

## Été 1985 : la saison de l'hypertension artérielle

L'été 1985 a comblé ceux qui s'intéressent à l'hypertension artérielle (HTA). En effet, viennent de paraître les résultats de deux études prospectives européennes consacrées au traitement de l'HTA : *European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly* (EWPHE), ainsi que l'essai thérapeutique portant sur l'HTA modérée, organisé par le *Medical Research Council* (MRC) en Grande-Bretagne.

L'étude EWPHE [1] est un essai prospectif randomisé, en double insu, comparant l'effet d'un placebo et d'un traitement antihypertenseur (diurétique associé ou non à la méthildopa) chez des sujets hypertendus de plus de 60 ans; à l'entrée dans l'étude, la pression artérielle systolique allait de 160 à 239 mm Hg, la pression diastolique de 90 à 119 mm Hg. Commencé en 1972, l'essai a inclus 840 malades et s'est terminé à l'été 1984. En résumé, le taux de mortalité cardiovasculaire a été significativement réduit chez les sujets recevant le traitement; cela est dû à une diminution de la mortalité d'origine cardiaque, et plus accessoirement, de la mortalité par accident vasculaire cérébral. La fréquence des infarctus myocardiques mortels a également été diminuée par le traitement, comme l'a été la morbidité cardiovasculaire, du fait d'une réduction de la fréquence des accidents vasculaires cérébraux.

L'essai du MRC [2] avait pour but de déterminer si le traitement de l'HTA modérée (pression diastolique comprise entre 90 et 109 mm Hg avec une pression systolique < 200 mm Hg) réduisait la mortalité due à l'HTA et la fréquence des accidents vasculaires cérébraux et coronaires des femmes

et des hommes âgés de 35 à 64 ans. Plus accessoirement, il s'agissait de comparer deux modes de traitement, l'un comportant un diurétique (bendrofluazide), l'autre un bêta-bloquant (propranolol), tous deux également comparés à un placebo. Les malades ont été recrutés dans la population générale, le plus souvent hors des centres hospitaliers; l'inclusion dans l'essai s'est effectuée entre 1973 et 1982. Plus de la moitié des malades répondant aux critères tensionnels d'inclusion, ont été exclus pour diverses raisons, sur lesquelles on reviendra plus loin. Ainsi 17 354 malades ont participé à l'essai pendant une période de 5,5 ans en moyenne. On conçoit facilement le travail énorme que représente un tel essai; son originalité tient également à l'inclusion de femmes hypertendues, contrairement à la plupart des essais antérieurs.

Les résultats principaux peuvent être résumés de la façon suivante : le traitement antihypertenseur réduit de façon significative la fréquence des complications cardiovasculaires, y compris celle des accidents vasculaires cérébraux mais non celle des accidents coronaires. D'autre part, il n'y a pas de supériorité évidente d'un mode de traitement sur l'autre, toutefois certaines différences apparaissent mais demandent à être interprétées avec prudence, comme le soulignent les auteurs. Le diurétique prévient mieux les accidents vasculaires cérébraux; seul le bêta-bloquant réduit les accidents coronaires et ceci seulement chez les hypertendus non fumeurs. La différence entre fumeurs et non fumeurs mérite des études supplémentaires. Ces deux essais thérapeutiques suggèrent donc qu'il y a bénéfice à traiter l'HTA modérée dans les

populations étudiées. Mais ces études suscitent autant de questions qu'elles en résolvent. Par exemple, dans l'essai EWPHE, on est surpris par le faible nombre de malades inclus (840 dans 18 centres) alors que l'intervalle de pression artérielle exigé est large: de 160/90 à 239/119 mm Hg. Est-il bien légitime de réunir tous ces malades dans une même analyse? L'essai a été long et seuls 35% des malades inclus restaient dans l'essai à son terme; certes 28% des malades étaient décédés ou avaient eu une complication (cardiovasculaire ou non) mais 36% des malades ont quitté l'étude pour d'autres raisons. Enfin les conclusions tirées d'une étude faite chez des sujets âgés vivant pour beaucoup dans les hospices, dans des conditions particulières de surveillance, sont-elles applicables dans la pratique médicale à des personnes âgées qui vivent à domicile et ne peuvent ou ne souhaitent pas se plier aux mêmes règles de régime et de surveillance?

