

HYPERTENSION

Canada

Publié par la :
 Société
canadienne
d'hypertension
artérielle

Juin 2004
Bulletin n° 79

Table des matières

- 3 L'étude ASCOT-LLA :
quel impact aura-t-elle sur
votre pratique?
- 5 Doit-on administrer
l'AAS à faible dose
au coucher chez les
patients hypertendus?
- 7 Les origines
embryonnaires de
l'hypertension essentielle

L'acide urique est-il vasculotoxique? *Une sous-étude de l'étude LIFE*

par Richard Ogilvie

La mesure de l'acide urique sérique (AUS) ne fait plus partie des tests recommandés pour le dépistage de routine de l'hypertension. Toutefois, nos lecteurs de longue date continuent probablement de demander cette analyse parce qu'ils ont déjà fait face à des cas de goutte causée par les diurétiques et veulent prévenir cette douloureuse réaction indésirable. En effet, dans l'étude SHEP (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*), les patients qui ont souffert d'hyperuricémie associée à la prise de diurétiques ont connu le même nombre de complications cardiovasculaires (CV) que les patients prenant le placebo. Il y a 30 ou 40 ans, plusieurs études avaient confirmé que l'AUS est un facteur de risque indépendant à l'égard de la maladie CV. Et une récente sous-étude de l'étude LIFE (*Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension*) pourrait bien redonner au dosage de l'AUS sa place parmi les tests recommandés pour le dépistage et le suivi des patients hypertendus.

L'étude LIFE a montré que, comparativement au traitement avec l'aténolol, le traitement avec le losartan s'est révélé plus efficace en ce qui concerne le paramètre combiné de morbidité et de mortalité CV (mortalité d'origine CV, infarctus du myocarde [IM] fatal et non fatal, accident vasculaire cérébral [AVC] fatal et non fatal) chez 9 193 participants hypertendus âgés de 55 à 80 ans et montrant des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) à l'électrocardiogramme [ÉCG]. Cette différence a été observée même si les deux groupes ont obtenu une maîtrise similaire de leur hypertension pendant le traitement.

Contrairement à l'aténolol, le losartan peut réduire la concentration d'AUS. L'AUS de départ était de 360 $\mu\text{mol/l}$ chez les hommes et de 304 $\mu\text{mol/l}$ chez les femmes. À l'aide de modèles de régression de Cox, Hoiegggen et ses collaborateurs ont observé un lien significatif entre l'AUS de départ chez les femmes (mais non chez les hommes) et le paramètre combiné (rapport de risque : 1,025, intervalle de confiance [IC] à 95 %, 1,013-1,037). Ce risque accru était toujours présent après ajustement pour tenir compte de l'âge, du tabagisme, du diabète, du cholestérol, de la créatinine sérique et du rapport albumine-créatinine. Le lien entre l'AUS en cours de traitement et le paramètre CV combiné s'est révélé également plus fort chez les femmes que chez les hommes. Pour les femmes, la différence de risque entre le losartan et

suite à la page 2



Société canadienne d'hypertension artérielle

Comité de direction

Tim Reudelhuber
président

Johanne Tremblay
ancienne présidente

Richard Lewanczuk
président désigné

Venkat Gopalakrishnan
secrétaire-trésorier

Anciens présidents

George Fodor

Jacques de Champlain

Otto Kuchel

John K. McKenzie

Frans H. H. Leenen

Pavel Hamet

Martin Myers

R. Brian Haynes

Alexander Logan

S. George Carruthers

Ernesto L. Schiffrin

Richard Ogilvie

Simon W. Rabkin

Pierre Larochelle

Robert Lee

Ellen Burgess

Ross Feldman

Michel Bouvier

Norm Campbell

Donald D. Smyth

John Floras

Publié par la

Société canadienne d'hypertension artérielle



Comité de rédaction

Luc Poirier, *Québec*
président

Carl Abbott, *Halifax*

Richard Ogilvie, *Toronto*
(membre d'office)

Johanne Tremblay, *Montréal*
(membre d'office)

Alain Vanasse, *Sherbrooke*

Sudesh Vasdev, *St. John's*

Albert Yeung, *Edmonton*

Kelly Zarnke, *London*

Bureau de rédaction

Richard Ogilvie,
rédacteur en chef

John Floras

Paula Harvey

Alexander Logan

Acide urique

Suite de la page 1

l'aténolol est passée de 19 % à 16 % après ajustement pour tenir compte de l'AUS à titre de covariable chronobiologique. Le rôle de la réduction de l'AUS dans l'effet global du losartan a été estimé à 20 % ($p < 0,009$). Chez l'homme, la différence de risque entre le losartan et l'aténolol est passée de 11 % à 9 % après ajustement pour tenir compte de l'AUS à titre de covariable chronobiologique. Le rôle de la réduction de l'AUS dans l'effet global du losartan a été estimé à 18 % ($p < 0,097$).

