

HYPERTENSION

Canada



Jun 2005
Bulletin n° 83

Utilisation des bêta-bloquants en périopératoire

Par Luc Lanthier et Matthieu Touchette

À chaque année au Canada, on pratique plus de deux millions de chirurgies. Les patients subissant ces chirurgies sont de plus en plus âgés et présentent de multiples problèmes médicaux. On estime qu'environ 1 à 5 % de ces patients développeront une complication cardiaque majeure, entraînant ainsi des coûts évalués à deux milliards de dollars. Depuis la publication de l'étude de D.T. Mangano en 1996 et du consensus de l'*American College of Physicians* en 1997, les bêta-bloquants sont devenus progressivement les agents de choix pour diminuer le risque de complication cardiaque en périopératoire. Toutefois, qu'en est-il exactement?

L'attention pour les bêta-bloquants en périopératoire commence donc en 1996 avec la publication de l'étude de Mangano dans le *New England Journal of Medicine*. La population de l'étude comptait 200 patients, atteints d'une maladie coronarienne ou présentant un facteur de risque coronarien et ayant subi une chirurgie non cardiaque, qui recevaient de l'aténolol ou un placebo pendant sept jours. Après un suivi de deux ans, on a constaté que 23 des sujets sous bêta-bloquants étaient décédés (10 %) contre 13 sujets dans le groupe placebo (21 %) ($p = 0,021$; $NNT = 9$). Malheureusement, cette étude n'était pas parfaite. Les patients décédés durant l'hospitalisation (quatre patients étaient sous aténolol et deux sous placebo) n'ont pas été inclus dans l'analyse, alors si on refait l'analyse par intention de traitement, les résultats ne sont plus significatifs ($p = 0,07$). On a perdu deux patients durant le suivi. De plus, les patients sous bêta-bloquants pouvaient être donc inclus dans l'étude tout en étant sevrés de leur bêta-bloquant en préopératoire. On a observé que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) étaient aussi plus utilisés dans le groupe recevant de l'aténolol au départ ($p = 0,003$). Puis, en 1998, l'étude de Poldermans venait renforcer l'attrait des bêta-bloquants pour cette indication. Dans cette étude, aussi publiée dans le *New England Journal of Medicine*, 173 patients devant subir une chirurgie vasculaire et ayant un échocardiogramme anormal de la dobutamine (sur les 1 351 patients évalués) étaient randomisés à un traitement de bisoprolol ou à un traitement

Suite à la page 2

Table des matières

- 3 Les effets cardiovasculaires de l'hémodialyse
- 5 Statines et protéinurie
- 7 Café, chocolat et cacao : Un effet sur la tension artérielle?



Société canadienne d'hypertension artérielle

Comité de direction Anciens présidents

Richard Lewanczuk <i>président</i>	George Fodor	Richard Ogilvie
Tim Reudelhuber <i>ancien président</i>	Jacques de Champlain	Simon W. Rabkin
Marcel Lebel <i>président désigné</i>	Otto Kuchel	Pierre Larochelle
Venkat Gopalakrishnan <i>secrétaire-trésorier</i>	John K. McKenzie	Robert Lee
	Frans H. H. Leenen	Ellen Burgess
	Pavel Hamet	Ross Feldman
	Martin Myers	Michel Bouvier
	R. Brian Haynes	Norm Campbell
	Alexander Logan	Donald D. Smyth
	S. George Carruthers	John Floras
	Ernesto L. Schiffrin	Johanne Tremblay

Publié par la

Société canadienne d'hypertension artérielle



Comité de rédaction

Luc Poirier, *Québec*
président
Carl Abbott, *Halifax*
Luc Lanthier, *Sherbrooke*
Richard Lewanczuk, *Edmonton*
(membre d'office)
Richard Ogilvie, *Toronto*
(membre d'office)
Alain Vanasse, *Sherbrooke*
Sudesh Vasdev, *St. John's*
Albert Yeung, *Edmonton*

Bureau de rédaction

Richard Ogilvie,
rédacteur en chef
John Floras
Paula Harvey
Alexander Logan

bêta-bloquants en périopératoire

Suite de la page 1

« standard ». À 30 jours, 18 patients dans le groupe placebo (34 %) étaient décédés ou avaient subi un infarctus, contre deux patients (3,4 %) dans le groupe bisoprolol ($p < 0,001$; $NNT = 3$); amenant l'arrêt prématuré de l'étude. Malheureusement, cette étude n'était pas à l'aveugle et on ne mentionnait pas les effets secondaires du traitement. Les patients étaient très sélectionnés, limitant ainsi la généralisation des résultats. De plus, le groupe contrôle avait un taux très élevé de complications cardiaques. L'arrêt précoce de l'étude, après seulement 20 événements, risque aussi d'avoir surévalué l'efficacité du traitement; ceci dit une diminution du risque relatif de 90 % sur une période de 30 jours avec le bêta-bloquant semble presque trop belle pour être vraie, surtout lorsqu'on sait que les bêta-bloquants en infarctus aigu (une autre condition stressante) diminuent la mortalité d'environ 25 %.

