

**LA PLACE DES
FACTEURS ANTINUCLEAIRES IDIOPATHIQUES OU INDUITS
CHEZ LES PATIENTS PRESENTANT UNE
HYPERTENSION ARTERIELLE
ET TRAITES EN MEDECINE GENERALE FRANCAISE**

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE NATIONALE

1984 - 1987

O. ROSOWSKY

J. ANDRAL

société française médecine générale

Nous poursuivons ici la publication des résultats de notre enquête nationale sur l'hypertension artérielle traitée en médecine générale française qui a été menée entre 1984 et 1986.

Exprimée sémiologiquement par un signe cardinal quantifiable l'hypertension artérielle est un des rares troubles morbides suffisamment bien défini pour induire une surveillance clinique et des comportements thérapeutiques standard chez les praticiens. Dans ces conditions les dossiers des médecins généralistes se sont révélés comme une base de données du plus haut intérêt. Les résultats déjà publiés dans les n° 23, 24, 25, 29 et 31 des Documents de Recherches ont exposé les nombreuses avancées statistiquement significatives portant sur l'évaluation clinique, thérapeutique et les coûts, qu'on peut réaliser. Mais il faut disposer d'une cohorte randomisée de patients constituant un groupe réellement homogène de troubles morbides sémiologiquement définis avec précision. Un bilan transversal et une recherche rétrospective sur dossiers deviennent alors possibles et statistiquement pertinents.

Le travail publié dans le présent numéro montre comment il est possible de faire collaborer des praticiens hospitaliers spécialisés dans l'étude de syndromes cliniques et biologiques rares à une étude initiée et conduite par des praticiens intéressés à connaître la fréquence réelle et le risque véritable de certains effets indésirables induits par les traitements.

. / .

Ce faisant nous avons précisé la méthode, démontré la faisabilité d'une telle collaboration interdisciplinaire et contribué à la recherche de nouvelles hypothèses.

Celles-ci, dans le cas présent, concernent l'épidémiologie des facteurs immunitaires antinucléaires spontanés et induits présents chez les sujets traités en Médecine Générale française pour hypertension artérielle.

L'EVALUATION de l'hypertension artérielle traitée en médecine générale française, telle qu'elle a été menée par la Société Française de Médecine Générale en 1984, a bénéficié - dès le départ - de la collaboration amicale du Professeur Jean-Charles PIETTE, alors chef de clinique assistant dans le service du Professeur GODEAU (Hôpital de la Pitié-Salpêtrière). Il a participé à tous les travaux mais les aspects immunologiques de la recherche sur les facteurs antinucléaires (F.A.N.) sont ceux où son apport a été décisif tant pour ce qui est de l'information des chercheurs que pour la prise en charge de tous les problèmes cliniques qui pourraient se poser.

Nous tenons à lui exprimer une très vive reconnaissance pour la grande gentillesse qu'il a toujours manifestée dans la longue surveillance épistolaire et expérimentale de patients provinciaux par leur médecin généraliste traitant et un service hospitalier parisien.

Quand aux résultats que nous publions ils relèvent, bien entendu, de la seule responsabilité de la Société Française de Médecine Générale.

Hommage doit être rendu, ici, aux 82 praticiens qui ont collaboré à la vaste enquête nationale dont le travail publié ce jour est un des résultats et, tout spécialement, les docteurs

L. BECOUR, J. de COULIBOEUF,
B. DEGORNET, J.B. FORNARI (décédé),
B. MINSKY-KRAVETZ, G. SALFATI,
G. VERY et O. ROSOWSKY

qui, dans le cadre de la Société Française de Médecine Générale ont programmé et géré la recherche puis réalisé l'exploitation des données, avec la collaboration logistique des Docteurs MEILHAC et A. DEMONT des laboratoires SPECIA, du Docteur NIEL, biologiste RHONE-POULENC, et de Monsieur QUIBY, responsable des bio-statistiques RHONE-POULENC.

ETUDE REALISEE PAR :

DIRECTION SCIENTIFIQUE ET COORDINATION

ROSOWSKY O.

SOCIETE FRANCAISE DE MEDECINE GENERALE

<u>Médecins</u>	<u>Ville-Dept</u>	<u>Code</u>	<u>Médecins</u>	<u>Ville-Dept</u>	<u>Code</u>
ANDRAL	Brunoy (91)	E	MANILLIER	L'Arbresle (69)	C
AUBOURG	Lion s/Mer (14)	C	MAYSONNAVE	Bordeaux (33)	C
BARTHELEMY	Dijon (21)	C	MERY	Nantes(44)	C
BECOUR	Villiers le Bel (95)	CER	MEUNIER	Carcassonne (11)	C
BELLETT	Le Theil s/ Huisne (61)	C	MEURDRA	Dijon (21)	C
BERGEROT	Dijon (21)	C	MINSKY	Luce (28)	CER
BERTHELOT	Verneuil s/Avre (27)	C	KRAVETZ		
BERTRAND	Pavilly (76)	C	MOURAUX	Dijon (21)	C
BIANCO	Paris (8è)	C	MONTEYROL	Bordeaux (33)	C
BOUTROUX	Autun (71)	C	NAAR	Marseille (14)	C
BRUNEL	Paris (10è)	C	NIEL	Beziers (34)	C
de BUTLER	Palaiseau (91)	C	NOTINI	Caen (14)	C
CHARON	Bordeaux (33)	C	OBERLE	Strasbourg (67)	C
CHESNEAU	Epinac (71)	C	ORTOLAN	L'Hay les R.(94)	C
DE COULIBOEUF	Epias Rhus (95)	CER	PIPARD	Chassieu (69)	C
DEBRAY	Gaillard (74)	C	PLAIS	Plouneventer (29)	C
DECRAENE	Villejuif (94)	C	PLONCARD	Crépy en Valois(60)	C
DEGORNET	Yerres (91)	CER	PONGY	Moussac (30)	C
DELATTRE	Achiet le Grand (62)	C	PREVOTEL	Bègles (33)	C
DELELIS FANIEN	Chateaubriant (44)	C	PREZIOSI	L'Hay les R.(94)	C
DIEHL	Ruffey les Echirey (21)	C	ROSOWSKY	L'Hay les R (94)	CEPR
EOCHE	Nantes (44)	C	SALFATI	Autun (71)	CER
FLACHS	Caen (14)	C	SALVY	Saujon (17)	C
FOEX	Divonne les Bains (01)	C	SEE	Sartrouville(78)	C
FORESTIER	Vaucresson (92)	C	SENAND	Coueron (44)	C
FORNARI	Menton (06)	CER	STEFANI	St Laurent du Var(06)	C
GALLAIS	Aubervilliers (93)	C	TESSON	Blain (44)	C
GALY	Montauban (82)	C	THOMAS	Les Sables d'Olonne(85)	C
GAUTHIER	Gex (01)	C	TRON	St Apollinaire (21)	C
GERNIGON	Nantes (44)	C	VALLART	Plancoët (22)	C
GOEDERT	L'Hay les Roses (94)	C	VANHAECKE	Cachan (94)	C
HERNOT	La Courneuve (93)	C	VAN DEN BOSCHE	Ouistrahem (14)	C
HOSTEIN	St Georges du Bois (17)	C	VARZINIAC	Villeneuve (05)	C
HUBER	Dijon (21)	C	VERY	Brunoy 91	CER
ILLIANO	Ferney Voltaire (01)	C	VIEL	Bricquebec (50)	C
JACOT	Versailles (78)	C	VINCENT A	Nantes (44)	C
JEANGIRARD	Cannes (06)	C	VINCENT B	Nantes (44)	C
LABAYE	Coutras (33)	C	VOILQUIN	Chatenois (88)	C
LE BOURDON	Fontenay aux Roses (92)	C	WAINTRAUB	Bry s/Marne (94)	C
LABELLE	Nice (06)	C	WESTPHAL	Mundolsheim (67)	C
LEGRAND	Dijon (21)	C	WOLF	Villebon s/Yvette(91)	C
LEVY	Surgères (17)	C			
LOPEZ	Paris (8è)	C			
LOURY	Angers (49)	C			

CODE DE PARTICIPATION : C = collecte des données
 E = extraction des données
 P = programmation du projet
 R = rapporteur

.../...

I - La Méthode

I - 1 Les Malades

I - 2 Méthodologie

I-2-1 Méthodologie de l'étude transversale

I-2-2 Méthodologie de l'étude longitudinale

II - Facteurs antinucléaires et facteurs démographiques

II - 1 Prévalence des facteurs antinucléaires dans la population étudiée à l'inclusion dans l'étude

II - 2 La répartition des F.A.N. en fonction du sexe

II - 3 La répartition des F.A.N. en fonction de l'âge

II - 4 La répartition des F.A.N. en fonction de l'effet conjoint de l'âge et du sexe

III - Les facteurs antinucléaires et les éléments cliniques de l'hypertension artérielle

III - 1 Recherche d'une corrélation entre la présence de facteurs anti-nucléaires et l'ancienneté de l'H.T.A.

III - 2 Recherche d'une corrélation entre la présence de F.A.N. et la gravité de l'H.T.A. au dépistage de la maladie

III - 3 Recherche d'une corrélation entre la présence de facteurs antinucléaires et le niveau de pression artérielle sous l'effet des traitements antihypertenseurs.

III - 4 Recherche d'une corrélation entre la présence de F.A.N. et l'hypertension ventriculaire gauche à l'E.C.G. d'une part, et le degré de modification du fond d'oeil d'autre part

IV - Les F.A.N. et les normes biologiques présentes dans la population étudiée

IV - 1 Recherche d'une corrélation entre la présence de F.A.N. et vitesse de sédimentation augmentée

IV - 2 Recherche d'une corrélation entre la présence de F.A.N. et une anémie

IV - 3 Recherche d'une corrélation entre la présence de F.A.N. et une leucopénie

IV - 4 Recherche d'une corrélation entre la présence de F.A.N. et une créatinémie élevée

V - Recherche de corrélations entre la présence et le titre des F.A.N. et les médicaments anti-hypertenseurs. Le problème du lupus clinique induit.

V - 1 L'échantillon étudié

V - 2 Les médicaments de l'H.T.A. et les facteurs anti-nucléaires présents chez les sujets traités

V-2-1 selon les grandes thérapeutiques

V-2-2 selon les médicaments pris en monothérapie

V - 3 L'étude des porteurs de F.A.N. spécifiques et des titres égaux ou supérieurs à 1/80 (60 patients)

V-3-1 Les dosages spécifiques des F.A.N. et leur répartition

V-3-2 Le problème des médicaments éventuellement inducteurs

V - 4 La présence des F.A.N. et la recherche de syndromes lupiques cliniquement décelables

V-4-1 Le cas des patients porteurs de F.A.N. égaux ou supérieurs à 1/20 sans syndrome lupique évident lors de leur inclusion dans l'étude

V-4-2 Le cas de la seule patiente qui développa un début de lupus induit

Conclusion

**LA PLACE DES FACTEURS ANTINUCLÉAIRES
IDIOPATHIQUES OU INDUITS
CHEZ LES PATIENTS PRESENTANT UNE
HYPERTENSION ARTERIELLE
ET TRAITES
EN MEDECINE GENERALE FRANCAISE**

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE

On sait l'intérêt porté aujourd'hui aux problèmes auto-immunitaires dans les affections chroniques.

Parmi les facteurs autoimmuns les plus étudiés figurent les facteurs antinucléaires et ceci pour trois raisons:

- * l'existence d'affections d'aspect idiopathique tel que le lupus érythémateux aigu disséminé spontané
- * l'existence de facteurs antinucléaires décelables aux examens systématiques, sérologiquement significatifs sans aucune manifestation clinique et ceci au niveau de la population générale;
- * l'existence de syndromes lupiques cliniques induits par certains médicaments dont le plus connu fut le procainamide (Lead 1962).

Cette fréquence des facteurs antinucléaires n'est pas négligeable. Leur signification reste inconnue. Cette fréquence est estimée à 6% entre 20 et 40 ans et à 36% après 60 ans, si on prend du sérum non dilué (selon l'article de J. HOMBERG- N.ABUAF- P.F.PLOUIN- J.MENARD et J.P. FILLASTRE):

"Anticorps antinucléaires et lupus induit au cours du traitement de l'hypertension artérielle. Rôle des bêtabloquants et de la méthylidopa. *Y. de Pharmacologie Paris 1983- 14 suppl. II 61-66*")

Notre évaluation de la prise en charge de l'hypertension artérielle en Médecine Générale Française telle qu'elle fût menée entre 1984 et 1987 incluait, dès le départ, les conditions visant à l'éclairage des questions qui se posent aux plans de la prévalence de ces facteurs antinucléaires dans notre échantillon de population et des corrélations démographiques, pharmacologiques et cliniques qui pourraient être mises en évidence. Il s'agit d'une étude transversale et longitudinale présentant un aspect descriptif et analytique.

I - LA METHODE

L'organigramme et la méthode générale détaillée de l'étude ont été publiés par ailleurs (*Document de Recherche en Médecine Générale n° 23 1987*).

Rappelons les grandes lignes.

I - 1 LES MALADES

1 368 patients, provenant de 81 clientèles de Médecine Générale réparties dans toute la France, ont été choisis par randomisation parmi les malades hypertendus des différentes clientèles dont le traitement n'avait comporté aucune adjonction, ni soustraction de médicament dans les 12 mois précédant leur inclusion au premier trimestre 1984. Un tirage au sort strictement aléatoire a été utilisé pour la randomisation à partir d'une table de valeurs au hasard. On notera que le délai minimum d'un an pour la stabilité du traitement correspond à celui qui est considéré comme généralement suffisant pour l'apparition éventuelle de F.A.N. induits par un médicament.