L'étude LIFE est la première à montrer un lien entre la réduction de l'AUS et l'amélioration des paramètres CV lors d'un traitement antihypertensif. Contrairement à son métabolite actif, le losartan réduit l'AUS en empêchant la réabsorption de l'urate dans le tube proximal rénal. Parmi les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine actuellement utilisés pour traiter l'hypertension, le losartan est le seul à produire un tel effet uricosurique. Cet effet a été jugé significatif dans l'étude LIFE. L'AUS a augmenté dans les deux groupes traités, soit une moyenne annuelle de 10 $\mu\text{mol/L}$ avec l'aténolol et de 6 $\mu\text{mol/L}$ avec le losartan. Lors de l'apparition d'un événement du paramètre primaire ou à la fin du suivi, 86 % des sujets du groupe losartan et 85 % des sujets du groupe aténolol prenaient de l'hydrochlorothiazide, la concentration d'AUS étant de 26 $\mu\text{mol/L}$ inférieure dans le groupe losartan. L'hydrochlorothiazide entre en concurrence avec l'acide urique dans le tube rénal et réduit l'élimination rénale d'acide urique. Pour sa part, le losartan modifie l'effet du diurétique dans le tubule rénal, favorisant l'élimination de l'urate par le rein.

L'hypertension, son traitement médicamenteux (toutes classes d'antihypertenseurs confondus) et le vieillissement peuvent être associés à une réduction de la filtration glomérulaire, ce qui augmente la concentration d'AUS avec le temps. Les œstrogènes

suite à la page 4



L'étude ASCOT-LLA : quel impact aura-t-elle sur votre pratique?

par Luc Poirier

Au cours des dernières années, de nombreuses études portant sur l'efficacité des statines en prévention primaire ou secondaire ont été menées. Ces études ont montré une réduction de plus de 30 % des objectifs primaires et de plus de 20 % de la mortalité totale. Cependant, aucune étude n'avait pour objectif de démontrer les bienfaits en prévention primaire de l'utilisation d'une statine chez des patients hypertendus dont le cholestérol total ne justifiait pas un traitement selon les recommandations consensuelles.

En 1998 était commencée une étude majeure sur le traitement de l'hypertension artérielle. Cette étude européenne, appelée *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial* (ASCOT), regroupait lors de la fin de l'enrôlement un total de 19 342 patients atteints d'hypertension artérielle avec un minimum de trois facteurs de risque additionnels (diabète de type 2, anormalités à l'électrocardiogramme [ÉCG], maladie vasculaire périphérique, etc.). Parallèlement, un échantillon de 10 305 patients présentant un cholestérol total non à jeun de 6,5 mmol/L ou moins a été sélectionné. Ces patients ont été traités avec de l'atorvastatine, 10 mg par jour, ou un placebo. Au moyen d'un modèle factoriel 2 X 2 randomisé, cette sous-étude ouverte avec objectifs cachés permettait de se pencher sur deux points importants chez la même population de sujets, soit la comparaison de deux traitements antihypertenseurs et la comparaison d'un traitement hypocholestérolémiant avec un placebo.

Récemment, la première phase de cette grande étude, soit les résultats de l'étude *ASCOT-Lipid Lowering Arm* (ASCOT-LLA)¹, a été publiée. L'étude planifiée pour une durée de suivi de cinq années avait pour objectif principal de

vérifier la survenue d'infarctus du myocarde non fatal ou de mortalité par coronaropathie. L'étude a été arrêtée le 2 septembre 2002 par le Comité de surveillance des données et de la sécurité (*Data and Safety Monitoring Board*), après un suivi médian de 3,3 années. En effet, les patients sous atorvastatine avaient présenté une diminution hautement significative de l'issue primaire, soit un risque relatif (RR) de 0,64, c'est-à-dire une réduction du risque de 36 % (100 vs 154 événements; RR : 0,64, intervalle de confiance [IC] : 95 %, 0,50-0,83; $p = 0,0005$). On a aussi démontré une réduction significative des accidents vasculaires cérébraux (AVC) fatals et non fatals (RR : 0,73, IC : 95 %, 0,56-0,96; $p = 0,024$), des événements cardiovasculaires totaux (RR : 0,79, IC : 95 %, 0,69-0,90; $p = 0,0005$) et des événements coronariens totaux (RR : 0,71, IC : 95 %, 0,59-0,86; $p = 0,0005$). Toutefois, la mortalité totale (RR : 0,87) n'a pas été modifiée de façon significative par le traitement à l'étude.

Après analyse de la survenue des événements, il semble que les bienfaits du traitement se manifestent dès la première année. Il importe de mentionner que les réductions du cholestérol total chez les patients traités avec la statine étaient de 1,3 mmol/L et de 1,1 mmol/L après un et trois ans, respectivement, alors que le cholestérol LDL était réduit de 1,2 mmol/L et de 1,0 mmol/L après un an et trois ans, respectivement.