Suite à la publication de ces deux études, l'engouement pour les bêta-bloquants en périopératoire n'a fait que prendre de l'expansion. Par contre, l'année 2004 a amené une remise en question de cette pratique. L'étude MaVS (*Metoprolol after Vascular Surgery*), présentée au congrès de la Société canadienne des anesthésiologistes de 2004, évaluait l'impact du métoprolol chez 497 sujets subissant une chirurgie vasculaire. Dans cette étude, 25 des 247 patients sous métoprolol, contre 30 des 250 patients sous placebo, ont présenté un événement cardiaque majeur ($p = 0,4$). Par ailleurs, un plus grand nombre de sujets sous métoprolol ont présenté une bradycardie ou une hypotension requérant un traitement; ce qui n'est pas surprenant. L'étude DIPOM (*Diabetic Postoperative Mortality and Morbidity*), présentée au congrès de l'*American Heart Association* à l'automne 2004, évaluait aussi l'impact du métoprolol chez 921 diabétiques subissant une chirurgie non cardiaque. Après 18 mois

Suite à la page 8



Les effets cardiovasculaires de l'hémodialyse nocturne

par Christopher T. Chan

Les accidents cardiovasculaires (CV) sont la principale cause de morbidité et de mortalité chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique au stade terminal (IRSU). La pathologie CV dans l'IRSU a une étiologie complexe : l'atteinte progressive du myocarde est aggravée par les surcharges de volume et de pression, le dysfonctionnement endothélial et une artériopathie évolutive secondaire aux complications urémiques, comme l'hyperparathyroïdie secondaire et l'hyperphosphatémie.

On reconnaît, de plus en plus, que l'hypertension et la rigidité artérielle accrue sont des facteurs de risque importants chez les sujets urémiques. L'hémodialyse classique (HDC), effectuée trois fois par semaine à raison de quatre heures par séance, réalise seulement 10 % à 15 % de la fonction rénale en mode intermittent, non physiologique. En revanche, l'hémodialyse nocturne (HDN) est effectuée pendant la nuit, en continu et sur de longues heures (à raison de cinq ou six fois par semaine et de six à huit heures par séance), et réalise une clairance urémique de loin plus efficace par rapport à l'HDC. Nous vous proposons une revue des mécanismes étiologiques de l'hypertension liée à la dialyse et nous décrivons les effets de l'HDN sur l'appareil cardiovasculaire.

Problème clinique : Hypertension dans l'IRSU

L'élévation de la pression artérielle en présence d'une urémie serait attribuable à l'expansion du volume extracellulaire dans un lit artériel rigide, à l'augmentation de la résistance vasculaire périphérique totale ou à la combinaison de ces facteurs.

Surcharge de volume : Rétention sodique et hydrique

L'augmentation du volume de liquide extracellulaire est toujours décelée chez les

patients atteints d'IRSU et d'hypertension, ce qui contribue à accroître les dimensions du ventricule gauche (VG), le débit systolique, la pression télédiastolique et l'hypertrophie VG. La réduction de la surcharge de volume par une modalité de thérapie de remplacement rénal abaisse la pression artérielle

L'hémodialyse classique (HDC), effectuée trois fois par semaine à raison de quatre heures par séance, réalise seulement 10 % à 15 % de la fonction rénale en mode intermittent, non physiologique. En revanche, l'hémodialyse nocturne (HDN) est effectuée pendant la nuit, en continu et sur de longues heures (à raison de cinq ou six fois par semaine et de six à huit heures par séance), et réalise une clairance urémique de loin plus efficace par rapport à l'HDC.

(PA). Chez les sujets ayant un cœur défaillant, la réduction de la précharge ventriculaire peut contribuer à améliorer le remplissage VG et le débit systolique en raison de l'interaction ventriculaire diastolique.

Surcharge de pression : Hypertension et rigidité artérielle accrue

Des élévations de la pression systolique et différentielle témoignent de la surcharge de pression attribuable à des facteurs cardiaques (débit systolique) et vasculaires (augmentation de la résistance vasculaire périphérique et de la rigidité artérielle). Même si la pathogenèse n'est que partiellement comprise, il est probable que l'artériosclérose et la rigidité accrue des artères sont des acteurs de premier plan. On sait, en effet, que des augmentations de la pression systolique et différentielle et de la rigidité artérielle sont des facteurs de risque indépendants d'hypertrophie VG et de mortalité d'origine CV dans l'IRSU, ce qui démontre le rôle important de la surcharge de pression dans la pathogénie du

dysfonctionnement CV chez le sujet urémique.

