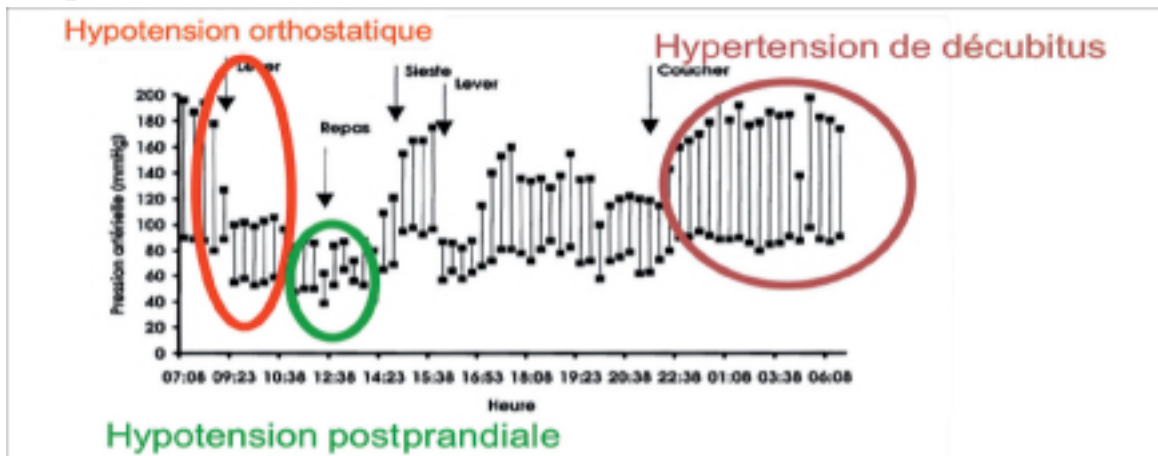


Variabilité tensionnelle Une cible thérapeutique à part entière



Exemple d'un patient avec une variabilité de la pression sanguine artérielle accrue par dysfonction de l'arc baroréflexe

La présence d'anomalies de la variabilité tensionnelle est un élément clinique important à rechercher chez les patients hypertendus, afin de proposer une prise en charge adaptée au profil tensionnel circadien, pour un meilleur contrôle du risque cardio-vasculaire. Explications avec le Pr Atul Pathak.

LA PRESSION artérielle n'est pas une variable fixe. Elle est soumise à un certain nombre de fluctuations à court ou à long terme. Les mécanismes qui contrôlent ces fluctuations sont multiples. Les régulations à court terme dépendent de l'activité du baroréflexe, boucle inhibitrice de régulation située au niveau de l'arche aortique, dans les corps carotidiens (zone du glomus carotidien). À moyen et à long terme, la régulation de la pression artérielle est plutôt d'origine neuro-humorale, via entre autres la sécrétion de catécholamines, d'angiotensine II et d'endothéline.

Chez certains patients, la variabilité de la pression artérielle est anormale, du fait d'une perte de sensibilité du baroréflexe. Il existe alors des anomalies circadiennes, avec une inversion du profil jour/nuit, qui caractérise le profil de patients non *dipper* (quand la pression ne baisse pas assez la nuit), voire d'*inverted dipper* (quand la pression augmente paradoxalement la nuit à un niveau supérieur à celle de jour). Cela se traduit par une hypertension artérielle prédominante la nuit ou en décubitus (en général c'est le même mécanisme). Plusieurs hypothèses mécanistiques ont été proposées pour expliquer ces anomalies de variabilité tensionnelle. Des anomalies du système nerveux autonome induiraient une absence d'hypertonie vagale nocturne responsable de l'hyper-

tension nocturne. En cas d'hyperactivité sympathique associée, cette hypertension nocturne peut s'accompagner d'un pic du petit matin, voire d'une élévation systolo-diastolique permanente. Parfois, l'altération des systèmes nerveux de régulation induit, à l'inverse, un tableau d'hypertension nocturne et de décubitus, associée à des hypotensions orthostatiques ou post-prandiales.