Résultats de l'étude ASCOT-LLA vs ceux de l'étude ALLHAT-LLT

Afin de bien évaluer les résultats de l'étude ASCOT-LLA, il importe de comparer ses résultats avec ceux de l'étude *Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack—Lipid Lowering*

Trial (ALLHAT-LLT). Cette étude menée chez un sous-groupe de 10 355 patients visait à évaluer les effets bénéfiques d'un traitement avec une statine (la pravastatine à raison de 40 mg par jour) en comparaison avec un placebo. Les résultats obtenus ont été majoritairement non significatifs. Toutefois, des failles méthodologiques abondamment discutées dans la documentation, dont notamment l'utilisation d'un modèle d'étude ouverte, une taille d'échantillon insuffisante et la « contamination » du groupe non traité, ne permettent pas de porter un jugement adéquat sur les résultats de cette étude.

Répercussions de l'étude ASCOT-LLA sur la pratique actuelle

Même si les auteurs concluent à un impact majeur sur la pratique actuelle quant à l'utilisation des statines chez les patients souffrant d'hypertension artérielle associée à d'autres facteurs de risque, les avis semblent partager. En effet, il importe de mentionner qu'après les analyses de sous-groupes plusieurs groupes de patients n'ont pas obtenu de bienfaits significatifs du traitement avec la statine. Il suffit de mentionner les patients présentant un diabète, une maladie vasculaire, une hypertrophie ventriculaire gauche ou un syndrome métabolique. Il s'agit de toute évidence de sous-groupes de patients qui présentent un risque cardiovasculaire non négligeable. À cet effet, une analyse du sous-groupe de 2 532 patients diabétiques présentée en mars 2003 au congrès de l'American College of Cardiology a démontré une diminution significative de 23 % des événements cardiovasculaires totaux, mais des réductions non significatives de 17 % des événements cardiaques et de 33 % des AVC fatals et non fatals. Les patients de

suite à la page 4



Acide urique

Suite de la page 2

stimulent l'élimination rénale de l'urate chez les femmes préménopausées, ce qui explique le taux d'AUS plus faible chez ces dernières par comparaison aux hommes. Cependant, après la ménopause, l'AUS augmente chez les femmes pour atteindre les taux observés chez les hommes du même âge. Dans l'étude LIFE, le lien entre l'AUS de départ ou l'AUS en cours de traitement et les paramètres CV s'est révélé plus notable chez les femmes de plus de 55 ans que chez les hommes. Peut-être que d'autres facteurs de risque CV propres aux hommes surpassent l'effet de l'AUS sur les complications comparativement à ce qui s'observe chez les femmes. Par contre, les modèles de régression par degrés utilisés dans le cadre de l'étude n'ont pas permis d'expliquer de façon concluante cette différence entre les sexes.

On ne sait toujours pas si l'AUS n'est qu'un marqueur des complications CV ou si l'acide urique est vasculotoxique. Les chercheurs ont signalé de remarquables similitudes entre un modèle murin d'hyper-

uricémie et la prééclampsie chez l'être humain. Les deux se caractérisent par l'hyperuricémie, l'hypertension, la protéinurie, le dysfonctionnement endothélial, l'hypertrophie juxtaglomérulaire, l'hypertrophie glomérulaire rénale avec artériopathie afférente, la sensibilité au sel et un certain degré de réactivité à l'acide acétylsalicylique (AAS). L'acide urique exerce des effets proinflammatoires et vasoconstricteurs, tout en stimulant le muscle lisse vasculaire et en réduisant la production d'oxyde nitrique par les cellules endothéliales. En outre, l'acide urique pourrait être à la source d'un dysfonctionnement endothélial généralisé chez l'être humain, avec anomalies vasculaires spécifiques dans le placenta et le rein, ce qui causerait ou favoriserait le développement de la prééclampsie durant la grossesse ou de l'hypertension non gravidique. Une hypertension liée à la sensibilité au sel pourrait découler de la modification de la fonction artériolaire afférente par l'acide urique. Il faut donc sans contredit des études additionnelles pour tenter de clarifier le lien entre l'AUS et les complications CV chez les hommes.

ASCOT-LLA

Suite de la page 3

moins de 60 ans ainsi que les femmes (19 % de la cohorte) ne semblent pas non plus retirer des bienfaits du traitement. Toutefois, tous ces sous-groupes ont présenté un taux d'événements très faible et, étant donné l'arrêt précoce de l'étude, il est devenu très difficile d'observer des différences significatives chez ces patients en raison du manque de puissance de l'étude.

