

Hypertension artérielle : bases scientifiques et état des lieux

Dr Jean-Marc STEPHAN (MD)

ASA TCM- Kongress 2009

3^{es} journées de perfectionnement de MTC

3 décembre 2009 – Bâle (Suisse)

Introduction

- environ 54% d'accidents vasculaires cérébraux et 47% de maladies coronariennes → en rapport avec une hypertension artérielle
 - Réduire le risque cardiovasculaire en prenant en charge précocement
 - compliance des malades
 - Intérêt croissant pour les thérapeutiques alternatives → acupuncture
-

Classification

- dépend des pays et des recommandations internationales
 - En France trois grades : HTA grade 1 : 140-159/90-99 mm Hg ;
 - HTA grade 2 : 160-179/100-109 mmHg ;
 - HTA grade 3 : $> 180 / > 110$ mm Hg
-

Classification

Recommandations européennes

- → optimale si inférieure à 120/80 mm Hg
 - pression artérielle normale : comprise entre 120-129/80-84 mm Hg
 - notion de pré-hypertension (120-139/80-89 mm Hg) aux USA
-

Rappel de la physiopathologie et des *zheng* de l'HTA selon la MTC

Rappel de la physiopathologie et des *zheng* de l'HTA selon la MTC

- En MTC → pas de systématisation précise de l'HTA.
 - à évoquer par un ensemble de syndromes et/ou de symptômes.
 - Le déséquilibre du *yin* - *yang* du Foie et des Reins → une stagnation du *qi* du Foie.
 - Puis → diminution du *yin* du Foie avec un *yang* du Foie → vide du *yin* des Reins.
-

Rappel de la physiopathologie et des *zheng* de l'HTA selon la MTC

- Feu du Cœur → troubles neurovégétatifs
 - vide du *yin* des Reins → hyperactivité du *yang* avec Feu du Foie, puis Vent du Foie
 - → vide du *yin* et du *yang* des Reins
 - l'alimentation inappropriée → Mucosités-Humidité → Glaires
-

Rappel de la physiopathologie et des *zheng* de l'HTA selon la MTC

six cadres cliniques (*zheng*)

- déficience du *shen qi*
 - Feu du Foie qui monte
 - agitation interne du Vent du Foie
 - déficit à la fois du *yin* du Foie et du Rein
 - déficience du *yin* et *yang*
 - accumulation et obstruction de l'Humidité qui génère des Glaires
-

Les mécanismes d'action de l'effet hypotenseur de l'acupuncture

Les mécanismes d'action de l'effet hypotenseur de l'acupuncture

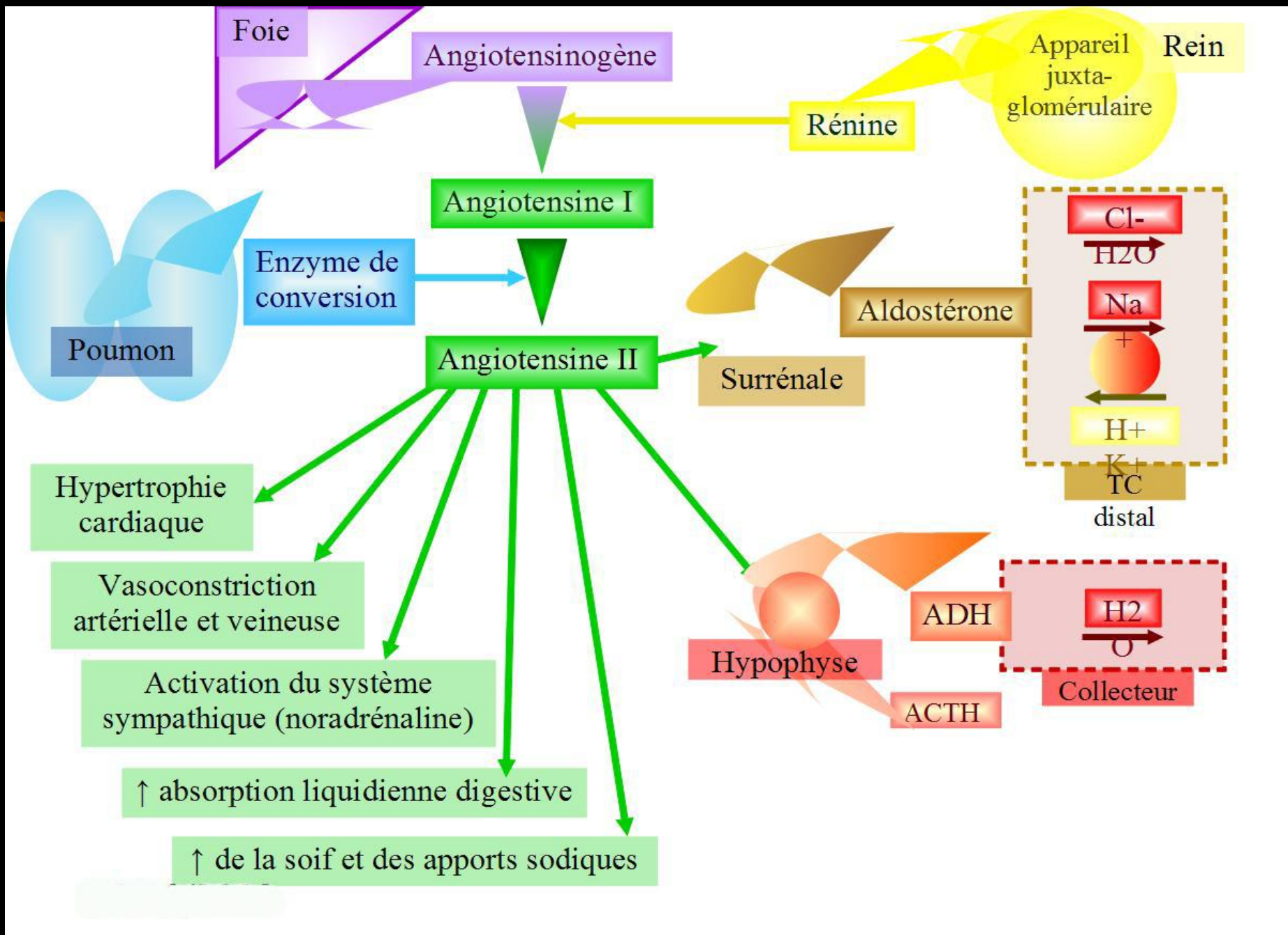
Rappel de la physiopathologie de l'HTA

interaction entre

le système nerveux sympathique et

1. le système rénine-angiotensine-aldostérone

→ rétention de sodium (Na)



Le système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (-ADH) : SRAA(A). Schéma adapté à partir de www.memobio.fr

Les mécanismes d'action de l'effet hypotenseur de l'acupuncture

- anomalies du transport du Na transmembranaire
 - accumulation intracellulaire de Calcium
 - $\text{Na}^+, \text{K}^+ \text{ATPase}$ → recaptage de noradrénaline
 - déficit d'une substance vasodilatatrice : système kallicréine
 - **dysfonction endothéliale** → oxyde nitrique (NO)
-

Les mécanismes d'action de l'effet hypotenseur de l'acupuncture

Mécanismes physiopathologiques de l'acupuncture sur l'HTA

1. endothéline-1, rénine plasmatique
2. angiotensine II ; Aldostérone
3. monoxyde d'azote (NO)
4. sérotonine (5HT), dopamine
5. norépinephrine,
6. enképhaline, β endorphine,
7. acide γ -aminobutyrique (GABA).

