



# Fondation de Recherche sur l'Hypertension Artérielle

L A L E T T R E D E L A F R H T A

## Éditorial

### Génomique et hypertension artérielle

*Xavier Jeunemaitre, vice-président de la FRHTA, président de la SFHTA*



L'essor des techniques d'analyse de génome entier sur de grandes populations fait entrevoir la possibilité d'identifier de nouveaux gènes et donc de nouveaux mécanismes en cause dans l'élévation de la pression artérielle ou dans ses conséquences. Mais comme il n'existe pas de gène majeur expliquant une variation de plus de 3 à 5 mmHg entre individus de la population générale et qu'à l'inverse, seuls une dizaine de gènes ont été montrés comme à l'origine de formes familiales très rares d'HTA, il est nécessaire d'étudier plusieurs milliers, voire dizaines de milliers, de personnes pour avoir la puissance statistique suffisante de les détecter. Les études récentes ont ouvert de nouvelles pistes; cependant, l'effort d'analyse génétique a été gigantesque pour obtenir des résultats finalement très modestes au niveau des effets quantitatifs observés. Des résultats plus inattendus et plus significatifs ont été obtenus dans la maladie coronaire (locus 9p21), et plusieurs loci ont été retrouvés associés à la survenue d'accidents vasculaires cérébraux ou d'insuffisance rénale, sans que l'on puisse déterminer pour l'instant une relation avec un effet sur la pression artérielle.

L'ampleur des efforts à consentir pour tenter de lier les variations de notre génome à celles de la pression artérielle doit-elle décourager le soutien de la recherche dans cette direction? Ce n'est pas mon sentiment. Déjà d'autres initiatives étrangères axent leurs travaux sur des populations plus ciblées ou plus contrastées, mais aussi sur des populations mieux caractérisées, afin de détecter des effets génétiques pour le moment inconnus. De même, des traitements statistiques plus sophistiqués, utilisant entre autres des recherches d'interaction gène-gène ou gène-environnement, devraient permettre d'obtenir des résultats innovants.

#### LA FONDATION DOIT SOUTENIR CES RECHERCHES

L'investissement de la Fondation dans le programme SOPHY\*, utilisant les ressources de la cohorte Constances mais ciblant une partie de celle-ci pour une caractérisation cardiovasculaire détaillée, illustre cette démarche et devrait permettre à terme l'obtention d'une multitude de résultats intéressants liant environnement, facteurs de risque, atteinte des organes cibles, pathologie et gènes. C'est un des axes prioritaires d'action de la Fondation pour les trois années à venir. De même, le soutien de la Fondation à des registres d'hypertension secondaire comme la fibrodysplasie artérielle et l'hyperaldostéronisme primaire, donneront aussi la possibilité de nouvelles analyses moléculaires. Les résultats tangibles ne pourront être obtenus que par des efforts soutenus sur le long terme. Sachons tenir le cap! ■

\* Voir La Lettre de la FRHTA n°2, décembre 2009.

#### FRHTA

5, rue des Colonnes du Trône  
75012 Paris

[www.frhta.org](http://www.frhta.org)

Délégué général: Olivier Verneuil

Tél.: 01 43 87 81 85

E-mail: [olivier.verneuil@frhta.org](mailto:olivier.verneuil@frhta.org)

Secrétariat: Élisabeth Fidon

Tél.: 01 43 87 81 86 – Fax: 01 43 87 81 89

E-mail: [e.fidon@frhta.org](mailto:e.fidon@frhta.org)

#### La Lettre de la FRHTA

Imothep Médecine-Sciences  
19, avenue Duquesne, 75007 Paris

Tél.: 01 47 05 84 38 – Fax: 01 45 55 84 42

E-mail: [imothepms@orange.fr](mailto:imothepms@orange.fr)

[www.imothep.com](http://www.imothep.com)

Directeur de la publication:

Yveline Postel-Vinay

Directeur de la rédaction:

Nicolas Postel-Vinay

Relectrice: Annie Rainelli

PAO: Sylvie Philippe

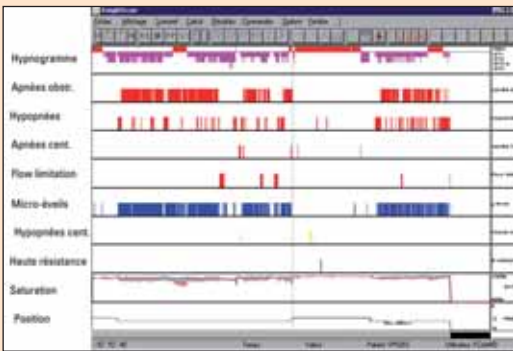
© 2010 FRHTA — Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction, par tous procédés, réservés pour tous pays. Titres et intertitres sont de l'éditeur. Iconographie: Imothep Médecine-Sciences. Impression: SH Imprimeurs, 22590 Pordic. Dépôt légal: 2<sup>e</sup> trimestre 2010. ISSN 2104-2810.