Beaucoup de paramètres sont à considérer lorsque l'on veut introduire un changement de pratique à la suite des résultats d'une étude de cette envergure. Dans la situation présente, le fait que l'étude ait été arrêtée précocement constitue souvent un élément qui peut contribuer

de façon importante à un changement de pratique. Beaucoup de lettres à l'éditeur ont cependant remis en question le fait que l'étude ait été arrêtée prématurément, étant donné le faible risque auquel les patients étaient exposés et la diminution de la puissance de l'étude pour les différents sous-groupes de patients. Néanmoins, une des premières questions à se poser demeure les bienfaits que le patient peut en retirer par rapport aux coûts engendrés par ce changement de pratique. Ainsi, malgré les diminutions éloquentes des risques relatifs quant aux issues primaires, il est important de s'intéresser aux valeurs absolues de diminutions des événements qui renseignent mieux sur l'impact réel du traitement que l'on veut administrer. Dans le cadre de cette étude, on a observé une

Conclusion

Pour citer Hoiegggen et ses collaborateurs : « Les résultats de l'étude LIFE appuient sans l'ombre d'un doute l'existence d'un lien entre l'AUS et les complications CV chez les femmes souffrant d'hypertension. De plus, les données actuelles permettent de croire qu'en atténuant l'élévation de l'AUS, que cette dernière soit causée par un ralentissement de la filtration glomérulaire ou par l'utilisation de diurétiques, on prévient les complications CV chez une population à risque élevé. Cet intéressant résultat de l'étude LIFE pourrait en partie découler de la capacité spécifique du losartan de réduire l'AUS ».

Lectures suggérées :

1. HOIEGGGEN, A. et coll. « The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study », *Kidney International* 2004;65:1041-9.
2. FRANSE, L.V. et coll. « Serum uric acid, diuretic treatment and the risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) », *J Hypertens* 2000;18:1149-54.
3. KANG, D.-H. et coll. « Uric acid, endothelial dysfunction and pre-eclampsia: searching for a pathogenetic link », *J Hypertens* 2004;22:229-35.

R. I. Ogilvie, M.D., FRCPC, FACP, Unité d'hypertension, Toronto Western Hospital.

diminution de 3,4 événements coronariens par 1000 patients-années et une diminution de 2 AVC par 1000 patients-années.

À la suite des conclusions de l'étude, il reste à évaluer l'impact de la diminution de la tension artérielle sur les résultats. On sait actuellement que la tension artérielle moyenne obtenue par les deux groupes de traitement se situe approximativement à 138/80 mm de Hg, avec une diminution moyenne de la tension artérielle systolique et diastolique de 25/14 mm de Hg. Lors de la publication des résultats de la sous-étude d'hypertension artérielle prévue en 2005, il sera important d'évaluer l'interaction entre la diminution de la tension artérielle, le type de traitement antihypertenseur utilisé et le traitement avec une statine. Quels seront les patients

suite à la page 6



Doit-on administrer l'AAS à faible dose au coucher chez les patients hypertendus?

par Albert Yeung

En 1997, des chercheurs espagnols, Hermida et ses collaborateurs, ont signalé que, selon l'heure de son administration, l'acide acétylsalicylique (AAS) à faible dose contribuait significativement à réduire la tension artérielle (TA) chez des femmes enceintes exposées à un risque d'hypertension gravidique ou de prééclampsie. Dans le cadre d'une étude comparative à double insu et à répartition aléatoire regroupant 100 femmes enceintes, la TA de chaque sujet a été notée grâce à la surveillance ambulatoire de la TA (SATA) pendant deux jours, et ce, toutes les quatre semaines, à partir du recrutement (c'est-à-dire aux semaines 12 à 16 de grossesse) et jusqu'à l'accouchement. Les femmes étaient assignées à l'un des six groupes de traitement, selon qu'elles recevaient 100 mg d'AAS non enrobé ou un placebo, l'un ou l'autre étant administré à trois moments différents, soit au réveil (temps 1), huit heures après le réveil (temps 2) et au coucher (temps 3). Les résultats ont montré que, à l'accouchement, le placebo n'avait exercé aucun effet significatif sur la TA, peu importe le moment où il avait été administré, alors que, bien que l'AAS n'ait produit aucun effet démontrable sur la TA lorsqu'il était administré au réveil, les TA systolique et diastolique avaient considérablement diminué lorsqu'il était administré aux temps 2 et 3. Au temps 2, les réductions de TA systolique et diastolique moyennes sur 24 heures étaient de 7,4 mm de Hg et de 4,6 mm de Hg, respectivement, tandis qu'au temps 3 elles étaient de 12 mm de Hg et de 7,5 mm de Hg, respectivement.