Ce délai traduit aussi une bonne observance thérapeutique. En fait, il s'est avéré très inférieur à la durée réelle de traitement, puisque 46% des patients élus avaient un traitement stable depuis 3 ans et plus.

Les malades se répartissent en 506 hommes et 861 femmes. L'âge moyen est de 65,84 ans, avec pour les hommes un âge moyen de 64 ans et pour les femmes de 67 ans. Du point de vue des résultats du traitement de l'H.T.A., sur l'échantillon total, 938 patients avaient obtenu une tension artérielle entièrement normalisée tant du point de vue diastolique que systolique. Le reste se répartit selon le schéma suivant :

185	obtenaient	une TAD normale et TAS anormales.
117	obtenaient	une TAS normale et TAD anormales.
128	conservaient	une TAD et TAS anormales.

Elle associe une étude transversale et une étude longitudinale.

I-2-1 Méthodologie de l'étude transversale

L'étude transversale comportait à l'inclusion le protocole suivant:

- * Examen clinique standard portant sur l'appareil cardio vasculaire et les maladies chroniques associées, en recherchant plus spécifiquement des signes d'une maladie de système.
- * Un bilan sanguin standard.
- * Un dosage des anticorps antinucléaires pratiqué par le Docteur Niel, médecin biologiste exerçant à l'Institut de Biopharmacie de Rhône Poulenc Santé et à l'hôpital de la Pitié, avec une méthode classique d'immunofluorescence indirecte sur foie de rat. Pour chaque malade, le résultat est rendu, soit négatif au sérum dilué à 1/5e, soit sous la forme d'un titre (par exemple 1/20e) qui représente la plus forte dilution du sérum supérieure à 1/5e permettant d'obtenir encore une réaction positive (dans l'exemple pris, sérum dilué 20 fois).

I-2-2 Méthodologie de l'étude longitudinale

Elle comporte un aspect rétrospectif et un aspect prospectif.

Elle est rétrospective, car elle relève tous les traitements prescrits et les H.T.A. observées depuis le début de la maladie hypertensive de chaque patient. Elle est prospective, car pour tous les patients ayant une présence sérique d'anticorps antinucléaires, une surveillance clinique et biologique a été instituée pendant deux ans avec, si possible, dosage des anticorps tous les six mois au cours de cette période. A cette occasion, pour 60 patients qui, soit à l'inclusion, soit ultérieurement ont présenté un titre d'anticorps antinucléaires égal ou supérieur à 80, un dosage de plusieurs facteurs antinucléaires de nature différente a été pratiqué au Laboratoire du Professeur BACH par le Docteur Laurent JACOB afin de chercher à en préciser les corrélations idiopathiques ou induites.

II - F.A.N. et FACTEURS DEMOGRAPHIQUES

II - 1 LA PREVALENCE DES FACTEURS ANTINUCLÉAIRES DANS LA POPULATION ETUDIÉE A L'INCLUSION DANS L'ÉTUDE.

Rappelons que, classiquement, la présence d'anticorps antinucléaires ne constitue pas en soi un événement pathologique, en particulier dans les classes d'âge concernées par l'H.T.A. que traite le Médecin Généraliste. Dans l'état actuel de la question, il est impossible de fixer un taux limite au delà duquel la présence de F.A.N. devrait particulièrement être prise en considération.

Dans l'étude des maladies autoimmunes, on considère les taux supérieurs, voire égaux à 1/80. Toutefois, seuls les taux élevés égaux ou supérieurs à 1/160, voire 1/320, retiennent plus particulièrement l'attention. C'est pourquoi les résultats seront analysés dans une large gamme de titres que nous avons regroupés comme suit :

- absence au contact du sérum dilué à 1/5.
- présence au contact du sérum dilué à 1/5 et 1/10 qualifiés minimes .
- présence à des dilutions du sérum à des taux de 1/20- 1/40- 1/80 que nous avons qualifiées de faibles.
- présence à des dilutions du sérum à des taux de 1/160 et plus que nous avons qualifiées de significatives.

Dans la plupart des tableaux, les tests statistiques utilisés sont le test du Khi 2 avec, si besoin, utilisation de la correction de Yates pour les petits effectifs.

L'histogramme circulaire ci-après et le tableau récapitulatif donnent la répartition des titres sur l'ensemble de la population d'âge moyen 65,84 ans.

Rappelons que les 1 368 patients, soit 100% de l'échantillon, ont eu, à l'entrée dans l'étude, un bilan biologique pratiqué par leur laboratoire de ville habituel. En même temps, le laboratoire expédiait un échantillon de leur sérum au laboratoire du Docteur NIEL, spécialisé dans les titrages immunologiques, ceci afin qu'un seul et même observateur soit impliqué dans les titrages. Pour 42 patients seulement, soit 3% de l'échantillon, le dosage des anticorps antinucléaires a été fait par les moyens locaux échappant par là au contrôle par le Docteur NIEL. Les résultats nous en sont cependant parvenus: 39 négatifs et 3 très faiblement positifs. Nous avons décidé de les inclure dans notre décompte statistique.

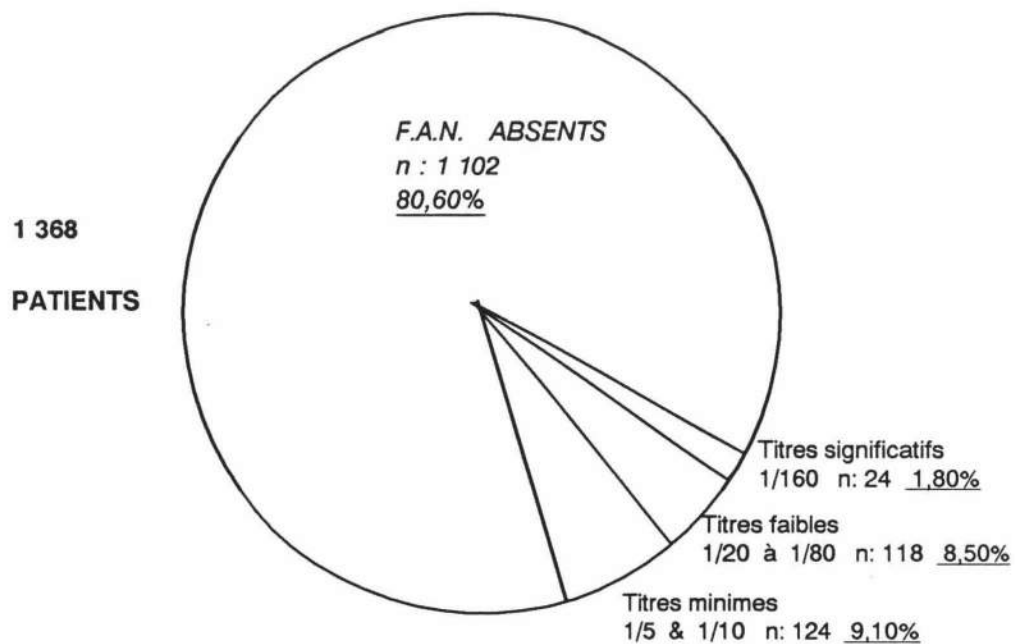
TABLEAU I RECAPITULATIF

LA REPARTITION DES F.A.N. DANS L'ECHANTILLON TOTAL DES 1 368 PATIENTS.

FAN (+)	(-)	1/5 - 1/10	1/20	1/40	1/80	1/160 et +
N	1 102	124	51	43	24	24
%	80,60	9,10	3,70	3,10	1,80	1,80

On voit que :

- * 80,6% de l'effectif total ne porte aucun facteur antinucléaire,
- * 9,1% porte des F.A.N. à des titres minimes de 1/5 et 1/10,
- * 8,6% à des titres faibles entre 1/20 et 1/80,
- * 1,8% ont des F.A.N. présents à titres significatifs de 1/160 et plus.



II - 2 LA REPARTITION DES F.A.N. EN FONCTION DU SEXE.

Les histogrammes circulaires et le tableau II donnent la répartition des F.A.N. aux différents titres selon le sexe (en nombre et pourcentage des effectifs dans chaque sexe). La différence de répartition en corrélation avec le sexe est hautement significative au risque $P < 0,001$ et ce pour tous les titres de F.A.N. présents dont les pourcentages de l'effectif doublent dans le sexe féminin par rapport à ceux constatés chez les hommes.

TABLEAU II

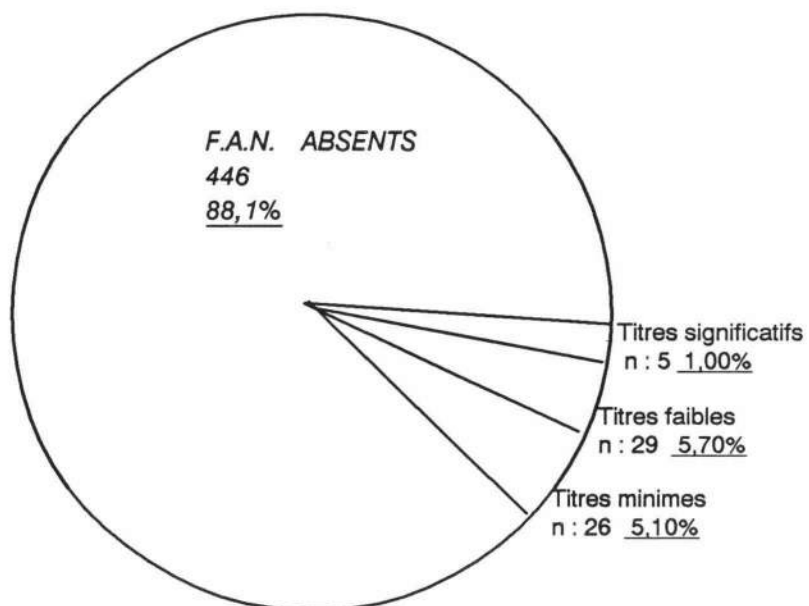
REPARTITION DES F.A.N. EN FONCTION DU SEXE

	F.A.N. ABSENTS	TAUX MINIMES F.A.N. <1/10	TAUX FAIBLES F.A.N. = 1/20 1/40 1/80	TAUX SIGNIFICATIF F.A.N. > 1/160
♀	655 76,00%	98 11,40%	89 10,40%	19 2,20%
♂	446 88,10%	26 5,10%	29 5,70%	5 1,00%

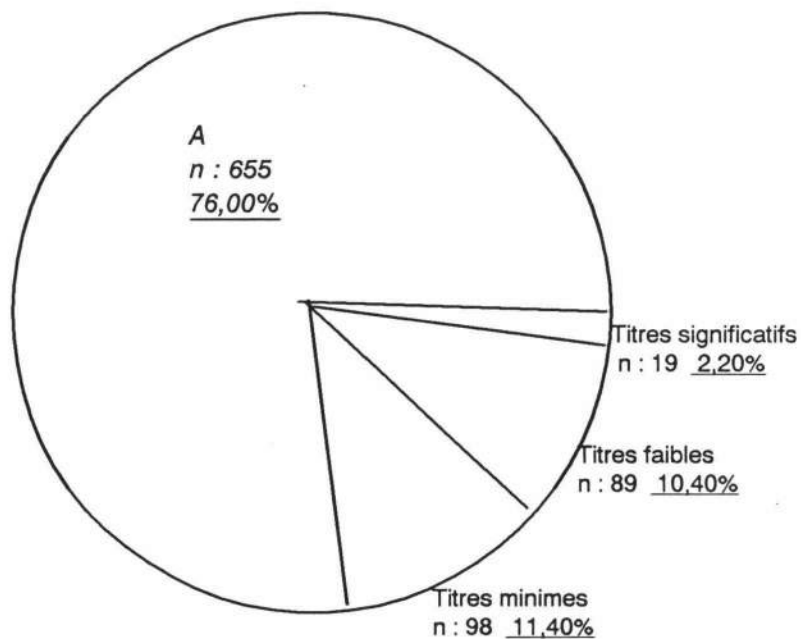
$\chi^2 = 29,98$ ddl = 3 <0,001 Significatif

REPARTITION EN FONCTION DU SEXE.

HOMMES



FEMMES



S P < 0,001%

II - 3 LA REPARTITION DES F.A.N. SELON LES AGES

Pour avoir des effectifs permettant des calculs de Khi 2 (avec utilisation de la correction de Yates), nous avons regroupé les âges en trois tranches et aussi les patients porteurs de F.A.N. à des taux faibles (1/20 à 1/80) avec ceux portant des F.A.N. à des taux significatifs de 1/160 et plus qui sont, rappelons le, 24 sujets en tout.

Les histogrammes circulaires et le tableau III ci-dessous montrent cette répartition des non porteurs et porteurs de F.A.N. selon trois tranches d'âge, en nombre et en pourcentage des effectifs dans chaque tranche d'âge.