Les mécanismes d'action de l'effet hypotenseur de l'acupuncture

1. réduire l'activation du système nerveux sympathique → activation du système cholinergique
 2. + des récepteurs opioïdes du noyau RVLM (rostral ventrolateral medulla) du bulbe rachidien.
-

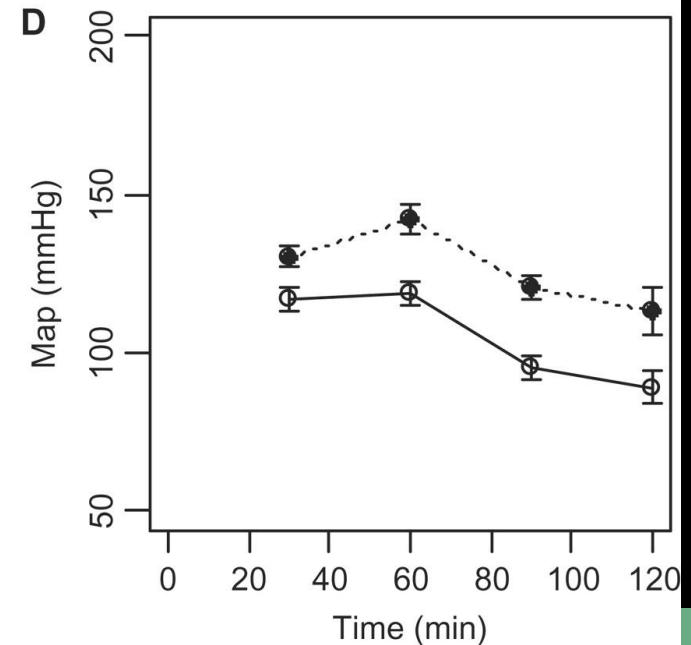
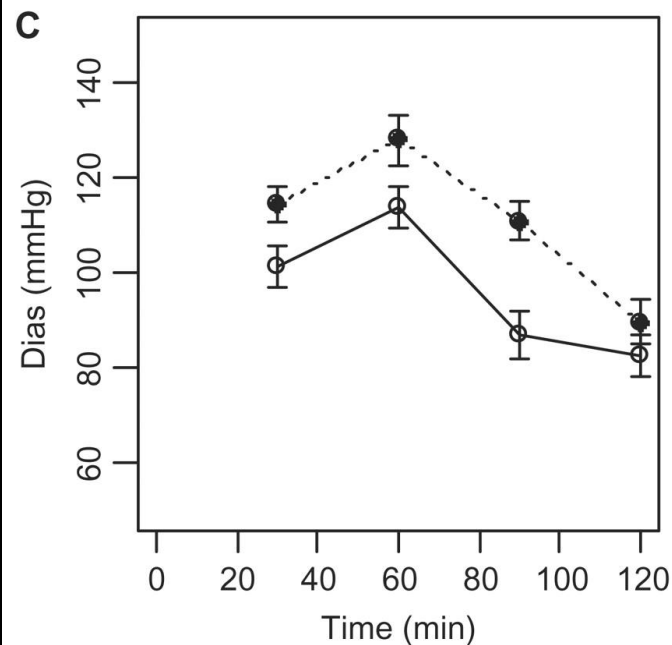
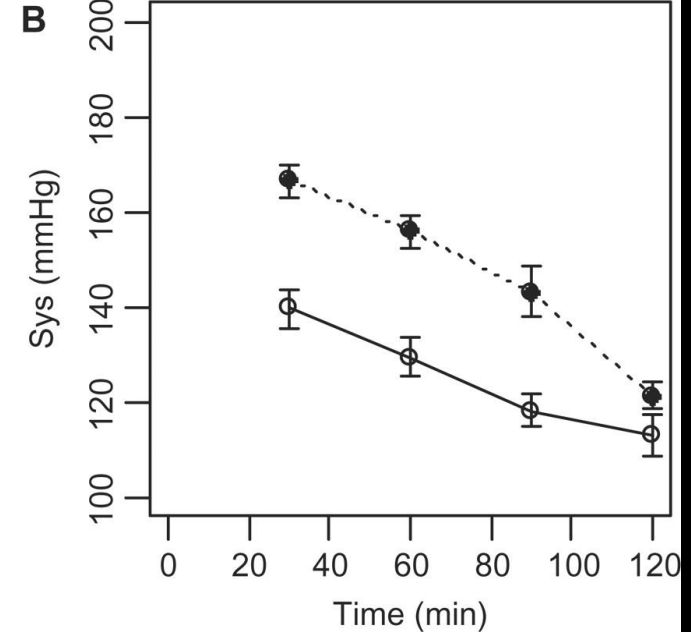
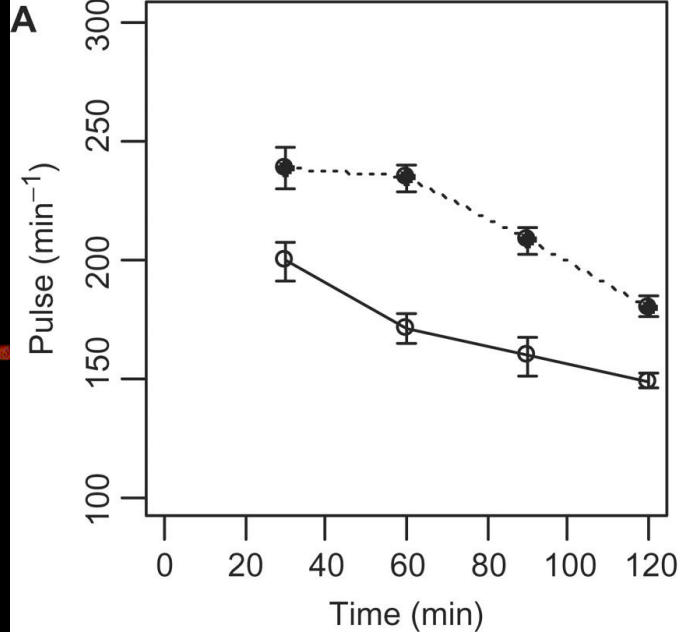
Les mécanismes d'action de l'effet hypotenseur de l'acupuncture

Exemple :

chats anesthésiés + kétamine/xylazine

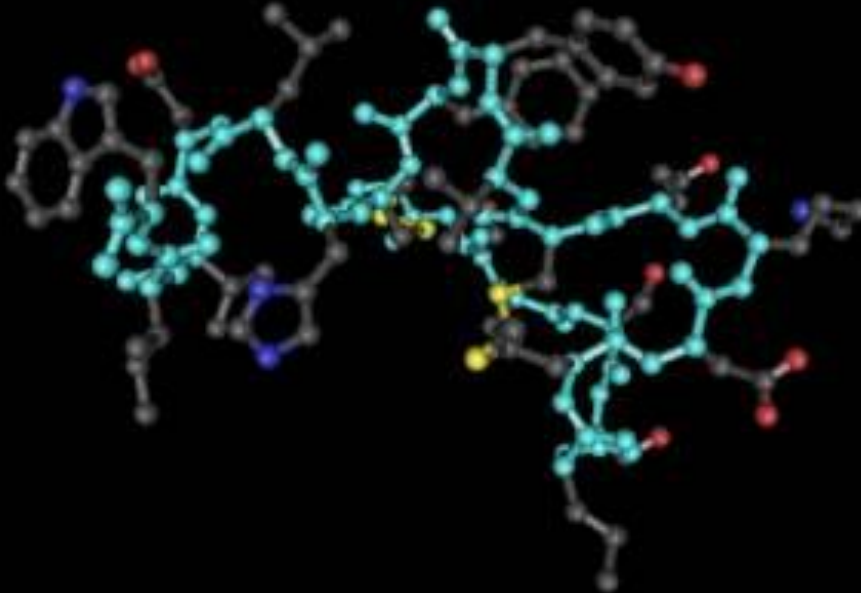
- L'EA (2/100 Hz) sur le 6MC (*neiguan*) inhibe l'hypertension artérielle systolo-diastolique
-

**Time curve by
treatment
group of mean
responses on
(A) Pulse, (B)
Systolic
pressure, (C)
Diastolic
pressure, and
(D) Mean
arterial
pressure**



Endothéline-1

- traitements répétés d' EA à fréquence alternée 2/80 Hz chez les rates à ovaires polykystiques
→ diminution de la concentration d'ET-1



Endothéline-1

- ECR (n=60) chez homme → diminution des niveaux d'endothéline-1 ($p < 0,05$) avant et après traitement dans le groupe acupuncture.
- 11GI *quchi*, 40ES *fenglong*, 3F *taichong* + *deqi* :
30 mn : 6 jours sur 7 pendant 3 semaines

Rénine

- 50 patients traités par Acupuncture
- baisse ($p < 0,01$) → concentration de l'activité rénine plasmatique
- → pas de diminution vasopressine (AVP ou hormone antidiurétique ADH) et du cortisol

Angiotensine II

- EA chez les rats au 36E pendant 20 mn
→ PA ↓ + ↓ angiotensine I = noyau RVLM
- 36E et du 3F (*taichong*) = manipulations douces → pression artérielle ↓ mais pas d'influence sur angiotensine II
- auriculothérapie = point Cœur (5 Hz) séance 30 mn/j pendant 30 j → ↓ angiotensine II

Aldostérone

Chez homme

- 23V (*shenshu*) → ANP (peptide natriurétique atrial) + activité rénine plasmatique ↘
- 15V (*xinshu*) ↗ ANP ↘ aldostérone

Aldostérone

Chez rat

- moxibustion 15V → aldostérone + activité rénine plasmatique ↗
- moxibustion 27V → aldostérone + ANP ↗ mais pas activité rénine plasmatique
- **discordance** : ≠ espèces et ≠ entre acupuncture et moxibustion
- Lapin → 23V, 4VG et 20 VG ⇒ aldostérone + hormone antidiurétique ↘