En 1999, le même groupe a confirmé les résultats obtenus à l'origine, cette fois-ci dans une étude similaire auprès de 240 femmes enceintes. Leurs résultats ont de nouveau montré l'influence du moment où le médica-

ment est administré sur la réduction de la TA comparativement à sa prise le matin, avec une réduction moyenne des TA systolique et diastolique sur 24 heures de 10,6 mm de Hg et de 7,7 mm de Hg lorsque l'AAS était pris au temps 2, et de 16,1 mm de Hg et de 9,8 mm de Hg lorsqu'il était administré au coucher. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes pour ce qui est de la fréquence cardiaque.

L'administration d'AAS au coucher a permis de réduire la TA systolique de 12,4 mm de Hg et la TA diastolique, de 8,1 mm de Hg, comparativement à son administration au lever. À noter que l'évolution clinique s'est considérablement améliorée, compte tenu de l'incidence moindre d'hypertension gravidique, de prééclampsie, de retard de croissance intra-utérin et de prématurité.

En 2003, Hermida et ses collaborateurs ont une nouvelle fois corroboré leurs premiers résultats dans une autre étude comparative regroupant 341 Espagnoles enceintes qui ont été recrutées avant leur 17^e semaine de grossesse et suivies jusqu'à l'accouchement. L'administration d'AAS au coucher a permis de réduire la TA systolique de 12,4 mm de Hg et la TA diastolique, de 8,1 mm de Hg, comparativement à son administration au lever. À noter que l'évolution clinique s'est considérablement améliorée, compte tenu de l'incidence moindre d'hypertension gravidique, de prééclampsie, de retard de croissance intra-utérin et de prématurité.

Récemment, toujours les mêmes auteurs ont élargi leurs recherches chronopharmacologiques à un groupe de 100 patients souffrant d'hypertension légère non traitée. Les patients ont été répartis aléatoirement dans l'un des trois groupes suivants : traitement non pharmacologique; traitement non pharmacologique + 100 mg d'AAS au réveil;

traitement non pharmacologique + 100 mg d'AAS au coucher. Après une période de trois mois, aucun changement de TA n'a été observé dans les deux premiers groupes, alors que les sujets qui recevaient l'AAS au coucher ont manifesté une baisse significative de leurs TA systolique (6,2 mm de Hg) et diastolique (4,1 mm de Hg) moyennes sur 24 heures. Ces effets de l'AAS selon le moment de son administration concordent

avec les résultats observés précédemment chez un groupe de sujets cliniquement normotendus traités au moyen d'AAS à faible dose pour une période d'une semaine seulement.

À ce jour, cet effet de l'AAS sur la TA lié au moment de son administration n'a pas été confirmé par d'autres résultats d'études publiées. De plus, Hermida et son équipe n'ont pas été en mesure d'expliquer clairement le mécanisme par lequel la TA réagit différemment à l'AAS selon le moment de son administration.

Études antérieures sur la TA et l'AAS

Selon plusieurs études, l'AAS à faible dose n'aurait aucun effet significatif sur la TA chez les sujets atteints d'hypertension essentielle traitée ou non. Le moment où l'AAS était administré n'est pas spécifié dans ces études, mais la plupart des sujets prenaient probablement leur médicament le matin. De plus, l'échantillon de patients qui ont participé à ces études est petit, et la

suite à la page 6



ASCOT-LLA

Suite de la page 4

qui auront retiré le plus de bienfaits du traitement? Quel sera l'impact de l'atorvastatine sur la tension artérielle des patients et sur les événements?

Entre-temps, l'étude ASCOT-LLA a permis de sensibiliser les cliniciens à l'utilisation d'une statine chez les patients présentant un risque cardiovasculaire modéré et un taux de cholestérol total situé approximativement dans la moyenne. En effet, la majorité des événements cardiovasculaires surviennent chez des patients dont les taux de lipides se situent dans la

moyenne de la population. Ainsi, dans leur mise à jour de 2004 présentée dans le numéro de mars d'*Hypertension Canada*, les recommandations du Programme éducatif canadien sur l'hypertension (PECH) préconisent l'utilisation d'une statine chez les patients hypertendus qui sont atteints d'une maladie athéroscléreuse ou qui présentent trois facteurs de risque cardiovasculaires ou plus selon la définition de l'étude ASCOT-LLA. Ces facteurs sont : le fait d'être de sexe masculin, le fait d'être âgé de 55 ans ou plus, le diabète de type 2, un rapport cholestérol total/cholestérol HDL > 6, une microalbuminurie ou une protéinurie, une hypertrophie

ventriculaire gauche, une maladie vasculaire périphérique, des antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire, le tabagisme et des antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire précoce.

Référence :

1. SEVER, P.S. et coll., for the ASCOT investigators. « Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial », *Lancet* 2003;361:1149-58.

Luc Poirier, B. Pharm., M. Sc., CHUL du Centre hospitalier universitaire de Québec (Québec).

AAS à faible dose

Suite de la page 5

SATA n'a pas été utilisée pour évaluer la réponse de la TA.