# Quand l'hypertension résiste au traitement

## Le syndrome d'apnées du sommeil peut être en cause

La FRHTA soutient une nouvelle étude pour mieux comprendre les relations entre les apnées du sommeil et la pression artérielle. Le professeur Jean-Philippe Baguet (CHU de Grenoble, unité Inserm-U877) nous en explique les enjeux.

### Enregistrement d'un SAOS sévère



Cette recherche est baptisée *The RHOOSAS study*. Cet acronyme résume « Étude des relations entre HTA réfractaire, surcharge pondérale/obésité et syndrome d'apnées obstructives du sommeil » (SAOS). Comme son nom l'indique, cette étude a pour but de préciser les relations entre pression artérielle (PA), surcharge pondérale/obésité et (SAOS) au sein d'une large cohorte ( $n = 130$ ) de patients ayant une HTA réfractaire confirmée par mesure ambulatoire pendant une durée de 24 heures (MAPA).

### La FRHTA vous a octroyé son soutien, pouvez-vous nous décrire votre projet de recherche?

L'objectif principal est de comparer les taux plasmatiques de leptine chez des patients souffrant d'une HTA réfractaire, en fonction de la présence ou non d'un SAOS. Plusieurs objectifs secondaires ont été prédéfinis (facteurs prédictifs des anomalies métaboliques, caractérisation des paramètres tensionnels, étude du SRAA et des marqueurs de l'activité sympathique, effets de la PPC sur ces différents paramètres). Ce projet réunit douze centres français spécialisés dans le

domaine de l'hypertension. Les patients inclus dans l'étude sont des hypertendus essentiels (en dehors du SAOS), non contrôlés par une trithérapie comprenant un diurétique thiazidique (PA clinique  $< 180/110$  mmHg) et chez qui la MAPA confirme le caractère réfractaire de l'HTA, diurne et/ou nocturne. Comme cela est recommandé, un SAOS est recherché (polysomno-

graphie ou polygraphie de ventilation) chez tous ces patients. Les sujets non apnéiques ( $n = 65$ ) bénéficient d'explorations non invasives (clinique, biologie avec sérothèque à  $-80$  °C et ECG) sur une journée. Les patients apnéiques ( $n = 65$ ) bénéficient des mêmes examens puis sont randomisés pour recevoir soit une pression positive continue par voie nasale (PPC) active pendant six mois, soit une PPC placebo pendant trois mois suivie d'une PPC active pendant six mois.

### Pourquoi avoir choisi la leptine comme paramètre d'évaluation principal?

La leptine est une hormone peptidique synthétisée par le tissu adipeux. Elle stimule l'hypothalamus afin de diminuer la prise alimentaire et d'accroître les dépenses énergétiques. Elle est augmentée en cas de surcharge pondérale et/ou de résistance à l'insuline, quelques études ont montré des taux accrus dans l'HTA et chez les patients apnéiques. Certains auteurs suggèrent que l'élévation de la leptine peut participer à l'activation du système sympathique et à l'HTA associés au SAOS.

### Quel est l'enjeu de santé publique de votre thème de recherche?

Il y en a plusieurs. Avant tout, la mise en avant du rôle délétère de la surcharge pondérale/obésité et du SAOS sur le contrôle de l'hypertension, puisque tous les patients de l'étude souffrent d'une HTA réfractaire. Chez les patients apnéiques, ce travail pourrait conforter le rôle bénéfique de la PPC sur les chiffres de PA, en présence d'une HTA réfractaire. Les résultats de cette étude concernent potentiellement un grand nombre de sujets puisqu'environ 10 % des seize millions d'hypertendus en France ont une HTA réfractaire, et que dans cette population spécifique plus de 80 % ont un SAOS. Par ailleurs, il est important de rappeler qu'au moins un tiers des hypertendus tout-venant ont un SAOS et que les deux tiers des sujets apnéiques ont une HTA (connue ou non).