TABLEAU III

AGES ET FACTEURS ANTINUCLEAIRES

	F.A.N. ABSENTS	TAUX MINIMES	TAUX FAIBLES + SIGNIFICATIFS
20 - 49 ans	113 94,20%	4 3,30%	3 2,50%
50 - 69 ans	571 84,60%	52 7,70%	52 7,70%
> 70 ans	417 73,00%	68 11,90%	87 15,20%

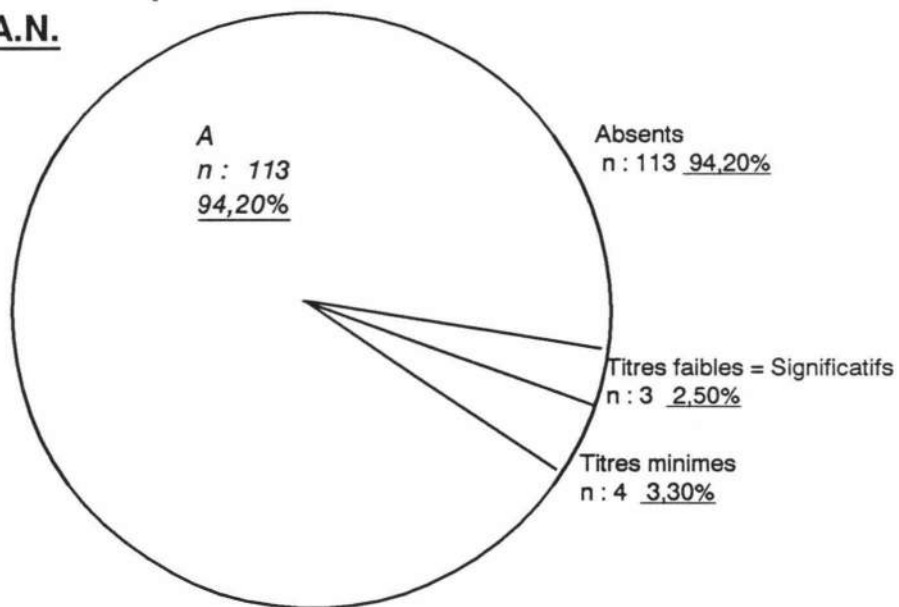
$$x^2 = 43,72 \quad ddl = 4$$

S

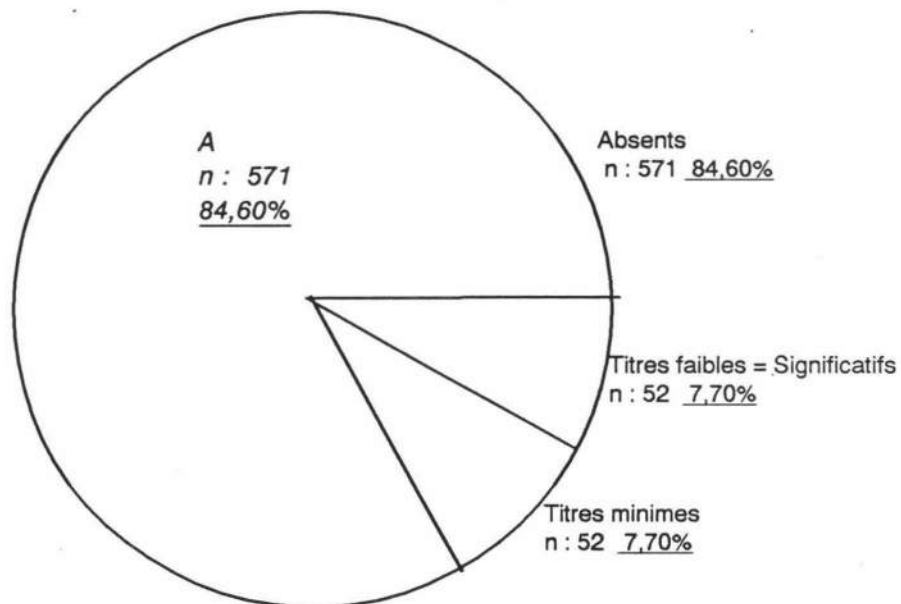
$$P < 0,001$$

AGE VERSUS F.A.N.

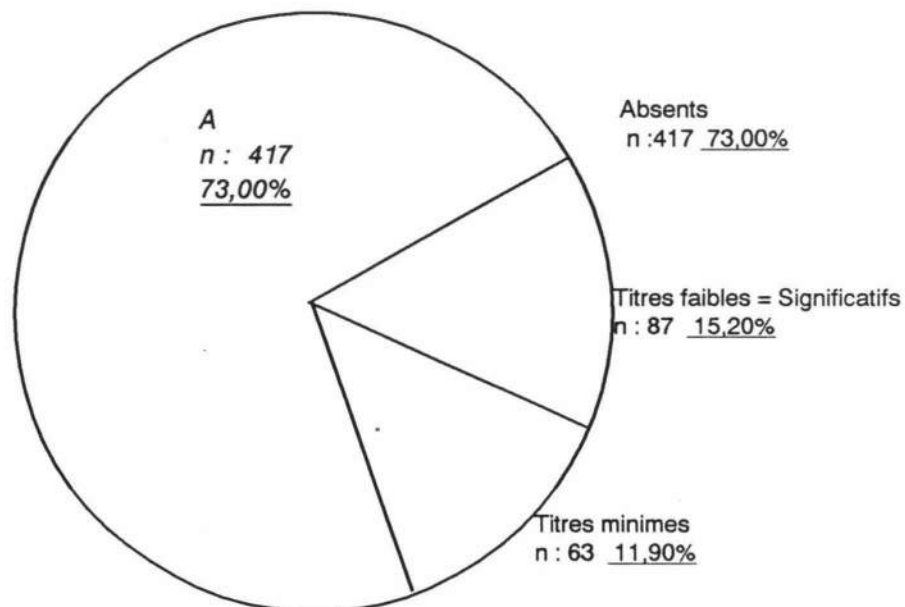
AGE ENTRE
20 ET 49 ANS INCLUS



AGE ENTRE
50 ET 69 ANS INCLUS



AGE \geq 70 ANS



La différence de répartition en corrélation avec l'âge est hautement significative au risque $P < 0,001$.

On note que 94,2% des patients traités pour hypertension artérielle ne sont pas porteurs de F.A.N. entre 20 et 49 ans (alors qu'il s'agit là d'hypertensions précoces habituellement considérées de gravité supérieure) et que ce pourcentage de non porteurs de F.A.N. tombe à 73% seulement chez les patients âgés de 70 ans et plus.

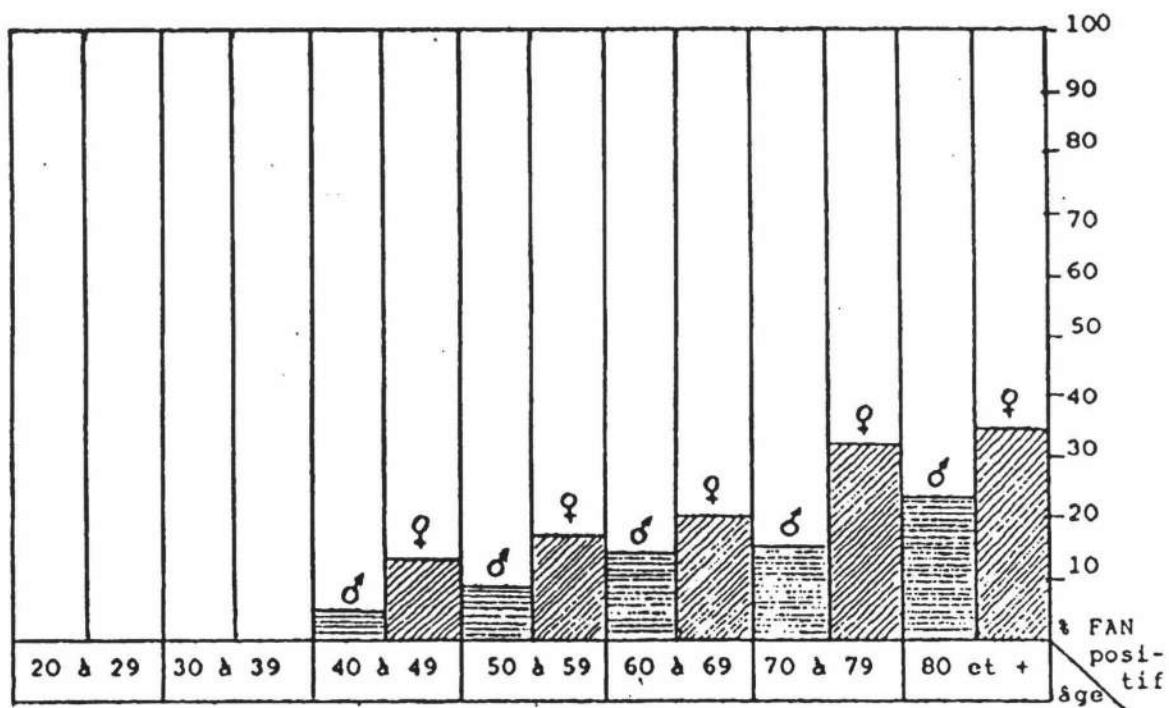
Par ailleurs les F.A.N. présents à des titres faibles et significatifs (1/20 à 1/160 et plus) existent chez 2.5% des sujets de 40 à 49 ans mais leur prévalence passe à 7.7% des patients de 50 à 59 ans et à 15,2% des sujets traités pour hypertension dans la tranche de 70 ans et plus.

II - 4 LA REPARTITION DES F.A.N. SOUS L'EFFET CONJOINT DE L'AGE ET DU SEXE.

Le graphique n° 1 ci-après montre l'accroissement du pourcentage des patients porteurs de F.A.N. (tous titres confondus) dans la population des sujets traités pour H.T.A. en médecine générale française et les corrélations avec l'âge et le sexe dont nous venons de voir qu'elles sont toutes deux hautement significatives à $P < 0,001$.

GRAPHIQUE n° 1

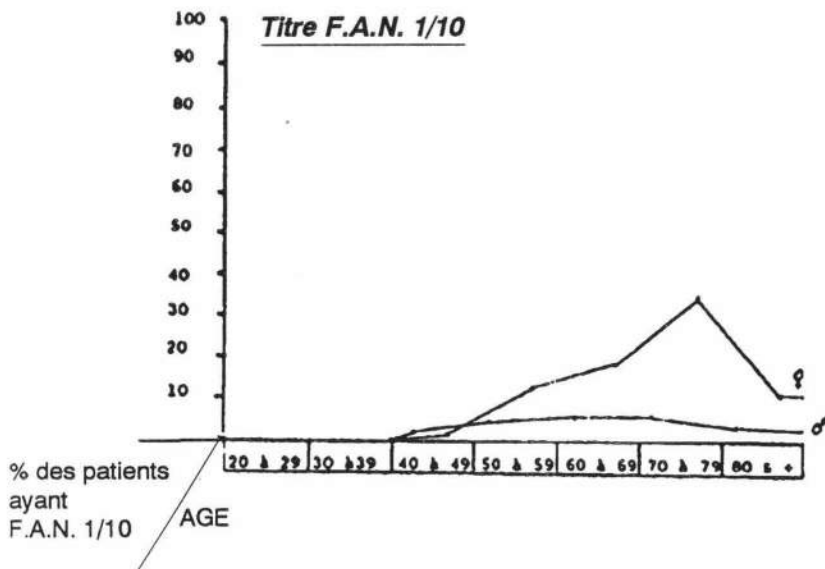
TITRES DE F.A.N. EN % SELON LE SEXE ET LA TRANCHE D'AGE



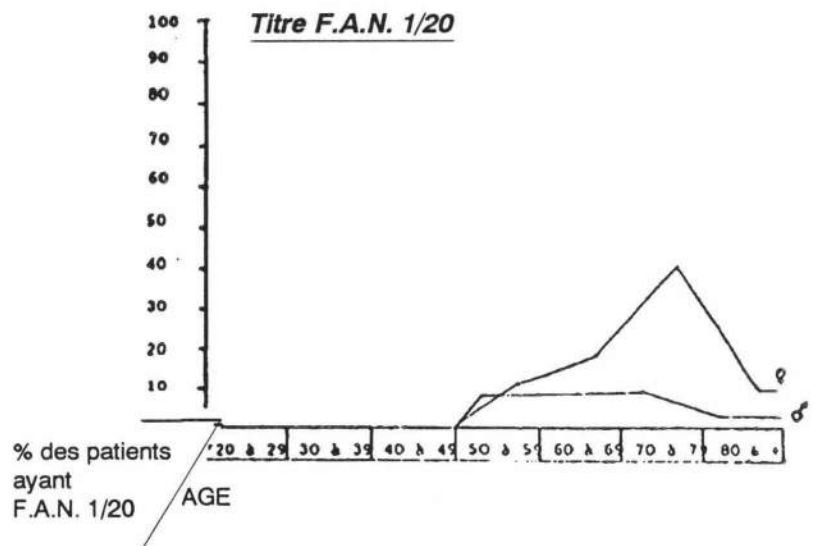
Les graphiques n° 2 à 6 montrent que cet accroissement des pourcentages de sujets porteurs et ces corrélations avec l'âge et le sexe existent pour tous les titres de F.A.N. pris isolément.

LES POURCENTAGES DE SUJETS PORTEURS DE F.A.N. EN FONCTION
DU SEXE, DE L'AGE ET SELON LES TITRES DE F.A.N.