AAS, métabolisme des éicosanoïdes et système rénine-angiotensine (SRA)

L'effet de l'AAS découle de l'acétylation rapide et irréversible de la COX-1 et de la COX-2 (cyclo-oxygénases). Le thromboxane (TXA₂), produit principalement par les plaquettes par l'entremise de la COX-1, est un puissant vasoconstricteur et inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, alors que la prostacycline (PGI₂), produite par les cellules endothéliales, exerce les effets opposés. À faible dose l'AAS inhibe les plaquettes dans la circulation préhépatique avant de subir un important métabolisme de premier passage dans le foie, qui le transforme en salicylate, inhibiteur faible et réversible des cyclo-oxygénases. Une seule dose de 100 mg d'AAS à libération immédiate peut rapidement arrêter la production de TXA₂ plaquettaire pour la durée de vie des plaquettes. Par ailleurs, des quantités aussi faibles que 30 mg ou l'administration de 75 mg d'AAS à enrobage entérique ou à libération contrôlée prennent quelques jours pour produire de façon cumulative un blocage maximal du

TXA₂. Bien que l'AAS à faible dose exerce un effet d'épargne sur la synthèse de la PGI₂ par l'inhibition préférentielle de la COX plaquettaire plutôt qu'endothéliale, l'administration quotidienne d'une préparation de 75 mg à libération contrôlée s'est révélée capable de réduire de 15 % l'excrétion urinaire des métabolites de la PGI₂.

Chez des animaux de laboratoire, les éicosanoïdes produits dans les tissus vasculaires et rénaux peuvent influencer sur la TA par l'entremise de mécanismes prohypertenseurs ou antihypertenseurs selon le cas. La perfusion d'angiotensine II (AII) peut stimuler la synthèse et la libération de plusieurs prostaglandines et de TXA₂. Ce dernier est nécessaire pour que s'exprime entièrement l'hypertension induite par l'angiotensine chez les rats, alors qu'un blocage rapide des récepteurs du TXA₂ atténue les effets hypertenseurs et vasoconstricteurs rénaux de l'AII. Selon certains, le TXA₂ augmenterait l'effet hypertenseur de l'AII en modulant la résistance vasculaire rénale, vraisemblablement à l'artériole efférente par l'activation du mécanisme de rétroaction tubuloglomérulaire.

Une sensibilité vasopressive accrue à l'AII associée à un déséquilibre de la synthèse de TXA₂-PGI₂ a été évoquée pour expliquer la physiopathologie de l'hypertension gravidique.

que. La sensibilité à l'AII perfusée s'est révélée plus élevée lorsque l'AII était administrée le matin à un groupe de femmes enceintes. De plus, l'AAS, à raison de 60 mg par jour, a atténué la réponse vasoconstrictrice à la perfusion d'AII dans le cadre d'une étude regroupant des femmes sensibles à l'angiotensine qui en étaient à leur première grossesse.

Rythme circadien de la TA et du SRA

Chez les sujets en bonne santé, la TA est normalement plus élevée le jour et atteint son maximum entre 10 h et 12 h. Elle fait ensuite face à un creux durant le sommeil, soit entre 3 h et 6 h du matin ou dans les trois heures qui précèdent le réveil. Ce rythme circadien est en parallèle avec la variation diurne de l'activité du système nerveux sympathique. Plusieurs composants du SRA suivent un rythme circadien semblable. Chez des sujets ambulatoires normaux, l'activité de la rénine plasmatique est plus grande le matin, puisqu'elle commence à augmenter après minuit.

Le profil circadien de l'AII sérique suit les fluctuations des concentrations de rénine, qui, entre 1 h et 5 h, atteignent des pics trois fois plus élevés que les creux observés entre 13 h et 15 h.

On a également précisé les variations circadiennes d'autres composants du système hémostatique. Ainsi, l'agrégation et l'adhé-

suite à la page 8



Les origines embryonnaires de l'hypertension essentielle

par Zdenka Pausova

Un grand nombre de recherches, qui se sont échelonnées sur les 15 dernières années, ont prouvé hors de tout doute que certaines influences environnementales durant la vie *in utero* (malnutrition maternelle, tabagisme durant la grossesse) augmentent significativement le risque de souffrir plus tard de certaines maladies cardiovasculaires et métaboliques répandues. Cette hypothèse tire son origine des liens observés entre divers indices de retard de croissance intra-utérin et la prévalence accrue de l'hypertension, du diabète et de la coronaropathie à l'âge adulte. Sur la base de ces études, il a été avancé, initialement par Barker et ses collaborateurs¹, que ces problèmes apparaissaient *in utero* à la suite d'une adaptation du fœtus à des influences environnementales négatives, entraînant un retard de croissance et certaines altérations permanentes de la structure et du fonctionnement de plusieurs tissus et organes. En retour, ces changements serviraient de mécanismes sous-jacents à la « programmation fœtale » des troubles cardiovasculaires et métaboliques chez l'adulte.