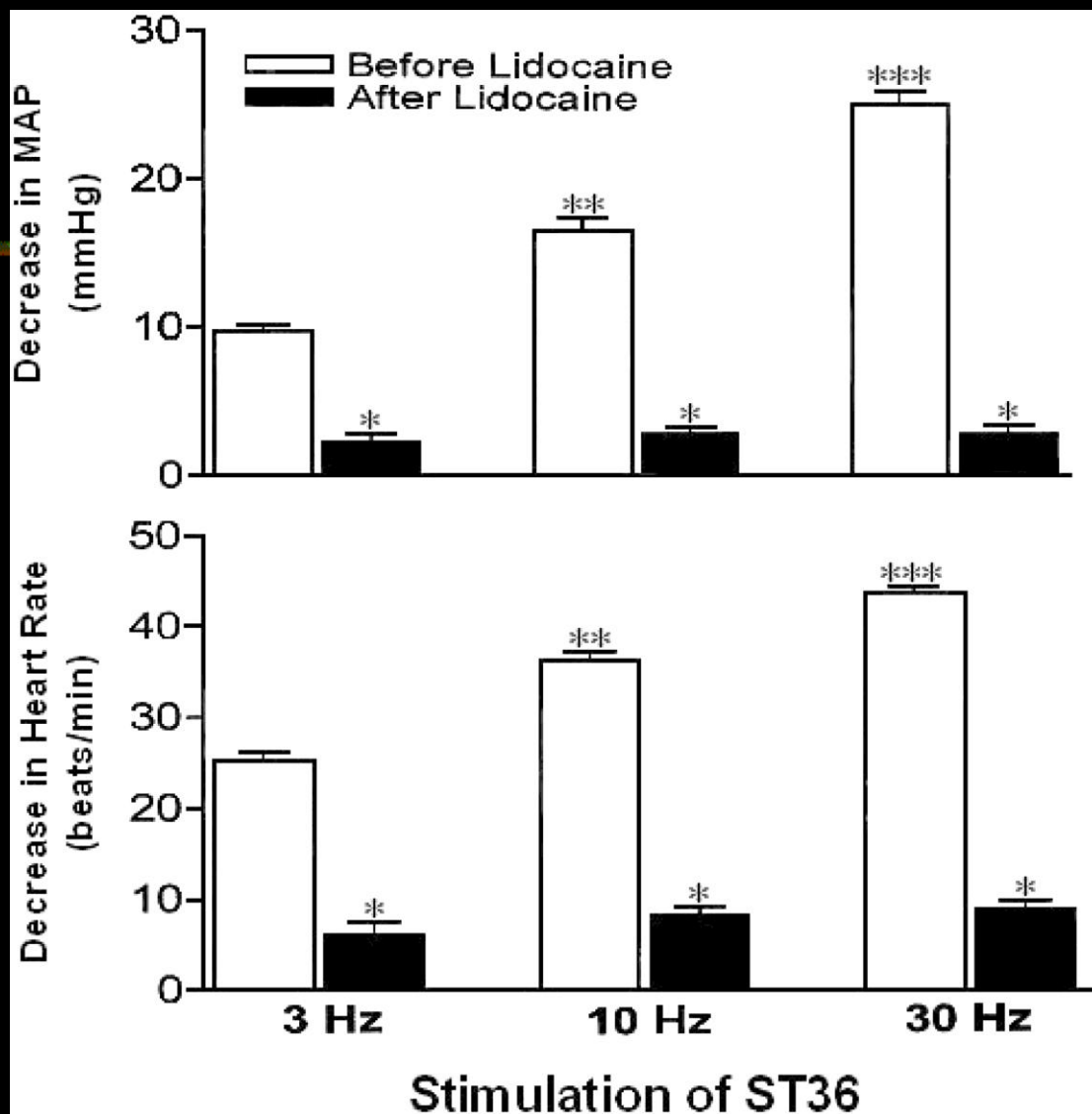
Monoxyde d'azote (NO)

- NO sous dépendance d'enzymes, les NO synthases (NOS)
 - 3 isoformes
 1. NOS1 neuronale
 2. NOS2 inductible
 3. NOS3 endothéliale
-

Monoxyde d'azote (NO)

- l'EA : 36E pendant 20 mn → PA systolique et diastolique + bradycardie ↘
- N(omega)-Nitro-L-Arginine (inhibiteur synthèse NO dans la substance grise périaqueducule ventrale (vPAG) → réduction voire suppression action EA

■ EA (3Hz,
10Hz,
30Hz) →
PA ↘
=intervention
de la nNOS1
dans le noyau
gracile du
bulbe
rachidien



Chen, S. et al. J Neurophysiol 90: 780-785 2003;
doi:10.1152/jn.00170.2003

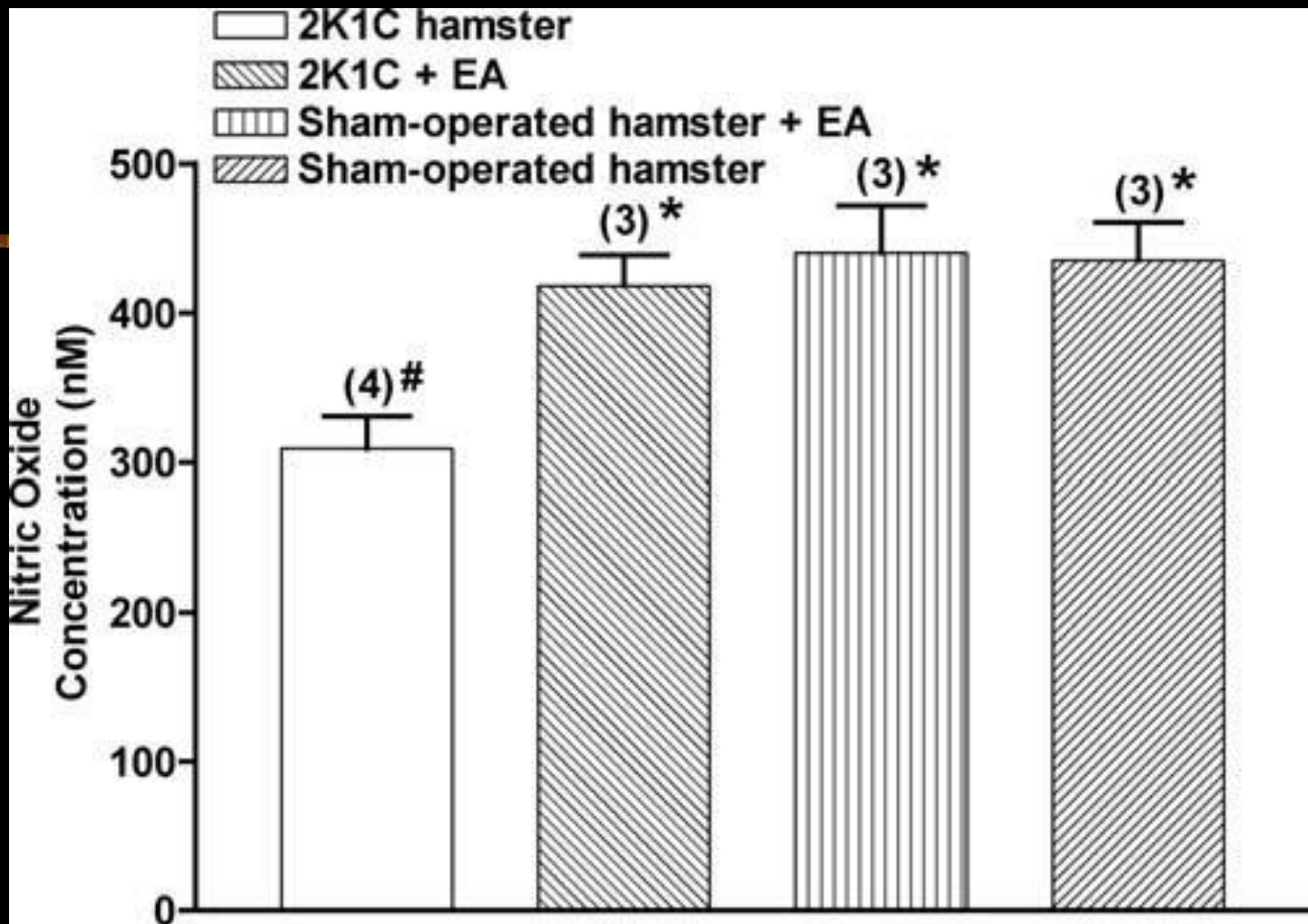
Monoxyde d'azote (NO)

- L'EA (4-20Hz 4mA) → 36E et *lanwei*
→ pression systolique ($p < 0,05$) ↘ et nNOS1 ↘
- iNOS2 ↗ ($p < 0,01$).
- HTA stress induit chez le rat = en relation avec nNOS1 et de la NOS2 inductible au niveau du RVLM

Monoxyde d'azote (NO)

30 mn d'EA 36E (2Hz, 0,5ms) / j pendant 5j

- →HTA ↘ par activation => réaction de biosynthèse du NO sous dépendance des NO synthases
- L'EA ↗ concentration périartériolaire de NO
- L'EA 36E →réduction NOS3 et NOS1 associées à l'HTA chez le hamster



Kim DD et coll. *Microcirculation*. 2006; 13(7): 577–585.

