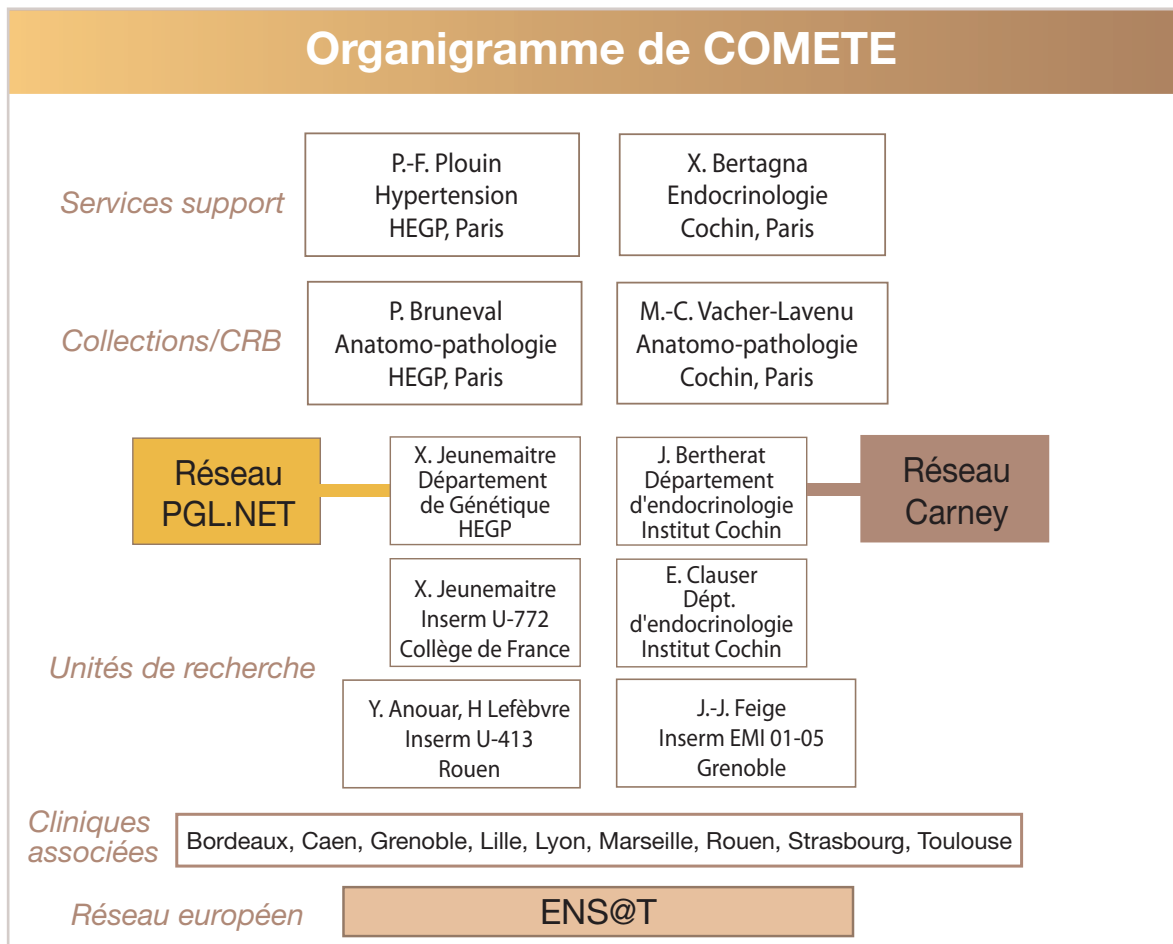
Du point de vue nosologique, COMETE concerne les patients ayant l'un des quatre types suivants de tumeur de la surrénale:

- un phéochromocytome (PH) ou un paragangliome (PGL): tumeur du tissu chromaffine surrénal (PH) ou extra-surrénal (PGL) sécrétant ou non des catécholamines;
- un adénome de Conn ([APA] *aldoste-*

rone producing adenoma), tumeur bénigne de moins de 2 cm sécrétant exclusivement de l'aldostérone;

- un autre adénome ([NAPACA] *non-aldosterone producing adrenocortical adenoma*) ou une hyperplasie nodulaire de la surrénale, responsable ou non d'un syndrome de Cushing;
- un carcinome ([ACC] *adrenal-cortical carcinoma*) ou une tumeur suspecte de la corticale: tumeur volumineuse, sécrétant ou non des stéroïdes biologiquement actifs et/ou des précurseurs.

Les patients inclus sont ceux dont l'exploration permet d'établir la présence ou l'absence d'une hypersécrétion; ayant une imagerie quantifiable; candidats ou non à la chirurgie, la décision reposant sur les indications cliniques usuelles; donnant leur consentement pour le prélèvement et l'usage d'ADN lymphocytaire et, s'il y a lieu, pour la conservation et l'usage d'échantillon tumoraux. Le formulaire de consentement précise que les prélèvements sont seulement utilisés pour la recherche physiopathologique et l'identification de nouveaux marqueurs pour le diagnostic et le pronostic des tumeurs surrénales. En revanche, les mineurs, les patients ayant une autre pathologie exposant le pronostic vital à court terme et ceux qui ne peuvent



pas être suivis (par exemple, qui n'habitent pas la France métropolitaine) ne sont pas éligibles.

Les pièces tumorales, sitôt rééquarées par le chirurgien, sont transmises au laboratoire pour être dégraissées, mesurées et pesées de façon stérile. L'anatomopathologiste prélève tout élément nécessaire au diagnostic et décide de ce qui peut être utilisé pour la recherche. Dans la mesure du possible, il alimente 2 à 5 cryotubes, qui sont plongés dans l'azote liquide et, mis en collection. Le délai entre le prélèvement de la pièce opératoire et la congélation est généralement inférieur à 15 minutes. Le logiciel Biobase permet d'assurer la traçabilité des échantillons, dont la conservation est indéfinie. Actuellement près de mille tumeurs sécrétantes de la surrenale sont conservées, ce qui fait de COMETE la plus grande banque mondiale dans ce domaine. La poursuite du recrutement reste néanmoins nécessaire pour des raisons de puissance statistique et de représentativité, et parce que certaines tumeurs, rares ou associées à

des mutations spécifiques, sont les plus demandées.

Plus de cent publications parues ou acceptées dans la presse scientifique

Les études en cours portent principalement sur les thèmes suivants :

- Implication de la chaîne respiratoire mitochondriale dans la genèse des PH/PGL.
- Transcriptome des PH/PGL: comparaison des tumeurs bénignes et malignes.
- Nouveaux marqueurs pour le diagnostic et le pronostic des PH/PGL.
- Rapport bénéfice/risque de la chirurgie et consommation de soins chez les patients opérés d'un APA.
- Voies de signalisation (AMPc, Wint, IGF2) dans les ACC et NAPACA.
- Récepteurs membranaires dans les tumeurs corticosurrénales.
- Diagnostic moléculaire du phénotype stéroïdogénique des NAPACA et hyperplasies corticosurrénales.
- Différentes approches du transcriptome

des NAPACA et ACC : programme national CIT2.

- Clinique, génétique et physiopathologie du complexe de Carney.
- Nouvelle imagerie des tumeurs surrenales : la TEP par 8F-Fluoro-Deoxy-Glucose.

Perspectives européennes

Le réseau national COMETE participe à un réseau européen ENS@T. Ce réseau est composé de quatre groupes de travail pour les PH/PGL, les APA, les NAPACA et les ACC. COMETE y joue un rôle moteur : son *Chairman* est X. Bertagna (Cochin); les databases, MTA et CRB sont inspirées de celles de COMETE. ENS@T prépare une demande des fonds à la Communauté européenne dans le cadre du FP7 pour la création d'un *Network of Excellence*. Le porteur de projet sera P.-F. Plouin, le coordonnateur de COMETE. ■

HTA-INFO, d'après le rapport d'activité COMETE

L'INVITÉ DES 26^{ES} JOURNÉES :

MAX LAFONTAN

Max Lafontan, directeur de recherche Inserm (UPS, U586, IFR-31 – Institut Louis-Bugnard, à Toulouse), est l'invité des XXVI^{ES} Journées d'HTA. Venons écouter sa conférence portant sur le dialogue qui existe entre tissus adipeux, cœur et système cardiovasculaire.



Agrégé de l'université en 1969, docteur ès Sciences, maître de conférences de physiologie animale-endocrinologie (université Paul-Sabatier, à Toulouse-III, 1970-1984), il est directeur de recherches à l'Inserm depuis 1985. Lorsqu'il était aux commandes de l'unité Inserm-317 « Régulations adrénérergiques et adaptations métaboliques » (1988-2000), ses recherches concernaient les mécanismes d'action des hormones du stress (catécholamines) et étaient centrées sur les récepteurs adrénérergiques de l'adipocyte et leur contribution dans la régulation de la

lipolyse et de la mobilisation des graisses chez l'homme ainsi que chez divers modèles animaux. De 1990 à 1997, il a présidé l'Institut fédératif de recherches « Institut Louis-Bugnard-IFR 31 » (Toulouse). En 2000, ce parcours le conduisit à créer une unité Inserm orientée vers la biologie de l'adipocyte, la physiologie du tissu adipeux et les obésités. Depuis janvier 2003, Max Lafontan codirige, au sein de l'unité Inserm-UPS 586 (unité de recherches sur les obésités), une équipe travaillant plus spécifiquement sur la biologie du tissu adipeux de

l'homme, et dont les recherches sont axées sur le remodelage du tissu adipeux et la régulation des phénomènes inflammatoires et des processus d'angiogenèse dans ce tissu. Il assure également la coordination des travaux sur le rôle des peptides natriurétiques (hormones d'origine cardiaque) dans la régulation des adipocytes et de la mobilisation des lipides chez l'homme. ■

CONFÉRENCE

QUEL DIALOGUE ENTRE TISSUS ADIPEUX, CŒUR ET SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE ?