Devant un profil tensionnel non *dipper*, une dysautonomie doit donc être recherchée, soit primitive (dysautonomie familiale, Shy-Drager, maladie de Parkinson, syndrome à corps de Lewy, syndrome de Bradbury-Eggleston), soit secondaire, d'origine métabolique, inflammatoire, infectieuse, néoplasique, traumatique ou iatrogène...

Un facteur de risque cardio-vasculaire. Les anomalies de régulation de la pression artérielle ont un impact clinique non négligeable. Une hypotension orthostatique est un facteur de risque reconnu de mortalité totale et cardio-vasculaire, de même que la perte de variation physiologique entre les périodes diurne et nocturne. Chez les patients hypertendus, des études s'appuyant sur les enregistrements ambulatoires de pression artérielle ont montré qu'une augmentation accrue de la variabilité de la pression artérielle est un facteur de mauvais pronostic en termes de morbi-mortalité cardio-vasculaire. Il existe une forte association entre variabilité tensionnelle et atteinte d'organes cibles, et ce même pour un niveau tensionnel normal. Ainsi, il semblerait que la mesure de la pression artérielle des 24 heures en ambulatoire est plus fortement corrélée à l'atteinte des organes cibles et aux complications cardio-vasculaires et rénales, car elles prennent en compte les anomalies de variabilité.

Une métaanalyse, publiée par Rothwell et coll. (1), a étudié la corrélation entre les variabilités intervisite et intravisite de la pression artérielle. La variabilité intervisite est la plus prédictive des événements cardio-vasculaires, et est également associée aux facteurs déterminants de la rigidité artérielle.

Ces études montrent l'importance, devant un patient hypertendu de la détermination de son profil de variabilité tensionnelle, par la recherche d'une hypertension de décubitus et d'une hypotension orthostatique. Le traitement doit viser à améliorer le contrôle tensionnel de jour

comme de nuit, en essayant de restaurer des variations circadiennes plus physiologiques. Le choix des molécules, tout comme leur moment d'administration, doit tenir compte du profil de variabilité circadienne. En effet, le moment de la prise d'un médicament peut avoir un effet direct sur le contrôle tensionnel.

Quelle classe d'antihypertenseurs et à quel moment ? Le changement d'horaire de prise a des impacts différents en fonction des classes médicamenteuses. D'après les études réalisées, le moment d'administration des dihydropyridines influence peu la réduction des chiffres tensionnels, à l'exception de la nitrendipine qui a montré une meilleure réduction de la pression artérielle, notamment nocturne, lors de sa prise au coucher, avec un effet sur le rapport jour/nuit et une augmentation de la prévalence des patients *dipper*. Par ailleurs, la prévalence des œdèmes des membres inférieurs liés aux inhibiteurs calciques est réduite lors d'une prise au coucher. La classe des inhibiteurs calciques semble être celle qui est la plus efficace pour limiter les fluctuations tensionnelles.

Cette amélioration du contrôle tensionnel nocturne et la modification du profil circadien se retrouvent également pour l'ensemble des inhibiteurs de l'enzyme de conversion en cas d'administration vespérale, quelles que soient leur formulation (lipophile ou non) ou leurs caractéristiques pharmacocinétiques (demi-vie longue ou courte). À l'inverse, l'effet des alphabloquants est majoré le matin. L'action des bêtabloquants s'exerce surtout sur la pression artérielle diurne, par effet antagoniste de l'activité sympathique. Cependant, une étude réalisée avec le nébivolol suggère une meilleure couverture tensionnelle des 24 heures lors d'une prise au coucher.

Enfin, une étude ayant porté sur un inhibiteur de l'angiotensine II, le valsartan, a montré qu'une prise matinale ou vespérale avait un effet similaire sur les chiffres de pression artérielle diurne et nocturne, mais que l'administration vespérale avait permis une réduction de plus de 70 % du nombre de patients ayant un profil non *dipper*.