Monoxyde d'azote (NO)

- l'EA au 36E module l'expression et l'activité de la nNOS1 dans l'hypothalamus de rats = ↓
- nNOS1 ↓ en rapport avec la synthèse neurotransmetteurs = hypothalamus (noyaux paraventriculaire et supraoptique)
- implication du système nerveux autonome

Monoxyde d'azote (NO)

- l'électroacupuncture → modulation chez l'homme des enzymes NO synthases (eNOS3 et nNOS1) dans la biosynthèse du NO

Systeme nerveux autonome et son interaction avec le systeme opioide

- rats hypertendus : 3 séances : 11GI,36E → PA ↓
- norépinephrine (NE), sérotonine (5-HT) plasmatiques ↓
- dopamine (DA) plasmatique ↑
- tronc cérébral, de l'hypothalamus et du cortex cérébral, la NE, 5-HT, DA ↑

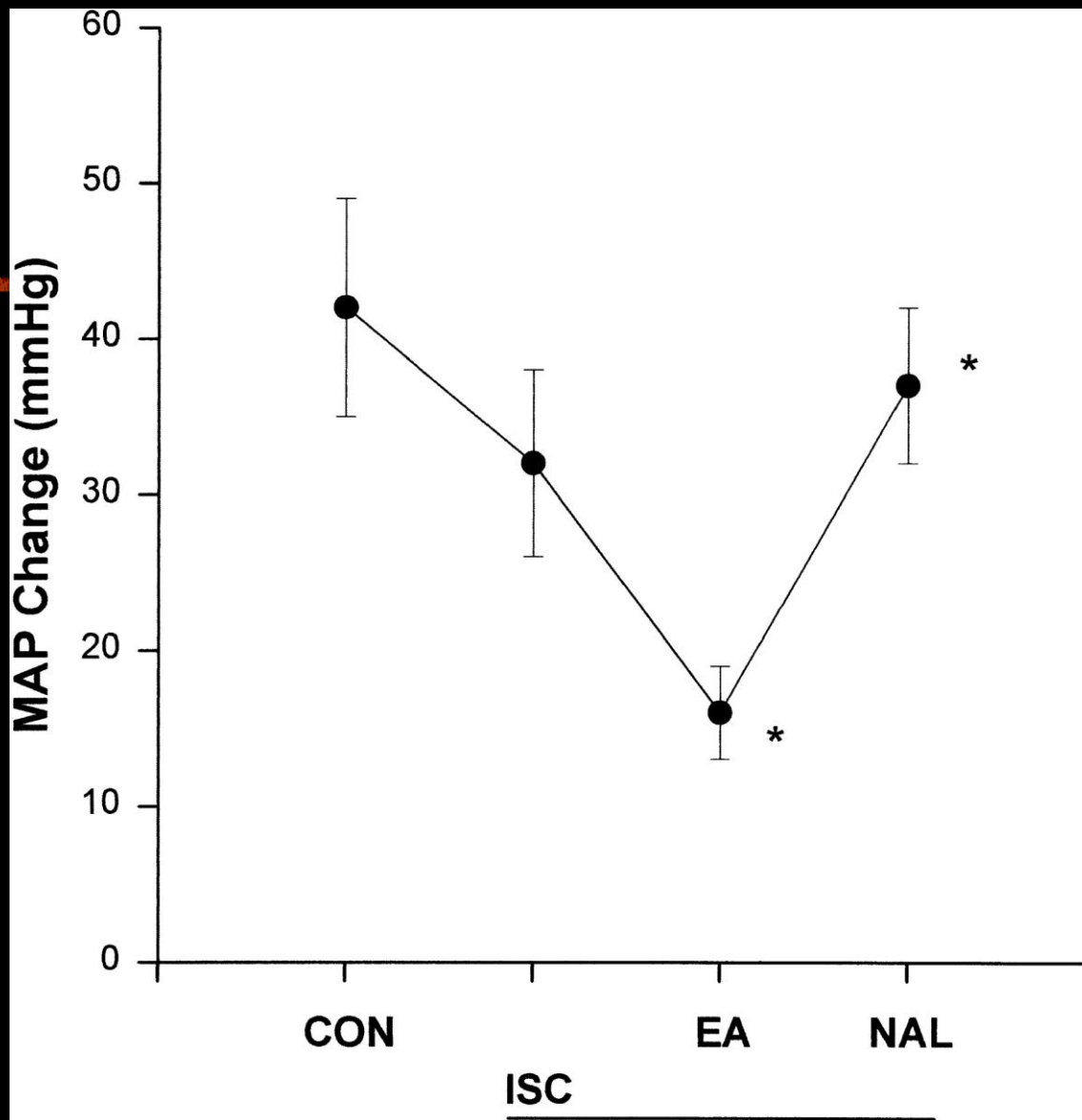
ACU → modulation NE, DA et 5-HT aussi bien au niveau plasmatique qu'au niveau du SNC

Systeme nerveux autonome et son interaction avec le systeme opioïde

- 5MC et 6MC chez le chat => **réponse sympathique à travers un mécanisme opioïde**
- opioïdes δ et μ
- RVLM (rostral ventrolateral medulla) du bulbe rachidien +
- substance grise périaqueductale ventro-latérale (vlPAG)

Systeme nerveux autonome et son interaction avec le systeme opioide

- chats avec ischémie myocardiaque et HTA
- EA (4Hz, 0,5ms ; 25mn) au 6MC → TA↓
- naloxone dans le RVLM → inhibe
- 6MC active les récepteurs opioïdes (RVLM)



Chao, D. M. et al. Am J Physiol Heart Circ Physiol 276: H2127-H2134 1999

Systeme nerveux autonome et son interaction avec le systeme opioïde

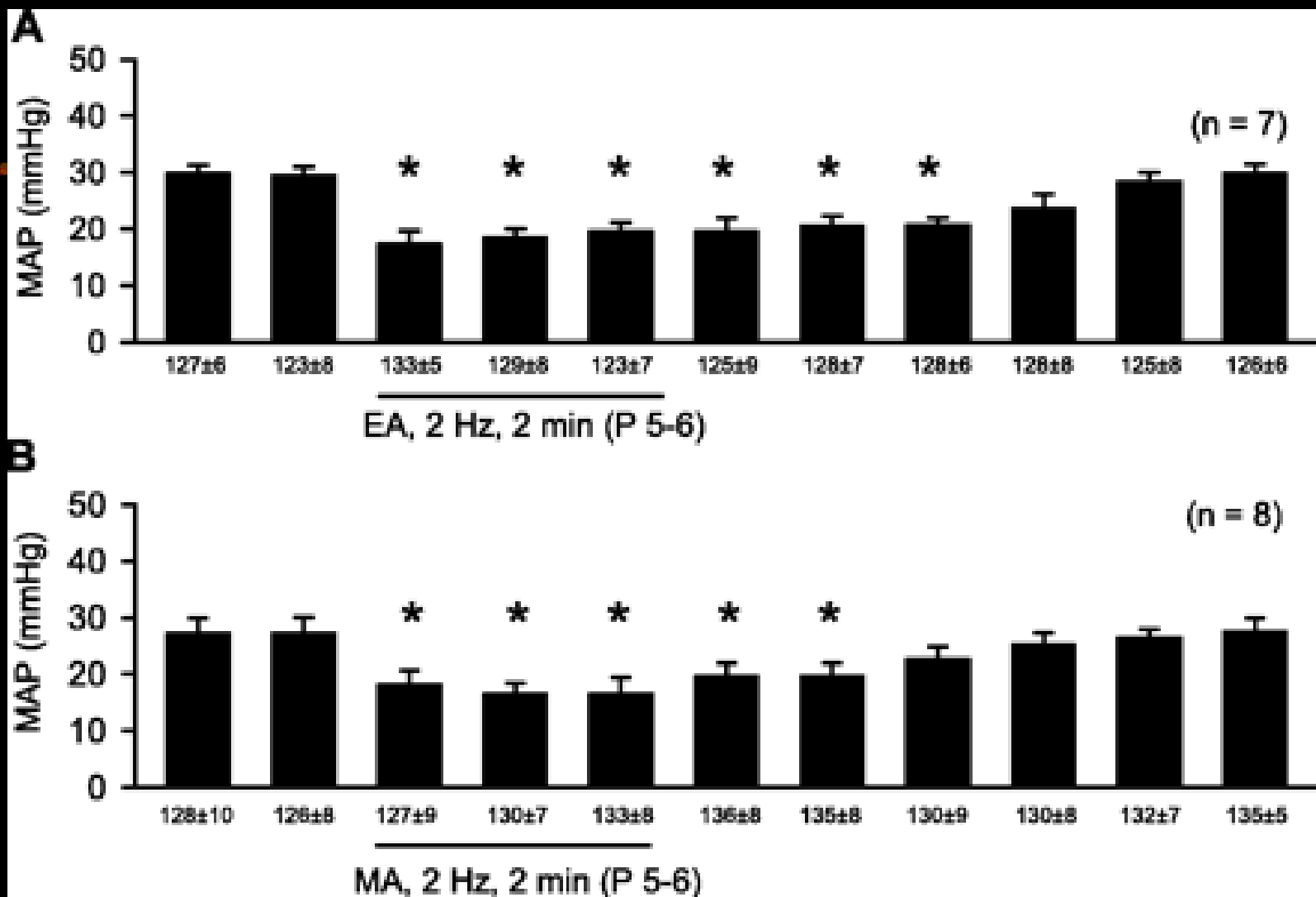
- EA (5 Hz) : 5MC et 6MC → 39% de ↓ PA
- activation des récepteurs opioïdes δ (delta) et μ (mu) → RVLM du bulbe rachidien
- chat hypertendu : EA 5Hz module bêta-endorphines et enképhalines, mais pas la dynorphine