Pour nous préparer à la conférence plénière des Journées de l'hypertension artérielle, HTA-INFO a demandé à Max Lafontan d'évoquer ici les termes de son exposé sur les liens entre répartition de l'adiposité, régulations neurohumorales des dépôts adipeux et hypertension artérielle.

Il est admis que l'obésité accroît le risque d'apparition d'un diabète de type 2 et de pathologies cardiovasculaires. Les études les plus récentes, fondant la définition de l'obésité sur la valeur du rapport taille/hanches plutôt que sur l'index de masse corporelle, ont attiré l'attention sur l'importance de la distribution de la masse grasse dans l'émergence du risque de pathologie cardiovasculaire. La forte relation établie entre une valeur élevée du rapport taille/hanches et le risque d'infarctus du myocarde a attiré l'attention sur la nette contribution de l'obésité

viscérale au risque cardiovasculaire. Inversement, l'expansion des dépôts adipeux des hanches pourrait même jouer un rôle protecteur vis-à-vis du risque d'infarctus¹.

Quels liens entre répartition de la masse grasse et apparition d'anomalies métaboliques et vasculaires ?

L'expansion du tissu adipeux abdominal responsable de l'accroissement de la circonférence de la taille et l'accumulation de graisse viscérale en particulier jouent-elles un rôle causal dans une telle situation ? On doit

s'interroger sur l'action potentielle des acides gras non estérifiés (AGNE) et des hormones de l'adipocyte (dénommées adipokines) délivrés par les dépôts adipeux dans la genèse de ces perturbations. La biologie du tissu adipeux a été marquée par la découverte des fonctions endocrines du tissu adipeux et des principales adipokines (leptine, adiponectine, qui sont majoritairement adipocytaires, auxquelles il faut ajouter l'apeline, de découverte récente, mais qui n'est pas exclusivement sécrétée par l'adipocyte). Ces adipokines possèdent des cibles



© Imothep MS

cellulaires très diversifiées et des effets physiologiques pléiotropes². Elles agissent sur la cellule endothéliale, les cellules musculaires lisses vasculaires et les cardiomyocytes. Elles interviennent très probablement dans le contrôle de la pression artérielle et la pathogenèse de l'athérosclérose. L'exploration des messages afférents contrôlant les fonctions de l'adipocyte a débouché sur la découverte d'un dialogue fonctionnel original entre le cœur et l'adipocyte. Les peptides natriurétiques (ANP et BNP en particulier) sont de puissants agents lipolytiques. La lipolyse est le mécanisme essentiel qui contrôle l'hydrolyse des triglycérides stockés dans l'adipocyte et la biodisponibilité des AGNE. Les autres fonctions de l'adipocyte (production des adipokines et autres molécules pro-inflammatoires) semblent être également affectées par ces peptides.

Impact des adipokines sur la fonction cardiovasculaire

La leptine, connue pour ses effets sur le contrôle hypothalamique de la prise alimentaire, exerce également divers effets périphériques qui peuvent affecter la pression artérielle (PA) et la biologie vasculaire. Une corrélation positive entre la PA moyenne et les taux de leptine circulante a été décrite chez des patients souffrant d'une hypertension essentielle³. Une hyperleptinémie est associée à un épaississement artériel et à une réduction des capacités de distension des vaisseaux. La leptine induit la régénération des cellules endothéliales vasculaires consécutive à une lésion expérimentale. Elle exerce des effets procoagulants et anti-fibrinolytiques. Les études cellulaires ont révélé que la leptine stimule la prolifération des cellules endothéliales et des cellules

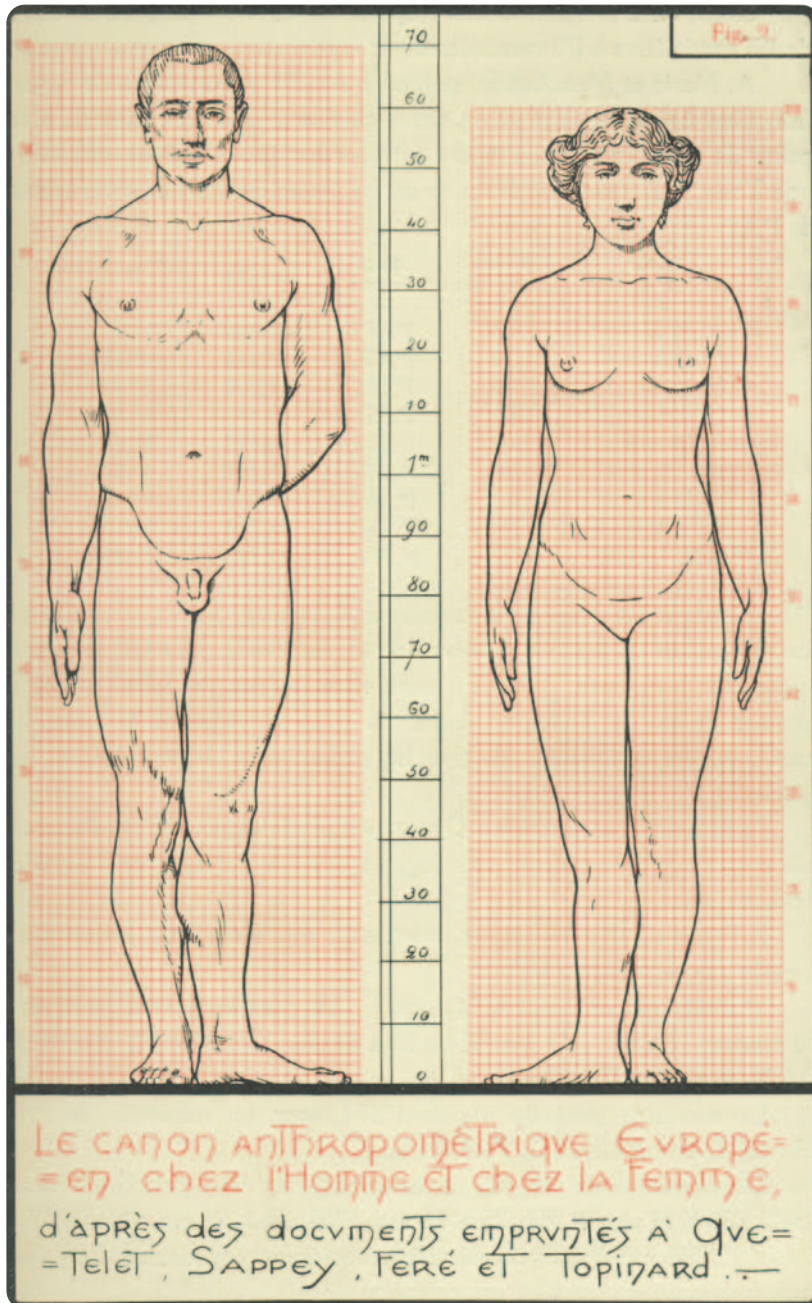
musculaires lisses vasculaires; elle a des effets angiogéniques. La leptine a aussi un effet pro-inflammatoire; elle provoque un accroissement du stress oxydant et de l'expression des protéines d'adhésion des monocytes par les cellules endothéliales. À de fortes concentrations, elle stimule aussi la production d'endothéline-1 par les cellules endothéliales. Enfin, des effets pro-ostéogéniques favorisant la formation de calcifications vasculaires ont été également rapportés.

Inversement, l'autre adipokine de référence, l'adiponectine, a des effets opposés à ceux de la leptine. Elle exerce une action protectrice vis-à-vis de l'installation du syndrome métabolique, des pathologies vasculaires et du risque d'infarctus. Une hypoadiponectinémie a été décrite chez les diabétiques de type 2 et chez des patients présentant une ischémie cardiaque. Concernant les mécanismes d'action, l'adiponectine supprime l'adhésion des monocytes aux cellules endothéliales induite par le facteur de nécrose des tumeurs (*tumor necrosis factor- α* : TNF- α). Cet effet s'explique par la réduction de l'expression de protéines d'adhésion (*vascular cell adhesion molecule-1*: VCAM-1), E-sélectine, et (*intracellular adhesion molecule-1*: ICAM-1) et l'inhibition de la phosphorylation et de la dégradation d'I κ B (inhibiteur de l'activation du facteur de transcription NF- κ B) provoquée par le TNF- α dans les cellules endothéliales. Elle limite donc l'adhésion des monocytes aux cellules endothéliales et leur migration dans l'espace sous-endothélial. De plus, elle inhibe la prolifération des monocytes sanguins et réduit leur activité de phagocytose ainsi que la transformation des macrophages en cellules spumeuses et leur activité de phagocytose *in vitro*. L'adiponectine a donc des activités anti-inflammatoires et anti-athérogènes. On doit signaler que la résistine, adipokine de l'adipocyte des rongeurs mais produite par les macrophages chez l'homme, exerce des effets opposés à ceux de l'adiponectine. Son rôle reste très mal connu chez l'homme. Une autre adipokine de découverte récente, l'apeline, ligand physiologique du récepteur APJ (connu comme étant apparenté au récepteur de l'angiotensine-1, mais qui ne lie pas l'angiotensine-II)⁴, identifiée dans l'endothélium des artères coronaires, le système nerveux central et quelques autres tissus, est aussi

produite par l'adipocyte des rongeurs et de l'homme. Son expression et sa sécrétion sont contrôlées par l'insuline et le TNF- α dans l'adipocyte⁵. L'apeline réduit la PA en affectant la production de NO; elle agit aussi sur l'équilibre hydrique, mais sa réelle fonction physiologique et ses effets cellulaires restent encore à clarifier. Sa production régulée par l'adipocyte en fait une adipokine qui devra être prise en considération pour des études futures. En l'état actuel de nos connaissances cliniques, l'identification des effets multiples de ces diverses adipokines reste intrigante du point de vue tant théorique que clinique. Ces molécules d'origine adipocytaire semblent pouvoir être des facteurs importants du contrôle de la fonction vasculaire et de la genèse des pathologies vasculaires. Plusieurs résultats prometteurs acquis chez les rongeurs restent encore à valider chez l'homme.

