

COMMUNICATION

La recherche en hypertension artérielle en France

MOTS-CLÉS : RECHERCHE. HYPERTENSION. FRANCE

Research in Hypertension in France

KEY WORDS: RESEARCH. HYPERTENSION. FRANCE

AtulPATHAK ¹, MichelAZIZI ², PatrickROSSIGNOL ³, PierreBOUTOUYRIE ⁴

Les auteurs déclarent l'absence de lien d'intérêt pour cet article.

RÉSUMÉ

La France a depuis plus de 50 ans, une longue tradition de soins et de recherche dans le domaine de l'hypertension artérielle (HTA) à l'initiative de cliniciens chercheurs qui ont su réunir les centres de soins, des laboratoires expérimentaux et des unités de recherche clinique pour initier, soutenir et développer la recherche en HTA. Ces actions structurelles ont permis l'émergence d'une recherche significative puisque près de 20 % de la recherche cardiovasculaire est dédiée à l'HTA avec plus de 50 % des articles provenant de la région du Grand Paris, où la concentration des équipes reste la plus importante. Sur le plan qualitatif les 10 dernières années ont vues la progression du nombre d'articles indexées dans les revues les

1. Unité d'Hypertension Artérielle, Facteurs de Risque et Insuffisance Cardiaque. INSERM 1048 and F-CRIN INI-CRCT (Cardiovascular and Renal Clinical Trialists), Clinique Pasteur, 31000 Toulouse, France.
2. Université Paris-Descartes, 75006 Paris, France ; Hypertension Department, hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, 75908 Paris, France ; INSERM CIC 1418 and F-CRIN INI-CRCT (Cardiovascular and Renal Clinical Trialists) 75908 Paris, France.
3. INSERM, Center of Clinical Investigation 1433, University Hospital Nancy, University of Lorraine and F-CRIN INI-CRCT (Cardiovascular and Renal Clinical Trialists), Nancy, France.
4. Department of Pharmacology, Hôpital Européen Georges Pompidou, Université René Descartes, Faculté de Medecine Paris V and Unité INSERM U970 — Physiology and pharmacology of large arteries, HEGP, APHP, Paris, France.

Tirés-à-part : Professeur Atul PATHAK, Unité d'Hypertension Artérielle / INSERM 1048, Clinique Pasteur, Avenue de Lombez, 31000 Toulouse. Courriel : apathak@clinique-pasteur.com

Article reçu le 20 septembre 2018, accepté le 22 octobre 2018

plus prestigieuses (le top 0.25 %) permettant à la France de se classer au rang du Royaume Uni, ceci représente 1/3 de la production d'excellence des États-Unis.

C'est essentiellement la structuration via les unités INSERM, CNRS et équipes universitaire, la création de réseaux d'excellence et le financement via les organismes de type ANR ou investissements d'avenir qui ont permis cette progression. Cet article fait l'état des lieux de la recherche dans le domaine de l'HTA et propose des pistes pour soutenir le développement de cette recherche.

SUMMARY

France has a long tradition in the arterial Hypertension (HTN)-related research field driven by the organization more than 50 years ago of networks of excellence linking clinical facilities (i.e. diagnostic, imaging, biochemistry) to both experimental and clinical research units, thus promoting exchanges, translational research projects and clinical trials.

The scientific production in the field of cardio-vascular research has been increasing steadily since 2000, both for clinical and basic or translational studies and HTN represents nearly 20 % of this production, with more than 50 % of articles issued from the wider Paris area. The quality of scientific production as assessed by top articles (Top 0.25 %) has been increasing in the last 10 years, reaching the level of United Kingdom and representing 1/3 of US production.

These achievements are partly the results of local research units publicly funded, through local or national grants, institutionally supported by university hospitals spread throughout the national territory. Most of them are affiliated to the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, the Centre National de la Recherche Scientifique, or Universities. Major breakthrough has been the organization of network of excellence in order to improve recruitment and realization of clinical trial. This paper is a summary of proposals and perspective for the future of research in the field of HTN.