### Quel est le calendrier prévisionnel de votre travail?

Les premières inclusions ont commencé en juin 2008 et les dernières sont prévues en juin 2011. La fin du suivi du dernier patient aura lieu en mars 2012 et, si tout se déroule comme prévu, nous espérons des résultats en octobre 2012. À ce jour, nous venons de dépasser la vingtaine de patients inclus, tous dans le centre de Grenoble. Les autres centres sont pour la plupart dans la période de préinclusion. Ce décalage entre les différents centres investigateurs est avant tout à mettre sur le compte de la gestion des dossiers administratifs et de la coordination avec les pneumologues de chaque centre. Bien sûr, si d'autres centres sont intéressés par cette étude (certains sont déjà pressentis), ils sont les bienvenus pour nous contacter ([JPBaguet@chu-grenoble.fr](mailto:JPBaguet@chu-grenoble.fr)).

### Concrètement, en quoi le soutien de la FRHTA, vous permet-il d'avancer ?

Ce soutien nous est indispensable à plusieurs niveaux :

- reconnaissance et validation de ce projet par le comité d'experts nationaux et internationaux mis en place par la FRHTA ;
- aide au recrutement des centres inves-

- tigateurs du fait que cette étude a reçu le « label FRHTA » ;
- financement d'une grande partie des dépenses liées à cette étude. ■

**Jean-Philippe Baguet**

## Parole aux fondateurs



### *L'hypertension artérielle, des efforts de recherche et de développement considérables, mais une prise en charge qui demeure insuffisante...*

**Dr Thierry Poiraud**, directeur général Menarini France

**Dr Irina Leurs**, directeur médical Menarini France

#### **Menarini s'engage dans la lutte contre l'HTA aux côtés des chercheurs et des cliniciens**

Les laboratoires Menarini se sont mobilisés pour soutenir la Fondation de recherche sur l'hypertension artérielle dès sa création en 2006. Aujourd'hui, nous sommes fiers de participer au conseil scientifique de la FRHTA qui a permis d'entreprendre de nombreux travaux de recherche au cours de ces trois premières années. Nous espérons que cette dynamique sera poursuivie dans le futur et qu'elle permettra la mise en place de projets d'envergure. En tant que membres fondateurs nous y veillerons.

La cardiologie, et particulièrement l'hypertension artérielle, sont des domaines prioritaires pour notre laboratoire. Nous sommes un des rares laboratoires à être présents dans la majorité des classes thérapeutiques actuellement recommandées dans l'HTA\* : bêta-bloquant, IEC, sartan (seul ou en association à l'HCTZ ou à un inhibiteur calcique).

Basé à Florence, le groupe Menarini, premier laboratoire pharmaceutique italien, se place aujourd'hui au 17<sup>e</sup> rang européen (2,77 milliards d'euros) et au 35<sup>e</sup> au niveau mondial. Sa gestion privilégie une vision fondée sur le long terme qui se décline en trois volets : nouer des accords de commer-

cialisation avec les plus grands groupes mondiaux, œuvrer pour un développement international, investir significativement dans la recherche. L'activité de Menarini en France a débuté en 1992 et connaît une croissance constante particulièrement marquée au cours de ces cinq dernières années pour atteindre aujourd'hui un chiffre d'affaires de 131 millions d'euros. Ce dynamisme, Menarini le doit, à la qualité de ses produits et de l'information médicale à laquelle nous attachons beaucoup d'importance. Il le doit aussi à l'enthousiasme de ses six cents collaborateurs, à l'écoute et au service des professionnels de santé tout particulièrement dans le domaine de la cardiologie.

**Nous croyons à une collaboration utile et éthique avec le corps médical qui permet d'avancer ensemble vers une meilleure connaissance des pathologies, à la diffusion du savoir et à des prises en charge thérapeutiques plus efficaces. C'est tout le sens de notre engagement au sein de la FRHTA. ■**

\* Menarini commercialise le nébivolol (seul ou associé à l'hydrochlorothiazide), le zofénopril (seul ou associé à l'hydrochlorothiazide), l'olmésartan (seul ou associé à l'amlodipine).

**Pour en savoir plus sur :**  
[www.menarini.com/www.menarini.fr](http://www.menarini.com/www.menarini.fr)

**L'**hypertension artérielle (HTA) est une pathologie exceptionnelle par sa fréquence, son impact sur la santé publique et par les efforts de recherche dont elle a fait l'objet. L'industrie pharmaceutique contribue largement à combattre ce fléau. La liste des molécules développées dans cette indication au cours des trente dernières années est spectaculaire ; ainsi, de nombreux bêta-bloquants, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, sartans et inhibiteur de la rénine sont venus compléter les diurétiques et anti-hypertenseurs centraux existants. Cependant, malgré ces nombreux traitements disponibles, le taux de patients contrôlés reste insuffisant et beaucoup de questions scientifiques quant à l'origine et aux mécanismes de l'HTA restent en suspens. Dans ce contexte, il nous semble important que les laboratoires pharmaceutiques continuent de s'engager au-delà des développements de nouveaux produits pour aider la recherche, l'éducation des patients et la formation des médecins.