Dialogue potentiel entre cœur et adipocytes

La mobilisation des réserves lipidiques stockées sous la forme de triglycérides dans le tissu adipeux relève de l'activation de la lipolyse dans l'adipocyte. Les travaux des trente dernières années ont établi le rôle essentiel joué par la voie de l'AMP cyclique et de la lipase hormonosensible (LHS) dans le contrôle de la lipolyse. Les catécholamines et l'insuline sont les agents hormonaux essentiels impliqués dans le contrôle de ce processus dans l'adipocyte humain. En 2000, notre équipe a découvert un nouveau mécanisme de contrôle de la lipolyse qui implique la voie du GMP cyclique (GMPc). Les peptides natriurétiques d'origine cardiaque, impliqués dans la gestion de l'homéostasie hydrique et tensionnelle, agissent aussi sur l'adipocyte. Ces peptides exercent un puissant effet lipolytique sur l'adipocyte humain *in vitro*. Cet effet est équivalent de celui de l'agoniste, β -adrénergique de référence, l'isoprénaline. L'ANP, le BNP et le CNP stimulent la lipolyse selon l'ordre de potentialité suivant: ANP>BNP>>CNP. L'adipocyte humain exprime des récepteurs aux peptides natriurétiques de type NPR-A et NPR-C. La stimulation du récepteur NPR-A, doté d'une activité guanylyl-cyclase intrinsèque, est associée à une augmentation importante et soutenue des taux intracellulaires de GMPc. Cette production de GMPc



© Imohep MS

est suivie de l'activation d'une protéinkinase dépendant du GMPc (PKG) de type cGK-I identifiée dans l'adipocyte humain⁶. Cette activation est associée à la phosphorylation de la périlipine A, protéine enveloppant la gouttelette lipidique et élément important du dispositif lipolytique, et de la LHS; ces deux événements précèdent l'activation de la lipolyse. Les peptides natriurétiques sont sans effet sur les taux intracellulaires d'AMPc. Ils n'ont aucun effet sur l'activité de la phosphodiesterase de type PDE-3B, l'enzyme qui dégrade l'AMPc. Il est à remarquer que l'insuline n'a aucune incidence sur les effets lipolytiques

de l'ANP, puisque les actions antilipolytiques de l'insuline impliquent le contrôle des taux d'AMPc et que ce second messager n'intervient pas dans les mécanismes d'action de l'ANP.

Les peptides natriurétiques sont impliqués dans le contrôle physiologique de la mobilisation des lipides chez l'homme. Durant la pratique d'un exercice physique soutenu, parallèlement aux catécholamines, les peptides natriurétiques jouent un rôle notable dans le contrôle de la mobilisation des lipides du tissu adipeux sous-cutané. Cette voie revêt une importance particulière chez le sujet sous traitement bêtabloquant, dont le

tissu adipeux ne répond plus aux catécholamines et qui présente des taux plasmatiques de peptides natriurétiques (BNP et ANP) particulièrement élevés⁷. Il sera important d'étudier des effets métaboliques éventuels de ces peptides dans divers états pathologiques connus pour être associés à des taux plasmatiques élevés d'ANP et de BNP (insuffisance cardiaque, syndromes obstructifs pulmonaires et certains types de cancers). Il sera également nécessaire de rechercher une implication éventuelle de cette nouvelle voie de mobilisation des lipides dans la genèse de certains états cachectiques rencontrés chez des patients porteurs de ces pathologies. Des dérégulations de cette nouvelle voie métabolique sont également susceptibles d'intervenir dans la physiopathologie du syndrome métabolique de l'obèse et des désordres cardiovasculaires qui lui sont associés. ■

Max Lafontan, Toulouse

1. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Jr PVW, Sharma AM, Anand SS & On behalf of The INTERHEART study investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: a case control study. *Lancet* 2005; 366: 1640-9.
2. Lafontan M. Fat cells: afferent and efferent messages define new approaches to treat obesity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45: 119-46.
3. Agata J, Masuda A, Takada M, Higashiura K, Murakami H, Miyazaki Y, Shimamoto K. High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1171-4.
4. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, Kawamata Y, Fukusumi S, Hinuma S, Kitada C, Kurokawa T, Onda H, Fujino M. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 251: 471-6.
5. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A, Castan-Laurell I, Tack I, Kniebühler B, Carpié C, Audigier Y, Saulnier-Blache JS, Valet P. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005; 146: 1764-71.
6. Sengenès C, Berlan M, De Glisezinski I, Lafontan M, Galitzky J. Natriuretic peptides: a new lipolytic pathway in human adipocytes. *Faseb J* 2000; 14: 1345-51.
7. Lafontan M, Moro C, Sengenès C, Galitzky J, Crampes F, Berlan M. (2005). An unsuspected metabolic role for atrial natriuretic peptides: the control of lipolysis, lipid mobilization and systemic nonesterified fatty acids levels in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2032-42.

PROGRAMME SCIENTIFIQUE

Parcours
"Cardiologie"

Parcours
"Pratique
Clinique"

Parcours
"Recherche"

Mercredi 13 décembre

Table Ronde d'Experts organisée par **NEGMA-LERADS** *sur invitation uniquement*
La place des bêta-bloquants chez l'hypertendu à risque métabolique

Jeudi 14 décembre

9.00

Atelier 1
Intérêt et mécanismes d'action des anti-aldostérone
P. Lacolley (Paris)
L. Hittinger (Créteil)

Atelier 2
Méthodes d'évaluation non invasives de l'état artériel
R. Asmar (Paris)
P. Boutouyrie (Paris)

Communications Orales 1
Rein
H. Ben Maiz (Tunis, Tunisie)
M. Laville (Lyon)
Mise au point
L'Apeline : un nouveau peptide impliqué dans l'homéostasie hydro-sodée
C. Llorens-Cortes (Paris)

Communications Orales 2
Génétique
C. Fassot-Lucht (Paris)
X. Jeunemaitre (Paris)
Mise au point
Pharmacogénétique en HTA
X. Jeunemaitre (Paris)

Atelier 3
10.30 - 12.30
La consultation IDE : l'avenir dans l'éducation du patient hypertendu
N. Postel-Vinay (Paris)
C. Lhermite-Levet (Pessac)
B. Mizejewski (Lay Saint Christophe)

10.35 Pause, Visite guidée des posters

11.15 **Conférence Plénière** Modérateur : B. Chamontin (Toulouse)
Répartition de l'adiposité, régulations neuro-humorales des dépôts adipeux et hypertension artérielle M. Lafontan (Toulouse)

12.00 **Remise des Bourses et Prix**

12.30 Déjeuner, visite guidée des posters **Symposium Déjeuner** organisé par **Sankyo Pharma France – Merck Lipha Santé**
Comment contrôlez-vous la pression artérielle ? Votre avis nous intéresse !

14.00 **Communications Orales 3**
Clinique
B. Waeber (Lausanne, Suisse)
C. Jazra (Bawchrieh-Beyrouth, Liban)
Mise au point
Valeur clinique de la pression artérielle nocturne
B. Chamontin (Toulouse)

Communications Orales 4
Epidémiologie
T. Lang (Toulouse)
A. Benetos (Vandoeuvre-Les-Nancy)
Mise au point
HTA et statut socio-économique
T. Lang (Toulouse)

Communications Orales 5
Système nerveux
P. Van De Borne (Bruxelles, Belgique)
A. Houssière (Houdeng-Goegnies, Belgique)
Mise au point
Dysfonction érectile et risque cardiovasculaire
C. Mounier-Vehier (Lille)

Communications Orales 6
Thérapeutique
K.- E. Merad (Alger, Algerie)
J. Blacher (Paris)
Mise au point
Modalités de la reprise d'activité physique chez l'hypertendu
X. Girerd (Paris)

Formation Continue Infirmières
HDL-LDL cholestérol et la prévention du risque cardiovasculaire
V. Bernard (Bordeaux)

16.05 Pause, Visite guidée des posters

16.30 **Communications d'actualité : présentation des travaux soutenus par la SFHTA**
Modérateurs : J.-L. Samuel (Paris), B. Chamontin (Toulouse)

17.30
18.00 **Symposium Satellite** organisé par **Bristol-Myers Squibb et sanofi-aventis**
L'hypertendu en surpoids : intérêt des bloqueurs du Système Rénine-Angiotensine (SRA)

19.30

COMITÉ D'ORGANISATION

Président

Bernard CHAMONTIN

Président Sortant

Christian THUILLEZ

Vice-Président

Faiez ZANNAD

Secrétaire Général

Xavier JEUNEMAITRE

Secrétaire Adjoint

Xavier GIRERD

Secrétaire Scientifique

Michel BEAUFILS

Membres

Jean-François ARNAL

Roland ASMAR

André ATALLAH

Michel AZIZI

Michel BEAUFILS

Athanase BENETOS

Jacques BLACHER

Bernard CHAMONTIN

Gilles CHATELLIER

Thierry DENOLLE

Milou-Daniel DRICI

Jean-Luc ELGHOZI

Xavier GIRERD

Philippe GOSSE

Jean-Michel HALIMI

Thierry Hannedouche

Olivier HANON

Daniel HERPIN

Jocelyn INAMO

Xavier JEUNEMAITRE

Stéphane LAURENT

Jean-Michel MALLION

Michel MARRE

Albert MIMRAN

Claire MOUNIER-VEHIER

Jean-Jacques MOURAD

Ewa NINIO

Florence PINET

Pierre-François PLOUIN

Pascal PONCELET

Jean RIBSTEIN

Jane-Lise SAMUEL

Dominique STEPHAN

Christian THUILLEZ

Bernard VAISSE

Faiez ZANNAD

Vendredi 15 décembre

8.30

| | | | | |
|--|---|--|--|---|
| <p>Atelier 4</p> <p>Athérosclérose : les marqueurs biologiques du futur</p> <p>E. Ninio (Paris) J.-F. Arnal (Toulouse)</p> | <p>Atelier 5</p> <p>Nouvelles méthodes d'imagerie dans l'HTA</p> <p>J.P. Beregi (Lille) P.F. Plouin (Paris)</p> | <p>Atelier 6</p> <p>Prévention du diabète et des complications cardiovasculaires</p> <p>X. Girerd (Paris) F. Zannad (Dommartin-Les-Toul)</p> | <p>Communications Orales 7</p> <p>Coeur</p> <p>J.-P. Degaute (Bruxelles, Belgique) D. Stephan (Strasbourg)</p> <p>Mise au point Consensus européen sur l'évaluation de la rigidité artérielle</p> <p>S. Laurent (Paris)</p> | <p>Communications Orales 8</p> <p>HTA expérimentale</p> <p>C. Richer-Giudicelli (Paris) L. Rochette (Dijon)</p> <p>Mise au point Signalisation et cellules musculaires lisses</p> <p>G. Loirand (Nantes)</p> |
|--|---|--|--|---|