Systeme nerveux autonome et son interaction avec le systeme opioide

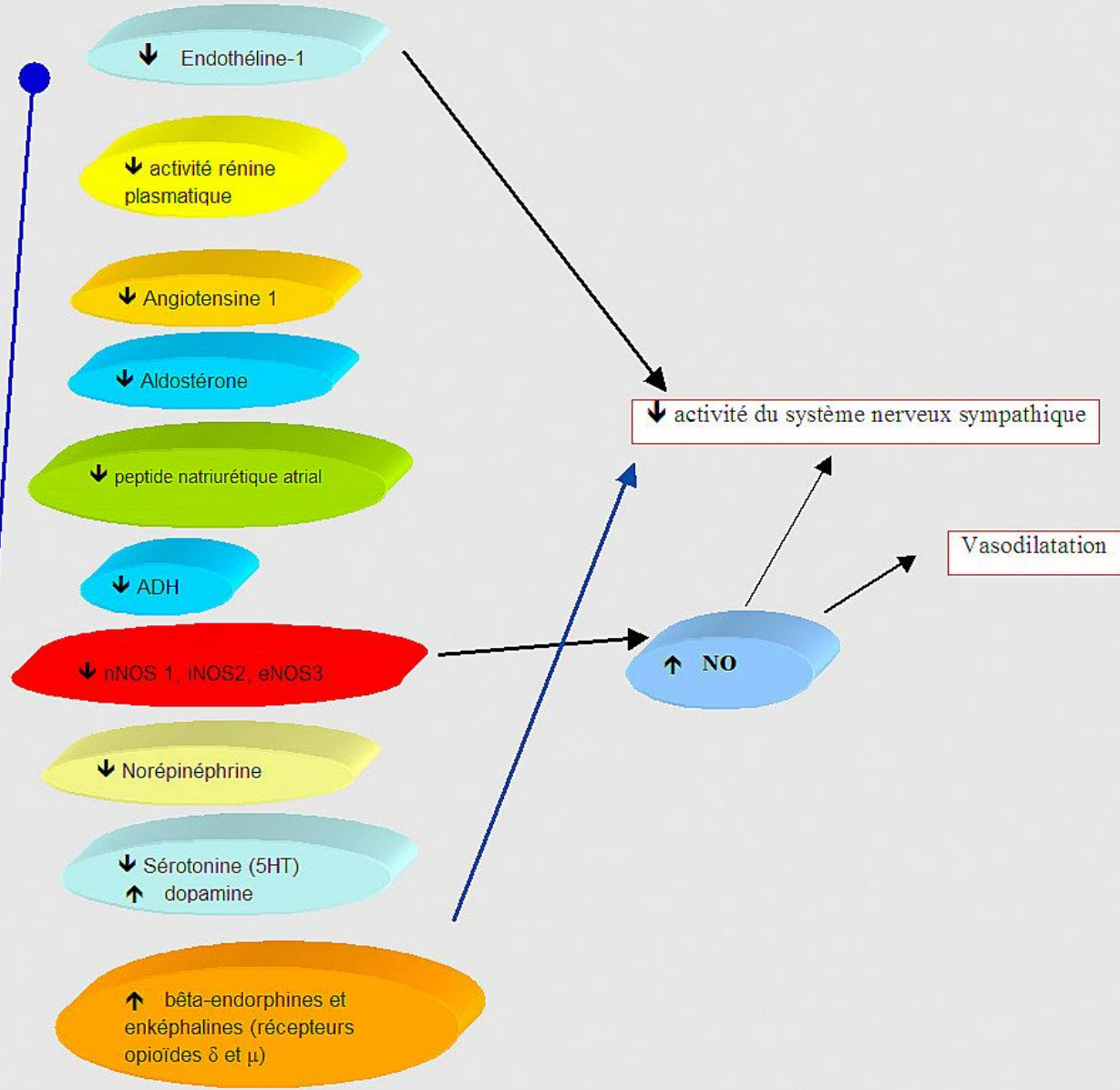
- Effet hypotenseur de l'EA sur 5 MC et 6MC
- Action sur récepteurs des opioïdes et de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA)
- DONC : inhibition des réponses cardiovasculaires par EA au niveau du système autonome sympathique → les fibres A δ (delta) et C
- Implication du vIPAG, le RVLM et ARC

Acupuncture manuelle et électroacupuncture

- acupuncture manuelle (MA) versus EA sur rat HTA
- EA (0,3-0,5 mA, 2 Hz) : 5MC et 6MC, 36E et 37E, 6C et 7C
- MA avec recherche du deqi (fréquence de 2 Hz)
- MA = EA basse fréquence à 2Hz du 5 MC et du 6MC
- EA à haute fréquence (40 et 100 Hz) : pas d'action hypotensive



Acupuncture
Electroacupuncture basse fréquence de 2 à 30 Hz



Essais contrôlés randomisés

ECR

- grand nombre de séries de cas publiés et d'essais cliniques non randomisés
- revue systématique (2006) → acupuncture ↘ pression artérielle diastolique
- Mais nombreux problèmes méthodologiques

ECR

1. ECR → aucune différence significative
2. ECR → réduction significative de la pression artérielle

par rapport au groupe contrôle ou groupe placebo

Les ECR n'objectivant pas de différence
significative versus groupe contrôle ou
placebo

ECR → aucune différence significative

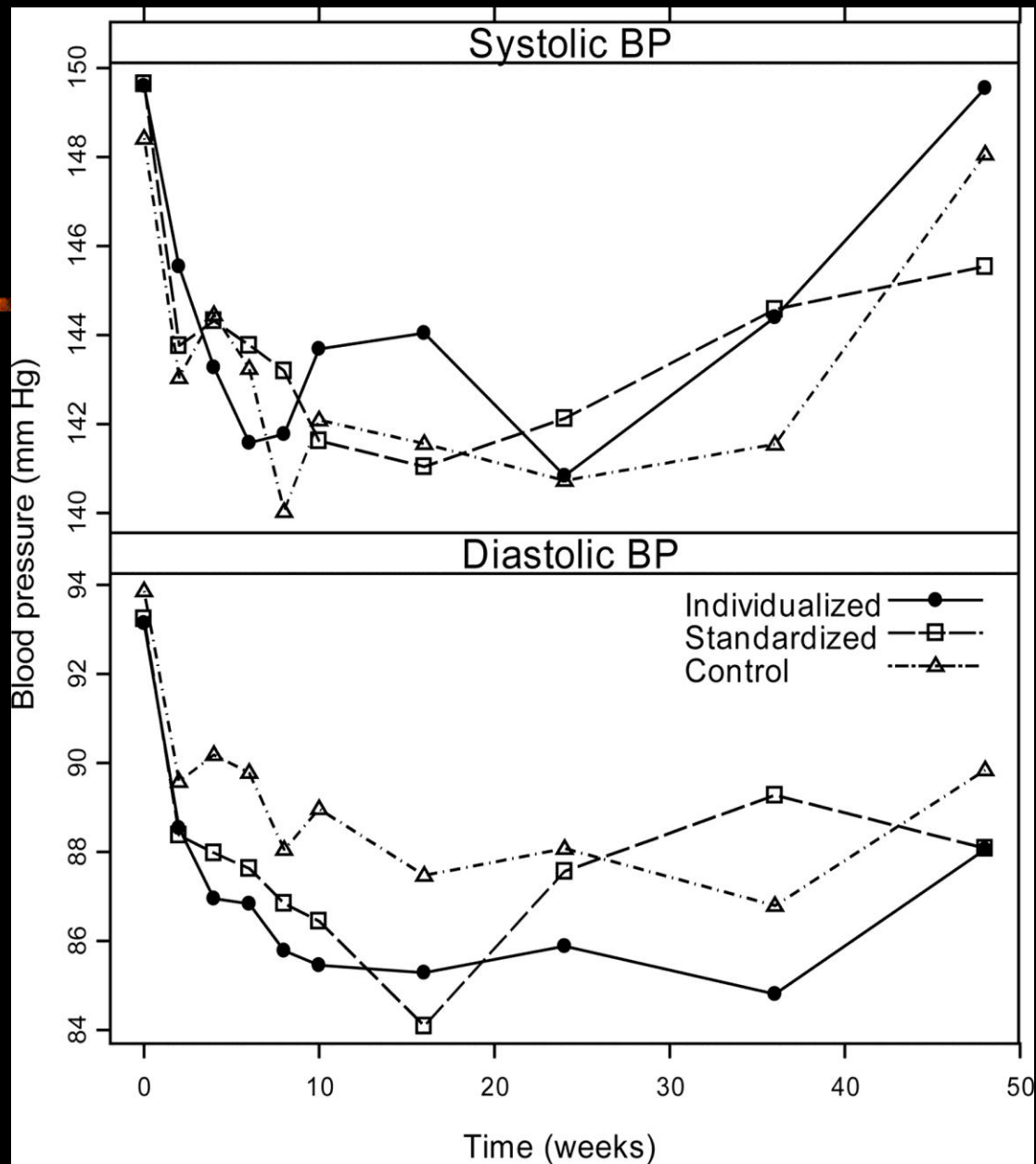
Macklin (2006)