> Dr CAMILLE CORTINOVIS

D'après un entretien avec le Pr Atul Pathak, pharmacologue cardiologue, CHU de Toulouse.
(1) Rothwell PM et coll. *Lancet* 2010;375:895-905.

Dénervation rénale par radiofréque Une nouvelle approche dans l'HTA résistante

Le système nerveux sympathique rénal joue un rôle important dans l'homéostasie de la pression artérielle à long terme. D'après l'étude SIMPLICITY HTN-2, la dénervation rénale par cathéter s'est révélée en mesure d'abaisser la pression artérielle chez les patients non contrôlés par l'association de plusieurs antihypertenseurs différents. D'autres travaux seront néanmoins nécessaires pour confirmer l'innocuité et la place de cette technique, ainsi que son rapport coût/efficacité.

PAR LE Pr MICHEL AZIZI*

EN FRANCE, l'hypertension artérielle (HTA) est l'un des principaux facteurs de risque cardio-vasculaire (CV) : plus du quart de la population adulte de plus de 20 ans est hypertendu. Malgré les recommandations pour la prise en charge de l'HTA, le contrôle tensionnel reste très insuffisant chez les hypertendus traités. La pression artérielle (PA) cible, < 140/90 mmHg, n'est atteinte que chez 31 à 66 % des patients traités dans les pays occidentaux. Selon l'étude nationale Nutrition Santé (ENNS), le pourcentage de patients hypertendus traités ayant une PA en dessous des valeurs cibles est de 41,8 % (IC 95 % : 32,3-51,3 %) pour les hommes et de 58,5 % (IC 95 % : 51,1-65,8 %) pour les femmes. Cette proportion ne tient pas compte du score de traitement (nombre de traitements antihypertenseurs pris) et de leur nature. L'HTA résistante (HTAR) est définie dans les recommandations 2005 de la Haute Autorité de santé (HAS) par une « PA restant au-dessus de la cible thérapeutique fixée (le plus souvent 140 et/ou 90 mmHg, mais 130 et/ou 80 mmHg chez le diabétique ou l'insuffisant rénal) chez un patient traité par une association de trois médicaments, dont un diurétique ». Sa prévalence est estimée entre 5 et 25 % du recrutement des centres spécialisés. Les patients ayant une HTAR sont à haut risque cardio-vasculaire (CV). Si la définition de l'HTAR et l'algorithme aboutissant au diagnostic d'HTAR sont bien codifiés par les recommandations nationales et internationales, la prise en charge thérapeutique des patients concernés reste imprécise et non standardisée. Il est ainsi préconisé une prise en charge par un centre spécialisé, un renforcement de l'intensité des traitements (notamment diurétiques, l'ajout d'un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes, telle la spironolactone ou des antihypertenseurs centraux...), l'utilisation des combinaisons d'antihypertenseurs en un seul comprimé et un suivi renforcé en particulier par l'automesure tensionnelle (AMT). De nouvelles options médicamenteuses sont recherchées pour les HTAR : certaines voies ont été abandonnées du fait d'un risque élevé d'effets secondaires, parfois graves, ou d'une faible efficacité et d'autres sont en cours d'évaluation. Enfin, pour les cas d'HTAR les plus sévères, on voit apparaître des traitements non médicamenteux fondés sur la stimulation du baroréflexe ou la dénervation rénale (DR). L'efficacité en prévention et la sécurité à long terme de ces techniques restent à démontrer.

Les premiers essais chirurgicaux de DR dans les années 1950 à 1970 (in-

tervention de Smithwick), réservés à des patients ayant une HTA très sévère, ont montré la faisabilité de l'approche permettant une réduction tensionnelle importante. Toutefois, les conséquences délétères de cette chirurgie et l'avènement de classes successives d'antihypertenseurs de mieux en mieux tolérés et de plus en plus efficaces a relégué aux oubliettes de l'histoire médicale cette approche chez l'homme. Néanmoins, l'étude des conséquences de la DR dans divers modèles expérimentaux a été poursuivie, en particulier par G. F. DiBona, montrant l'importance non seulement des efférences, mais surtout des afférences sympathiques rénales dans le contrôle central de la PA.