10.35 Pause, Visite guidée des posters

Angiotensine 2 : de la recherche fondamentale à la clinique
Travaux de recherche issus du partenariat SFHTA-MSD

11.30 **Remise des Prix Posters**

12.00 **Assemblée Générale**

13.00 Déjeuner

Symposium Déjeuner organisé par Pfizer

visite des posters

Le patient hypertendu sous haute protection

14.30 **Controverse** Modérateur : B. Chamontin (Toulouse)
Faut-il utiliser un bêta-bloquant en première intention dans le traitement de l'hypertension artérielle ?
Contre S. Laurent (Paris) **Pour** M.-D. Drici (Nice)

15.15 Pause

15.45 **Mises au point en séance plénière** Modérateur : J.M. Mallion (Grenoble)

15.45
Effets cardiovasculaires des anti-VEGF
M. Azizi (Paris)

16.05
Les inhibiteurs de la rénine
M. Burnier (Lausanne, Suisse)

16.25
La pression artérielle "normale" et le risque cardiovasculaire
H. Milon (Lyon)

16.45
Son et Pression Artérielle
J-L Elghozi (Paris)

17.05 Clôture des Journées

17.15 **Symposium Satellite** organisé par Boehringer Ingelheim

Au-delà de la réduction des chiffres tensionnels : quelle protection et quelles perspectives thérapeutiques nouvelles ?

18.45



HTA GRAVIDIQUE ET ANGIOGENÈSE

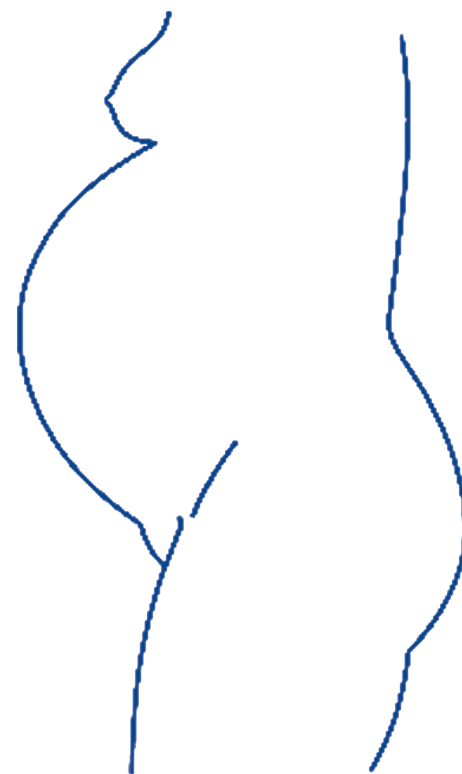
La compréhension des mécanismes de la prééclampsie sous ses diverses formes a fait des progrès majeurs depuis quelques années. Elle est décrite aujourd'hui comme une maladie en deux phases. La première est une placentation défectueuse (en tout début de grossesse), qui conduit logiquement à la seconde, une ischémie placentaire. Cette dernière est la cause de la « maladie maternelle », qui est fondamentalement une dysfonction endothéliale généralisée. Autant dire que la recherche sur les mécanismes précoces de la placentation est particulièrement active actuellement.

Une placentation de bonne qualité suppose schématiquement deux conditions : l'une est une coopération satisfaisante entre les déterminants HLA (très particuliers) portés par le trophoblaste invasif et les cellules NK de la déciduale maternelle. La seconde est une angiogenèse puissante, doublée d'une protéolyse efficace. S.E. Maynard a publié en 2003 un article fondateur¹ montrant que la *sFlt-1* est surexprimée dans la prééclampsie. *sFlt-1* est un variant soluble (donc inhibiteur) du récepteur de VEGF et PlGF. C'est donc une substance puissamment antiangiogénique. Son excès a deux conséquences, d'une part, une inhibition de l'invasion trophoblastique et donc de la placentation, et, d'autre part, c'est un facteur majeur de dysfonction endothéliale. Au reste, l'administration de cette substance chez l'animal reproduit les symptômes de la prééclampsie. Peu après, R.J. Levine a publié une étude clinique, confirmant l'excès de *sFlt-1* et un taux bas de PlGF libre chez

les femmes qui auront une prééclampsie précoce, surtout avec un retard de croissance fœtale².

Tout récemment, S. Venkatesha a impliqué un autre récepteur soluble d'origine placentaire et d'activité antiangiogénique, l'endogline (*sEng*), corécepteur du TGF- β^3 . Cette substance est effectivement surexprimée dans les placentas prééclamptiques, et libérée à taux élevé dans la circulation. Elle augmente la perméabilité capillaire, et bloque la vasodilatation NO-dépendante. La coadministration de *sEng* et *sFlt-1* potentialise fortement l'action de chacune de ces substances chez l'animal. L'élévation de *sEng* serait plus marquée encore que celle de *sFlt-1* en cas de HELLP syndrome. Le même Levine s'est empressé de confirmer, le fait dans une large série de patientes⁴, 72 ayant eu une prééclampsie précoce et 480 soit une prééclampsie à terme, soit une HTA simple, soit une grossesse normale (sérothèque de l'étude de prévention par le calcium). Le taux plasmatique de *sEng* s'élève trois mois avant la survenue de la prééclampsie et, avec celui de *sFlt-1*, constitue un marqueur puissant du risque de complications.

Ces données ont apporté, en peu de temps, une base physiopathologique solide à l'induction de la dysfonction endothéliale et des symptômes maternels de prééclampsie. Ces inhibiteurs sont probablement impliqués aussi dans le défaut de placentation connu anatomiquement depuis longtemps, mais les données sont ici plus fragiles. Il conviendrait d'y ajouter les anticorps agonistes du récepteur AT1 de l'angio-



tensine (découverte probablement très importante elle aussi, mais c'est encore une autre histoire). Certains auteurs, tel M. Lindheimer, pionnier dans l'étude de l'HTA gravidique, n'hésitent pas à affirmer que le temps de la « maladie des hypothèses » (ainsi était volontiers surnommée la prééclampsie) est révolu, et que c'est la construction physiopathologique décisive qui se met en place. ■

Michel Beaufils, Paris

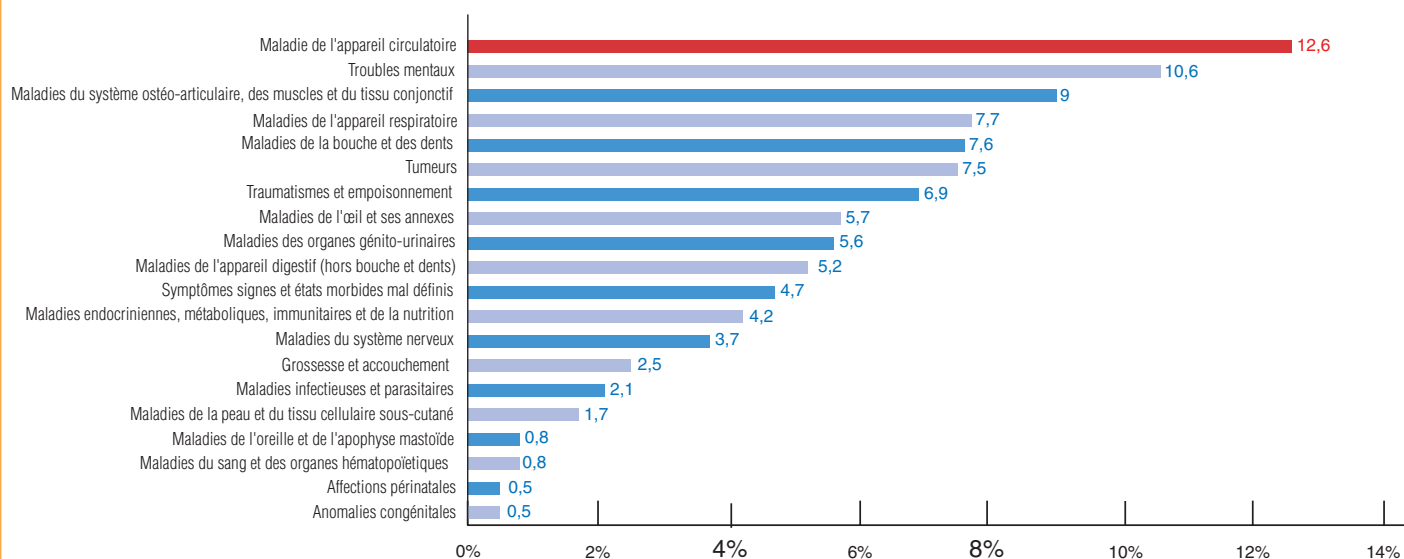
1. Maynard SE, Min JY, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003; 111: 649-58.
2. Levine RJ, Maynard SE, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *NEJM* 2004; 350: 672-83.
3. Venkatesha S, Toporsian M, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nature Med* 2006; 12: 642-9.
4. Levine RJ, Lam C, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *NEJM* 2006; 355: 992-1005.