Mesure de la rigidité artérielle

On peut estimer la capacité de la dilatation de l'arbre artériel chez l'humain par diverses méthodes : mesure des courbes

pression-volume par ultrasonographie vasculaire, mesure de la vélocité de l'onde de pouls ou, depuis peu, le recours à l'imagerie par résonance magnétique pour calculer le rapport débit systolique VG/pression différentielle dans l'artère brachiale. Dans des études longitudinales, ce rapport s'est révélé un facteur de prédiction du risque de mortalité chez les hommes âgés souffrant de maladie coronarienne.

Répercussions de la rigidité artérielle en présence de l'IRSU

L'augmentation de la rigidité artérielle est courante chez les sujets atteints d'IRSU traités par l'HDC; et ce paramètre est fortement corrélé à l'hypertrophie VG ainsi qu'à la mortalité totale. On constate qu'une réduction de la pression artérielle, sans toutefois démontrer une amélioration au niveau de la compliance artérielle, n'apporte aucun changement aux taux d'accidents CV. Une plus grande rigidité artérielle chez des sujets atteints d'IRSU a été attribué à des facteurs structuraux et



dynamiques (urémie, hypertension, concentrations élevées des substances vasoconstrictrices dans les tissus et le sang, réduction de la synthèse ou de la biodisponibilité de l'oxyde nitrique), aboutissant à un dysfonctionnement endothélial et à une hyperparathyroïdie non maîtrisée; le résultat final est un terrain propice à la calcification des artères. Nous avons démontré que l'amélioration de l'équilibre du phosphate ou l'augmentation de la synthèse ou de la biodisponibilité de l'oxyde nitrique peut accroître la compliance artérielle. Il importe de souligner que l'HDN, au contraire de la méthode standard, corrige bon nombre des anomalies caractéristiques de l'IRSU.

Réactions artérielles et ventriculaires à l'HDN

À la différence des effets de l'HDC, nous avons démontré que l'hémodialyse nocturne a été reliée à la régression de l'HVG ainsi qu'à une maîtrise plus efficace de

À la différence des effets de l'HDC, nous avons démontré que l'hémodialyse nocturne a été reliée à la régression de l'HVG ainsi qu'à une maîtrise plus efficace de l'hypertension.

l'hypertension. Nous avons mené une étude auprès de 28 patients soumis à l'HDN pendant au moins deux ans et nous les avons comparé à 13 sujets témoins sous HDC à domicile. Nous avons mesuré la pression artérielle, le volume du liquide extracellulaire et l'indice de la masse VG, avant et après le passage de l'HDC à l'HDN. La pression artérielle systolique (PAS) est passée de 145 ± 20 mm Hg à 122 ± 13 mm Hg ($p < 0,001$) et la PA diastolique (PAD), de 84 ± 15 mm Hg à 74 ± 12 mm Hg ($p = 0,02$), et ce malgré l'arrêt des médicaments vasoactifs (de 1,8 par patient à 0,3 par patient; $p < 0,05$). L'indice de la masse VG est passée de 147 ± 42 g/m² à 114 ± 40 g/m² ($p = 0,004$). On n'a pas observé de réduction du volume du liquide extracellulaire après le passage de la méthode standard à l'HDN, ce qui permet de croire que l'amélioration des

paramètres cardiaques est attribuable à des mécanismes autres que la réduction plus grande de la surcharge de volume.

Dans une autre étude menée auprès de 18 patients consécutifs, qui sont passés de l'HDC à l'HDN à domicile, nous avons constaté que la dose de dialyse par séance (Kt/V) a augmenté après deux mois : la PA moyenne est passée de 102 ± 3 mm Hg à 90 ± 2 mm Hg. Nous avons également noté une réduction de la résistance vasculaire périphérique totale calculée (elle est passée de $1\,967 \pm 235$ à $1\,499 \pm 191$ dyn.s.cm⁻⁵; $p < 0,01$), et les concentrations de noradrénaline plasmatique (de $2,66 \pm 0,4$ nmol/L à $1,96 \pm 0,2$ nmol/L; $p = 0,04$). Pendant l'HDC, il a été impossible d'induire une vasodilatation endothélium-dépendante, mais ce mécanisme a été rétabli après deux mois d'HDN. En outre, la réactivité de l'artère brachiale à la nitroglycérine a été améliorée (de $6,9\% \pm 2,8\%$ à $15,7\% \pm 1,6\%$; $p < 0,05$). Soulignons, que nous n'avons pas observé

de changement significatif de la masse corporelle ni, par conséquent, du volume extracellulaire.