Introduction et méthodologie

Afin de faire reconnaître l'hypertension artérielle comme une maladie définie par des symptômes, des complications, et des causes, le Professeur Paul Milliez a créé en 1960 à l'hôpital Broussais (Assistance-Publique-Hôpitaux de Paris) un centre intégré de soins et de recherches sur l'hypertension artérielle. En 1965, dans le même hôpital, à son initiative, une réunion de recherche internationale, couplée à une précédente rencontre tenue quelques jours auparavant à Sienne, inaugura la coopération internationale de lutte contre cette maladie. Le Centre de l'Hôpital Broussais devint le centre de référence français sur l'Hypertension Artérielle dans le monde avec les contributions des Professeurs Lagrue (1955-1970), Meyer (1960-1975), Ménard (1965-1997), Corvol (1971-2000) [1], Safar (1969-1990) [2] et Plouin (1990-2015). La recherche en hypertension artérielle a aussi été conduite en région (Montpellier, (A. Mimran), Lyon (H. Million, J. Sassard), Strasbourg (JL. Imbs, P. Bousquet), Toulouse (P. Montastruc, B. Chamontin) [3] et dans d'autres centres de recherche en Ile de France (Lariboisiere, Bichat). L'épidémiologie de l'hyperten-

sion artérielle en France a bénéficié des contributions de l'INSERM dans son volet épidémiologique (P. Ducimetiere et Ph Amouyel) dans trois villes françaises, Lille, Strasbourg et Toulouse (Projet MONICA).

Les originalités de la recherche française en hypertension artérielle ont été l'intérêt particulier sur les mécanismes rénaux (sel, système rénine angiotensine aldostérone), les mécanismes centraux et l'atteinte artérielle, dans des approches fondamentales, cliniques et épidémiologiques. Pendant cinquante années consécutives, les activités de soins, de recherche et d'enseignement en hypertension artérielle ont été continuées, amplifiées et améliorées, à partir des techniques et des raisonnements initiaux sans cesse renouvelés par les générations successives de médecins et chercheurs qui ont ajouté des compétences reconnues internationalement d'endocrinologie, de pharmacologie vasculaire, de génétique, d'imagerie, de recherche clinique et épidémiologique, d'évaluation des soins et de télémédecine appuyées sur des Unités de recherche de l'INSERM.

Analyse de la bibliométrie française dans le domaine de l'hypertension artérielle

De manière à quantifier la position de la France et au sein de la France la position respective de la capitale par rapport aux métropoles régionales, nous avons procédé à une analyse bibliométrique quantitative sur la période 1967-2017, puis avec une granulométrie plus fine entre 1997 et 2017 (par l'utilisation de Pub Med et de web of Sciences). Nous avons quantifié le nombre de publications concernant l'hypertension artérielle (mot clef strict), par rapport à la recherche cardiovasculaire en général (incluant l'hypertension artérielle). Nous avons recherché les publications contenant « France » ou « ville principale de CHU » dans les adresses de signataires, du fait des signatures multiples, il est possible qu'un même article soit compté plusieurs fois, expliquant que le total des villes universitaires dépasse le nombre de publications françaises. Les villes non universitaires, et certaines communes limitrophes apparaissant dans les citations n'ont pas été incluses. De même les CHU d'outre-mer n'ont pas été inclus. Nous avons aussi regardé la proportion de signataires français dans les Top 500 et Top 100 des articles de l'hypertension entre 1997 et 2017.