L'hypertension essentielle est l'une des affections les plus étudiées dans le domaine de la programmation fœtale². Un lien inversement proportionnel a été observé entre la croissance fœtale et la tension artérielle (TA) chez des sujets des deux sexes et dans des populations de différentes origines ethniques. On a découvert que le lien persiste tout au long de l'enfance, de l'adolescence et de la vie adulte, et qu'il se renforce avec l'âge. On a estimé que, pour chaque kilogramme de poids manquant à la naissance, la TA systolique augmente de 1,5 mm de Hg durant l'enfance et de plus de 5,6 mm de Hg à l'âge adulte avancé. De plus, le phénomène semble significativement amplifié par la croissance postnatale

compensatoire accélérée. Par exemple, dans une population finlandaise, l'incidence cumulative de l'hypertension chez des sujets dont le poids était faible à la naissance (< 3 000 g) était de 25 % à l'âge de 50 ans si les sujets avaient souffert d'embonpoint à l'âge de 12 ans et de 17,5 % seulement si leur poids était normal à cet âge.

Plusieurs conditions environnementales négatives durant la vie intra-utérine ont été proposées comme éléments de la programmation fœtale de l'hypertension adulte. Parmi ces éléments, la malnutrition maternelle et le tabagisme durant la grossesse ont le plus retenu l'attention. La malnutrition globale et un déséquilibre entre l'apport protéique et glucidique chez la mère durant

[...] il a été avancé [...] que ces problèmes apparaissaient in utero à la suite d'une adaptation du fœtus à des influences environnementales négatives, entraînant un retard de croissance et certaines altérations permanentes de la structure et du fonctionnement de plusieurs tissus et organes. En retour, ces changements serviraient de mécanismes sous-jacents à la « programmation fœtale » des troubles cardiovasculaires et métaboliques chez l'adulte.

la grossesse ont été associés à une augmentation des TA systolique et diastolique chez les sujets devenus adultes³. De même, des TA systolique et diastolique significativement élevées ont été observées chez les sujets exposés au tabagisme maternel *in utero*, l'effet étant toutefois plus marqué sur la TA systolique que sur la TA diastolique⁴.

Les mécanismes spécifiques qui sous-tendent la programmation fœtale de l'hypertension essentielle ne sont pas encore très bien compris. Selon certains, de mauvaises conditions intra-utérines vont se répercuter sur la croissance et la différenciation des tissus et des organes durant le développement fœtal, et modifier ainsi de façon permanente leur taille, leur structure

et leur fonctionnement. Par exemple, chez la rate, une alimentation faible en protéines durant la gestation a été en mesure de réduire le nombre de néphrons de sa descendance et d'accroître la tendance à l'hypertension chez les rejetons parvenus à l'âge adulte. À noter qu'une masse rénale fonctionnelle réduite avait déjà été associée à la pathogenèse de l'hypertension. Selon cette hypothèse, les personnes qui présentent un moins grand nombre de néphrons sont plus susceptibles de présenter une filtration glomérulaire plus élevée dans chaque néphron disponible, et cette hyperfiltration peut entraîner une atteinte rénale et l'hypertension. Cette hypothèse a récemment été appuyée par une étude histologique selon laquelle les patients

hypertendus ont un moins grand nombre de glomérules et un volume glomérulaire plus important, en plus de souffrir davantage d'artériosclérose grave comparativement aux témoins normotendus⁵.

En outre, le « recalibrage » prénatal de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) joue un rôle dans la programmation fœtale de l'hypertension adulte. Une corrélation importante entre un faible poids à la naissance et l'augmentation des taux de cortisol plasmatique à l'âge adulte et l'incidence d'hypertension et de diabète de type 2 a été signalée dans diverses populations. Selon des études expérimentales, la corrélation pourrait être attribuée à un recalibrage prénatal de l'axe HHS consécutif à l'exposition

suite à la page 8



AAS à faible dose

Suite de la page 6

sivité plaquettaires induites manifestent aussi une fluctuation diurne, la plus grande activité s'observant aux petites heures du matin.

Il est donc tentant de supposer que l'effet hypotenseur de l'AAS selon le moment de son administration est associé à la suppression maximale du TXA₂, juste avant que la rénine et l'angiotensine circulantes attei-

gnent leur pic d'activité diurne. Par contre, le mécanisme reste à clarifier.

Conclusion

L'administration d'AAS à faible dose au coucher réduirait la TA chez les patients souffrant d'hypertension essentielle et chez les femmes exposées à un risque d'hypertension gravidique. Cet effet hypotenseur serait au moins similaire à celui d'un antihypertenseur en monothérapie. Ces observations demandent une confirmation rapide avant d'être adoptées

en pratique clinique. Elles pourraient ouvrir la porte à une importante percée dans le domaine de la chronothérapie cardiovasculaire.