CHÈRE HYPERTENSION

Quel est le poids de l'hypertension artérielle (HTA - et des maladies du système circulatoire en général - en termes de dépenses de santé ? Comment se situe l'HTA parmi les autres grandes pathologies ? Une enquête récente de l'Irdes donne des réponses en s'efforçant de distinguer prévention et soins¹. De façon nouvelle, les auteurs de l'étude ont identifié des actes de soins préventifs réalisés en pratique quotidienne par les professionnels, dont les montants sont inclus dans la consommation de soins et de biens médicaux.



Figure – Répartition des dépenses de santé hors prévention, par grande catégorie diagnostique



Les limites entre prévention et soins ne sont pas toujours faciles à tracer. Si la distinction peut apparaître évidente, comme dans l'exemple de la vaccination (acte exclusivement préventif), elle l'est moins concernant la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire, que l'on peut considérer comme relevant tantôt du versant prévention primaire, tantôt du versant curatif. Les chiffres estimés donnés par l'enquête correspondent tous à l'année 2002.

Prévention du risque cardio-vasculaire: 5,6 milliards d'euros

Cette enquête a délimité trois catégories de prévention: les mesures de prévention à

destination des biens-portants, les dépistages et enfin la prise en charge des facteurs de risque, des addictions et des formes précoces des maladies. Dans la première catégorie, on reconnaît les classiques actions de promotion de l'hygiène et de la vaccination et les contacts des biens-portants avec le système de soins (médecins, pharmacies, centres de santé). La deuxième inclut les dépistages (examens cliniques, biologiques et consultations). La troisième comprend les actions visant à réduire la portée des facteurs de risque et à combattre les pratiques addictives (alcool, tabac). Parmi elles, citons la prise en charge des formes non compliquées des facteurs de risque cardio-vasculaire: diabète de type 2, hypertension

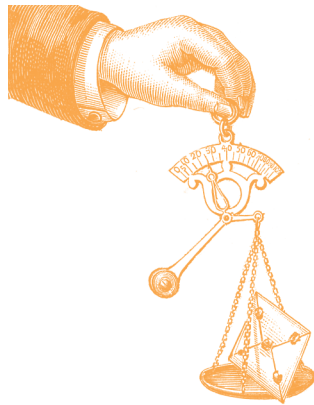
artérielle, hyperlipidémie, obésité. De façon nouvelle, les enquêteurs ont choisi d'inclure ces actions dans la prévention, quand bien même elles comprendraient des consultations et des traitements médicamenteux. En évoquant « la prise en charge des formes précoces des maladies », les auteurs reconnaissent que cette dernière catégorie « se situe à la limite entre prévention et soins, et peut prêter à débat ». Certes, mais les hypertensiologues considéreront vraisemblablement que ce choix est justifié; d'ailleurs, depuis des dizaines d'années déjà, certains de nos services d'hypertension artérielle hospitaliers ne se sont-ils pas approprié le qualificatif de « prévention cardiovasculaire »? Nous savons également

que le sevrage tabagique et la nutrition font partie de nos champs d'activité, et que, par ailleurs, les médecins généralistes sont les véritables acteurs de la prise en charge de la grande majorité des hypertendus. Enfin, pour l'économiste, il existe les actions collectives, tel un programme de prévention de santé publique (le plan national santé nutrition, par exemple), et les actions individualisables, comme les consultations antitabac. Compte tenu de ces choix, l'addition de la prévention s'élève au total à 5,7 milliards d'euros pour l'année 2002. Dans cette enveloppe, l'Irdes estime que la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire et des addictions pèse pour 2,6 milliards d'euros, soit 45 % du total des dépenses de prévention. Les dépenses hospitalières sont proportionnellement minimales dans ce calcul (4 %), puisque la répartition concerne avant tout les soins ambulatoires (2,9 milliards d'euros) et l'acquisition de médicaments ainsi que d'autres biens médicaux (2,6 milliards).

Répartition des dépenses de soins par pathologies : 13,6 milliards d'euros pour l'appareil circulatoire

Évoquons ici les dépenses de soins proprement dites, c'est-à-dire la consommation de soins et de biens médicaux, déduction faite des dépenses de prévention identifiées précédemment. La facture est là bien plus salée : 107,6 milliards d'euros – à noter que les enquêteurs signalent une somme supplémentaire de 16 milliards qui ne peut pas être

catégorisée. Prenons cette somme et répartissons ces attributions en fonction de la classification internationale des maladies dans sa dixième révision (CIM10). Et qui trouve-t-on en tête de liste? Les maladies de l'appareil circulatoire, qui englobent 12,6 % des dépenses, soit 13,6 milliards d'euros en 2002. Et, puisqu'un schéma vaut mieux qu'un long discours, le détail de la répartition toutes pathologies est résumé dans la figure 13.



Trop ou pas assez?

Il est difficile, pour le clinicien, de prendre la mesure des comptes de santé, et force est de reconnaître que nous jugeons plus facilement des écarts de centimètres de mercure et du nombre de patients inclus dans un essai que de milliards d'euros. Nous savons comparer les valeurs quantitatives à l'aune des écarts-types et du célèbre « petit *p* », mais

notre culture en économie de la santé est pour le moins faible. À chacun son métier, me direz-vous! Certes, mais que penser de cette vingtaine de milliards d'euros que nos impôts versent aux cœurs des Français (dont les notres, cela dit en passant): trop? pas assez? Gardons-nous de répondre, étant totalement incompetents en la matière. Relevons que nous ne sommes pas guidés par la lecture de l'étude, dont le but est « d'éclairer les financeurs et les acteurs du monde de la santé », mais qui se gardent de tout jugement ou même de tout comparatif, soit d'une année sur l'autre, soit avec d'autres pays. Alors, osons ici deux comparaisons, mais peut-être peu pertinentes: en France, le deuxième porte-avions français est de financement incertain nous informe le journal, parce que sa facture s'élève à « plus de deux milliards d'euros »². Par ailleurs, la valeur des 150 Airbus A 320, que la Chine vient de commander dans le sillage du voyage présidentiel, est de 10 milliards de dollars³. ■

Nicolas Postel-Vinay, Paris

1. Femina A, et al. Les dépenses de prévention et les dépenses de soins par pathologie en France. *Bulletin d'information d'économie de la santé*, juillet 2006; 11. Irdes (Institut de recherche et documentation en économie de la santé).
2. Zecchini L. L'avenir incertain du deuxième porte-avions français. *Le Monde*, 26 octobre 2006.
3. D'après la dépêche AFP du 25 octobre 2006.

SFHITA.ORG : tous les résumés en ligne

Le site Internet de la SFHTA met à votre disposition tous les résumés des communications acceptés aux Journées de l'hypertension artérielle pour les années 2003, 2004 et 2005. Ces documents sont accessibles dans une « bibliothèque virtuelle » classée par date et par mots-clés. Elle sera à nouveau enrichie des résumés 2006 au décours des Journées de décembre prochain. <http://www.thot-e-sante.net/sfhita/>



Résultat de votre recherche

Liste des communications contenant le ou les mots **généraliste**

| Année | Titre | Auteurs | Titre | réf |
|-------|---|--|-------|-----|
| 2005 | HYPERTENSION ARTÉRIELLE ET SYNDROME MÉTABOLIQUE CHEZ TROIS GROUPES DE SUJETS DESCENDANTS DE MIGRANTS INDIENS : DIABÉTIQUES DE TYPE 2, INTÉGRANTS AU GLUCOSE ET NORMAUX GLYCÉMIQUES. | Lydia FOUCANI, Catherine MESSERCHMITZ, Jacqueline DELORMEAUX, Marie-Laure LALANNE-MISTRIZ, Sorib BEN ABDALLAH, Pauline KANGAMBEGAZ, Jacqueline BANGOU, Jean-Paul DONNETZ | | |
| 2005 | LA MODÉLISATION DES INTERACTIONS EN PHARMACOLOGIE : UN OUTIL D'INTÉGRATION DES CONNAISSANCES COMPLEXES | Sabrina BAKRIL, Marie-Aimée ORONNEL, Raphaël THOMASZ, François GUYFFERL | | |
| 2005 | L'INFLUENCE DU GÈNE POUR L'ENDOTHÉLINE-1 SUR LA PROGRESSION DE LA MALADIE RÉNALE POLYCYSTIQUE | Jana REITEROVÁ, Miroslav MERTAL, Joka ESTROVÁZ, Zuzana CABARTOVÁZ, Radim CIBULKAZ, Romana RIŠÁVÁL, Václav TESÁR, Jiří MOTANZ | | |
| 2005 | MUTATION DE NOVO DE BETA ENAC CHEZ UNE JEUNE FILLE AVEC SYNDROME DE LIDDE | Pascalie SIGHANI, Françoise GARYZ, Ghis BlONDINO, Georges DESCHESNEA, Bassem WEHBEI, Xavier JEUNEMAITREZ | | |

Cliquez sur les boutons ou pour afficher le document.
 la visualisation en format peut présenter des anomalies d'affichage des tableaux et/ou de certains caractères. Préférez la version PDF



LA CLIENTÈLE DE CÉLINE SOUS TENSION

Quoique très fréquente, l'hypertension artérielle, affection décrite au début du ^{xx}e siècle, est quasiment absente de la littérature française, contrairement à d'autres qui ont motivé de belles pages médico-littéraires, telles que le cancer, la tuberculose ou la syphilis. L'hypertension n'est même pas citée dans *Knock*, de Jules Romains, bien que cette pièce soit centrée sur l'essor de la médecine préventive moderne avec une rare subtilité. Cette absence connaît pourtant une exception. La mesure tensionnelle a été mise en scène dans deux romans du docteur Destouches, alias Louis-Ferdinand Céline. Découverte.