Position internationale

La recherche en hypertension artérielle représente environ 20 % (Figure 1) de la recherche cardiovasculaire française, ce qui correspond à la moyenne internationale [4]. La dynamique de publication au cours du temps est parallèle à celle des pays de l'UE et équivalente aux pays de taille et développement équivalent non anglophone (Allemagne par exemple). L'Italie se distingue par une dynamique exceptionnelle, très liée à l'activité de quelques investigateurs (A. Zanchetti et G. Mancia etc), mais aussi lié à une organisation et une entente exceptionnelle entre les anciennes cités-états et l'absence de centralisme [5]. L'UE dans son ensemble contraste avec les États-Unis qui se distinguent par une dynamique extraordinaire. En effet, les

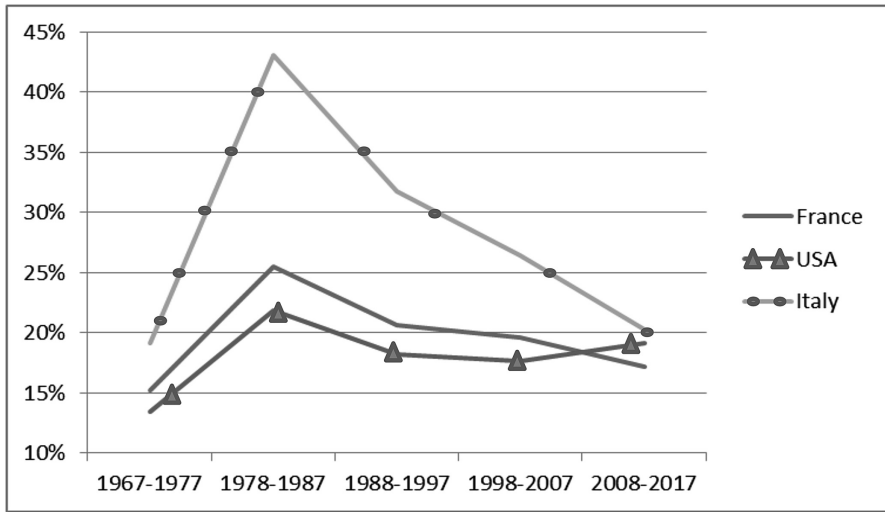


FIG. 1. — Évolution comparée de la recherche en hypertension artérielle en France, Italie et aux États-Unis. Proportion de l'hypertension dans la recherche cardiovasculaire

États-Unis sont passés en 50 ans de moins de 10 % de la production mondiale pour la recherche cardiovasculaire à plus de 35 %. Cet effet de masse va de pair avec la qualité puisque la proportion est conservée pour les top-papers. Parmi les explications de l'exception américaine, le niveau élevé d'exposition des populations aux facteurs de risques cardiovasculaires, la prévalence élevée des maladies cardiovasculaires, le système de financement de la recherche compétitif, le système d'évaluation et de classement des centres de recherche, la prééminence des journaux américains etc. L'UE étant quant à elle représentée environ 25 %, la France environ 5 % de la production mondiale.

Position nationale

Comme pour l'ensemble de la recherche biomédicale, la région IDF prédomine avec plus de 50 % de la production. Les grandes métropoles régionales participent largement à la production scientifique nationale, à quelques exceptions près connues préalablement à cette analyse. Toutes les régions progressent en nombre absolu de publications entre 98-2007 et 2008-2017, en revanche leur place respective dans la production nationale est inchangée. Une analyse préliminaire fondée sur la comparaison entre la population des territoires montre une linéarité en échelle double log, montrant un effet de masse critique pour atteindre un optimum de productivité. Ceci est généralisable à l'échelle des états, et peut contribuer à expliquer l'exception américaine.

Proposition 1 : promouvoir une collaboration renforcée à l'échelle régionale et nationale.

Analyse qualitative des articles pour les périodes 1998-2007 et 2008-2017

La présence de la France pour la production des articles scientifiques parmi le top 0.25 % des citations est tout à fait honorable, conforme à celle des pays non anglophones de taille équivalente. Il semble que la production scientifique de haut rang se soit améliorée, notamment vis-à-vis de la Grande-Bretagne et des États-Unis pour les articles du 0.25 % les plus récents (2008-2017). En effet, la production scientifique française de haut niveau est équivalente à celle de la Grande-Bretagne et représente le tiers de de celle des États-Unis, alors qu'elle ne représentait que la moitié de la production de la Grande-Bretagne et 10 % de celle des États-Unis pour la période précédente (1998-2007) (Figure 2, source Pub Med et Web of Science).