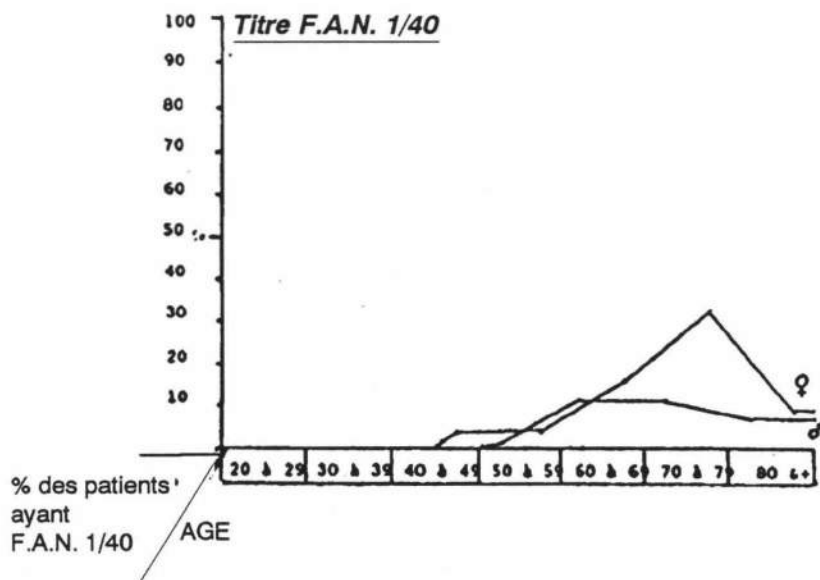
GRAPHIQUE N° 2



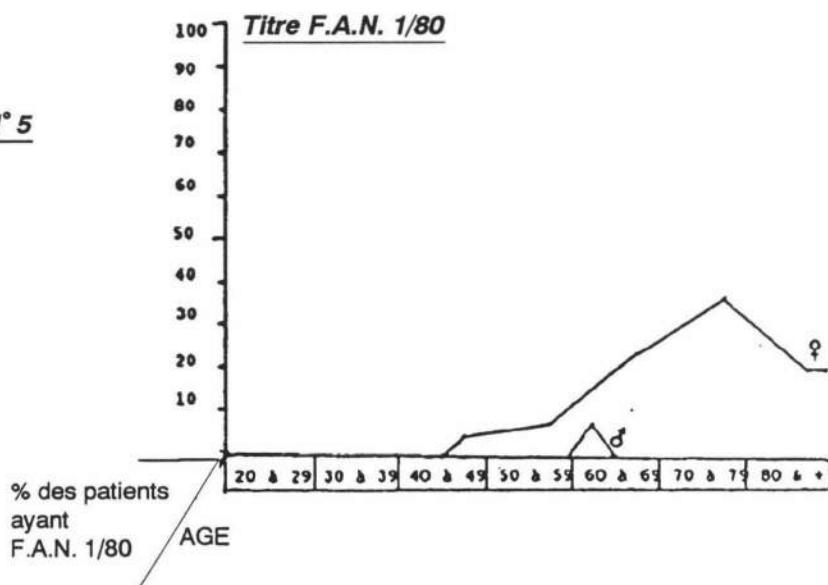
GRAPHIQUE N° 3



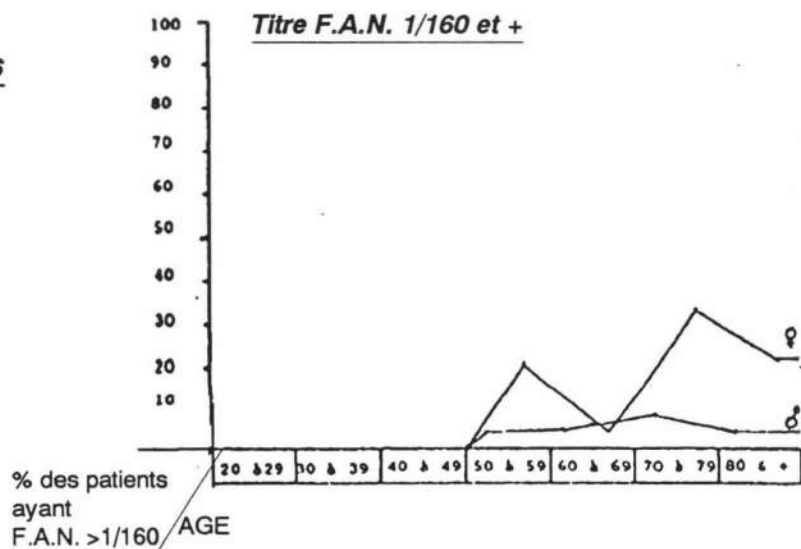
GRAPHIQUE N° 4



GRAPHIQUE N° 5



GRAPHIQUE N° 6



III - LES FACTEURS ANTINUCLEAIRES ET LES ELEMENTS CLINIQUES DE L' HYPERTENSION ARTERIELLE

La question d'une augmentation possible des fréquences d'apparition de facteurs antinucléaires chez les patients présentant une hypertension artérielle par rapport aux sujets non hypertendus, toute considération pharmacologique mise à part, n'a pas connu à ce jour de réponse claire.

On remarquera que les taux de fréquence globale de F.A.N. dans notre échantillon de 1368 patients hypertendus ne sont pas, à tranche d'âge égale, supérieurs à ceux cités par J.C.HOMBERG (1) pour une population saine. Des travaux existants montrent une absence de corrélation significative entre les fréquences de F.A.N. présents chez les sujets hypertendus non traités, chez les sujets traités et chez les sujets sains (2 - B.OSTERGAARD KRISTENSEN - P.L. ANDERSEN "Autoantibodies in Untreated and Treated Essential Hypertension" *Acta medica scand* 203 : 55-59 1978.)

Pour notre part, nous avons tenté d'éclairer ces problèmes de prévalence de F.A.N. en fonction des éléments cliniques de l'hypertension artérielle dont nous disposons dans notre étude.

Rappelons qu'au jour du prélèvement des sérums, tous les patients avaient une hypertension artérielle connue depuis au moins un an et pour 54% d'entre eux, depuis 6 ans et plus. Ces durées, tout comme les tensions artérielles au dépistage et après traitement étant connues, nous avons recherché une corrélation entre présence des titres des F.A.N. et trois informations cliniques disponibles, à savoir :

- * l'ancienneté de la maladie,
- * les pressions systoliques et diastoliques lors du dépistage de l'H.T.A.
- * L'état de l'hypertension artérielle du point de vue de sa normalisation, sous l'effet des traitements antihypertenseurs, au jour de l'inclusion dans l'étude.

III - 1 RECHERCHE D'UNE CORRELATION ENTRE LA PRESENCE DE FACTEURS ANTINUCLEAIRES ET L'ANCIENNETE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE.

Le tableau IV montre la répartition entre patients non porteurs et porteurs de F.A.N. en fonction de l'ancienneté de l'hypertension artérielle. (les tranches d'ancienneté ayant été choisies pour avoir des effectifs permettant les calculs du khi 2).

Il existe une différence faiblement significative ($P < 0,05$) dans la répartition entre porteurs et non porteurs de F.A.N., mais cette différence n'est pas directement liée à l'ancienneté de la maladie puisque les pourcentages les plus forts de patients porteurs de F.A.N. se trouvent à la fois dans les hypertensions artérielles de découverte les plus anciennes (6 ans et plus) et dans celles de découverte les plus récentes (18 mois et moins).

TABLEAU IV

PRESENCE DE FACTEURS ANTINUCLEAIRES

EN FONCTION DE L'ANCIENNETE DE L'H.T.A.

intervalle de temps		F.A.N. ABSENTS	F.A.N. PRESENTS
A n c i e n n e t é H. T. A.	18 mois et -	37 80,40%	9 19,60%
	18 à 48 mois	238 83,50%	47 16,50%
	49 à 72 mois	212 85,90%	35 14,10%
	73 mois et +	578 78,40%	159 21,60%

$P < 0,05$

S

Or dans ces deux cas, une corrélation existe avec des taux accrus de patients du sexe féminin chez qui la corrélation avec un accroissement du pourcentage de sujets porteurs de F.A.N. est bien connue (confirmée aussi dans notre propre échantillon de population).

Voyons en effet les tableaux V et VI. Le tableau V donne la répartition des patients selon le sexe dans trois tranches d'ancienneté de leur H.T.A.: une différence significative au risque $P < 0,02$ apparaît en faveur d'un taux nettement accru de femmes dans les anciennetés H.T.A. de 6 ans et plus et celles inférieures à 2 ans, par rapport aux anciennetés intermédiaires de l'H.T.A.

TABLEAU V

ANCIENNETE DE L'H.T.A.
VERSUS SEXE DES PATIENTS

	- DE 2 ANS	2 ANS À 71 MOIS	6 ANS ET (+)
♂	20 24,10%	199 40,90%	266 36,20%
♀	63 75,90%	287 59,10%	470 63,80%

$ddl = 2 P < 0,02$

S

Quant à l'explication de cette dominante féminine, elle résulte chez les 6 ans et plus de la corrélation entre l'ancienneté de l'H.T.A. et l'âge des patients telle qu'elle apparait au tableau VI.

Cette corrélation est significative au risque $P < 0,001$.

TABLEAU VI

**ANCIENNETE DE L'H.T.A.
VERSUS AGE DES PATIENTS**

	- DE 2 ANS	2 ANS À 71 MOIS	6 ANS ET, (+)
20 à 59 ans	35 42,20%	184 38,00%	198 26,00%
60 à 80 ans et +	48 57,80%	302 62,00%	538 74,00%

$P < 0,001$

S

Nous pensons que la différence de longévité en faveur du sexe féminin joue sans doute ici un rôle important.

Pour ce qui est d'expliquer la dominante féminine dans la tranche des anciennetés d'H.T.A. inférieure à 2 ans, nous suggérons que la plus grande fréquence des appels au Médecin Généraliste dans la population féminine provoque un dépistage plus précoce.

III - 2 RECHERCHE D'UNE CORRELATION ENTRE LA PRESENCE DES FACTEURS ANTINUCLEAIRES ET LA GRAVITE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE AU DÉPISTAGE DE LA MALADIE.

Le tableau VII montre la répartition des sujets non porteurs et porteurs de F.A.N. (tous titres confondus) en fonction des tranches d'hypertension diastolique croissante.

Le tableau VIII montre la répartition des seuls porteurs de F.A.N. regroupés selon qu'il s'agit de F.A.N. absents et titres minimales (1/5 et 1/10) ou de titres faibles et significatifs (1/20 à 1/160 et plus) en fonction des mêmes tranches d'hypertensions diastoliques croissantes.

Aucune corrélation significative n'a été retrouvée entre la gravité des pressions diastoliques au dépistage et, la présence ou le titre des F.A.N. dont sont porteurs certains de ces patients.

TABLEAU VII

<i>F.A.N.</i> <i>TAD mm Hg</i>	ABSENTS	PRESENTS
90 et -	173	51
91 à 100	390	86
101 à 120	396	87
121 à 130	35	9
131 à 140	17	4
141 et +	7	2

TABLEAU VIII

<i>F.A.N.</i> <i>TAD mm Hg</i>	ABSENTS ET 1/5 - 1/10	1/20 ET (+)
90 et -	195	29
91 à 100	434	42
101 à 120	440	43
121 à 130	38	6
131 à 140	17	4
141 et +	7	2

$X^2 = 2,556$ ddl = 5

NS

$X^2 = 7,46$ ddl = 5

NS

TABLEAUX VII et VIII

TAD A LA DECOUVERTE DE L'HTA ET PRESENCE DE F.A.N.

(nombre de sujets porteurs)

Les tableaux IX et X donnent les mêmes répartitions des porteurs de F.A.N., mais en fonction des tranches d'hypertensions systoliques croissantes.

Pareillement, il n'a pas été trouvé de corrélation significative entre la gravité des pressions systoliques et la présence, ou le titre des facteurs antinucléaires présents chez certains patients.

TABLEAU IX

<i>FAN</i> <i>TAS mm Hg</i>	<i>ABSENTS</i>	<i>PRESENTS</i>
150 et (-)	29	6
151 à 160	84	19
161 à 170	186	30
171 à 180	224	53
181 à 200	318	91
200	214	51

$X^2 = 6,534$ ddl = 5

NS

TABLEAU X

<i>FAN</i> <i>TAS mm Hg</i>	<i>ABSENTS ET</i> <i>1/5 - 1/10</i>	<i>1/20 et +</i>
150 et (-)	31	4
151 à 160	94	9
161 à 170	202	14
171 à 180	252	25
181 à 200	360	49
201 et (+)	234	31

$X^2 = 6,743$ ddl = 5

NS

TABLEAUX IX et X

TAS A LA DECOUVERTE DE L'HTA ET PRESENCE DE F.A.N.

(nombre de sujets porteurs)

III - 3 RECHERCHE D'UNE CORRELATION ENTRE LA PRESENCE DE FACTEURS ANTINUCLEAIRES ET LE NIVEAU DE PRESSION ARTERIELLE SOUS L'EFFET DE TRAITEMENTS ANTIHYPERTENSEURS.

Considéré au jour de leur inclusion dans l'étude, l'ensemble de nos 1368 patients traités peut se répartir en quatre groupes selon qu'il s'agit de sujets :

- * dont les pressions artérielles systoliques et diastoliques ont été normalisées (930 patients),
- * dont l'une ou les deux pressions artérielles systoliques et diastoliques ont été améliorées sans atteindre la normalisation des deux (262 patients),
- * dont l'une ou les deux pressions artérielles systoliques et diastoliques ont été aggravées (116 patients),
- * un groupe de 60 sujets "autres" pour lesquels un élément est manquant (ou dont les pressions artérielles n'ont pas changé).

Le tableau XI montre que, du point de vue de la répartition entre patients non porteurs et porteurs de facteurs antinucléaires (tous titres confondus), il n'y a aucune corrélation avec l'état de gravité de l'hypertension artérielle après traitement.

TABLEAU XI

F.A.N. HTA	(-)	(+)
Normalisée	761	169
Améliorée	206	56
Aggravée	90	26

$\chi^2 = 2,249 \text{ ddl} = 5$

NS

III - 4 RECHERCHE D'UNE CORRELATION ENTRE LA PRESENCE DE F.A.N. ET L'HYPERTROPHIE VENTRICULAIRE GAUCHE À L'E.C.G. D'UNE PART, ET LE DEGRE DE MODIFICATION DU FOND D'OEIL D'AUTRE PART.

Etudiant 83 patients traités pour H.T.A. essentielle, des auteurs danois (2) ont signalé qu'ils n'ont pas détecté de F.A.N. chez les patients sans H.V.G. à l'électrocardiogramme, mais que 18,6% des sujets, porteurs d'une H.V.G étaient aussi porteurs de F.A.N. ($P < 0,002$).