Lectures suggérées :

1. HERMIDA, R. C., AYALA, D. E. et M. INGLESIA. « Administration time-dependent influence of aspirin on blood pressure in pregnant women », *Hypertension* 2003;41(part 2):651-56.
2. FRANÇOIS, H. et coll. « Role of thromboxane receptors in angiotensin-II-induced hypertension », *Hypertension* 2003;43(part 2):364-69.

Albert Yeung, M.D., FRCPC, Université de l'Alberta (Edmonton).

Origines embryonnaires

Suite de la page 7

du fœtus à une quantité excessive de glucocorticostéroïdes. Par exemple, l'administration de glucocorticostéroïdes à la mère durant la grossesse est associée à un ralentissement de la croissance fœtale et, à l'âge adulte, à un dysfonctionnement de l'axe HHS, à une élévation de la TA et à l'intolérance au glucose chez des animaux de laboratoire. Des effets similaires ont été reliés à l'administration de carbénoxolone à la mère durant la grossesse. La carbénoxolone inhibe l'activité placentaire de la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type II (11 β -HSDII) qui convertit le cortisol actif en cortisone inactif, et ainsi protège le fœtus des glucocorticostéroïdes circulantes chez la mère. Fait intéressant, la malnutrition maternelle durant la grossesse a été reliée à une réduction de l'activité placentaire de la 11 β -HSDII et à une augmentation des taux fœtaux de cortisol circulant.

En dernier lieu, on note de plus en plus que l'impact de l'exposition intra-utérine à des conditions environnementales négatives sur la santé d'un patient est en partie déterminé par le bagage génétique de ce dernier⁶. Ainsi, par exemple, lorsque des sujets de la cohorte de Helsinki nés entre 1924 et 1933 ont été génotypés pour tenir compte d'une

variante spécifique du gène du récepteur activé de la prolifération des peroxyosomes (PPAR), il est devenu apparent que le lien connu entre le retard de croissance intra-utérin et l'insulinorésistance se limitait seulement aux personnes homozygotes à l'égard de cette variante. Étant donné que le gène PPAR encode un facteur de transcription qui régit la différenciation des adipocytes et l'insulinosensibilité, les auteurs croient qu'une différence d'origine génétique de l'activité transcriptionnelle du gène PPAR chez le fœtus pourrait déterminer sa propension à développer un diabète plus tard.

En plus des gènes du fœtus, les répercussions de l'exposition prénatale à certains facteurs environnementaux négatifs pourraient être modifiées par les gènes maternels. En effet, il a été démontré que l'impact de l'exposition prénatale au tabagisme maternel sur la croissance fœtale est significativement modifié par les gènes maternels qui encodent les enzymes hépatiques chargés de détoxifier les nombreux métabolites de la fumée de cigarette. Dans le cadre de cette étude, le tabagisme maternel durant la grossesse a été associé à une réduction globale de 377 g du poids à la naissance. Par contre, lorsque l'on tient compte des variantes des gènes du cytochrome P450 et de la glutathion-S-transférase, la réduction la plus marquée du poids à la naissance (1 285 g) a été observée chez les mères

fumeuses présentant deux génotypes spécifiques des deux gènes.

Pour conclure, la recherche épidémiologique et expérimentale actuelle laisse croire que les influences environnementales intra-utérines (par exemple la malnutrition maternelle et le tabagisme durant la grossesse) pourraient significativement augmenter le risque d'hypertension essentielle chez la descendance et que ce risque est modifié par les génotypes de la mère et du fœtus.

Références :

1. BARKER, D. J. P. et coll. « Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease », *BMJ* 1989;298:564-7.
2. HUXLEY, R. R., SHIELL, A. W. et C. M. LAW. « The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature », *J Hypertens* 2000;18: 815-31.
3. SHIELL, A. W. et coll. « High-meat, low-carbohydrate diet in pregnancy: relation to adult blood pressure in the offspring », *Hypertension* 2001;38:1282-8.
4. WILLIAMS, S. et R. POULTON. « Twins and maternal smoking: ordeals for the fetal origins hypothesis? A cohort study », *BMJ* 1999;318:1-5.
5. KELLER, G. et coll. « Nephron number in patients with primary hypertension », *N Engl J Med* 2003; 348:101-8.
6. PAUSOVA, Z., TREMBLAY, J. et P. HAMET. « Gene-environment interactions in hypertension », *Curr Hypertens Rep* 1999;1:42-50.

Zdenka Pausova, M.D., Laboratoire de génomique fonctionnelle, Centre de recherche, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (Montréal).

Les lecteurs d'*Hypertension Canada* sont invités à visiter la page d'accueil (www.chs.md) de la SCHA et à faire leurs suggestions sur la façon de l'améliorer.