◀ Louis Destouches, en 1932. DR

Le Dr Louis-Ferdinand Destouches (1894-1961), alias Céline, exerça en dispensaire et en médecine générale. Ses débuts professionnels au lendemain de la Première Guerre mondiale sont contemporains de la diffusion des tensiomètres dans les cabinets médicaux, notamment lorsque vers 1920-1930 le tensiomètre de Vaquez-Laubry et l'oscillomètre de Pachon entament leur brillante carrière commerciale. Céline a connu l'avènement de cette prise de tension qui s'est banalisée dans la pratique courante. À cette époque, bien des hypertensions nouvellement diagnostiquées étaient sévères et symptomatiques; céphalées, épistaxis, acouphènes, albuminurie, insuffisance cardiaque congestive accompagnaient les malades, qui redoutaient, souvent à juste titre, une « attaque » ou une « crise d'apoplexie »¹. L'hypertension était une épée de Damoclès moderne, génératrice d'une nouvelle matérialisation de l'angoisse éprouvée par les patients nouvelle-

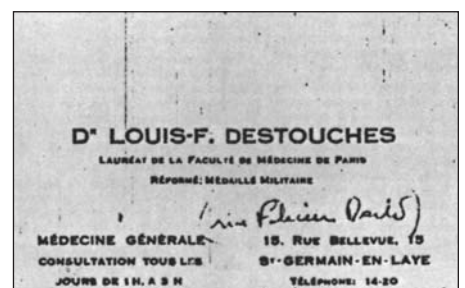
ment étiquetés hypertendus. Son *Voyage au bout de la nuit*, dont le manuscrit fut achevé en 1932, en témoigne.

« C'est de la pression artérielle qui leur a dit »

« Tout de même ils ont été ensemble consulter le médecin du dispensaire. « – C'est de la pression artérielle qui leur a dit ». Ça l'avait frappé ce mot-là. Mais au fond cette obsession lui arrivait bien à point. Il s'était fait tant de bile pendant tant d'années pour la maison et les échéances du fils, qu'il y avait comme une place brusquement libre dans la trame d'angoisses qui lui tenait toute la viande depuis quarante années aux échéances et dans la même constance de craintive ferveur. À présent que le médecin lui avait parlé de sa pression artérielle, il écoutait sa tension battre contre son oreiller, dans le fond de son oreille. Il se relevait même pour se tâter le pouls et il restait là, bien immobile, près de son lit, dans la nuit,

longtemps, pour sentir son corps s'ébranler à petits coups mous, chaque fois que son cœur battait. C'était sa mort, qu'il se disait, tout ça, il avait toujours eu peur de la vie, à présent, il rattachait sa peur à quelque chose, à la mort, à sa tension, comme il l'avait rattachée pendant quarante ans au risque de ne pas finir de payer sa maison »².

En-tête professionnel
du Dr Destouches, généraliste
à Saint-Germain-en-Laye. DR





© Imothep MS



◀ **Oscillomètre de Pachon.**
(Collection Imothep)

« **Je me suis fait prêter un Pachon pour liquider les ennuyeux** »

Céline amplifie des éléments vécus, qu'il déforme, pour leur donner une dimension romanesque. Du fait de ses activités professionnelles, les allusions à la pratique médicale sont nombreuses dans la plupart de ses romans. Dans *D'un château l'autre*, texte autobiographique publié en 1957, Céline décrit sa laborieuse reprise de la médecine à Meudon après la Seconde Guerre mondiale. Il sortait d'une période troublée pendant laquelle il avait fui en Allemagne avec Pétain et Laval, puis au Danemark où il connut la prison (voir encadré). En 1953, Céline retente pour la énième fois de se reconstituer une clientèle :

« Pour parler franc, là entre nous, je finis encore plus mal que j'ai commencé... je suis né je le répète à Courbevoie. [...] après bien des allers et retours je termine vraiment au plus mal [...] à 63 ans il devient extrêmement ardu de se relancer en clientèle [...] je suis médecin... la clientèle médicale de vous à moi, confidentiellement, est pas seulement affaire de science et de conscience... mais avant tout, par-dessus tout, de charme personnel... le charme personnel passé 60 ans?... [...] En attendant je n'ai plus de « Pachon »... je me suis fait prêter un Pachon pour liquider les ennuyeux, pas mieux!... vous les faites asseoir, vous leur prenez leur "tension"... comme ils

bouffent trop, boivent trop, fument trop, c'est rare qu'ils se tapent pas leur 22... 23... *maxima*... la vie pour eux c'est un pneu... que de leur *maxima* qu'ils ont peur... l'éclatement! la mort!... 25! là, ils s'arrêtent d'être loustics! sceptiques! vous leur annoncez leur 23!... vous les revoyez plus! ce regard qu'ils vous jettent en partant! la haine!... le sadique assassin que vous êtes! « au revoir! au revoir!... »

« Bon!... moi toujours avec mon Pachon je prends soin des amis... ils venaient pour se marrer de ma misère... 22!... 23! je les revois plus! mais tout résumé, sans broderie, je voudrais bien ne plus pratiquer... cependant durer je dois! *diabolicum!* jusqu'à la retraite! »³

Céline et ses patients: effet « blouse blanche » ?

Personnage hors normes, au parcours très chaotique entaché de collaboration et de pamphlets antisémites, Céline a constamment fait preuve de cynisme. Il n'est pas possible, au travers de ses romans, de se faire une juste idée de son rapport avec les patients. En maniant le tensiomètre, les faisait-il véritablement fuir? On ne sait. Dans *L'Église*, roman écrit en 1925-1926, Céline fait répondre à Bardamu, à qui l'on demande pourquoi il a fait médecine: « Je vais vous dire... C'est surtout par peur des hommes. [...] Voilà! J'aime

mieux les rapports avec ceux qui sont malades. Ceux qui sont bien-portants sont si méchants, si bêtes; ils veulent avoir l'air si malins, aussitôt qu'ils tiennent debout, que tout rapport avec eux est presque aussitôt malheureux! Quand ils sont couchés et qu'ils souffrent, ils vous foutent la paix. Vous comprenez? »⁴

Dans *D'un Château l'autre*, Céline se montre soucieux du réconfort de ses patients... « Mon style, ma façon... je suis le samaritain en personne... samaritain des cloportes... je peux pas m'empêcher de les aider... [...] Je suis le docteur "Tant mieux"... j'étais ainsi Vesterfangstet, à l'ambulance (lumière jour et nuit), préposé: "remonteur de moral". [...] Je sais très bien redonner la confiance... le tonus! »³

Une présentation compatible avec le commentaire que fit, en 1932, un contemporain, Max Descaves: « J'ai l'impression que le docteur Céline est fort aimé de sa clientèle de passage, non seulement pour la sûreté de son diagnostic, mais pour l'« amitié » avec laquelle il prodigue ses soins. »⁴

Dans une interview télévisée en 1959, il déclare: « Ah, je ne me vois pas violent du tout. Ah, mais pas le moins du monde. Je n'ai jamais été violent. J'ai toujours soigné avec beaucoup de douceur, si j'ose dire, tous ceux qui m'ont approché. »⁴ Au travers de ses écrits, Céline tissait avec ses lecteurs des relations contradictoires et ambivalentes; tantôt complices, tantôt hostiles. Dans sa pratique, maniait-il son Pachon tel qu'il le décrit dans ses romans? Fiction ou réalité? Chacun est libre de s'imaginer la nature de l'effet « blouse blanche » du Dr Destouches. D'ailleurs, était-il lui-même hypertendu? Nous l'ignorons, mais nous savons qu'il est décédé d'une rupture d'anévrisme à l'âge de 67 ans. Les médecins intéressés par la littérature ne peuvent rester indifférents à Céline. Déjà en 1932, *La Fiche de l'éditeur*, des éditions Denoël, qui faisait la promotion du *Voyage*

au bout de la nuit, affirmait: « Un livre promis à un retentissement exceptionnel. Roman impossible à classer, difficile à définir à cause de son originalité [...]. Son public: les médecins que l'auteur attaque avec une particulière violence, les universitaires, les lettrés. »⁵ Et on ajoutera ici: les lecteurs d'*HTA-INFO!* ■

Nicolas Postel-Vinay, Paris

1. Postel-Vinay N. Corvol P. « Le retour du Dr Knock – Essai sur le risque cardiovasculaire ». Odile Jacob (éd.) 1999.
2. Céline. « Voyage au bout de la nuit ». Gallimard (éd.) 1952.
3. Céline. « D'un château l'autre ». Gallimard (éd.) 1957.
4. Cité par Pascal Fouché. In: « Céline, ça a débuté comme ça ». Gallimard (éd.) 2001.
5. D'après une illustration extraite de Dauphin JP, Boudillet J. « Album Céline ». Gallimard (éd.) 1977.

Repères biographiques

- 1894:** Naissance à Courbevoie.
- 1916:** Contracte le paludisme lors d'un séjour en Afrique.
- 1918:** S'engage avec la Mission Rockefeller dans la lutte contre la tuberculose.
- 1920:** Entrepren ses études de médecine à Rennes.
- 1924:** Passe sa thèse de doctorat consacrée à la vie de Semmelweis.
- 1925:** Nouvelle embauche dans la Mission Rockefeller.
- 1927:** Ouvre un cabinet de médecine générale à Clichy, qu'il ferme rapidement faute de clients; puis rouvre un autre cabinet en fin d'année.
- 1929:** Exerce en dispensaire à Clichy jusqu'en 1937; durant cette période, le Dr Destouches rédige des textes publicitaires pour l'industrie.
- 1939:** Ouvre un nouveau cabinet à Saint-Germain-en-Laye.
- 1940:** Remplacement à l'hôpital de Sartrouville, puis participe à l'exode en ambulance; de retour à Paris en juillet reprend son service à Sartrouville. En décembre devient médecin-chef du dispensaire de Bezons.
- 1944 (juin):** Se réfugie à Sigmaringen (Allemagne) avec Pétain.
- 1945:** S'exile au Danemark, où il est arrêté puis emprisonné durant onze mois.
- 1950:** Amnistié (procès par contumace).
- 1951:** Retour en France; se fixe à Meudon et ouvre un cabinet médical en 1953.
- 1961 (1^{er} juillet à 18 h 00):** meurt d'une rupture d'anévrisme; enterré à Meudon.