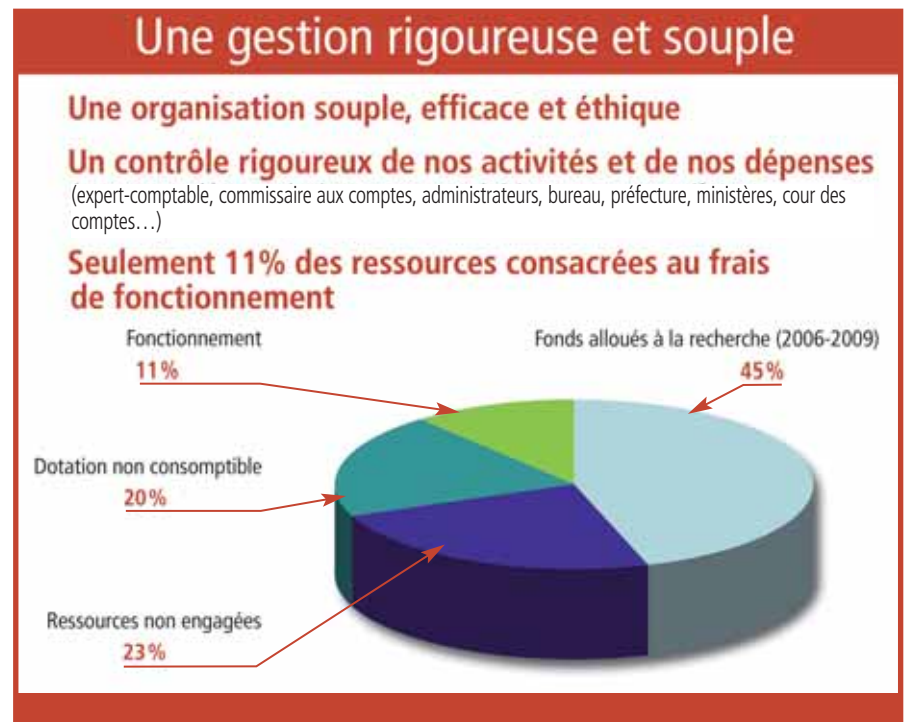
## Un nouveau bureau, des fondateurs engagés, de nouveaux partenaires, une gestion rigoureuse

• Après un premier mandat de trois ans, le conseil d'administration de la Fondation a procédé, le 9 décembre 2009, à l'élection des membres du nouveau bureau qui se compose désormais de Jean-Michel Mallion, président; Xavier Jeunemaitre, vice-président; Jean-Philippe Seta, secrétaire et Patrick Cahuzac, trésorier.

• En 2010, la Fondation se réjouit du réengagement de la plupart de ses fondateurs et a, également, le plaisir d'accueillir trois nouveaux partenaires: Monoprix (distributeur), Novartis (industriel du médicament) et Wattwiller (producteur d'eaux minérales).

• La Fondation fait preuve d'une gestion à la fois souple et rigoureuse. De 2006 à 2009, elle a déjà alloué 45 % de ses fonds à la recherche et seulement 11 % des ressources sont consacrés au fonctionnement (voir figure).

• Afin d'amplifier ses moyens d'action et sa capacité à mettre en œuvre les orientations stratégiques définis par le Conseil scientifique, la Fondation entend s'appuyer sur des



groupes de travail thématiques. Ces groupes, rassemblant des experts scientifiques, cliniciens ou du secteur privé, devraient permettre de répondre au mieux à des demandes ou

besoins spécifiques exprimés, entre autres, par les fondateurs et les partenaires. ■

**J.-M. Mallion, O.Verneuil**  
pour la FRHTA

### La Fondation de Recherche sur l'Hypertension Artérielle remercie tous ses fondateurs et partenaires qui rendent possibles ses actions :

Agence nationale de recherche  
Société française d'hypertension artérielle  
Comité français de lutte contre l'hypertension artérielle  
AG2R ISICA

Servier  
Menarini  
Novartis  
Sanofi-aventis  
Bristol-Myers Squibb  
Omron

St hubert  
Marie  
Entremont Alliance  
Madrangé  
Monoprix  
Wattwiller