Dans le Top 100, les seuls articles récents sont des recommandations dans lesquels les experts Français sont très bien représentés, reflétant leur présence et contribution dans les instances internationales. Le bilan est plus mitigé pour les articles plus anciens (98-07) qui concernent un champ plus large de publication (guidelines mais aussi articles de recherche clinique et essais cliniques). [6]

Proposition 2 : Renforcer la place de la France par son intégration européenne dans les sociétés savantes, les producteurs d'appels d'offre

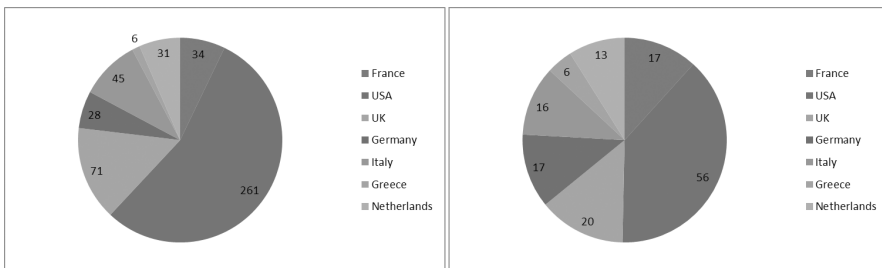


FIG. 2. — Évolution comparée de la recherche en hypertension artérielle en France et avec d'autres pays d'Europe et États-Unis. 500 articles les plus cités (top 0.25 %)

Les réseaux de recherche en France

La recherche s'organise aussi autour de réseaux nationaux et internationaux mis en place pour des études et essais cliniques coopératifs. Pour en citer quelques-uns, le réseau de recherche sur la rigidité artérielle (essai SPARTE), le réseau dysplasie fibromusculaire (ARCADIA PROFILE), le réseau des centres d'excellence de l'ESH pour la dénervation rénale et la stimulation barocarotidienne, le réseau des paragangliomes et phéochromocytomes, le réseau des CIC Inserm-DGOS cardiovasculaires, le réseau d'excellence PIA FCRIN (French Clinical Research Infrastructure Network) INI-CRCT (Cardiovascular and Renal Clinical Trialists) etc. Cette organisation en réseau a permis la réalisation de nombreux essais cliniques de grande ampleur. [7-9]

Un obstacle à la réalisation d'essais pragmatiques est le contexte réglementaire français (tout particulièrement contraignant dans le domaine de la protection des données) malgré l'harmonisation européenne. Sans mise à niveau de notre organisation technico-réglementaire, ce type d'essai se fera uniquement dans d'autres pays. La lourdeur et spécificité technico-réglementaire françaises pour les études internationales détournent déjà les industriels du médicament et des dispositifs médicaux de la France, comme dans les autres domaines médicaux.

Perspectives de recherche en hypertension artérielle

Elle s'appuie sur plusieurs constats

1. L'apparition de nouvelles techniques de diagnostic et de thérapeutique (médicaments et dispositifs médicaux), nécessite que leurs premières applications à la personne humaine se fassent dans un environnement où sécurité, et partage des informations avec d'autres sont totalement garanties par l'expérience et la veille scientifique.
2. En 50 ans, les techniques de diagnostic et de traitement ont sans cesse évolué pour devenir plus confortables, plus rapides, plus sûres et finalement moins coûteuses quand elles sont appliquées aux personnes hypertendues pour qui elles sont vraiment nécessaires et par des professionnels très entraînés par la répétition des pratiques. L'imagerie, la biochimie, et la génétique portent ces progrès, que l'on sous-estime toujours tant ils surprennent, du scanner et de l'IRM à l'élastographie par ultra-sons, du séquençage individuel complet du génome à la spectrométrie de masse et aux techniques dites « omiques ».
3. Une inconnue majeure sur l'avenir est sociétale. L'apparition de nouvelles techniques de recueil et de connexion des données de santé peut rendre obsolète le geste médical le plus symbolique du xx^e siècle : la mesure de la pression artérielle avec un brassard au cabinet du médecin traitant. Le développement d'un ensemble de techniques de communication entre médecins et patients est nécessaire.
4. Il persiste, aujourd'hui et demain, une fraction non négligeable de personnes hypertendues résistantes aux traitements usuels, comme cela existe dans toutes les maladies chroniques. Des compétences multiples sont nécessaires pour y disséquer les facteurs psychologiques (l'observance des personnes malades et l'inertie des soignants), environnementaux (exposition au sel, aux microparticules, absence d'activité physique, prise de médicaments), sociaux (chômage, couverture sociale) et biologiques. Des inconnues majeures persistent sur les facteurs biologiques multiples de la régulation tensionnelle, et de nouvelles cibles thérapeutiques ainsi que des changements de paradigme de traitement utilisant les dispositifs médicaux sont à découvrir.
5. Aux besoins accrus des personnes malades s'ajoutent les volontés de proposer et d'appliquer de nouveaux concepts et de nouvelles techniques. Il faut faire évoluer la médecine au rythme de la science et de la société, et la France au rythme des