L'oscillomètre de Pachon



Né à Clermont-Ferrand, Victor Pachon (1867-1938) est admis à l'agrégation de physiologie à la faculté de médecine de Bordeaux en 1895. En 1904, il devient maître assistant à la faculté de médecine de Paris, dans le service des professeurs Charles Richet et Émile Gley. Dans son laboratoire parisien, il explore le pouls sur de petits animaux et étudie l'oscillométrie en observant les valeurs minimale et maximale entre lesquelles évolue la pression artérielle (PA). Aujourd'hui, sa mémoire est honorée au travers de la faculté de médecine Victor-Pachon (Bordeaux).

C'est vers 1910 que Pachon met au point l'oscillomètre qui porte son nom et qui fut utilisé jusqu'aux années 1960, voire 1970. Pour ses contemporains, cet appareil était d'un emploi plus difficile que le sphy-

gmomanomètre de Vaquez Laubry, car il comportait « un coefficient personnel d'appréciation des oscillations *maxima* et *minima*, et des erreurs très considérables peuvent se produire, même entre deux observateurs très exercés »¹. Il était constitué d'un boîtier métallique hermétiquement clos communiquant avec un brassard et une pompe (sorte de petite pompe à bicyclette). Il comportait deux cadrans; le plus grand indiquait, au moyen d'une longue aiguille, les variations amplifiées d'une capsule manométrique en contact avec le brassard, tandis que le plus petit renseignait sur la pression intérieure de l'appareil. L'opérateur gonflait le brassard au-delà de 20 cmHg, puis faisait tomber la pression progressivement en actionnant une vis de décompression. Les variations d'oscillations permettaient d'apprécier la PA maxima et minima ainsi que la pression moyenne, ou « indice oscillométrique », située à la zone de plus grande amplitude. Il existait une version dotée d'un système enregistreur sur papier des résultats. Ainsi, l'oscillométrie permettait « d'explorer autant la tonicité de la paroi artérielle et ses réactions autonomes que l'ondée provenant du cœur et de la force du muscle ».

Le Dr Destouches, alias Céline, utilisait son appareil. Dans *Rigodon*², dont l'action se déroule en 1945 dans le contexte de la déroute en Allemagne, Céline est amené à examiner le Hauptmann Siegfried, un vieux capitaine des pompiers n'ayant plus toute sa raison: « [...] son ventre?... je le palpe... et repalpe... rien! très maigre, mais normal... le cœur?... un petit souffle... aortique?... poumon?... emphysème?... peut-être... la bouche?... plus que trois chicots... il s'en plaint pas... l'ouïe?... la vue?... je n'ai rien pour l'examiner... la tension? pas de Pachon!... je lui prends le pouls... très tendu... temporales de même... il me fait penser à l'Hôtel-Dieu, Rennes... au père Follet, "au lit du malade"... le rite... la clinique... [...] »

1. Cordier V. « Précis de propédeutique et de technique médicale ». Paris 1933.

2. Céline. « Rigodon ». Gallimard (éd.) 1969.



■ Impact de la campagne grand public « HTA: rester au-dessous de 140/90 »

La Fédération française de cardiologie, la Société française neuro-vasculaire, Bristol-Myers Squibb et sanofi-aventis France ont lancé une campagne de sensibilisation et d'information des patients hypertendus directement axée sur les chiffres à ne pas dépasser. Première évaluation de la campagne de juin 2006, qui est un des volet du programme « Action sur ma tension ».

En dépit des progrès accomplis en matière de prévention cardio- et neurovasculaire, l'insuffisance du contrôle tensionnel des patients hypertendus est une réalité¹. Pour optimiser la prise en charge de l'HTA, la HAS préconise de développer l'information et l'éducation des patients², et certains auteurs conseillent de leur indiquer les objectifs tensionnels à atteindre³. En juin dernier, la campagne « Action sur ma tension » a été déclinée dans la presse professionnelle et grand public, ainsi que sur les radios nationales. Des posters, un numéro vert et une brochure d'information *Comprendre ses chiffres de tension artérielle* ont également relayé le message auprès des médecins et des patients. L'impact de cette première vague a été évalué auprès d'un échantillon national représentatif de 120 médecins généralistes, 70 cardiologues et 228 patients hypertendus. Dans ces trois populations, le score de mémorisation spontanée est dans les normes habituelles pour des approches de santé publique (46 % pour les médecins généralistes, 51 % pour les cardiologues, 16 % pour les patients hypertendus).

Les professionnels approuvent la communication grand public

Fait marquant, 91 % des médecins généralistes et 92 % des cardiologues ayant vu la campagne approuvent le principe d'une information grand public sur les chiffres de pression artérielle (PA) à ne pas dépasser: 85 % des médecins généralistes et 81 % des cardiologues disent que la campagne participe à l'information de leurs patients hypertendus, 87 % des médecins généralistes et 86 % des cardiologues recommandent de renouveler ce type d'initiative dans l'hypertension artérielle. Seuls 2 % des médecins, cardiologues ou généralistes considèrent qu'il n'est pas justifié d'informer les patients sur l'importance de maintenir les chiffres de PA au-dessous de 140/90.

Trois-quarts des patients ont considéré la communi-

cation intéressante. Les patients ont davantage mémorisé l'importance de se surveiller pour prévenir les complications que les chiffres à ne pas dépasser. Ce résultat n'est pas surprenant: des enquêtes ont montré que les chiffres de PA sont de compréhension difficile pour les patients.

Un dialogue encouragé sans inquiétude pour les patients

Point important, seuls 10 % des patients qui ont vu la campagne se déclarent inquiétés par les informations proposées. On peut en déduire que la majorité des sujets ne sont pas inquiétés par la notion de « limite » matérialisée par le 140/90. Sachant qu'il existe des profils de patients potentiellement anxieux vis-à-vis des chiffres de PA élevés, un effet contre-productif de cette campagne aurait pu être envisagé. Cette enquête ne révèle pas d'élément négatif en ce sens. Fait encourageant, 43 % des patients ayant vu la campagne déclarent que le message « incite à dialoguer avec le médecin ». Cette proportion non négligeable est un élément positif car elle rejoint un des objectifs premiers de cette initiative: favoriser l'information et l'implication des patients en les incitant à s'adresser au corps médical.

Au total, la première vague de cette campagne HTA « rester en dessous de 140/90 » axée sur les objectifs a été bien perçue par les médecins et les patients hypertendus. Les professionnels de santé interrogés recommandent en grande majorité son renouvellement. ■

D'après le rapport d'évaluation de l'institut CSA, septembre 2006

Partenaires: Fédération française de cardiologie, Société française neuro-vasculaire, Bristol-Myers Squibb, sanofi-aventis France.

Comité de pilotage: Michel Beaufilets (néphrologue) – Thierry Denolle (cardiologue) – Pierre-Louis Druais (médecin généraliste) – Claude Le Feuvre (cardiologue) – France Woimant (neurologue).

1. Étude Flashs 2004 réalisée par le Comité français de lutte contre l'hypertension artérielle.
2. Recommandations professionnelles 2005 de la Haute Autorité de santé: prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle.
3. Postel-Vinay N, Bobrie G, Ménard J. Automesure tensionnelle, 5 messages à enseigner. *Rev Prat MG* 2003; 632: 1531-4.

■ Tensiométrie: Spengler prépare son centenaire...

SPENGLER –
39-41, avenue Aristide-Briand,
2163 Antony Cedex
Site Internet : <http://www.spengler.fr>



Spengler aura 100 ans en 2007. Pour cette occasion, cette société française qui inventa le premier tensiomètre anéroïde « classique » en 1907 (le célèbre « Vaquez-Laubry », toujours vendu et utilisé),

prend le virage de l'automesure tensionnelle. Aujourd'hui, la vision de Spengler allie une certaine « passion de la qualité », selon les termes de ses dirigeants, et la volonté de donner aux utilisateurs la liberté de prendre la responsabilité de leur propre santé.

Les deux nouveaux tensiomètres d'automesure de Spengler sont en mode inflation (ils prennent la mesure au gonflage pour une mesure plus rapide et confortable). Ils sont tous les deux validés selon le protocole international de l'ISH, et figurent déjà sur la liste des instruments validés par l'Afssaps. Ils sont vendus exclusivement en pharmacie à un prix approximatif de 60 euros. Le modèle Brassard (TB-101) intègre également un système de quatre alarmes permettant à l'utilisateur de programmer ses mesures de la tension au cours de la journée. À présent, la société Spengler est gérée par M. Régis Andrieu et M. Uwe Diegel, elle est devenue un groupe international avec des usines en France et en Chine et des centres de recherche en France, Nouvelle-Zélande et à Taiwan. ■

D'après un communiqué de presse Spengler

■ Étude PROFESS: inclusions terminées

Le recrutement des patients dans le plus important essai mené à ce jour dans la prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux (AVC), l'étude PROFESS (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) est terminée a indiqué Boehringer, dans un communiqué du 26 octobre 2006. Les données initiales sur les 20333 patients recrutés par 720 centres de 35 pays ont été présentées au Joint World Congress on Stroke, au Cap, Afrique du Sud. L'objectif de PROFESS est de démontrer que l'association dipyridamole à libération prolongée acide acétylsalicylique, commercialisée par Boehringer Ingelheim sous le nom d'Aggrenox® ou d'Asasantin® Retard est supérieure au clopidogrel dans la prévention secondaire des AVC. L'étude déterminera également si le telmisartan (Micardis®) de Boehringer Ingelheim, un antagoniste du récepteur de l'angiotensine (ARA), en association aux soins habituels chez des patients ayant été victimes d'un AVC, réduit le risque de récurrence de cet accident comparativement à un placebo.