La perturbation de la neurorégulation de la fréquence cardiaque, l'augmentation de la rigidité artérielle et l'hypertension contribuent probablement de façon importante aux taux de mortalité CV élevée dans l'IRSU. Nous avons donc posé l'hypothèse que l'HDN accroîtrait, par un mécanisme vasculaire afférent, la sensibilité baroréflexe des artères aux changements de la fréquence cardiaque chez des sujets atteints d'IRSU et d'hypertension. Nous avons mené une étude auprès de 10 patients consécutifs, atteints d'IRSU et d'hypertension (la moyenne des patients était âgée de 42 ans avec un écart \pm de 4 ans) sous HDC, avant et deux mois après le passage à l'HDN. Nous avons calculé la moyenne des courbes de régression, établissant une relation entre les réac-

tions de l'intervalle RR à des augmentations ou à des diminutions de la PAS, pour connaître la sensibilité baroréflexe spontanée en regard de la fréquence cardiaque de chaque patient. De plus, nous avons estimé la compliance artérielle totale à l'aide du rapport débit systolique et pression différentielle (DS/PD). L'HDN a été reliée à une baisse de la PAS; elle est passée de 143 ± 4 mm Hg à 120 ± 6 mm Hg ($p = 0,001$). La sensibilité baroréflexe (passée de $4,76 \pm 1,1$ ms/mm Hg à $6,91 \pm 1,1$ ms/mm Hg; $p = 0,04$) et la compliance artérielle totale (passée de $0,98 \pm 0,13$ mL/mm Hg à $1,43 \pm 0,2$ mL/mm Hg; $p = 0,02$) ont toutes deux augmenté après le passage à l'HDN. Les augmentations de la sensibilité baroréflexe ont été corrélées à des hausses du rapport DS/PD ($r = 0,845$; $p = 0,002$). Ces résultats concordent avec l'hypothèse selon laquelle l'HDN accroît la sensibilité baroréflexe en augmentant la réactivité des barorécepteurs afférents à la pression vasculaire pulsatile.

La maladie cardiovasculaire est la principale cause de mortalité chez les patients souffrant d'IRSU. Les chercheurs du *Frequent Hemodialysis Network*, un organisme commandité par le *National Institute of Health* (NIH), mène actuellement un essai comparatif à répartition aléatoire pour comparer les effets CV de l'HDN à ceux de la méthode standard. À la lumière des données probantes actuelles, nous croyons que l'HDN sera reliée à des taux d'accidents CV moins élevés chez les patients atteints d'IRSU.

Lectures additionnelles

1. Chan CT, Harvey PJ, Picton P, et coll. Short-term blood pressure, noradrenergic, and vascular effects of nocturnal home hemodialysis. *Hypertension* 2003;42:925-31.
2. Chan CT, Mardirossian S, Faratro R, et coll. Improvement in lower-extremity peripheral arterial disease by nocturnal hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003;41:225-9.
3. Chan CT, Floras JS, Miller JA, et coll. Regression of left ventricular hypertrophy after conversion to nocturnal hemodialysis. *Kidney Int* 2002;61:2235-9.

Christopher T. Chan, M.D., FRCPC, néphrologue, Université Health Network et Université de Toronto, Toronto, Ontario.



Statines et protéinurie

par Albert Yeung

La microalbuminurie est un puissant facteur d'accidents cardiovasculaires (CV) futurs dans les populations diabétiques et non diabétiques. Dans l'essai LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension*), on a observé un risque de complications CV de quatre à cinq fois plus élevé entre le décile le plus élevé et le décile le plus faible des valeurs du débit d'excrétion d'albumine urinaire¹. La relation entre la présence de la microalbuminurie, un signe précoce de dysfonctionnement rénal, et la constitution de l'athérosclérose s'explique par un état général de réactions anormales des artérioles et par une atteinte endothéliale; en grande partie sous l'effet des facteurs de risque CV classiques, comme l'hypertension et les anomalies lipidiques.

Les interventions, qui abaissent la tension artérielle (TA) et atténuent l'albuminurie, réduisent le risque d'insuffisance rénale chronique au stade terminal (IRSU), d'infarctus du myocarde (IM), d'insuffisance cardiaque et d'accident vasculaire cérébral (AVC). Des études ont montré qu'une intervention pharmacologique, surtout lorsqu'elle cible le système rénine-angiotensine (SRA) à l'aide des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), réduit la progression de la micro- vers la macroalbuminurie et retarde l'insuffisance rénale chronique. Même des sujets normotendus affichant une albuminurie peuvent obtenir des bienfaits d'une telle intervention pharmacologique. Par conséquent, les lignes directrices actuelles recommandent fortement d'administrer des médicaments qui abaissent la TA et qui réduisent la protéinurie.