Dans ce contexte, le développement d'un cathéter spécifique afin de permettre une ablation des fibres sympathiques rénales afférentes et efférentes par un courant de radiofréquence (RF) de faible intensité après cathétérisme artériel sélectif de chacune des artères rénales a relancé cette approche thérapeutique. Le courant de RF est délivré consécutivement dans les deux artères rénales par une électrode de dispersion située à l'extrémité d'un cathéter spécifique à usage unique introduit par voie transfémorale. Testée dans une étude de faisabilité non contrôlée chez des hypertendus résistants à une trithérapie antihypertensive, la DR a entraîné une baisse importante de la PA clinique, avec un risque faible de complications locales au point de ponction artérielle et une dissection artérielle rénale traitée par endoprothèse.

SYMPPLICITY HTN-2. L'efficacité antihypertensive et la sécurité de la DR ont été évaluées dans l'étude SYMPPLICITY HTN-2, un essai international multicentrique contrôlé, randomisé, ouvert (1). Les patients ayant une HTAR avec une PA systolique (PAS) ≥ 160 mmHg malgré une trithérapie antihypertensive, un débit de filtration glomérulaire estimé > 45 ml/min et une anatomie artérielle rénale favorable (une seule artère rénale principale pour chacun des deux reins de diamètre > 4 mm et de longueur > 20 mm) ont été sélectionnés, inclus, puis randomisés selon un ratio 1:1, soit dans un bras DR, soit dans un bras traitement médical seul non standardisé. Le traitement médical devait être poursuivi à l'identique pendant six mois dans les deux bras.

Cent quatre-vingt-dix patients ont été sélectionnés entre juin 2009 et janvier 2010. Parmi eux, 106 (56 %) ont été randomisés dans les deux bras de l'étude : 52 patients dans le groupe DR, dont 49 évaluable à six mois (94 %), et 54 patients dans le groupe témoin, dont 51 (94 %) évaluable à six mois. La baisse de PAS/PAD clinique à six mois (critère d'évaluation primaire) a été de $32 \pm 23/12 \pm 11$ mmHg dans le groupe DR contre $1 \pm 21/0 \pm 10$ mmHg dans le groupe témoin. À 6 mois, 34 % des patients du groupe DR avaient une PAS < 140 mmHg, avec un traitement inchangé ou légèrement allégé, et 84 % une baisse de PAS supérieure à 10 mmHg contre 35 % dans le groupe témoin. Bien que la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) et l'AMT étaient prévues dans l'étude en tant que critères de jugement secondaires, elles ne sont disponibles que chez, respectivement, 45 patients (20 patients du

LE QUOTIDIEN DU MÉDECIN
 Edité par la Société d'Éditions Scientifiques et Culturelles.
 SA au capital de 43 440 €. Durée : 50 ans, à compter du 2 mars 1971.
 21, rue Camille-Desmoulins, 92789 Issy-les-Moulineaux Cedex 9.
 http://www.lequotidiendumedecin.fr
 Téléphone : 01.73.28.12.70 - Fax : 01.73.28.13.94.
 Principaux actionnaires : UBM MEDICA SERVICES, UBM MEDICA FRANCE, UBM MEDICA HOLDING FRANCE.
 P-DG - Directeur de la publication : Dr Gérard KOUCHNER.
 Directeur de la rédaction : Jacques DEGAIN.
 Imprimé en France par SIEP - 77590 BOIS-LE-ROI
 CPPAP : 0412 T 81257 - ISSN : 0399-2659
 Dépôt légal à parution
 Le Quotidien du Médecin est une publication de UBM MEDICA FRANCE
 Tarifs d'abonnements annuels :
 • médecins : 186 € TTC ; • étudiants : 111,60 € TTC.
 Reproduction interdite sauf accord de la direction.
 Maître d'œuvre : EDIPRO
 Fondateurs :
 Dr Marie-Claude TESSON-MILLET, Philippe TESSON