

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Hypertension artérielle : quoi de neuf ?

Dans cet article consacré aux progrès et avancées de l'année 2010, nous vous proposons les points forts suivants :

La dénervation du nerf sympathique rénal chez les hypertendus non contrôlés par une multithérapie apporte des bénéfices, mais ce traitement nécessite une évaluation plus poussée avant sa généralisation.

La variabilité intervisite : un nouvel aspect de la variabilité de la pression artérielle.

Les essais thérapeutiques font reconsidérer les objectifs tensionnels à atteindre chez le diabétique.

Amélioration du suivi des hypertendus traités par l'usage de l'automesure tensionnelle.



→ **X. GIRERD**

Service d'Endocrinologie
Métabolisme, Unité de Prévention
Cardiovasculaire,
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière,
PARIS.

Les bénéfices de la dénervation du nerf sympathique rénal chez les hypertendus non contrôlés par une multithérapie

Si l'année 2010 a été calme en termes de publications de grands essais thérapeutiques dans l'HTA, de nouvelles données sur un traitement interventionnel de l'HTA par dénervation du nerf sympathique des artères rénales ont retenu toute l'attention. La destruction des fibres nerveuses qui engainent les artères rénales par radiofréquence est l'application d'une technique moderne à un moyen thérapeutique ancien, celui d'un traitement chirurgical de l'hypertension par une sympathectomie des nerfs rénaux. Cette méthode préconisée dans les années 1930 a été jusqu'à l'apparition des médicaments antihypertenseurs un des moyens permettant d'obtenir une baisse de la pression artérielle chez les patients présentant des hypertension sévères. Cette technique efficace exposait toutefois à l'inconvénient de la survenue d'hypotensions sévères, en particulier à l'orthostatisme.

Cette méthode, abandonnée avec l'arrivée des médicaments antihypertenseurs,

réapparaît sous une forme différente grâce à l'application de la méthode de la radiofréquence au niveau des artères rénales. Par l'usage d'un cathéter spécifique positionné dans la lumière du tronc des artères rénales, il est réalisé une destruction des fibres nerveuses qui engainent l'adventice des artères. La méthode impose d'agir sur l'artère rénale droite et gauche et d'appliquer le courant de radiofréquence en multipoint sur une distance de plusieurs centimètres. L'anatomie des artères rénales doit être favorable avec la présence d'une seule artère rectiligne sans lésion par rein. La méthode étant douloureuse, la procédure impose la collaboration d'un anesthésiste permettant la délivrance d'une analgésie adaptée.

La démonstration de l'efficacité sur la pression artérielle de cette technique appelée "dénervation rénale" a été réalisée dans un essai international (SIMPLICITY trial) coordonné par une équipe australienne dont les résultats ont été publiés en 2010. Des hypertendus non contrôlés par au moins une trithérapie antihypertensive et dont la pression artérielle systolique restait supérieure à 160 mmHg ont été inclus. Une rando-

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

misation des patients en deux groupes, dont un groupe contrôle dans lequel aucun geste invasif n'était réalisé mais où le traitement antihypertenseur était adapté selon des règles non standardisées, a permis de comparer l'efficacité de la dénervation rénale après 12 mois de suivi. SIMPLICITY indique que la dénervation rénale par radiofréquence a été réalisée chez 54 sujets sans effet secondaire immédiat majeur et permet, chez des hypertendus non contrôlés par au moins 4 médicaments antihypertenseurs, d'obtenir une baisse de la PAS d'au moins 10 mmHg chez 84 % des sujets (alors que ce bénéfice a été noté chez 35 % des sujets du groupe contrôle). En moyenne, la baisse de la PA a été de 32/12 mmHg pour une PA initiale de 178/96 mmHg et la différence par comparaison au groupe contrôle a été de 33/11 mmHg. Ces différences très spectaculaires correspondent à des mesures de la PA effectuées au cabinet médical, mais lorsque l'évaluation de la PA est effectuée sur une MAPA (sur un sous-groupe de 20 patients), la baisse n'est plus que de 11/7 mmHg après 6 mois de suivi.

Ces premiers résultats positifs ont été largement diffusés par le fabricant de ce matériel innovant et la commercialisation des sondes et du générateur spécifique a été lancée en Europe et en France à la fin de l'année 2010 alors que la méthode n'a pas encore démontré un rapport bénéfice/risque justifiant sa diffusion. En effet, bien que les résultats de SIMPLICITY suggèrent un bénéfice sur le contrôle de la pression artérielle de patients ayant une HTA résistante à une quadrithérapie, cet effet n'a pas été comparé à celui d'une adaptation standardisée des médicaments antihypertenseurs devant être utilisés dans l'HTA non contrôlée (ajout de spironolactone 25 mg en particulier, dosages adaptés des diurétiques et des antagonistes calciques). De plus, les conséquences de la dénervation rénale sur l'intégrité de l'anatomie artérielle à moyen terme n'est

pas connu (risque de sténose). Enfin, une limite actuelle et majeure de la méthode est l'absence d'un marqueur clinique, biologique ou radiologique indiquant que la dénervation a bien été réalisée.