D'autre part, la présence de F.A.N. était plus fréquente chez les sujets porteurs de F.O. de stade égal ou supérieur à 2.

C'est pourquoi nous avons recherché la répartition des sujets porteurs de F.A.N. et non porteurs selon la présence ou non d'H.V.G. et selon le stade 0 ou 1 du fond d'oeil par rapport aux stades 2 et 4 des fonds d'oeil.

Notre échantillon est imparfait car 18% des sujets n'ont pas eu d'E.C.G. assez récent pour qu'on puisse en tenir compte et 30% des sujets n'ont pas eu de F.O.

Néanmoins, les échantillons restant informés nous ont semblé assez importants pour garder valeur d'indication.

Les tableaux suivants montrent qu'il n'y a pas, chez nous, de corrélation significative entre H.V.G. et F.A.N. ainsi qu'avec le F.O. et les F.A.N. dans ces échantillons (incomplets) de patients traités pour hypertension artérielle.

H V G VERSUS F.A.N.

F O VERSUS F.A.N.

H V G \ F.A.N.	ABSENTS	PRESENTS
	OUI	258
NON	657	150

$X^2 = 0,082$

NS

FO \ F.A.N.	ABSENTS	PRESENTS
	I	278
II + III + IV	375	102

$X^2 = 0,37$

NS

H V G \ F.A.N.	TITRES < 1/20	1/20 à 1/60 et +
	OUI	283
NON	729	78

$X^2 = 0,657$

NS

FO \ F.A.N.	TITRES < 1/20	1/20 à 1/60 et +
	I	308
II + III + IV	422	55

$X^2 = 0,058$

NS

IV - LES F.A.N. ET LES NORMES BIOLOGIQUES PRESENTES DANS LA POPULATION ETUDIEE

(P. BOURGEOIS - G. KAPLAN - M.F. KAHN "Lupus induits. Données cliniques et étiologiques".
Thérapie 1985 40 : 129 - 3)

Les facteurs antinucléaires qui sont l'objet de cette étude ont été dosés à l'occasion d'un bilan biologique standard effectué chez tous les 1368 patients au jour de leur inclusion. De ce fait, nous connaissons l'état des choses pour ce qui est de certaines anomalies biologiques classiquement présentes dans les lupus idiopathiques mais aussi parfois dans les lupus induits par des médicaments. Il a paru intéressant de rechercher les corrélations possibles entre la présence des F.A.N. et ces anomalies biologiques dans cette population.

IV - 1 RECHERCHE D'UNE CORRELATION ENTRE LA PRESENCE DE F.A.N. ET UNE VITESSE DE SEDIMENTATION ELEVEE

On sait que la vitesse de sédimentation est fréquemment élevée dans les lupus spontanés et induits.

D'autre part, il est classique de considérer que les augmentations légères de V.S. sont normalement fréquentes dans les classes d'âge élevées de la population. Compte-tenu de la structure des âges dans notre échantillon de patients, nous avons pris 51 mm et plus comme critère d'élévation suffisamment franche pour être significative la première heure. Nous avons ensuite réparti nos patients selon que leurs V.S. étaient significativement élevées ou qu'elles ne l'étaient pas.

- Un premier regroupement compare les patients non porteurs de F.A.N. à ceux qui en sont porteurs à un titre quelconque (minime, faible, significatif): on ne trouve pas de corrélation significative entre présence de F.A.N. et une V.S. élevée (plus de 50 mm à la première heure). (Tableau XII).

TABLEAU XII

DISTRIBUTION DES SUJETS PORTEURS ET NON PORTEURS DE FACTEURS
ANTINUCLEAIRES SELON L'AUGMENTATION DES V.S. À LA 1ère HEURE

VS 1ère heure - Premier regroupement

	<i>F.A.N. ABSENTS</i>	<i>F.A.N. PRESENTS (tous titres)</i>
V. S. normales ou non significativement élevées	1 083 80,80%	258 19,20%
V.S. significativement élevées > 50 mm	14 63,60%	8 36,40%

$X^2 C = 3,03$ ddl = 1
0,10 > < 0,05

NS

(effectif calculé = 4,29 < 5)

- Un second regroupement compare les sujets non porteurs ou porteurs à des titres minimes (< 1/20) à ceux qui sont porteurs à des titres faibles ou significatifs (1/20 à 1/160 et plus). La corrélation entre V.S. dépassant 50 mm et présence de F.A.N. à des titres allant de 1/20 à 1/160 et plus, devient hautement significative ($P < 0,001$) à la première heure. (tableau XIII)

TABLEAU XIII

*DISTRIBUTION DES SUJETS NON PORTEURS DE F.A.N.
OU A DES TITRES MINIMES ET DES SUJETS PORTEURS DE F.A.N.
FAIBLES OU SIGNIFICATIVEMENT ELEVES SELON L'AUGMENTATIONS DE LA V.S.
À LA 1ère HEURE.*

VS 1ère heure

Deuxième regroupement

	<i>F.A.N. absents et titres < 1/20</i>	<i>F.A.N. titre 1/20 à 1/160 et +</i>
V. S. normales ou non significativement élevées	1 206 89,60%	135 10,40%
V.S. significativement élevées VS > 51 mm	15 68,20%	7 31,80%

(effectif calculé plus petit que 5).

Utilisation de la correction de Yates.

$\chi^2 C = 8,78$ ddl = 1
 $P < 0,001$

S

(Tableaux XIII). Le pourcentage de patients portant des F.A.N. à des titres supérieurs ou égaux à 1/20 passe de 10 à 30% des effectifs lorsque la V.S. dépasse 50 mm à la première heure.

IV - 2 RECHERCHE D'UNE CORRELATION DES F.A.N. AVEC L'ANEMIE.

Il est classique de dire que l'on trouve assez fréquemment une anémie dans les lupus idiopathiques alors qu'elle est peu importante dans les lupus induits.

Nous avons pris comme critère de normalité un taux d'hémoglobine inférieur à 12 grammes chez la femme et inférieur à 14 grammes chez l'homme.

Le tableau XIV montre la répartition des patients du point de vue de F.A.N. absents ou présents selon que les poids d'hémoglobine sont normaux ou abaissés.

Une répartition avec un regroupement des F.A.N. différent a aussi été faite (Tableau XV).

Nous avons regroupé dans ce cas les titres absents et minimes (< 1/20) d'une part, et les titres faibles et significatifs (1/20 à 1/160 et plus) d'autre part.

Le calcul des Khi 2 montre l'absence de toute corrélation entre les variables sur les deux tableaux. Anémie et présence de F.A.N. ne sont pas corrélées dans notre échantillon de 1368 patients.

TABLEAU XIV

TAUX D'HEMOGLOBINE ET PRESENCE DE F.A.N. (nombre de sujets porteurs) (tous titres confondus)

	F.A.N. ABSENTS	F.A.N.PRESENTS (tous titres)
Taux d'hémoglobine normal	998	245
Taux d'hémoglobine abaissé	99	21

$$\chi^2 = 0,037 + 0,173 + 0,004 = 0,041 = 0,255$$

NS

TABLEAU XV

TAUX D'HEMOGLOBINE ET PRESENCE DE F.A.N. (nombre de sujets porteurs)

	F.A.N. ABSENTS et titres minimes < 1/20	F.A.N.PRESENTS 1/20 à 1/160 et +
Taux d'hémoglobine normal	1 113	130
Taux d'hémoglobine abaissé	108	12

$$\chi^2 = 0,03$$

NS

IV - 3 RECHERCHE D'UNE CORRELATION DES F.A.N. AVEC UNE LEUCOPENIE.

Assez fréquente dans les lupus idiopathiques, la leucopénie est assez rare dans les lupus induits.

Nous avons recherché une corrélation possible entre leucopénie et F.A.N. dans notre échantillon.

Le tableau XVII montre la répartition des sujets porteurs et non porteurs de F.A.N. selon l'existence ou l'absence d'une leucopénie caractérisée par un nombre de leucocytes inférieur à 4000. Le tableau XVIII isole les non porteurs de F.A.N. et les porteurs à des titres minimes (< 1/20) d'avec les porteurs de F.A.N. à des titres plus significatifs (1/20 à 1/160 et plus).

Dans les deux cas, aucune corrélation entre F.A.N. et leucopénie n'a été constatée dans notre échantillon.

TABLEAU XVI

GLOBULES BLANCS ET F.A.N. (présence et nombre de sujets porteurs)

GB \ F.A.N.	F.A.N. ABSENTS	F.A.N. PRESENTS (tous titres)
< 4 000 000 (leucopénie)	47	10
4 000 000	1 049	255

$$X^2 = 0,117 \quad 0,5 < x < 0,9$$

NS

TABLEAU XVII

GLOBULES BLANCS ET F.A.N.

GB \ F.A.N.	F.A.N. ABSENTS ET Titres minimes	F.A.N. PRESENTS (titres 1/20 à 1/160 et +)
< 4 000 000 (leucopénie)	52	5
4 000 000	1 168	136

$$X^2 = 0,1864$$

NS

Des atteintes rénales ont été signalées dans le lupus idiopathique et aussi, bien que rarement, dans le lupus induit. Aussi nous avons recherché une corrélation possible entre la présence de F.A.N. et la créatinémie.

Dans notre population et selon le tableau XIX aucune corrélation significative n'a été trouvée entre une anomalie de la créatinémie et la présence de F.A.N. quelque soit le titre, bien que notre échantillon ait compté 115 sujets porteurs de créatinémies élevées.

TABLEAU XVIII

**ELEVATION DE LA CREATINEMIE ET F.A.N. ABSENTS OU PRESENTS
A DES TITRES MINIMES CONTRE F.A.N. PRESENTS A DES
TAUX FAIBLES ET SIGNIFICATIVEMENT ELEVES.**

CREATINEMIE	F.A.N. ABSENTS OU MINIMES < 1/20	F.A.N.PRESENTS aux titres 1/20 à 1/160 et +
NORMALE	1 113	130
ANORMALE	108	12

$\chi^2 = 1,76 \text{ ddl} = 1$

NS

En somme : du point de vue des anomalies biologiques recherchées par les bilans standards, une seule corrélation significative a été trouvée avec la présence de F.A.N., elle concerne les vitesses de sédimentation supérieures à 50 mm à la première heure. Dans ce cas, une chance très significative accroît la possibilité de rencontrer des porteurs de F.A.N. et ce, à des titres de 1/20 à 1/160 et plus.

V - *LA RECHERCHE DE CORRELATIONS
ENTRE LA PRESENCE ET LE TITRE
DES FACTEURS ANTINUCLEAIRES ET LES
MEDICAMENTS ANTIHYPERTENSEURS.
LE PROBLEME DU LUPUS CLINIQUE INDUIT.*

V - 1 L'ECHANTILLON ETUDIE

Rappelons qu'il s'agit de 1368 patients choisis aléatoirement, pour être représentatifs de 82 clientèles de médecine générale française, parmi les sujets traités pour hypertension artérielle depuis un an et plus, par une même médication quelle qu'elle soit, en usage au premier trimestre 1984.

Le délai minimum de traitement a été choisi parce que les F.A.N., lorsqu'ils sont induits par un médicament, sont réputés apparaître dans les douze premiers mois de prise. Le dosage classique des F.A.N., chez les 1368 patients, a été centralisé chez un même biologiste (Docteur NIEL) spécialisé dans les examens immunologiques et donc titrés par un même observateur. Un premier dosage a été effectué sur la totalité de l'échantillon au jour de leur inclusion puis répété trimestriellement chez les patients dont le taux de F.A.N. était significativement élevé. Pour tous ceux dont le titre était égal ou supérieur à 1/80, des dosages plus spécifiques ont été effectués ensuite par le Docteur Laurent JACOB dans le laboratoire du Professeur BACH.

Au cours d'une série de séminaires pédagogiques, une information sur les syndromes cliniques lupiques spontanés et induits avait été rappelée aux 82 praticiens. Des critères stricts de prise en charge éventuelle avaient été établis d'un commun accord et un système de correspondance rapide avec le Professeur PIETTE avait été institutionnalisé (Service du Professeur GODEAU, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris).

V - 2 LES MEDICAMENTS DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE ET LES FACTEURS ANTINUCLEAIRES PRESENTS CHEZ LES SUJETS TRAITES.

V-2-1 Selon les groupes thérapeutiques.

Dans un premier temps, au moment de leur inclusion dans l'étude, nous avons comparé les effectifs des sujets non porteurs et porteurs de F.A.N. selon le groupe thérapeutique ou l'association de groupes thérapeutiques par lesquels ils étaient traités. Les sept combinaisons thérapeutiques possibles ont été considérées et l'ensemble de l'échantillon réparti selon quatre combinaisons d'absence ou présence de F.A.N. selon le titre de ces derniers.

Rappelons que nous avons classé ces F.A.N. et leurs titres selon le schéma suivant:

Absents:

Minimes:	présents à des titres	< 1/20
Faibles:	"	1/20 1/40 1/80
Significatifs:	"	1/160 et plus

Les regroupements, opérés de façon à avoir des effectifs encore susceptibles d'une évaluation statistique par la méthode du Khi 2 (avec si besoin correction de Yates) ont permis la construction de trois ventilations dont les résultats sont les suivants:

- Les différences entre les pourcentages de sujets porteurs de F.A.N. selon les sept combinaisons thérapeutiques anti-hypertensives (possibles en 1984 en médecine générale) ne sont pas significatives si on compare les patients ne portant aucun F.A.N. à tous ceux qui en portent, à quelque titre que ce soit (minime, faible ou significatif). (tableau A)
- Les différences restent non significatives si on compare les patients ne portant aucun F.A.N. ou des F.A.N. à des titres minimes seulement aux malades qui ont des F.A.N. présents à des titres faibles et significatifs (tableau B).