meilleurs endroits du monde, par une valorisation intellectuelle ou financière. Un renouvellement accéléré des techniques d'imagerie, de génétique, de biochimie, de modélisation, et de communication irrigue sans cesse la médecine. Les connaissances sur les pathologies hypertensives se font à partir des développements de toutes les sciences mathématiques, physiques, sociales, économiques, environnementales. L'analyse critique des concepts nouveaux, l'utilisation précautionneuse et hardie à la fois de nouveaux dispositifs médicaux ou traitements avant et pendant leur évaluation et leur diffusion éventuelle ultérieures, nécessitent une concentration localisable de moyens matériels et surtout de savoirs humains rares. Les avancées technologiques (omiques, spectrométrie de masse, plateforme NGS, imagerie) et thérapeutiques nouvelles (médicaments, dispositifs médicaux) et de la télémédecine vont accélérer la production de connaissances nouvelles et leur transfert le plus rapide possible dans la prise en charge des patients hypertendus permettra une approche plus précise, plus personnalisée et la mieux adaptée à la situation au long cours de chaque personne sera organisé pour les nouveaux consultants.

Dans le même temps, les techniques de connexion se développent de façon exponentielle. Il faudra faire un pont entre connaissances anciennes et habitudes, et de nouvelles possibilités d'acquisition, de transmission, de stockage et d'interprétation fiable de données biologiques individuelles par des méthodologies qui n'ont pas le recul du temps, puisqu'elles arrivent. Une autre médecine translationnelle va naître : l'ajustement de connaissances anciennes et solides face à des méthodologies nouvelles. L'intégration des connaissances sera indispensable à l'acquisition et la transmission des données.

Proposition 3 : systématisation de l'approche en réseau pour la mise en place d'essais cliniques de grande ampleur.

Proposition 4 : rendre plus efficient le dispositif réglementaire français (lien et consensus entre Financeurs (CNAM, DGOS), Réseaux d'Investigateurs, Promoteurs institutionnels-ANSM, CNIL, CPP, pour rendre de grands essais cliniques pragmatiques nécessairement académiques réalisables en France.

Proposition 5 : Une mise à niveau du dispositif réglementaire (simplification et efficience) apparait nécessaire afin de poursuivre l'élan des essais cliniques. Faciliter l'utilisation des réseaux sociaux pour le recrutement dans les études collaboratives de grande ampleur.

Proposition 6 : Impulsion positive et bienveillance des pouvoirs publics vis-à-vis de la recherche en hypertension artérielle qui reste nécessaire malgré les progrès accomplis, car les défis restent majeurs (voir ci-dessous). Sans l'implication des citoyens et des patients français dont la méfiance vis-à-vis des chercheurs cliniciens s'accroît ses dernières années, aucune recherche française de haut niveau ne sera possible. Un signal positif de la part des pouvoirs publics, après avoir supprimé l'ALD30 en HTA faisant porter à croire à tort que le problème de l'HTA avait été réglé, serait une incitation très forte à participer à des études dans le domaine.