« Les données initiales de PROFESS confirment que nous avons réussi à inclure une population internationale et représentative de patients ayant été victimes d'un AVC. Tous les patients recevaient un traitement conforme aux dernières connaissances pour la prévention des AVC », a déclaré Ralph L. Sacco, professeur de neurologie et d'épidémiologie au Neurological Institute of Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, États-Unis. « Les patients ayant présenté un AVC ischémique sont exposés à un risque élevé de récurrence et de décès. L'acide acétylsalicylique est un traitement standard démontré et accepté chez ces patients, mais de récents essais ont démontré que son association au dipyridamole était supérieure à son administration en monothérapie. Avec PROFESS,

nous espérons obtenir plus d'informations sur les bénéfices d'Aggrenox® dans la prévention des récurrences d'AVC et réaliser la première comparaison directe de l'efficacité d'Aggrenox® à celle du clopidogrel. » ■

*D'après un communiqué de presse
du laboratoire Boehringer Ingelheim*

■ Tensoval et automesure : outils pédagogiques

Validés cliniquement AAMI et enregistrés Afssaps, les modèles Tensoval mobil (poignet) et Tensoval confort (bras) sont également reconnus par les associations de consommateurs en France (60 millions de consommateurs, dossier juin 2006) et en Allemagne (Stiftung Warentest, en janvier 2006). Les autotensiomètres Tensoval ont été étudiés pour une mesure simple, fiable et précise de la tension artérielle à domicile. C'est pourquoi, Tensoval est aujourd'hui un acteur majeur en France dans le domaine de l'automesure à domicile. Conformément aux recommandations de la HAS, l'automesure doit être encouragée pour son intérêt dans l'éducation thérapeutique. Mais pour être d'influence favorable, un appareil doit être correctement utilisé et l'interprétation des chiffres demeure un acte médical. À cette fin, les laboratoires Paul Hartmann mettent à disposition des médecins, des pharmaciens et de leurs patients de nombreux outils d'éducation d'aide à l'automesure à domicile.

- Un film pédagogique à l'attention des patients exposant en quatre séquences les conditions d'utilisation d'un appareil (choix d'un tensiomètre validé, bonne position, application de la règle des trois), et la restitution des résultats tensionnels au médecin. Les notions de cible tensionnelle et la situation d'HTA « blouse blanche » sont expliquées avec clarté. La pertinence de cet outil pédagogique a été scientifiquement évaluée auprès des patients. Sa durée de sept minutes est adaptée aux besoins des sujets hypertendus, et le surtitrage des notions importantes renforce l'acquisition des connaissances.
- Une brochure explicative de l'automesure pour bien surveiller sa tension.
- Un dépliant des « règles d'or » à suivre lors de la prise de mesure.

Ils ont été conçus en lien avec l'unité d'HTA de l'hôpital européen Georges-Pompidou. Ils peuvent être commandés directement sur le site des laboratoires Paul Hartmann : <http://www.hartmann.info> ■

*D'après un communiqué de presse
des laboratoires Paul Hartmann*

■ Le film *Inhibition calcique* : mode d'action de la manidipine primé

Le film, entièrement en 3D, *Inhibition calcique : mode d'action de la manidipine*, conçu sous la direction de Sylvain Richard, directeur de recherche à l'Inserm, illustre les mécanismes intimes du fonctionnement des canaux calciques et de leur inhibi-

tion. Les premières images rappellent qu'il existe une différence de potentiel entre face externe et face interne de la cellule qui résulte des différentes concentrations d'ions (positifs et négatifs) entre les deux milieux. Après un stimulus externe, une dépolarisation se propage le long de la membrane provoquant une modification de la conformation des canaux calciques. Leurs pores s'ouvrent. Le calcium, ion positif, est aspiré à l'intérieur de la cellule. L'entrée massive et subite des ions calcium déclenche la libération des ions calcium contenus dans le réticulum sarcoplasmique. Ce double influx de calcium augmente la concentration de calcium intracellulaire et permet l'interaction des filaments d'actine et de myosine, qui, en glissant l'un sur l'autre constituent la contraction musculaire. Pour qu'une autre contraction survienne les charges positives doivent sortir de la cellule et le potentiel de membrane revenir à son état initial. C'est pourquoi des ions calcium réintègrent le réticulum sarcoplasmique, et des ions potassiques (chargés positivement) sortent de la cellule via les canaux potassiques. La membrane retrouve son potentiel de repos, le canal se referme, un cycle peut recommencer. Le film prend, pour illustrer le mécanisme de l'inhibition calcique, l'exemple de la manidipine (Iperen®), inhibiteur calcique de dernière génération à haute sélectivité vasculaire. Il a été primé trois fois : au Festival de la communication de Deauville (mai 2006), aux Entretiens de Bichat et au Festival du film médical Filmed. ■

*D'après un communiqué de presse
des laboratoires Chiesi France*

■ L'étude ADVANCE au cœur des V^{es} Rencontres Franco-Italiennes

Les V^{es} Rencontres Franco-Italiennes, organisées par les laboratoires Ardix/Therval Médical, se sont déroulées à Rome du 29 septembre au 1^{er} octobre 2006, sous l'égide des Sociétés française et italienne d'HTA. Ces Rencontres ont ainsi permis de réunir plus de 300 spécialistes, cardiologues et diabétologues, autour du patient diabétique hypertendu, afin de faire le point sur les connaissances actuelles et de définir les paramètres sur lesquels agir pour optimiser la prévention des complications cardiovasculaires et microvasculaires chez ce patient.

En particulier, il est largement établi qu'une meilleure protection des organes essentiels – cœur, rein, cerveau – passe en priorité par un contrôle plus strict de la PAS. Au contrôle des pressions brachiales s'ajoutent en plus aujourd'hui la nécessité de privilégier les thérapeutiques efficaces sur les pressions centrales comme l'a récemment démontré l'étude CAFE. Or, de nombreux travaux nous permettent actuellement de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques responsables de l'élévation des pressions systoliques. En effet, le diabète comme l'HTA altèrent la structure de l'ensemble de l'arbre vasculaire : les gros troncs artériels se rigidifient tandis que la microcirculation artériolopapil-

laire se raréfie, d'où la difficulté, en pratique clinique, d'amener la PAS brachiale en dessous de la barre des 130 mmHg.

D'autre part, ces altérations vasculaires majorent les complications macro et microvasculaires en augmentant la contrainte à l'éjection du myocarde et en altérant précocement la perfusion des organes essentiels en O₂ et en nutriments.

Cibler l'arbre vasculaire apparaît donc comme un enjeu essentiel dans le traitement de l'hypertendu diabétique. Les propriétés uniques de la gamme Preterax®/Bipreterax® sur la structure vasculaire, démontrées tant au niveau des gros troncs artériels que de la microcirculation artériolopapillaire, ont ainsi conduit le George Institute à choisir cette stratégie thérapeutique pour mener l'étude ADVANCE chez plus de 11 000 diabétiques de type 2, suivis en moyenne pendant cinq ans. ADVANCE, repose sur une approche multifactorielle de la maladie diabétique, et a pour objectif d'évaluer les effets d'un contrôle intensif de la PA par la stratégie Preterax® et d'un contrôle strict de la glycémie à base de Diamicon® 30 sur la prévention des complications macro- et microvasculaires chez les diabétiques de type 2. Cette étude permettra de répondre à plusieurs questions essentielles, et notamment : Y a-t-il un bénéfice à réduire encore plus la PA chez les diabétiques quel que soit leur niveau de PA ? Y a-t-il un bénéfice à réduire intensivement la PA chez des diabétiques, hypertendus ou non, déjà traités par un inhibiteur du système rénine angiotensine ? Les résultats sont attendus pour l'ESC 2007. ■

*D'après un communiqué de presse
du laboratoire Servier*

■ Omron M7® : validé chez les patients avec gros bras

Comme indiqué lors d'une communication aux Journées françaises d'hypertension artérielle¹, l'Omron M7® a rempli les critères de validation du protocole international chez les patients à bras large (périmètre de bras > 32 cm) et avec un surpoids (IMC > 25 kg/m²). Trente trois patients (18 hommes et 15 femmes) âgés de 48 ± 11 ans ont participé à l'étude. Le périmètre du bras étudié était : 36,2 ± 3,2 cm (32-42), l'IMC de 33,2 ± 4,7 kg/m² (26-47). La différence entre les deux observateurs était de - 1,59 ± 6,71 mmHg pour la PAS et - 0,12 ± 4,02 mmHg pour la PAD. ■

*D'après un communiqué de presse
d'OMRON*



¹ Topouchian J, El Feghali R, El Assaad M, Pannier B, Asmar R. Validation® de l'appareil de mesure automatique de la pression artérielle. Communication aux JHTA 2005. www.shita.org.



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



HTA-INFO

SOCIÉTÉ FRANÇAISE
D'HYPERTENSION ARTÉRIELLE
Filiale de la Société
Française de Cardiologie
5, rue des Colonnes-du-Trône - 75012 Paris

BUREAU

Président
Bernard Chamontin

Président sortant
Christian Thuillez

Vice-président
Faïez Zannad

Secrétaire général
Xavier Jeunemaître

Secrétaire général adjoint
Xavier Girerd

Secrétaire scientifique des Journées
Michel Beauflis

Conseil d'administration

J.-F. Arnal, J.-Y. Artigou, M. Beauflis, A. Benetos, J. Blacher, B. Chamontin, G. Chatellier, T. Denolle, M.-D. Drici, X. Girerd, J.-M. Halimi, T. Hannedouche, D. Herpin, X. Jeunemaître, S. Laurent, J.-M. Mallion, H. Milon, A. Mimran, C. Mounier-Vehier, F. Pinet, P.-F. Plouin, J. Ribstein, D. Stephan, C. Thuilliez, F. Zannad

Conseillers scientifiques

H. Ben Maiz (Tunis), J. de Champlain (Montréal), J.-P. Degaute (Bruxelles), R. Habbal (Casablanca), K.-E. Merad (Alger), B. Waeber (Lausanne)

Comment recevoir HTA-INFO ? 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. Les non-membres peuvent recevoir la lettre sur demande : écrire aux éditions Imothep Médecine-Sciences.

Les correspondances à la rédaction peuvent être adressées à Michel Beauflis (hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris) ou à Nicolas Postel-Vinay (éditions Imothep, 19, avenue Duquesne, 75007 Paris). Les demandes d'insertion d'articles, d'annonces de congrès ou de réunions, d'informations pratiques diverses sont soumises au comité de rédaction.