TABLEAU A

**REPARTITION DES 1 367 PATIENTS SELON LA COMBINAISON THERAPEUTIQUE
ANTI H.T.A. UTILISEE (1984) ET LES FACTEURS ANTINUCLEAIRES
ABSENTS OU PRESENTS**

F.A.N. <i>Groupes thérapeutiques</i>	ABSENTS TITRE 0		PRESENTS TITRES 1/5 A 1/160 et +	
	<i>Nombres</i>	<i>%</i>	<i>Nombres</i>	<i>%</i>
Diurétique seul	197	81,00	46	19,00
Bétabloqueur seul	241	83,40	48	16,60
Autres seuls	86	76,00	27	24,00
Bétabloqueur + Diurétique	187	78,30	52	21,70
Bétabloqueur + Autres	40	72,80	15	27,20
Diurétique + Autres	256	84,50	47	15,50
Bétabloqueur + Diurétique + Autres	95	76,00	30	24,00

$$\chi^2 = 10,68 \quad ddl = 6 \quad p > 0,05$$

NS

TABLEAU B

**REPARTITION DES 1 367 PATIENTS SELON LA COMBINAISON THERAPEUTIQUE
ANTI H.T.A. UTILISEE (1984) ET LES FACTEURS ANTINUCLEAIRES ABSENTS OU PRESENTS A DES
TITRES MINIMES CONTRE PRESENTS A DES TITRES SIGNIFICATIFS OU FAIBLES**

F.A.N. <i>Groupes thérapeutiques</i>	ABSENTS + MINIMES TITRE 0 OU <1/20		FAIBLES + SIGNIFICATIFS TITRES 1/20 A 1/160 et +	
	<i>Nombres</i>	<i>%</i>	<i>Nombres</i>	<i>%</i>
Diurétique seul	221	91,00	22	9,00
Bétabloqueur seul	264	91,40	25	8,60
Autres seuls	102	90,30	11	9,70
Bétabloqueur + Diurétique	202	84,60	37	14,40
Bétabloqueur + Autres	50	92,10	5	9,00
Diurétique + Autres	279	92,10	24	7,90
Bétabloqueur + Diurétique + Autres	108	86,40	17	13,60

$$\chi^2 = 11,95 \quad ddl = 6 \quad p > 0,05$$

NS

- Une différence faiblement significative à $P < 0,05$ apparaît seulement si l'on compare les seuls patients porteurs de F.A.N. à des titres égaux ou supérieurs 1/80 à tous les autres (F.A.N. absents + titres égaux ou inférieurs à 1/40) (tableau C).

TABLEAU C

REPARTITION DES 1 367 PATIENTS SELON LA COMBINAISON THERAPEUTIQUE
ANTI H.T.A. UTILISEE (1984) ET LES FACTEURS ANTINUCLEAIRES
PRESENTS A DES TITRES 1/80 ET PLUS
CONTRE F.A.N. ABSENTS OU PRESENTS A DES TITRES INFERIEURS OU EGAUX A 1/40

<i>F.A.N.</i> <i>Groupes thérapeutiques</i>	<i>TITRE 0 A 1/40</i>		<i>TITRES 1/80 et +</i>	
	<i>Nombres</i>	<i>%</i>	<i>Nombres</i>	<i>%</i>
Diurétique seul	239	98,36	4	1,64
Bétabloqueur seul	282	97,60	7	2,40
Autres seuls	111	98,84	2	1,76
Bétabloqueur + Diurétique	223	93,40	16	6,60
Bétabloqueur + Autres	53	96,40	2	4,60
Diurétique + Autres	294	97,10	9	2,90
Bétabloqueur + Diurétique + Autres	118	94,40	7	5,60

$$\chi^2 = 12,93 \text{ ddl} = 6 \text{ } p > 0,05$$

$$\text{Après correction de YATES } \chi^2 = 13,97 \text{ } p < 0,05$$

S

En fait, à l'inclusion dans l'étude, 48 patients seulement (sur l'effectif total de 1368) ont été trouvés porteurs de ces F.A.N. aux titres égaux ou supérieurs à 1/80.

C'est seulement chez ces 48 patients que l'on voit apparaître une proportion plus importante de patients porteurs parmi ceux d'entre eux qui sont traités par bêtabloqueurs et diurétiques ou bêtabloqueurs plus diurétiques plus autres médicaments (antihypertenseurs centraux, vasodilatateurs ou ganglioplégiques).

Cette différence est faiblement significative et touche de faibles contingents des sujets traités. Par exemple, on passe de 2,4% de sujets porteurs de F.A.N. aux titres 1/80 et plus, chez ceux qui sont traités par des bêtabloqueurs seuls, à 6,6% de ceux traités par bêtabloqueurs plus diurétiques, et de 1,76% de porteurs de ces mêmes titres égaux ou supérieurs à 1/80 chez ceux traités par autres antihypertenseurs seuls, à 5,6% des patients qui reçoivent des bêtabloqueurs plus diurétiques plus autres anti H.T.A.

Cependant, même faiblement significatives, ces constatations semblent bien confirmer un rôle inducteur médicamenteux car l'effet que nous avons mis en évidence n'est pas corrélé au sexe féminin ou à l'âge élevé alors que, nous l'avons vu, ces corrélations là sont, elles, hautement significatives.

En effet dans un travail antérieur, (- O.ROSOWSKY - A.DEMONT : " *Les critères de choix du médicament de l'H.T.A. Une étude pour un réseau national de la S.F.M.G. Les premiers critères : la normalisation des chiffres tensionnels.*" *Documents de Recherches Médecine Générale n° 29-1988 - Revue du Praticien n°37-1988.*), nous avons représenté, à l'aide d'une analyse multifactorielle un espace où se positionnent d'une part les sept combinaisons thérapeutiques anti-H.T.A. en usage en 1984 et, d'autre part, les groupes de patients selon le sexe et la tranche d'âge.

Au vu de ce graphique (tableau D) on constate que les patients traités par les combinaisons thérapeutiques où apparaît une augmentation de la proportion des patients des F.A.N. à des titres égaux ou supérieurs à 1/80 concernent indifféremment des hommes et des femmes aux âges moyens de la vie (50 à 59 ans).

D'autre part même un pourcentage de 2,4% de sujets porteurs de F.A.N. aux titres 1/80 chez ceux qui sont traités par bêtabloqueurs seuls prend de l'importance si on considère que ce pourcentage est voisin mais supérieur à celui atteint chez des malades traités par diurétiques ou "autres anti-HTA" seuls, car ces derniers traitements concernent des malades âgés de 70 ans et plus alors que les bêtabloqueurs isolés sont plutôt présents chez les sujets jeunes de 20 à 49 ans.

Cependant on verra plus loin que ce même effectif de sujets portant des F.A.N. à un titre égal ou supérieur à 1/80 présente une particularité: 66% de ces F.A.N. appartiennent à un type particulier (natif ou dénaturé) dont la présence peut faire suspecter des formes furtives ou infracliniques de maladies systémiques spontanées.

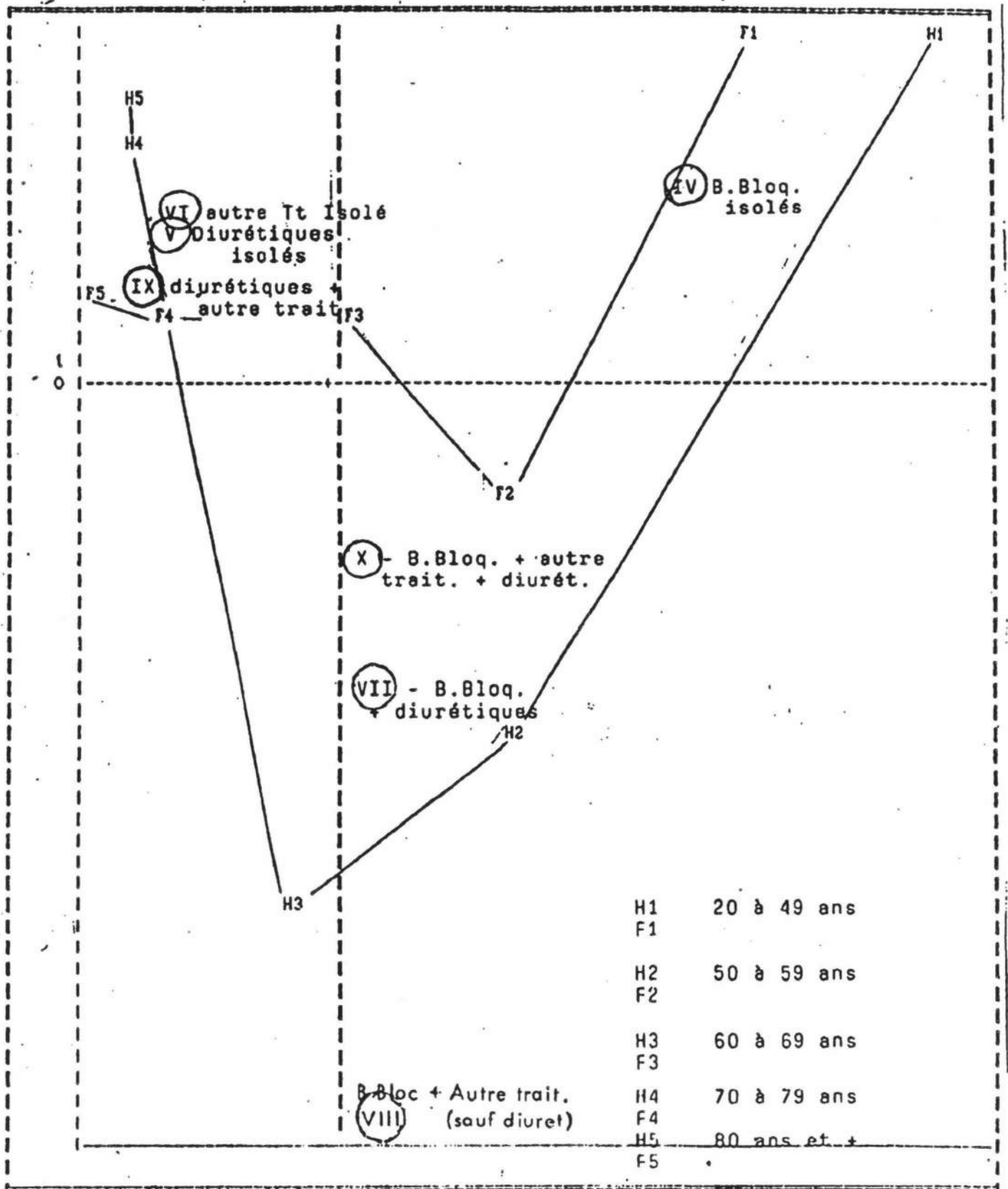


TABLEAU D

V-2-2 Selon les médicaments pris en monothérapie (une seule spécialité)

Nos 1 368 patients étaient traités par soixante spécialités différentes d'usage courant en 1984.

723 recevaient une combinaison de spécialités associées. L'attribution d'un effet inducteur de F.A.N. à l'une ou l'autre de ces associations nous a semblé aléatoire.

En effet, la mise à plat de tous les traitements antihypertenseurs prescrits aux 1368 patients a montré que (du point de vue des classes thérapeutiques disponibles):

- seulement 15 modes de prescription faisaient appel à une seule des 60 spécialités en usage,
- 51 modes de prescription faisaient appel à deux des 60 spécialités en usage,
- 41 modes de prescription faisaient appel à trois des 60 spécialités en usage,
- 10 modes de prescription faisaient appel à quatre des 60 spécialités en usage.

Sachant que ces spécialités sont elles-mêmes constituées de 1 à 4 molécules différentes, l'attribution d'un effet inducteur de F.A.N. à l'une ou l'autre de ces molécules devient extrêmement hasardeux compte-tenu du grand nombre de petits effectifs de patients traités par l'une ou l'autre des combinaisons possibles.

C'est pourquoi nous rapporterons seulement ici le cas de 645 patients traités par un seul médicament antihypertenseur.

Dans ce groupe, cinq spécialités seulement permettaient d'avoir des effectifs suffisants pour une évaluation statistique:

ALDACTAZINE :	57 patients
ALDOMET :	48 patients
CATAPRESSAN :	33 patients
MODURETIC :	68 patients
SECTRAL :	144 patients

Il a été avancé que l'acébutolol (Sectral) pourrait être plus inducteur de F.A.N. que d'autres médicaments hypertenseurs.

Cette hypothèse demande à être relativisée.

En effet, dans notre vaste échantillon, si l'on compare le nombre de sujets porteurs de F.A.N. à des taux égaux ou supérieurs à 1/20 aux sujets non porteurs (ou à des taux minimaux inférieurs à 1/20), on ne trouve pas de différence statistiquement significative par le calcul du Khi 2 entre les patients traités en monothérapie par le Sectral, l'Aldomet, le Catapressan ou le Modurétic, le pourcentage de sujets porteurs de F.A.N. à des taux égaux ou inférieurs à 1/20 oscille de 9,1% à 14,6%, mais cette différence n'est pas statistiquement significative (tableaux E - F - G).