Essais cliniques ayant évalué les effets des statines sur la fonction rénale

Des résultats d'études réalisées à l'aide de modèles animaux montrent que l'hyperlipidémie peut entraîner une atteinte

glomérulaire et accélérer la progression de la néphropathie. Les résultats d'études chez l'humain sont encore rares sur ce point, mais certains montrent que les statines ont réduit le débit d'excrétion d'albumine urinaire et même retardé la progression de la néphropathie diabétique. Les essais cliniques publiés comptaient toutefois relativement peu de sujets.

Dans un essai comparatif randomisé (ECR) croisé, à double insu, un groupe de patients normotendus mais manifestant une hypercholestérolémie, un diabète de type 2

protéinurie de 54 %⁴. Le taux de clairance de la créatinine demeurait inchangé après six mois de traitement par la pravastatine. Les auteurs de l'étude ont posé l'hypothèse que la pravastatine pouvait améliorer la fonction tubulaire rénale en inhibant la synthèse de l'endothéline-1 (ET-1). L'ET-1 manifeste un puissant chimiotactisme pour les monocytes et elle stimule la prolifération des fibroblastes, aussi bien dans les glomérules que dans le tissu interstitiel. Il a été démontré que l'inhibition des récepteurs de l'ET atténue la protéinurie.

Les interventions, qui abaissent la tension artérielle (TA) et atténuent l'albuminurie, réduisent le risque d'insuffisance rénale chronique au stade terminal (IRSU), d'infarctus du myocarde (IM), d'insuffisance cardiaque et d'accident vasculaire cérébral (AVC).

Des études ont montré qu'une intervention pharmacologique, surtout lorsqu'elle cible le système rénine-angiotensine (SRA) à l'aide des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), réduit la progression de la micro- vers la macroalbuminurie et retarde l'insuffisance rénale chronique.

et une microalbuminurie ont été traités par la simvastatine pendant un an; les résultats montrent une réduction significative (-25 %) du débit d'excrétion d'albumine urinaire².

Une méta-analyse, portant sur 12 essais cliniques, a été réalisée pour évaluer les effets de la réduction des concentrations de lipides sur la progression de la néphropathie chez 384 sujets. Les résultats montrent que les agents hypolipidémisants peuvent atténuer la protéinurie chez des patients atteints de néphropathie et préserver la filtration glomérulaire³.

Dans un essai mené auprès de 63 patients chinois dont la TA était maîtrisée, mais dont la protéinurie était dans la plage de 300 à 3 000 mg/jour, le traitement par la pravastatine à dose faible (10 mg/jour) a réduit la

Selon une analyse a posteriori de sous-groupes, de l'essai CARE (*Cholesterol and Recurrent Events*), le traitement par la pravastatine à 40 mg par jour a ralenti le déclin de la fonction rénale chez des sujets souffrant d'IRSU; surtout chez ceux affichant une protéinurie⁵. Par ailleurs, le traitement par le gemfibrozile, un fibraté, n'a pas procuré d'effet protecteur rénal chez les sujets de l'étude VA-HIT (*Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial*). Dans un essai ouvert, comparatif, prospectif, l'atorvastatine a réduit la protéinurie et ralenti la progression de la néphropathie. Il appert que les bienfaits étaient plus grands que les effets observés dans le traitement par des inhibiteurs de l'ECA et par des ARA⁶.



Ces observations cliniques, concordent avec les résultats de recherches sur la néphrite expérimentale de Heymann, menées chez des rats atteints de néphropathie grave et ayant reçu la simvastatine et le lisinopril en association. Cette association médicamenteuse a procuré un effet protecteur remarquable contre la glomérulosclérose, l'atteinte tubulaire et l'inflammation interstitielle, alors que la monothérapie par l'un ou l'autre médicament n'a eu qu'un effet négligeable.

Effets de la rosuvastatine sur la fonction rénale

Dans un article paru dans le journal médical *The Lancet* (dans le numéro du 26 juin 2004), Wolfe attirait l'attention des lecteurs sur les données probantes soumises à la FDA (États-Unis) qui montraient une fréquence accrue de protéinurie et de microhématurie persistante chez une faible proportion de patients, ayant reçu la rosuvastatine à dose élevée

Chez les patients atteints de néphropathie chronique, on observe souvent un cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C-LDL) élevé, un cholestérol bas des lipoprotéines de haute densité (C-HDL) ainsi que de petites particules denses de LDL, qui causent directement une atteinte des glomérules par la formation de particules de C-LDL oxydées.

(> 40 mg/jour) en traitement de première intention. La survenue de la protéinurie et de l'hématurie était reliée à la dose : 1,3 % des patients ayant reçu la dose de 40 mg/jour ont manifesté ces anomalies rénales.