- étude SHARP* (Stop Hypertension with the Acupuncture Research Program),
 - 3 bras (n=192)
 - 2 séances/semaine = 6 à 8 semaines
 - deux groupes → acupuncture standard, acupuncture individuelle selon les *zheng* de la MTC
 - groupe contrôle : acu sur zones neutres
-

ECR → aucune différence significative

Macklin (2006)

- ↘ PA systolique dans les groupes « acupuncture » de $-3,56$ mm Hg versus $-3,84$ mm Hg dans le groupe placebo ($p=0,90$),
- ↘ PA diastolique $-4,32$ mm Hg versus $2,81$ mm Hg dans le groupe placebo ($p=0,16$)
- ↘ pression chez tous les patients, y compris chez ceux du groupe placebo



ECR → aucune différence significative

Macklin (2006)

- groupe placebo : 5 points bilatéraux en dehors des méridiens sans aucune action connue sur l'HTA
- groupe standard : 20VB, 11GI, 3F, 6RP, 36E et des points auriculaires Cœur et *jiang ya gou*

ECR → aucune différence significative

Macklin (2006)

Le groupe (*zheng*) → 5 sous-groupes

- Feu du Foie qui monte : 20VB, 21VB, 34VB, 43VB, 20VG, 4GI, 11GI, 2F, 3F, 36E, 44E, *yintang* ;
- élévation du *yang* de Foie avec vide du *yin* de Rein : 18V, 23V, 20VB, 20VG, 7C, 3R, 4GI, 11GI, 3F, 6RP, *taiyang* ;
- accumulation et obstruction de l'Humidité : 20V, 64V, 12VC, 20VG, 4GI, 11GI, 3F, 6MC, 6RP, 8RP, 36E, 40E ;

ECR → aucune différence significative

Macklin (2006)

- déficience du *yin* et *yang* : 23V, 4VC, 6VC, 20VB, 20VG, 3R, 4GI, 11GI, 3F, 6RP et 36E ;
- déficit à la fois du *qi* et du Sang (*yin* du Foie et du Rein) : 18V, 20V, 23V, 4VC, 6VC, 20VB, 20VG, 7C, 3R, 4GI, 11GI, 3F , 6RP et 36E.

ECR → aucune différence significative

Macklin (2006)

- Haute qualité méthodologique (Jadad à 5/5)
- Méthodologie acupuncturale satisfaisante
- Mais puissance insuffisante
- 12 sessions étalées sur 8 semaines → insuffisant
- spécificité des points d'acupuncture ?

ECR → Inefficacité de l'acupuncture Kraft (1999)

- acupuncture dans le traitement du syndrome post-ménopausique (N=10)
- ECR simple aveugle contre placebo, cross-over
- Pas d'efficacité
- Mais plaintes réduites et bien-être
- 12 sessions avec 2 séances par semaine pendant six semaines

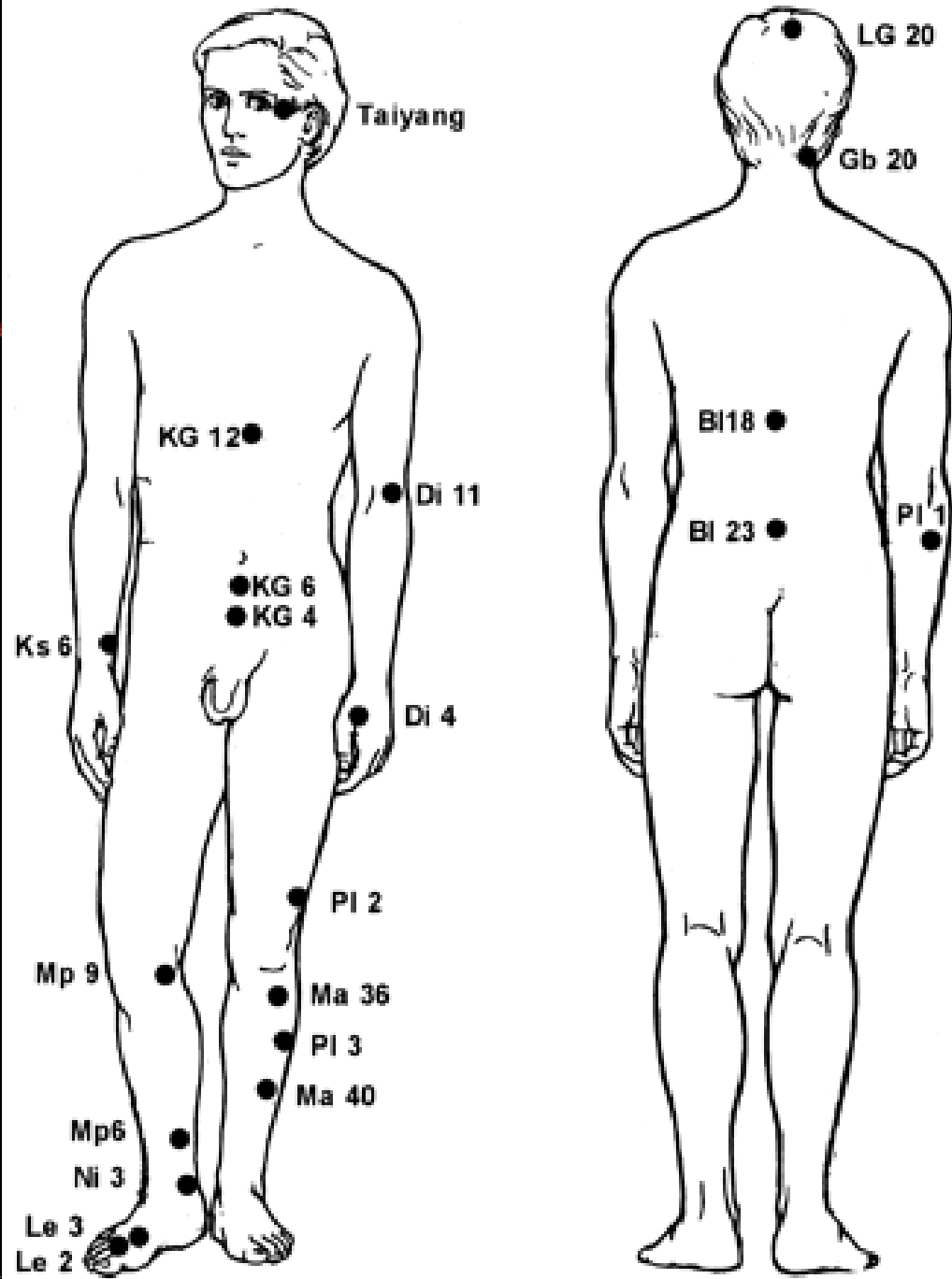
*ECR objectivant une différence
significative versus groupe contrôle
ou placebo*

Les ECR objectivant une différence significative.