Conclusion

La recherche en Hypertension constitue une part significative de la Recherche Cardiovasculaire (près de 20 %) et ses contributions se calent sur celles des pays industrialisés. Elle est équivalente aux pays non anglophone de taille équivalente, tant sur le plan quantitatif que qualitatif mais la montée en puissance de la Chine (et de certains autres pays de l'Asie du Sud Est, comme Singapour ou l'Inde) changera l'importance relative de la contribution des autres pays.

Il y'a cependant un paradoxe, alors que les maladies cardiovasculaires dont l'HTA constituent toujours une des première cause de mortalité cardiovasculaire comme dans d'autres pays européens, ce sont les maladies neuro dégénératives, les cancers ou les maladies infectieuses qui sont perçues comme une menace plus importante par le grand public. Ceci a abouti à la création de structures et de financement spécifiques pour ces grandes causes (INCA pour le cancer, Plan Alzheimer ou ANRS, agence dévolue à la recherche sur le HIV ou les hépatites). Une structure de la sorte dédiée à la prévention et à la prise en charge des affections cardiovasculaires fait défaut en France. En l'absence de financements fléchés, les chercheurs dans le domaine de l'HTA entrent en compétition avec tous les autres champs de la recherche médicale et ne démeritent donc pas. Afin de maintenir le niveau international de la contribution française, il faut très tôt attirer les jeunes talents dans ce domaine de la recherche en renforçant l'enseignement des disciplines cardiovasculaires à l'université, soutenir les jeunes investigateurs dans leurs carrières débutantes mais aussi renforcer l'émergence des réseaux locaux et leur intégration dans des réseaux nationaux et / ou internationaux. Enfin les dispositifs règlementaires doivent être assouplis pour faire revenir la recherche académique et industrielle dans ce domaine en France. In fine, c'est une prise de conscience collective avec des actions spécifiques tant dans le domaine du soin que de la recherche qui pourront permettre à cette recherche de bon niveau d'attirer des financements et de se maintenir voire de progresser à l'échelon national et international.

RÉFÉRENCES

- [1] Jeunemaitre X, Gimenez-Roqueplo AP, Célérier J, Corvol P. Angiotensinogen variants and human hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 1999;1:31-41.
- [2] Safar ME. Arterial stiffness as a risk factor for clinical hypertension. *Nat Rev Cardiol.* 2018; 15:97-105. doi: 10.1038/nrcardio.2017.155.
- [3] Tran LD, Montastruc JL, Montastruc P. Effects of lysine-vasopressin and oxytocin on central cardiovascular control. *Br J Pharmacol.* 1982 Sep;77(1):69-73.
- [4] Boulanger CM, Silvestre JS, Tedgui A. Cardiovascular Research in France. *Circ Res.* 2018 Mar 2;122(5):657-660. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310841.

- [5] Mancia G, Magrini F, Morganti A, Stella A, Schwartz PJ, Cuspidi C, Giannattasio C, Grassi G, Parati G ; all Alberto Zanchetti's pupils. Alberto Zanchetti (27 July 1926). *Eur Heart J*. 2018 Jul 1;39(25):2344-2345. doi: 10.1093/eurheartj/ehy290.
- [6] Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. PubMed PMID: 30165516.
- [7] Laurent S, Briet M, Boutouyrie P. Arterial stiffness as surrogate end point: needed clinical trials. *Hypertension*. 2012 Aug;60(2):518-22. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194456. Epub 2012 Jun 25. Review. PubMed PMID:22733473.
- [8] Azizi M, Sapoval M, Gosse P, et al. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, openlabel, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2015;385:1957-65.
- [9] Rossignol P, Massy ZA, Azizi M, Bakris G, Ritz E, Covic A, et al. ; ERA-EDTA EURECA-m working group ; Red de Investigación Renal (REDINREN) network ; Cardiovascular and Renal Clinical.
- [10] Trialists (F-CRIN INI-CRCT) network. The double challenge of resistant hypertension and chronic kidney disease. *Lancet*. 2015;386:1588-98.