Ainsi, il apparaît que la diffusion de cette technique dans le soin clinique courant est aujourd'hui prématurée. La poursuite de l'évaluation de la dénervation rénale dans le cadre de protocoles de recherches clinique dans la prise en charge de l'HTA non contrôlée est parfaitement justifiée.

La variabilité intervisite : un nouvel aspect de la variabilité de la pression artérielle, influencé par le choix du traitement

Depuis la publication en 2004 de l'étude ASCOT-BP qui montrait qu'un traitement antihypertenseur par l'aténolol était moins efficace pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux de l'hypertendu qu'un traitement par l'amlodipine, plusieurs mécanismes ont été mis en avant pour comprendre cette différence. Si une moindre efficacité hypotensive apportée par le bêtabloquant en particulier sur la baisse de la pression systolique centrale a été l'explication proposée par la publication de l'étude ASCOT-CAFE, il a été secondairement montré que c'est du fait de l'action bradycardisante induite par le bêtabloquant que la pression centrale était moins abaissée. Ainsi, pour une baisse comparable de pression artérielle mesurée au niveau du bras, un médicament antihypertenseur induisant un ralentissement de la fréquence cardiaque provoque un abaissement de la pression centrale plus faible et en conséquence une prévention de l'accident vasculaire cérébral moins importante. Cette explication pharmacologique était compatible avec les résultats des études MRC et LIFE qui montraient une moindre prévention des AVC chez les patients

traités par bêtabloquant par comparaison soit à un diurétique thiazidique, soit au losartan.

Dans la série d'articles publiée en 2010 par un neurologue spécialisé en épidémiologie, le Dr Rothwell, une nouvelle explication du rôle défavorable des bêtabloquants pour la prévention des AVC a été proposée. Le nouveau marqueur pronostique des AVC sous traitement antihypertenseur serait la variabilité de la pression artérielle observée entre chaque visite, chez un même patient. Cette variabilité "intervisite" peut se comprendre comme la stabilité de la pression artérielle observée au cours du suivi en consultation d'un hypertendu sous traitement. Ce paramètre n'avait jamais été évalué, car jusqu'alors la variabilité de la pression artérielle se référait soit à une période courte de quelques minutes au cours de la consultation, traduisant un éventuel "effet blouse blanche" en cas d'augmentation de la variabilité "intra-visite", soit une variabilité sur 24 heures documentée par MAPA évaluant la variabilité nycthémerale (effet *dipper* ou *non-dipper*).

Les études réalisées pour évaluer le rôle de la variabilité "intra-visite" ont démontré l'absence d'influence de ce critère sur le pronostic cardiovasculaire. En effet, de nombreuses publications ont démontré que les sujets ayant un effet blouse blanche avaient un risque de complication cardiovasculaire identique à celui de sujets normotendus et ont permis de se convaincre que la variabilité de la pression tensionnelle "intra-visite" possédait un rôle pronostique moins important que la moyenne de la pression artérielle obtenue par une automesure ou une MAPA.

Lorsqu'un enregistrement de la pression artérielle est réalisé sur une période prolongée de plusieurs heures, il est noté des variations importantes décrites comme des "variations nycthémerales". De nombreuses études ont

cherché à évaluer le rôle pronostique de cette variabilité nycthémerale en étudiant les paramètres obtenus par les enregistrements en MAPA de 24 heures. Une étude colligeant plusieurs bases de données regroupant des milliers de sujets ayant eu une MAPA a été publiée en 2010 par Jan Staessen, un expert reconnu de la MAPA et des essais thérapeutiques. Cette étude confirme que des valeurs élevées de la pression artérielle nocturne exercent une influence pronostique importante, mais que la prise en compte des différents marqueurs de la variabilité tensionnelle sur 24 heures n'améliore pas significativement l'estimation du risque de complications cardiovasculaires au-delà de la valeur de la moyenne de la pression artérielle calculée sur 24 heures. Ce résultat est en concordance avec l'analyse réalisée par P. Rothwell à partir des 1900 sujets ayant eu une MAPA dans l'étude ASCOT-BP, car s'il est montré une association statistiquement significative entre la variabilité intervisite et l'incidence des AVC, aucune relation entre la variabilité sur 24 heures obtenue par MAPA et les complications cardiovasculaires n'est observée dans cette même étude.

Le résultat original du rôle pronostique de la variabilité "intervisite" ne donne pas l'explication du mécanisme qui influence le risque d'AVC. Les discussions qui ont suivi cette publication ont conduit à évoquer que ce marqueur de variabilité était le reflet de la souplesse des artères dont la diminution se traduit, au cours du suivi de consultation des hypertendus traités, par une instabilité de la pression artérielle systolique. Les hypertendus inclus dans ASCOT qui étaient sélectionnés pour avoir un risque cardiovasculaire majoré avaient, pour la majorité d'entre eux, une atteinte vasculaire. Un traitement basé sur l'amlodipine est plus efficace qu'un traitement par aténolol pour agir sur la variabilité "intervisite", avec comme conséquence associée une meilleure prévention des AVC.