Flachskampf (2007)

- ECR → intérêt de l'acupuncture chinoise sur une population occidentale
 - Acupuncture = monothérapie anti-hypertensive
 - 2 bras (N=160) HTA grade 1 à 2
 - 22 séances de 30 minutes
 - traitement individualisé (*zheng*)
 - acu placebo = puncture 8 points HM
-

Needling points for active and sham acupuncture



Circulation

Copyright ©2007 American Heart Association

Flachskampf FA et coll. *Circulation*. 2007



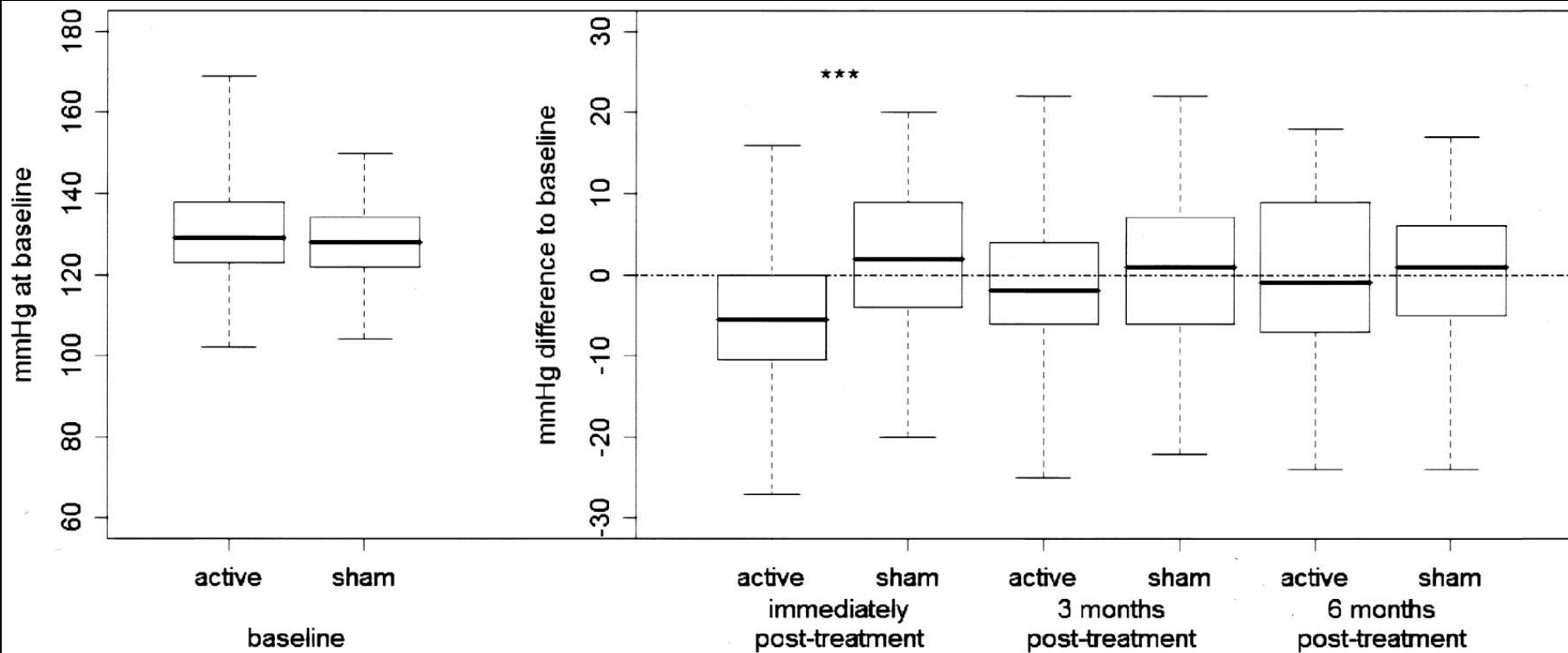
Learn and Live

Les ECR objectivant une différence significative.

Flachskampf (2007)

- Au bout 6 semaines, PAS \searrow de 5,4 mm Hg
- pression artérielle diastolique (PAD) \searrow de 3,0 mm Hg dans groupe acu ($p < 0,001$) par rapport au niveau de pression artérielle initiale
- groupe acupuncture placebo \rightarrow pression artérielle \rightarrow inchangée
- 3 à 6 mois après l'arrêt des séances \rightarrow HTA \rightarrow continuité du traitement

Box plots of the distribution of average 24-hour ambulatory systolic blood pressure in active and sham groups at baseline (left) and of the changes vs baseline in both treatment groups during the study period (right)



Flachskampf, F. A. et al. *Circulation* 2007;115:3121-3129

Les ECR objectivant une différence significative. **Flachskampf (2007)**

- Jadad à 4/5
- amplitude réduction de HTA entre les deux groupes de traitement → similaire à effet dans larges essais cliniques
- Ex: HOPE : 10 mg par jour de ramipril → réduction de PA moyenne de 139/79 à 133/76 mm Hg à 1 mois

Les ECR objectivant une différence significative. **Flachskampf (2007)**

- limitations de l'acupuncture : le coût, tolérance et observance au long cours
- Acu → alternative
- Efficacité si sessions de 30 minutes 3 à 5 fois par semaine

Les ECR objectivant une différence significative.

Yin (2007)

- ECR en double aveugle en intention de traiter contre placebo (n=41) HTA ou préHTA
- groupe acupuncture (n=21) → traitement acupunctural (acu coréenne sasang) = 4 protocoles
 - 36E, 11 GI et 26 V pour tonifier l'énergie du Gros Intestin ;
 - 3RP, 9P et 13V pour tonifier le Poumon ;
 - 7R, 2R et 4VC pour tonifier le Rein ;
 - 1GI, 14VG et 20VB pour tonifier la Vessie.

Les ECR objectivant une différence significative.

Yin (2007)

- 17 sessions (3-4 jours d'intervalle) = 8 semaines.
- groupe placebo (n=20), les aiguilles rétractable de Park aux mêmes points
- acu placebo → aucun changement PA moyenne
- groupe acupuncture, ↘ ($p < 0,01$) de la PA moyenne après 8 semaines d'intervention
→ 136,8/83,7 à 122,1/76,8 mm Hg

Les ECR objectivant une différence significative.

Yin (2007)

- Jadad 5/5.
 - Limitations :
 - faible puissance
 - taux de perdus de vue assez important (27%)
-

Les ECR objectivant une différence significative.

Zhang (2009)

- ECR (n=27)
 - groupe EA (n=13) : stimulation active (EA 2Hz alternée 100Hz) = 30 minutes/séance, 2 fois par semaine pendant 5 semaines.
 - 11GI (quchi) et 4GI (hegu).
 - groupe acupuncture placebo contrôle a bénéficié du même traitement **sans EA.**
-

Les ECR objectivant une différence significative.

Zhang (2009)

- acu placebo contrôle → même traitement sans EA
 - 10 sessions, la PAS moyenne ↘ ds groupe EA, de $117,8 \pm 4,2$ mm Hg avant le traitement à $110,8 \pm 5,5$ mm Hg ($p=0,05$) dès la 3^{ème} semaine
 - Pas de ↘ PA diastolique moyenne ($p>0,05$)
 - Acu ↘ PAS, mais pas PAD
 - Jadad 4/5 mais faible puissance ($n=13$)
-

Méta-analyse

- En 2009 : méta-analyse → 11 ECR
 - 3 ECR : bonne qualité (Jadad >3)
 - → PAS ↘ non significatif ($p=0,12$)
 - → PAD ↘ de 3 mm Hg ($p=0,05$)
 - Mais grande hétérogénéité ($I^2 = 92\%$ pour la PAS, $I^2 = 79\%$ pour la PAD)

Acupuncture for Lowering Blood Pressure: Systematic Review and Meta-analysis

Hyangsook Lee, Song-Yi Kim, Jongbae Park, Yun-ju Kim, Hyejung Lee and Hi-Joon Park