Pour réfuter cet article au nom du fabricant de la rosuvastatine, Vidt et ses collaborateurs ont publié les résultats d'une analyse rétrospective des données internes du fabricant. Ces données portent sur la fonction rénale d'un groupe hétérogène de plus de 10 000 sujets d'essais cliniques ayant reçu la rosuvastatine; quelques sujets l'ont reçu pendant 3,8 ans⁷. L'analyse révèle une faible augmentation, reliée à la dose, de la fréquence de la protéinurie chez les patients traités par la rosuvastatine.

On a signalé une microhématurie chez 1,2 % à 1,8 % des sujets ayant reçu la rosuvastatine, chez 1,1 % à 1,8 % sous

atorvastatine, chez 1,0 % à 2,8 % des sujets traités par la simvastatine et chez 0,9 % des sujets ayant reçu un placebo. Toutefois, au contraire de l'allégation à l'effet que la rosuvastatine cause une atteinte rénale, cette analyse montre que la filtration glomérulaire n'avait pas changé ou qu'elle était légèrement plus efficace après le traitement par la rosuvastatine, et ce, à toutes les doses, peu importe que les sujets aient affiché ou non une protéinurie décelable avant ou après le traitement par la statine. On n'a signalé aucun cas d'insuffisance rénale aiguë ni d'atteinte rénale persistante dans le rapport.

Mécanisme d'action des statines

Chez les patients atteints de néphropathie chronique, on observe souvent un cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C-LDL) élevé, un cholestérol bas des lipoprotéines de haute densité (C-HDL) ainsi que de petites particules denses de LDL, qui causent directe-

ment une atteinte des glomérules par la formation de particules de C-LDL oxydées. En plus d'abaisser le C-LDL, les statines protègeraient la fonction rénale par leurs effets pléiotropes (sans lien avec leur action hypolipémiante) : réduction du stress oxydatif et de l'inflammation, amélioration de la fonction endothéliale, inhibition de la réaction thrombogène dans la paroi vasculaire, suppression de la réaction de prolifération des cellules mésangiales et des cellules de muscle lisse vasculaire, effet immunomodulateur.

Dans le tube proximal du néphron, les protéines sont réabsorbées par l'entremise de l'endocytose par récepteur interposé, un processus qui nécessite la prénylation des protéines liant la guanosine triphosphate (GTP). Les statines peuvent entraver l'endocytose par récepteur interposé. Des études in vitro ont montré que plusieurs statines peu-

vent inhiber puissamment la capture des protéines par les cellules rénales du tube proximal chez l'humain, de manière reliée à la concentration du médicament. L'électrophorèse d'échantillons d'urine, provenant de patients traités par la rosuvastatine, nous révèle la présence d'une excrétion tubulaire (plutôt que glomérulaire), accompagnée d'une augmentation de la microglobuline b-1 et de la protéine liant le rétinol, deux protéines soumises à l'endocytose par récepteur interposé. Le degré d'élimination rénale de la rosuvastatine et la grande puissance d'action de ce médicament expliqueraient la fréquence accrue de la protéinurie observée dans le traitement par cet agent, comparative-ment aux autres statines actuelles. On a donc posé l'hypothèse selon laquelle les statines pourraient, dans certaines circonstances, entraîner une protéinurie tubulaire tout en exerçant un effet protecteur sur le rein. Ces observations devront être confirmées par des essais cliniques. En outre, le débat reste ouvert, à savoir, si la microhématurie est une complication du traitement par la rosuvastatine ou un effet de classe des statines.

Références

1. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, et coll. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005; 45:198-202.
2. Tonolo G, Ciccarese M, Brizzi P, et coll. Reduction of albumin excretion rate in normotensive microalbuminuric type 2 diabetic patients during long-term simvastatin treatment. *Diabetes Care* 1997; 20:1891-5.
3. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59:260-9.
4. Lee TM, Su SF, Tsai CH. Effect of pravastatin on proteinuria in patients with well-controlled hypertension. *Hypertension* 2002; 40:67-73.
5. Tonelli M, Moye L, Sacks FM, et coll. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:1605-13.
6. Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, et coll. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:565-70.
7. Vidt DG, Cressman MD, Harris S, et coll. Rosuvastatin-induced arrest in progression of renal disease. *Cardiology* 2004; 102:52-60.

Albert Yeung, M.D., FRCPC, à la clinique Hypertension-Lipid, Hôpital Royal Alexandria, Université d'Alberta, Edmonton, Alberta.



Café, chocolat et cacao produisent un effet sur la tension artérielle?

par Carl Abbott

Dans les recommandations de 2005 du PCEH pour la prise en charge de l'hypertension, on énumère les médicaments d'ordonnance et « autres substances » pouvant causer ou aggraver l'hypertension. La liste la plus récente de ces substances inclut la racine de réglisse, les sels de mer, les stimulants comme la cocaïne, le sel de table et l'abus d'alcool.