TABLEAU E

PATIENTS	F.A.N. 1/20 ET PLUS		FAN ABSENTS OU MINIMES	
	Effectif	%	Effectif	%
ALDOMET	5	10,40	43	89,60
SECTRAL	21	14,60	123	85,40

$$\chi^2 = 0,54 \text{ ddl} = 1$$

NS

TABLEAU F

PATIENTS	F.A.N. 1/20 ET PLUS		FAN ABSENTS OU MINIMES	
	Effectif	%	Effectif	%
CATAPRESSAN	2	9,10	31	90,90
SECTRAL	21	14,60	123	85,90

$$\chi^2 = 1,72 \text{ ddl} = 1$$

NS

TABLEAU G

PATIENTS	F.A.N. 1/20 ET PLUS		FAN ABSENTS OU MINIMES	
	Effectif	%	Effectif	%
MODURETIC	8	11,80	60	88,20
SECTRAL	21	14,60	123	85,40

$$\chi^2 = 0,31 \text{ ddl} = 1$$

NS

Cependant, une différence significative au risque $P < 0,05$ apparaît si on compare le pourcentage des sujets porteurs de F.A.N. à des taux égaux ou supérieurs à 1/20 à ceux, non porteurs ou à des titres minimes. . seulement, dans les groupes traités en monothérapie par l'Aldactazine (3,5% de l'effectif sont porteurs) et ceux traités par le Sectral (14,6% de l'effectif sont porteurs) (Tableau H).

TABLEAU H

PATIENTS	F.A.N. 1/20 ET PLUS		FAN ABSENTS OU MINIMES	
	<i>Effectif</i>	<i>%</i>	<i>Effectif</i>	<i>%</i>
ALDACTAZINE	2	3,50	55	96,50
SECTRAL	21	14,60	123	85,40

$$\chi^2 = 4,93 \text{ ddl} = 1 \text{ } P < 0,005$$

S

Ceci suggère bien qu'une différence selon les médicaments peut exister dans la capacité d'induction éventuelle de F.A.N. par les médicaments.

A nouveau, l'usage du graphique D montre qu'il s'agit d'un effet indépendant du sexe et de l'âge.

En effet, les bêtabloqueurs (ici il s'agit de Sectral) sont prescrits isolément, surtout entre 20 et 49 ans et à égalité dans les deux sexes.

Quant aux diurétiques utilisés seuls (ici il s'agit d'Aldactazine), ils sont aussi prescrits, à égalité dans les deux sexes, mais dans la tranche des 70 à 79 ans.

L'effet classique de l'âge est, ici, inversé, le pourcentage des sujets porteurs de F.A.N. est supérieur chez les malades les plus jeunes. C'est bien le facteur médicamenteux SECTRAL qui semble devoir être considéré, ici, comme inducteur possible.

**V - 3 L'ETUDE DES FACTEURS ANTINUCLEAIRES SPECIFIQUES PRESENTS CHEZ LES
60 PATIENTS PORTEURS DE F.A.N. A DES TITRES EGAUX OU SUPERIEURS A 1/80.**

Jusqu'à présent, nous avons étudié les facteurs antinucléaires dans notre échantillon de 1368 patients sous la forme où ces F.A.N. sont mis en évidence par la technique du dosage par immunofluorescence.

Cette technique de base permet de dépister la plupart des facteurs antinucléaires sans distinction de type.

Mais il existe dans le noyau une infinité d'antigènes auxquels correspond une infinité d'anticorps. Certains d'entre eux ont une signification diagnostique plus spécifique. Nous avons recherché les principaux d'entre eux chez les 60 patients dont le sérum contenait des F.A.N. à des titres égaux ou supérieurs à 1/80.

Il s'agit des 48 sérums trouvés porteurs de F.A.N. aux titres égaux ou supérieurs à 1/80 dès l'inclusion dans l'étude plus 12 sérums provenant de patients dont les F.A.N. ont augmenté de titre (à un second prélèvement, le titre de F.A.N. passant, par exemple, de 1/20 ou 1/40 à 1/80).

V-3-1 Les dosages spécifiques des F.A.N. et leur répartition.

Les sérums ont été confiés par le Docteur NIEL au laboratoire du Professeur BACH et analysés par le Docteur L. JACOB aux fins de contrôle et de dosages spécifiques, dont les résultats nous ont été aimablement communiqués.

En premier lieu, un nouveau dosage des anticorps antinucléaires par la technique de base a confirmé les titres indiqués par le Docteur NIEL.

Quant aux dosages spécifiques ils ont porté sur trois types d'anticorps correspondant à trois antigènes présents dans le noyau cellulaire et dont la signification clinique éventuelle est différente (P. YOUINOU - C.FEREL - M.T. BLOUCH : " Les anticorps antinucléaires en pratique médicale courante " *Le Concours Médical* 31.03.84. p.1129 à 1135.)

a) les anti D.N.A. dits "natifs" dirigés contre l'acide désoxyribonucléique de type double brin (reconnaissant les D.N.A. en hélice double).

Leur existence est réputée pratiquement synonyme d'un syndrome biologique de lupus érythémateux disséminé (L.E.D.) idiopathique.

b) les anti D.N.A. dits "dénaturés" dirigés contre l'acide désoxyribonucléique de type simple brin (reconnaissant les D.N.A. en hélice unique). Leur existence a une signification moins limitée que celle du D.N.A. natifs puisqu'on les voit dans la grande majorité des L.E.D. idiopathiques mais aussi dans la polyarthrite rhumatoïde, l'hépatite chronique active ou la sclérodermie.

c) les antihistones dirigés contre les histones qui sont un groupe hétérogène de protéines pouvant s'unir aux acides désoxyribonucléiques.

Leur signification est importante car s'il est vrai qu'ils peuvent exister dans le lupus érythémateux disséminé idiopathique et d'autres maladies de système, ils sont beaucoup plus fréquents dans les lupus induits par les médicaments (on les trouve dans 80 à 100% des L.I. selon les séries observées).

En premier lieu, on note que chez ces 60 malades (porteurs de F.A.N. tout venant à un titre égal ou supérieur à 1/80) 50 patients ont aussi été trouvés porteurs de l'un ou de plusieurs des trois facteurs antinucléaires plus spécifiques qui ont été dosés.

Ces F.A.N. spécifiques se répartissent comme suit dans les sérums de ces 50 patients:

22 sérums portaient des taux significatifs d'anti D.N.A double brin (ou "natifs")

41 sérums portaient des taux significatifs d'anti D.N.A. simple brin (ou "dénaturés")

26 sérums portaient des taux significatifs d'antihistone.

Mais la plupart étaient associés entre eux. Seuls 10 sérums ne portaient que des anti D.N.A. simple brin et 9 sérums des antihistones seulement.

Le tableau ci-après montre cette répartition :

50 patients FAN/180 et plus	A.DNA-DB	A. DNA -SB	A. HISTONE
Anti DNA double brin 22 patients	Isolés 0	Associés 22	Asso. 8
Anti DNA simple brin 41 patients	Associés 22	Isolés 10	Asso. 9
Anti HISTONE 26 patients	Associés 8	Associés 9	Isol. 9

Note : les associations pouvant être doubles ou triples les additions verticales ou horizontales des modes d'association de sérums porteurs de F.A.N. spécifiques deux à deux représentés ici, peuvent dépasser le nombre des 50 patients qui en sont porteurs.

On voit que sur les 50 patients porteurs des F.A.N. plus spécifiques qui ont été dosés 9 patients seulement n'étaient porteurs que d'anticorps antihistones réputés présents lorsqu'il y a induction lupique médicamenteuse.

Les 41 autres malades portaient des anticorps anti D.N.A. simple brin (dénaturé) et parmi ces mêmes malades 22 étaient aussi porteurs d'anticorps anti D.N.A. double brin (natifs) réputés présents dans le L.E.D. idiopathique.

Quant aux 19 patients porteurs d'anticorps anti D.N.A. simple brin non associés à des anti D.N.A. "natifs", il faut rappeler que les anti D.N.A. simple brin peuvent aussi se rencontrer dans l'hépatite chronique active et d'autres maladies de système comme la sclérodermie.

On remarquera que 17 de ces 41 patients, porteurs d'anticorps anti D.N.A. simple brin associés ou non à des anticorps anti D.N.A. double brin, présentaient aussi des anticorps antihistones. Cela n'a rien d'étonnant puisqu'on sait que ceux-ci, s'ils sont présents chez 80% des lupus induits sont trouvés aussi chez 40% des L.E.D. idiopathiques.

En fin de compte il faut insister ici sur le fait que pour 41 malades soit 66% de l'effectif des sujets porteurs de F.A.N. à un titre égal ou supérieur à 1/80 il s'agissait de F.A.N. spécifiques de ceux habituellement significatifs de maladies systémiques spontanées. Il serait intéressant d'élucider mieux les rôles de ces affections spontanées éventuelles et le rôle d'un effet inducteur médicamenteux possible.

Compte-tenu de la présence de F.A.N. plus spécifique de maladies idiopathiques chez les autres malades, nous avons considéré que seuls les 9 patients porteurs d'anticorps antihistones seulement pouvaient représenter des sujets d'observation valable du point de vue des médicaments éventuellement inducteurs.

Le tableau I donne la liste des médicaments antihypertenseurs absorbés par chacun d'eux ainsi que les médicaments destinés aux maladies associées. Dans la colonne de droite on trouve le nombre total des patients recevant le même médicament dans l'échantillon total des 1368 malades hypertendus qui a fait l'objet de l'étude.

TABLEAU I

PATIENT	ANTI H.T.A	AUTRES	Nombre de patients sur 1 368 recevant le même anti H.T.A.
N° 1	VISKEN	(METRONIZINE)	44
N° 2	TENORMINE ALDACTAZINE	(TEMESTA)	87 227
N° 3	TENSID	(SERECOR) (DIGOXINE) (PAPAVERINE)	3
N° 4	SECTRAL	(TRANCOPAL) (DIGITALINE) (ASPIRINE)	288
N° 5	SECTRAL	(EXTRAIT THYROIDIEN)	
N° 6	SECTRAL	(MOGADON) (GLIFANAN)	
N° 7	SECTRAL	(TEMESTA)	
N° 8	ALDOMET LASILIX	(GLUCOPHAGE) (DAONIL) (NOCTRAN) (DIGITALINE)	240 75
N° 9	ALDATENSE	HYDROSARPAN	19

On voit que parmi tous les malades traités pour l'hypertension artérielle 9 seulement avaient pour caractéristique d'être parmi les 60 sujets porteurs de F.A.N. à des titres égaux et supérieurs à 1/80 ces facteurs antinucléaires étant des anticorps antihistones seulement.

Les trois classes thérapeutiques principalement en usage au moment de l'étude (1984) sont, ici, représentés; il s'agit des bêtabloqueurs, des diurétiques et des antihypertenseurs centraux.

Quant à la fréquence des sérums porteurs d'antihistones en fonction du nombre de prescriptions, les effectifs sont insuffisants pour rechercher une différence significative entre les médicaments.

De toute manière, on constate qu'il s'agit d'une anomalie biologique rare : 9 cas sur 1368 patients. Par comparaison, les 51 patients qui présentent des anticorps spécifiques identiques à ceux trouvés chez les sujets atteints de L.E.D. idiopathique ou d'autres maladies de système, représentent déjà un groupe plus conséquent.

Restait à savoir si tous ces anticorps antinucléaires spécifiques découverts par un bilan systématique des F.A.N. chez 1368 patients représentatifs de ceux traités en France pour hypertension artérielle en 1984, avaient ou non une expression cliniquement perceptible.

V - 4 LA PRESENCE DE FACTEURS ANTINUCLERAIRES (F.A.N.) ET LA RECHERCHE DE SYNDROMES LUPIQUES CLINIQUEMENT DECELABLES.

Nous abordons ici un aspect particulièrement intéressant de la collaboration souhaitable entre médecins hospitaliers et médecins généralistes en matière de pharmacovigilance et d'études cliniques.

En effet, pour être mieux connus dans leurs aspects cliniques et leur origine exacte certains effets indésirables des traitements médicaux demandent à être repérés dans un vaste échantillon de population du fait de leur rareté, et soumis à une longue surveillance conjointe selon un protocole rigoureux, par leur médecin généraliste traitant habituel et un spécialiste hospitalier.

Cette situation était précisément celle de notre étude sur les syndromes biologiques et/ou cliniques liés à la présence de F.A.N. dont nous recherchions la présence dans la population française traitée pour hypertension artérielle en médecine générale. Ce fut l'objet d'une convention de protocole quant aux décisions médicales à prendre selon les circonstances.

En substance, on distinguait d'abord des situations d'urgence où une décision très rapide d'arrêt thérapeutique ou au moins de changement pour un médicament de formule chimique différente était nécessaire. Il s'agissait des cas où des signes cliniques de lupus (sérite pleurale ou péricardique, polyarthrite fébrile) coexistaient avec la présence de F.A.N. à des titres égaux ou supérieurs à 1/160 .

Une telle situation ne s'est présentée que pour un seul des 1 368 patients de notre étude.

En second lieu venaient des situations où le délai nécessaire à une concertation préalable entre le généraliste et l'expert interniste pouvait être accepté.

Ce fut le cas de tous les patients qui présentaient des F.A.N. à des titres égaux ou supérieurs à 1/20, sans aucun signe clinique décelable:

- absence de fièvre
- absence de réaction pleurale et péricardique, clinique et à la radiographie
- absence de réaction péricardique à l'E.C.G.
- absence de réaction d'inflammation articulaire
- absence de réaction de dermite aiguë ou subaiguë.

V-4 - 1 Le cas des patients porteurs de facteurs antinucléaires à des titres égaux ou supérieurs à 1/20 sans syndrome clinique lupique évident lors de leur inclusion dans l'étude.

142 patients parmi les 1368 de notre échantillon correspondaient à cette définition. Tous furent l'objet pendant un à trois ans, selon le cas, d'une surveillance biologique (répétition des dosages F.A.N.) par tranche trimestrielle, la première année, puis semestrielle et d'une surveillance clinique renforcée avec des compte-rendus cliniques adressés au Professeur J.C.PIETTE à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière.

Il fut difficile d'obtenir de tous les participants, médecins et malades, toute la régularité voulue. En effet, l'échantillon était national, l'expert parisien.