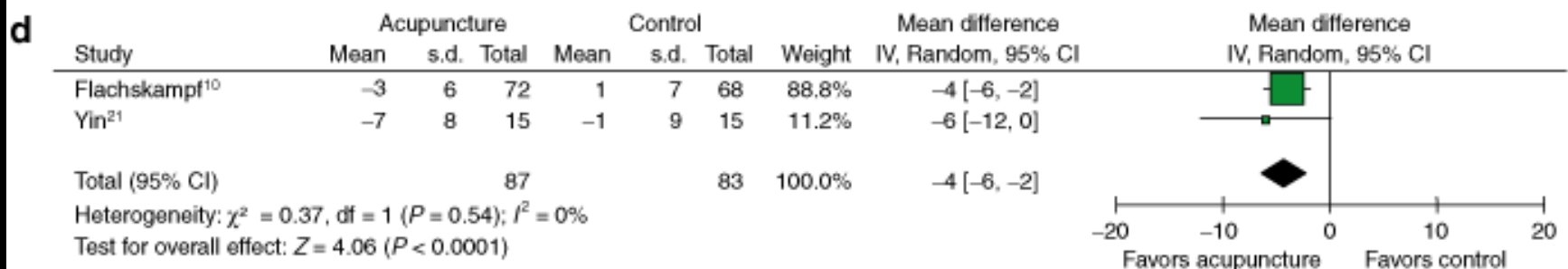
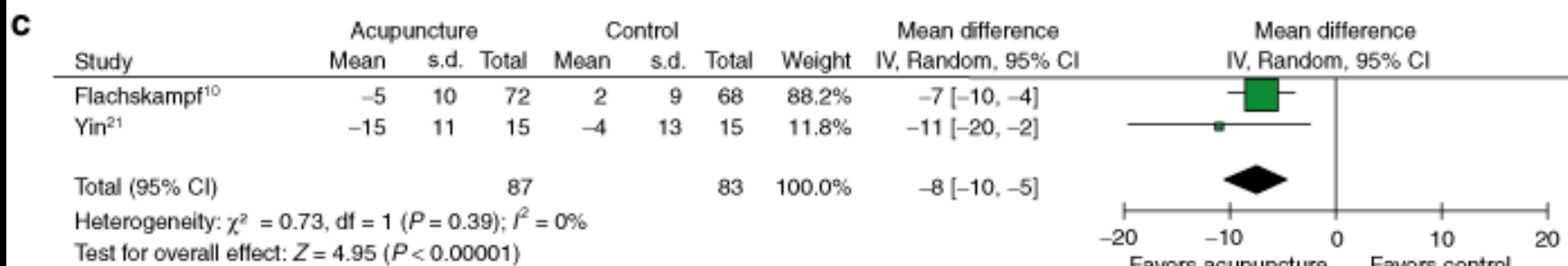
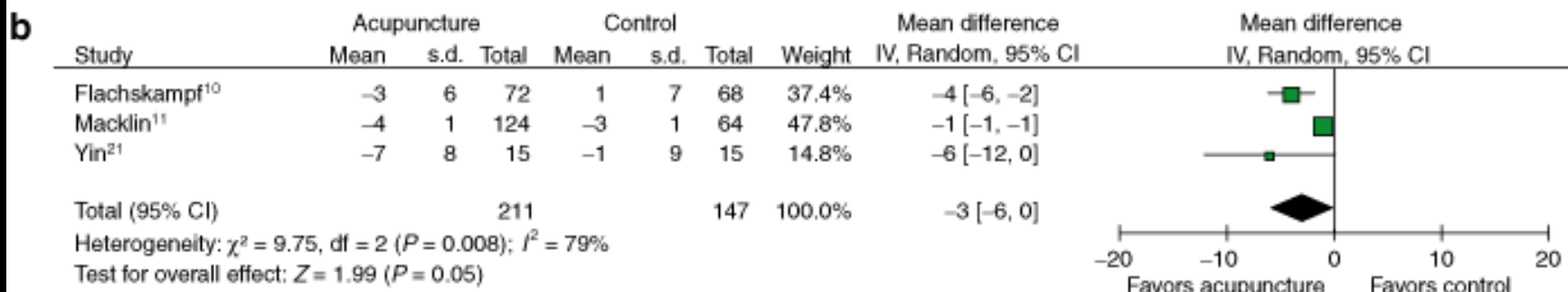
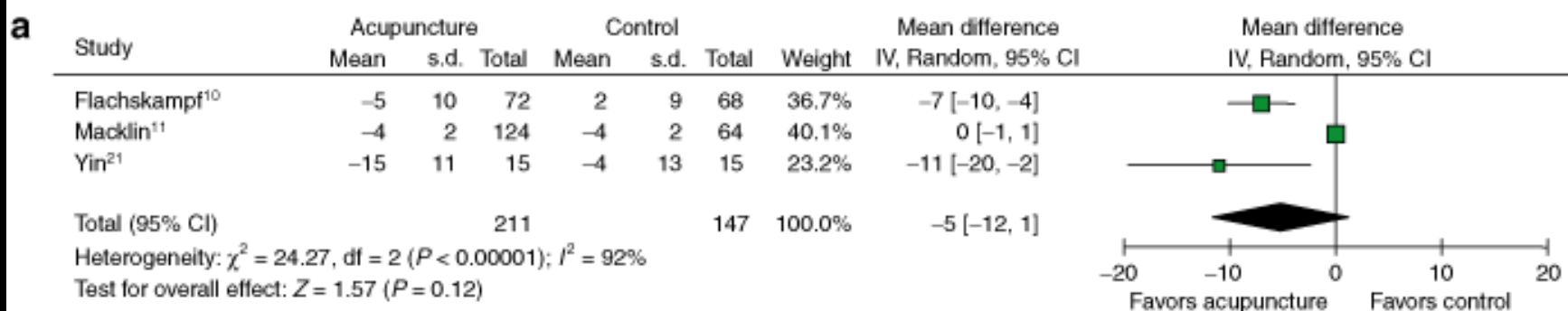
Author	Country	Mean age (Acu/Con)	Quality ^a	Style	Acu				Con			
					No. of session	Duration (wk)	No. of patients (drug% ^b)	Baseline BP ^c	Type	No. of patients (drug% ^b)	Baseline BP ^c	Comments
Flachskampf ¹⁰	Germany	59/58	4	IND	22	6	83 (=78)	131/81	Sham: identical needling at nonacupoints	77 (=78)	129/80	F/u: 3 and 6 mo
Yin ²¹	South Korea	52/54	5	IND	17	8	21 (100)	137/84	Sham: nonpenetrating sham needles at the same acupoints	20 (100)	133/82	Co: breathing and easy-walking exercise for both groups
Macklin ¹¹	United States	57/56/53	5	IND/STD	12	5–9.3	64/64 (0/0)	150/93, 150/93	Sham: superficial needling at nonacupoints without manipulation	64 (0)	148/94	F/u: every 2 to 10 wk and 4, 6, 9 and 12 mo
Jin ¹⁶	China	72/69	1	STD	5	1	30 (100)	169/84	Tailored antihypertensive drugs	30 (100)	165/83	Acupuncture group also received tailored antihypertensive drugs.
Wang ¹⁷	China	55/52	2	STD	28	4	30 (0)	170/104	Metoprolol 10 mg (per day)	30 (100)	174/105	
Jiang ⁴	China	57/58	1	STD with MNA	18	3	30 (100)	159/92	Captopril 12.5–25 mg (t.i.d.)	30 (100)	157/94	Acupuncture group also received captopril.
Zhao ²³	China	40/46	2	STD	30	5.7	30 (0)	164/96	Lifestyle intervention	30 (0)	161/98	Acupuncture group also received lifestyle intervention
Chen ¹⁸	China	64/65	1	STD	14	2	35 (0)	166/87	Nifedipine 10–20 mg (t.i.d.)	35 (100)	164/90	
Kraft ²⁰	Germany	50	3	STD	12	6 wk × 2 cycles	7 (0)	148/94 ^d	Sham: superficial needling at nonacupoints, deqi elicited	7 (0)	150/94 ^d	
Yin ²²	China	ND	1	STD	21	6	48 (0)	171/107	Reserpine 1–2 tablets (t.i.d.)	30 (100)	168/106	F/u: 2 wk
Dan ¹⁹	China	58/58	1	IND	15	3	26 (0)	149/95	Nifedipine 10 mg (t.i.d.)	26 (100)	147/95	

Acu, acupuncture; BP, blood pressure; Co, co-intervention; Con, control; DBP, diastolic blood pressure; F/u, follow-up; IND, individualized acupuncture; MNA, magnetic needle acupuncture; mo, months; ND, no data reported; SA, sham acupuncture; SBP, systolic blood pressure; STD, standardized acupuncture; wk, week; t.i.d., three times a day.

^aModified Oxford scale. ^bPercentage of patients on antihypertensive drugs. ^cMean SBP/DBP. ^dMedian.

Méta-analyse

- Si acupuncture en association avec thérapeutiques antihypertensives
- → PAS ↓ (-8 mm Hg, IC à 95% (-10 à -5))
- → PAD ↓ (-4 mm Hg, IC à 95% (-6 à -2))
- → aucune hétérogénéité



Méta-analyse

- Acupuncture insuffisante en monothérapie
- Du à mauvaise compliance du malade
- Car séances quotidiennes
- Mais acupuncture limite effets secondaires → évite escalade thérapeutique
- Faire étude sur un très long terme (2 à 3 ans)



Conclusion

-
- PAS et la PAD = rôle clef sur le risque cardiovasculaire
 - 20 mm de Hg \searrow PAS ou de 10 mm Hg PAD = réduction moitié \rightarrow incidence décès par AVC
 - toute baisse de 2 mm Hg de la PAS \rightarrow réduction de 10% de la mortalité par AVC
 - INTERÊT ACUPUNCTURE en ADJONCTION
-