Ce résultat confirme que chez l'hypertendu ayant un risque cardiovasculaire augmenté, le choix de la classe pharmacologique a toute son importance pour optimiser la prévention cardiovasculaire. Prendre en compte la variabilité de la pression artérielle entre chaque visite n'est probablement qu'un nouvel éclairage apporté à l'efficacité antihypertensive des médicaments.

L'analyse des nouveaux essais thérapeutiques entrepris chez les diabétiques fait reconsidérer l'objectif tensionnel à atteindre dans cette population

Tout au long de l'année 2010, la question de la pertinence des objectifs tensionnels retenus par les recommandations, motivée par les résultats des récents essais thérapeutiques, a suscité de nombreuses discussions. En effet, s'il y a consensus sur l'objectif général d'une réduction des valeurs tensionnelles en deçà de 140/90 mmHg pour tous les hypertendus, certains doutes ont été émis sur d'autres objectifs, notamment sur la nécessité d'abaisser la PA en dessous de 130/80 mmHg chez les diabétiques. En particulier, l'étude ACCORD ne confirme pas le bénéfice d'une PA basse chez le diabétique hypertendu et montre l'augmentation des effets indésirables associés à l'usage d'un plus grand nombre de médicaments antihypertenseurs. Un résultat similaire avait d'ailleurs été suggéré par l'étude ONTARGET qui a inclus près de 40 % de diabétiques de type 2. Faire trop baisser la PA chez ces patients pourrait même augmenter l'incidence des complications coronaires, comme le suggère l'étude INVEST et l'étude ONTARGET, du fait de la fameuse courbe en J.

Prenant en compte tous ces résultats, il est très vraisemblable que les prochaines versions des recommandations tant

européennes (ESH, ESC) qu'américaines (JNC 8), prévues pour 2012, apporteront des adaptations à cet objectif de 130/80 mmHg chez tous les diabétiques.

Ainsi, il est probable qu'une valeur < 140/90 mmHg sera préconisée chez tous les hypertendus diabétiques, mais qu'un objectif tensionnel plus bas ne sera pas conseillé chez les patients ayant une atteinte vasculaire évoluée. Cette recommandation en opposition avec le concept qui prévalait ces dernières années statuant que "plus le patient est à risque plus la pression doit être basse" aura donc été remise en questions par les résultats des grands essais thérapeutiques.

L'automesure tensionnelle : un moyen efficace pour le suivi de l'hypertendu traité

Les conclusions d'une étude publiée dans le *Lancet* en 2010 constituent une avancée révolutionnaire dans la façon de suivre les patients hypertendus. Ce travail a comparé la démarche habituelle de suivi du patient hypertendu par des mesures de la tension au cabinet médical à un suivi basé sur l'auto-adaptation thérapeutique, où le patient modifie lui-même son traitement, selon un protocole précis et en se basant sur les résultats de l'automesure tensionnelle.

Plus de 500 patients ont été inclus par des médecins généralistes dans cet essai randomisé contrôlé dénommé TASMINH2 (*telemonitoring and self-management in the control of hypertension*), et les résultats sont sans appel : après 12 mois de suivi, le contrôle tensionnel est meilleur quand ce sont les patients eux-mêmes qui ajustent leur traitement. La baisse de la PAS est en moyenne de 17,6 mmHg dans le premier groupe, *versus* 12,2 mmHg dans le second groupe.

Ces données apportent une potentielle nouvelle indication à l'auto-mesure ten-

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

sionnelle qui ne devrait pas être uniquement utilisée pour affirmer le diagnostic d'hypertension mais qui pourrait aussi être utilisée pour le suivi du traitement et son adaptation. Il faudra sans doute encore du temps avant que les médecins acceptent que 18 mesures sur 3 jours en automesure font mieux que 2 ou 3 mesures à chaque consultation et qu'ils modifient leur pratique du suivi des hypertendus traités.

Bibliographie

1. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 2010, published online 17 nov.
2. ROTHWELL PM *et al.* Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *The Lancet*, 2010; 875-905.
3. ROTHWELL PM *et al.* Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 2010; 906-915.
4. ROTHWELL PM *et al.* Effects of β blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *The Lancet Neurology*, 2010; 469-480.
5. TINE W HANSEN *et al.* Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations. *Hypertension*, 2010; 55: 1049-1057.
6. ACCORD Study Group. Effects of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus. *New Engl J Med*, 2010; 362: 1575-1585.
6. Mc MANUS RJ *et al.* Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. *The lancet*, 2010; 376: 163-172.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.