En revanche, l'essai du MRC correspond mieux aux conditions habituelles de traitement de l'HTA essentielle. Cependant, pour des raisons d'ordre méthodologique certaines contraintes ont été imposées : 1. Les critères d'exclusion ont été assez larges (entre autres : diabète, goutte, asthme, angor, claudication intermittente, anomalies fréquentes chez les hypertendus); 2. Les médicaments choisis ont été un diurétique thiazidique ou un bêta-bloquant. Mais lorsqu'un seul médicament n'a pas suffi pour ramener la pression artérielle à la normale, on a associé la méthildopa, parfois la guanéthidine alors qu'on sait que la meilleure association est celle d'un diurétique et

d'un bêta-bloquant, ou vice-versa. Tout était fait pour éviter une telle association qui aurait gêné dans l'interprétation des résultats;

3. L'attitude vis-à-vis de la surcharge pondérale et des autres facteurs de risque (comme le tabac) n'a pas été codifiée et fut probablement différente d'un médecin à l'autre;

4. Environ 40 % des malades inclus ont interrompu secondairement le traitement initialement prescrit, ce qui représente un pourcentage important. C'est pourquoi l'analyse statistique a été faite à partir de la randomisation initiale dans les différentes catégories de traitement, comme si tous les malades avaient poursuivi jusqu'au terme de l'essai le traitement déterminé par le tirage au sort (ce qui manifestement n'a pas été le cas pour beaucoup d'entre eux). Le même principe d'analyse a été appliqué dans l'étude EWPHE pour les mêmes raisons.

Enfin, pour mieux comprendre le débat concernant le traitement de l'HTA modérée, et les difficultés de tels essais thérapeutiques, il faut méditer la première phrase de la conclusion de l'étude MRC : « L'essai a montré que si 850 malades ayant une HTA modérée reçoivent un traitement médicamenteux antihypertenseur actif pendant un an, on préviendra environ 1 accident vasculaire cérébral. Cela représente un bénéfice « important mais rare (c'est-à-dire, concernant une très faible fraction de la population).

J.-P. G.

1. Amery A, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial. *Lancet* 1985; i: 1349-54.

2. Medical Research Council Working Party. MRC Trial of Treatment of mild hypertension: principal results. *Br med J* 1985; 291: 97-104.

## Une empreinte individuelle d'ADN

**D**ès que l'on a su analyser des séquences d'ADN, on s'est aperçu que le polymorphisme génétique était beaucoup plus important que ne l'avait fait prévoir l'étude des protéines. Il n'y a certainement pas deux personnes dans le monde qui possèdent la même séquence d'ADN. Toutefois, avec les techniques actuelles, un séquençage de masse demanderait des siècles. Des chercheurs britanniques [1, 2] viennent de court-circuiter le problème de façon élégante. Ils se sont appuyés sur l'existence de régions répétitives d'ADN dispersées dans le génome. Les éléments répétitifs dont il existe plusieurs types sont constitués de séquences communes de 10 à 15 paires de bases. Le polymorphisme résulte du fait que le nombre de ces éléments diffère d'un sujet à un autre, en raison probablement de recombinaisons entre séquences similaires avec échange inégal non équationnel (cf. *Médecine/sciences* n° 4, Lexique p. 215, fig. 3). Il se crée ainsi des zones d'ADN dites hypervariables mais qui, une fois établies, sont stables dans les cellules somatiques et peuvent servir à caractériser les individus.

Il a suffi d'hybrider deux sondes, contenant chacune une unité répétitive, avec de l'ADN total digéré par une ou deux enzymes de restriction (Hinf I associée ou non à Sau U3A) pour obtenir une image complexe, spé-

cifique de chaque individu. D'après les auteurs, il n'existe qu'une chance infime (moins de  $5 \times 10^{-19}$ ) que deux personnes non apparentées aient la même « empreinte » d'ADN. A l'intérieur d'une même fratrie, cette chance ne dépasserait pas  $10^{-8}$ , sauf naturellement chez les jumeaux monozygotes.

Ce qui rend la technique utilisable, c'est la stabilité du polymorphisme ainsi observé car le taux de mutation pour chaque allèle est très faible. C'est ainsi que les jumeaux monozygotes présentent une image identique. Les caractères (taille des bandes) sont transmis selon une hérédité mendélienne; enfin, l'image initiale se maintient dans les cellules qui se divisent en culture.

La méthode permet donc l'identification des individus (par exemple en médecine légale), des lignées cellulaires, ainsi que les recherches de paternité puisque, chez les descendants, la moitié des fragments sont d'origine paternelle et peuvent être identifiés comme tels.

Tout cela avec à peine plus d'un microgramme d'ADN, tiré de quelques gouttes de sang...

J.-C. D.

1. Jeffreys AJ, Wilson V, Thein SL. Hypervariable « minisatellite » regions in human DNA. *Nature* 1985; 314 : 67-73.

2. Jeffreys AJ, Wilson V, Thein SL. Individual specific « fingerprints » of human DNA. *Nature* 1985; 316 : 76-9.