Les changements au mode de vie, qui incluent la consommation limitée de ces substances, sont souvent recommandés comme une mesure essentielle pour prévenir l'hypertension chez des patients normotendus à risque ainsi que pour traiter de l'hypertension d'expression clinique. Une faible consommation d'alcool est recommandée, mais aucune valeur seuil n'a été établie pour la consommation de café, réputé être le stimulant le plus consommé, ni pour les autres boissons et aliments populaires comme le cacao et le chocolat.

Dans beaucoup de nos hôpitaux, on trouve maintenant des comptoirs à café à l'intention des patients et du personnel. Ces comptoirs sont très populaires pour leurs boissons chaudes régulières et décaféinées (thé, tisane, café, etc.), et il n'est pas rare d'y voir une longue file de personnes pour en acheter. Les données probantes sont contradictoires quant aux effets du café sur la tension artérielle (TA). On recommande d'en limiter la consommation dans le cas d'ectopie cardiaque bénigne. On présume, en effet, que c'est la caféine, présente dans le café, qui stimule le système nerveux autonome.

Robert Corti et ses collaborateurs¹ ont mesuré la tension artérielle (à l'aide d'un appareil Dynamap) et l'activité sympathique musculaire (ASM), par observation du péronier proximal en réaction à la consommation d'un expresso triple, d'un

expresso décaféiné triple, et à l'administration IV de l'équivalent de 250 mg de caféine ou d'un placebo (solution salée), chez six consommateurs habituels de café et chez neuf consommateurs occasionnels; les deux groupes étant normotendus (TA moyenne : 126/69 mm Hg). Le café régulier, le café décaféiné ainsi que la caféine par voie IV ont tous produit des augmentations aiguës de l'ASM et de la TA chez les consommateurs occasionnels. En revanche, chez les buveurs de café, on a observé une augmentation de l'ASM, mais aucun changement de la TA.

...la restriction de la consommation de café pourrait être inutile dans le cas des consommateurs habituels; les sujets normotendus ayant une prédisposition génétique à l'hypertension peuvent boire du café sans danger. Les effets chroniques du café chez des sujets hypertendus ou normotendus devront être étudiés de manière plus approfondie.

Les auteurs de l'étude ont conclu que certaines substances autres que la caféine stimulent l'ASM et élèvent la TA. Ainsi, la restriction de la consommation de café pourrait être inutile dans le cas des consommateurs habituels; les sujets normotendus ayant une prédisposition génétique à l'hypertension peuvent boire du café sans danger. Les effets chroniques du café chez des sujets hypertendus ou normotendus devront être étudiés de manière plus approfondie.

En général, les buveurs de café aiment bien le chocolat. Les polyphénols présents dans le cacao, et en très grande quantité dans le chocolat noir, ont abaissé la TA chez les animaux, mais ces polyphénols sont-ils bénéfiques chez l'humain hypertendu? Quatre chercheurs allemands² ont mené un essai croisé, à répartition aléatoire, auprès de six hommes et de sept femmes âgés de 55 à 64 ans, affichant un IMC normal, et

ayant reçu depuis peu un diagnostic d'hypertension systolique non traitée (TA moyenne 154/84 mm Hg). Ces sujets ont consommé pendant 14 jours des tablettes de chocolat noir (100 g, au contenu calorique équilibré [480 Kcal] et à forte teneur en polyphénols) ou des tablettes de chocolat blanc (100 g), ne contenant pas de polyphénols. On a mesuré quotidiennement la TA pendant que les sujets étaient en position assise (Omron HEM 722). La TA a baissé de façon significative en moins de 10 jours chez les sujets consommant le chocolat noir à forte teneur en polyphénols.

Cependant, cette baisse ne s'est pas manifestée chez les sujets qui mangeaient du chocolat blanc sans polyphénols. Après 14 jours, la TA cible n'avait pas été atteinte. L'IMC, les électrolytes et la glycémie demeuraient inchangés. Bien qu'on ne connaisse pas le mécanisme en jeu, si vos patients aiment le chocolat et qu'ils manifestent une hypertension systolique, vous pourriez leur recommander de consommer du chocolat noir, même si un traitement adjuvant sera probablement nécessaire. Il importe de surveiller la lipémie, à moins qu'un bilan ait démontré sans équivoque qu'elle est normale.

Dans la même revue scientifique³, un article, portait sur un essai croisé à double insu, mené pour évaluer les effets d'une sous-classe de flavonoïdes présents dans les fèves de cacao sur la réserve d'oxyde nitrique (NO) et sur la dilatation à médiation endothéliale. L'étude a été menée



bêta-bloquants en périopératoire

Suite de la page 2

de suivi, 21 % des patients dans le groupe métoprolol contre 20 % dans le groupe placebo, ont présenté un événement cardiaque majeur ($p = 0,53$). Même s'il faudra attendre la publication finale de ces études pour en faire une analyse plus complète, il semble que ces deux études regroupant près de 1 500 patients, combinées aux huit autres petites études négatives sur les bêta-bloquants, relanceront le débat quant à l'efficacité des bêta-bloquants en périopératoire.

La réponse finale à cette question viendra peut-être de l'étude POISE (*PeriOperative ISchemic Evaluation*) qui est actuellement en cours. Cette étude multicentrique internationale subventionnée par les Instituts de Recherche en Santé du Canada (IRSC) évalue l'efficacité du métoprolol pour prévenir la survenue d'événements cardiaques majeurs en périopératoire. Jusqu'à maintenant, plus de 3 500 sujets ont participé à cette étude; l'objectif étant de 10 000 patients. Les résultats devraient être disponibles d'ici l'an 2007.

Et durant l'intervalle, que devons-nous faire? Comme nous l'avons vu, il existe

bien quelques évidences pouvant justifier l'utilisation des bêta-bloquants en périopératoire dans le but de diminuer l'incidence de complications cardiaques, mais ces évidences sont loin d'être solides. L'évaluation du ratio risque/bénéfice devrait se faire pour chaque patient individuellement. Les bêta-bloquants devraient être utilisés chez le sujet avec des indica-

s'ensuivre. De plus, ils ne devraient probablement pas être combinés à un bloquant calcique non dihydropyridine, car il y a un risque de bloc cardiaque. Il n'en reste pas moins que de nombreuses questions demeurent et devront être clairement répondues, l'importance de cette question augmentant avec le nombre de chirurgies et l'âge grandissant des patients.

... il existe bien quelques évidences pouvant justifier l'utilisation des bêta-bloquants en périopératoire dans le but de diminuer l'incidence de complications cardiaques, mais ces évidences sont loin d'être solides. L'évaluation du ratio risque/bénéfice devrait se faire pour chaque patient individuellement. Les bêta-bloquants devraient être utilisés chez le sujet avec des indications claires pour cette classe de médicament (p.ex., post-infarctus, insuffisance cardiaque).

tions claires pour cette classe de médicament (p.ex., post-infarctus, insuffisance cardiaque). De même, l'utilisation des bêta-bloquants chez le patient avec évidence d'ischémie au bilan préopératoire est probablement justifiable. Les bêta-bloquants ne devraient pas être utilisés si le risque cardiaque périopératoire est faible, car des complications iatrogènes devraient

Lecture suggérée :

1. Devereaux PJ, Yusuf S, Yang H et coll. Are the recommendations to use perioperative b-blocker therapy in patients undergoing noncardiac surgery based on reliable evidence? *CMAJ* 2004; 171:245-7.

Luc Lanthier M.D., M.Sc. et Matthieu Touchette M.D., internistes généraux, Université de Sherbrooke.

Café, chocolat et cacao

Suite de la page 7

auprès de 20 sujets présentant au moins un facteur de risque CV (p.ex., usage du tabac, diabète, hypertension). Après l'ingestion d'une seule dose de 100 mL de cacao, à forte teneur (176 mg) ou à faible teneur (< 10 mg) en flavan-3-ols, on a constaté que seul le cacao riche en flavonoïdes avait augmenté la concentration de NO et amélioré la fonction endothéliale. On ne connaît ni le mécanisme ni les effets à long terme de la consommation de cacao, donc

il importe de choisir attentivement la marque de cacao.

Malheureusement, la fermentation du cacao et la chaleur utilisée dans le processus de fabrication risquent de détruire les polyphénols reconnus pour leurs propriétés anti-oxydantes dans les vaisseaux. Une compagnie suisse a breveté un processus pour éliminer les polyphénols avant le traitement du cacao dans l'intention de les réintroduire plus tard, et en espérant que le produit ainsi fabriqué procurera des effets bénéfiques additionnels par sa teneur plus élevée en polyphénols.

On peut dire que les campagnes de publicité ne manqueront pas!

Références

1. Corti R et coll. Coffee Acutely Increases Sympathetic Nerve Activity and Blood Pressure Independently of Caffeine Content: role of habitual versus nonhabitual drinking. *Circulation*. 2002;106:2935-40
2. Taubert D et coll. Chocolate and Blood Pressure in Elderly individuals With Isolated Systolic Hypertension. *JAMA*. 2003;290:1029-30
3. Heiss C et coll. Vascular effects of Cocoa Rich in Flavan-3-ols. *JAMA*. 2003;290:1030-31

EC Abbott, M.D., FRCPC, endocrinologue, Université Dalhousie, Halifax, Nouvelle-Écosse.

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