De plus, les malades étaient souvent âgés: sur les 142 patients à surveiller 87 avaient 70 ans et plus.

Surtout aucun trouble cliniquement décelable ne venait motiver médecins et patients à se soumettre régulièrement aux examens cliniques et biologiques qui leur étaient demandés.

Cependant grâce aux efforts de toute l'équipe et au principe de réponses immédiates à toutes les correspondances en provenance des médecins traitants, tous les 142 patients ont pu être suivis un an au moins, voire, pour les 60 dont les titres de F.A.N. avaient atteint 1/80, jusqu'à 2 ou 3 ans après leur insertion dans l'étude (sauf 3 cas de décès - de cause connue sans rapport avec un lupus - et quelques départs par changement de médecin traitant).

Quelles furent les constatations faites ?

- 1) Sauf pour un cas qui sera détaillé plus loin aucun symptôme clinique évoquant un lupus idiopathique ou induit n'a pu être mis en évidence.
- 2) Sauf chez deux autres patients les titres de F.A.N ne subissent pas de modifications significatives (on considère qu'il faut un changement de deux, voire de trois titres au moins, pour que cette modification soit prise en considération).

Cette absence de modification significative se maintient après suppression de médicaments pouvant être suspectés (comme il était de règle de faire si les F.A.N. étaient présents à des titres égaux ou supérieurs à 1/160).

Même les titres les plus élevés de F.A.N. n'échappèrent pas à cette quasi constance dans les titres que nous avons constatée dans cet échantillon de 141 patients porteurs de F.A.N. sans expression clinique.

Ainsi chez une femme de 74 ans qui prenait du Catapressan, du Tensitral, de la Furadantine, du Séresta et de l'Hépanéphrol (pour une insuffisance rénale après néphrectomie unilatérale) on avait trouvé des F.A.N. au titre 1/5120 et remplacé la Furadantine par Urotrate. Quatre mois après, le titre se maintenait à 1/2570.

Un homme de 53 ans qui recevait (pour H.T.A. et myxoedème) de l'Aldomet, de l'Aldactone et de l'Extrait thyroïdien avait été trouvé porteur de F.A.N. au titre 1280. On supprima l'Aldomet, sept mois après, son titre de F.A.N était toujours à 1280 et il quitta le généraliste qui suivait le cas pour retourner auprès du spécialiste qui lui prescrivait son Aldomet depuis 1975.

Cette constance dans les titres des F.A.N. présents ne doit pas nous étonner si nous nous souvenons du nombre élevé de F.A.N. Anti D N A natifs et/ou dénaturés que nous avons trouvé dans cet échantillon (41 cas sur les 60 dont le titre de F.A.N. atteignait 1/80 et plus). L'étiologie idiopathique des phénomènes auto-immuns biologiques constatés et sans expression clinique apparente est ici hautement probable.

Chez deux patients cependant la suppression des médicaments évocateurs d'une induction possible obtint une diminution significative des F.A.N. trouvés à l'inclusion dans l'étude.

Dans un cas, il s'agissait d'une femme de 59 ans traitée par Sectral, Aldomet, Diflurex. Les F.A.N. furent trouvés au titre 320 à l'inclusion. Sectral et Aldomet furent remplacés par du Catapressan. En onze mois, le titre passa d'abord à 1/160 puis à zéro.

Dans un autre cas, il s'agissait d'une femme de 81 ans traitée par Sectral et Glutril chez laquelle on avait aussi trouvé des F.A.N. au titre 320 et remplacé le Sectral par du Sotalex. En 18 mois, le titre tomba aussi à 1/160 puis à 0.

Ces deux patientes portaient des anti D.N.A. natifs et dénaturés à un titre élevé. Une très faible présence d'antihistones a été signalée chez la première de ces malades (index 1,1).

En somme, une première information à tirer de cette recherche systématique de F.A.N. dans notre échantillon de 1368 patients réside dans la constatation que 3% de ces sujets sont porteurs de facteurs antinucléaires suggestifs de maladie systémique.

Tous sauf un restent sans expression clinique apparente alors qu'ils sont tous suivis et traités pour H.T.A depuis un an au moins (mais en réalité plus de trois ans en moyenne).

L'existence de signes furtifs de maladie de système, non recherchés parce que non décrits dans la littérature, peut ici se poser.

Il s'agit d'une femme qui avait alors 65 ans. Elle était traitée depuis deux ans pour un myxoedème par Extrait thyroïdien, lorsqu'elle fut mise sous Sactal en juillet 1983 pour H.T.A. tachycardie et antécédents d'insuffisance coronarienne. Elle fut incluse dans l'étude par erreur en avril 1984 soit 9 mois seulement après la prescription du Sactal (au lieu des 12 mois prévus dans les critères). A cette date les F.A.N. étaient à 1/20. Mais au moment où on se préparait à sortir cette patiente de l'échantillon, en juillet 1984, ils montaient au titre 1/80. En novembre 1984, elle se plaignit très vivement de lassitude extrême, polyalgies jusque là inconnues chez elle (sous angulo-maxillaire, au niveau du dos, du thorax et des bras). Pas de tuméfaction articulaire, ni de sérite, ni de fièvre, la V.S était à 19/45, les F.A.N. demandés en urgence atteignaient maintenant le titre 1/160.

Devant le tableau immunologique et clinique, et l'importance de la plainte (habituellement calme et résignée, la patiente était devenue exigeante, revendiquant un soulagement) on décida de remplacer le Sactal par du Kerlone.

En quelques jours le tableau clinique s'apaisa. En deux semaines, les algies disparurent complètement. En février 1985, la V.S était à 22/55 et le titre des F.A.N. commence à tomber, on trouva 1/80. En juin 1985 le titre était tombé à 1/40 et en février 1987 il était à 1/10. Devant ce tableau si parlant de lupus induit, on décida de conserver cette patiente dans l'étude.

A noter que la recherche de facteurs anti D.N.A. natifs sur Crithidia Lucilia par le Docteur NIEL avait été négative dès avril 1984. Cette absence de F.A.N. spécifiques de L.E.D. idiopathiques fut confirmée par les dosages effectués en juin 1985 chez le Professeur BACH où on ne trouva pas de F.A.N. Anti D.N.A. natifs ni dénaturés mais bien des antihistones selon un index franchement positif.

Cette histoire clinique confirme ce que l'on savait déjà, à savoir qu'il existe des lupus induits par les bêtabloqueurs (ici le Sactal) et qu'ils cèdent rapidement à l'arrêt du médicament.

Cependant nous constatons que c'est un phénomène qui reste marginal : un seul cas certain rencontré chez 82 médecins généralistes français.

Nous pensons que si d'autres lupus cliniques s'étaient déclarés chez les patients de ces médecins la procédure de confirmation et de dépistage qui leur était offerte gratuitement aurait été utilisée par eux entre 1984 et 1987 date de clôture de l'étude, et ce d'autant plus qu'il peut s'agir d'un syndrome bruyant ayant peu de chances d'échapper longtemps à la recherche diagnostique.

Enfin, dans notre cas, les phénomènes cliniques sont apparus en moins d'un an après le début du nouveau traitement inducteur.

CONCLUSION

Nous sommes en présence d'un échantillon de 1368 patients dont nous avons montré qu'ils sont représentatifs de tous ceux traités en médecine générale française pour hypertension artérielle avec les médicaments en usage en 1984 (O.ROSOWSKY ET B.MINSKY-KRAYETZ "Histoire naturelle des patients hypertendus à traitements stables en médecine générale française "Sexe-âge-taille et poids. Chronologie de prise en charge. Documents de recherche en Médecine Générale n° 24-25 1987 p.7-55.)

Pour chacun des malades nous possédons en mémoire informatique 54 items complètement renseignés (y compris, rétrospectivement jusqu'au dépistage initial de l'hypertension artérielle, pour ce qui concerne les chiffres tensionnels et, pour chaque médicament prescrit en continu depuis un an et plus, les doses quotidiennes).

Dès lors il a été possible de situer la population traitée par rapport à la population générale et d'évaluer les résultats de cette prise en charge de l'hypertension artérielle au plan national, non seulement du point de vue des résultats cliniques et des chiffres tensionnels, mais aussi du point de vue d'un large éventail de normes biologiques.

Parmi ces normes nous avons voulu extraire une approche épidémiologique du problème des facteurs antinucléaires spontanés ou/et induits dont on sait, mais de façon très imprécise, la présence dans la population générale. C'est pourquoi les F.A.N. ont été dosés pour chacun des 1368 patients au jour de leur inclusion dans l'étude par une méthode d'immunofluorescence indirecte qui détecte indifféremment tous les types de facteurs antinucléaires.

Quant aux patients qui ont été trouvés porteurs de F.A.N. à des titres significatifs égaux ou supérieurs à 1/80 on a recherché aussi les facteurs antinucléaires plus spécifiques de lupus érythémateux disséminé (L.E.D.) idiopathique et d'autres maladies de système ou de lupus induits d'origine médicamenteuse (L.I.). Chez ces patients les dosages de F.A.N. ont été répétés pendant un à trois ans. Dans le même temps, une grande attention a été donnée au dépistage d'éventuelles manifestations cliniques de la série lupique.

Nos résultats sont les suivants :

- * Près de 20% de notre échantillon de 1368 patients ont été trouvés porteurs de facteurs antinucléaires.

Pour moitié il s'agit de titres minimes, inférieurs à 1/20;

Quant aux titres égaux ou supérieurs à 1/20, ils sont présents chez 10,3% des 1368 malades; Les titres égaux ou supérieurs à 1/160 c'est-à-dire véritablement significatifs existent seulement chez 1,8% de l'effectif total.

Ces chiffres corroborent les estimations communément admises sur la prévalence des F.A.N. dans la population normale pour les tranches d'âge analogues aux nôtres.

- * Nous avons recherché l'existence de corrélations statistiquement significatives entre cette présence de F.A.N. et les autres items disponibles dans notre échantillon.

Comme on pouvait s'y attendre les corrélations les plus fortes (au risque $P < 0,001$) lient la présence de F.A.N. au sexe et à l'âge. Cette liaison concerne tous les titres de F.A.N. dosés par la méthode de l'immunofluorescence indirecte. Ainsi, les prévalences sont deux fois plus fortes dans le sexe féminin:

12,6% de F.A.N. aux titres 1/20 et plus (2,2% aux titres 1/160 et plus) chez les femmes, pour seulement 6,8% aux titres 1/20 et plus chez les hommes (1% aux titres 1/160 et plus).

De même, pour ce qui est des tranches d'âge, on trouve 6% de F.A.N. tout venant (2,5% aux titres égaux ou supérieurs à 1/20) chez les 20 à 49 ans contre 10,4% chez les 50 à 59 ans (7,7% de titre supérieur ou égal à 1/20) et 27% chez les 70 ans et plus (avec 15,2% aux titres supérieurs ou égaux à 1/20).

Par contre, aucune corrélation significative n'a été trouvée entre la présence de F.A.N. et les éléments cliniques disponibles sur l'hypertension artérielle en particulier aucune corrélation avec les chiffres tensionnels systoliques et diastoliques au dépistage de l'hypertension artérielle, ni avec les résultats atteints sous l'effet des traitements au moment de l'inclusion dans l'étude, sous forme de normalisations complètes, améliorations simples ou aggravations des chiffres tensionnels. Seule une corrélation faiblement significative ($P < 0,05$) a été décelée entre la présence de F.A.N. et l'ancienneté de l'hypertension artérielle mais il s'agissait d'un artéfact car cette ancienneté est elle même fortement corrélée au sexe ($P < 0,02$) et à l'âge ($P < 0,001$) des patients.

Ont été recherchées ensuite les corrélations possibles entre la présence des F.A.N. et celles des anomalies dans les bilans biologiques standard qui ont été signalées comme possiblement présentes dans les manifestations lupiques cliniques.

Aucune corrélation significative n'a pu être décelée pour ce qui est des anémies, leucopénies et hypercréatinémies, présentes dans notre échantillon.

Par contre, il existe une corrélation hautement significative si l'on compare du point de vue de la vitesse de sédimentation les pourcentages de malades porteurs de F.A.N. à des titres égaux ou supérieurs à 1/20 à ceux qui sont non porteurs ou à des titres insignifiants seulement. Ce pourcentage de porteurs passe de 10 à 30% des patients lorsque la vitesse de sédimentation dépasse 50 mm à la première heure.

Les pourcentages des sujets porteurs sont donc triplés.

Restait à préciser le rôle éventuel des médicaments antihypertenseurs pour la présence de facteurs antinucléaires dans notre échantillon de patients.

Dans un premier temps, l'étude a été menée du point de vue des facteurs antinucléaires tous types confondus tels qu'ils sont décelés et dosés par la méthode de l'immunofluorescence indirecte.

$p < 0,05$

La seule corrélation faiblement significative au risque $p < 0,05$ qui a été trouvée semble lier une présence plus fréquente de F.A.N. à des titres égaux ou supérieurs à 1/160 et les associations de classes thérapeutiques de type bêtabloqueurs + diurétiques ou bêtabloqueurs + autres (c'est-à-dire antihypertenseurs centraux, vasodilatateurs, ganglioplégiques) et ce, par rapport à la fréquence de ces F.A.N. chez les malades recevant des bêtabloqueurs ou diurétiques ou autres anti H.T.A. en monothérapie ou encore des diurétiques associés aux seuls antihypertenseurs centraux ou vasodilatateurs ou ganglioplégiques. Fait important, cette corrélation entre F.A.N. et médicaments prescrits n'est liée ni à l'âge, ni au sexe des patients.

Il se trouve que cinq spécialités avaient été prescrites en monothérapie à des effectifs suffisants de patients pour permettre une vérification mais seulement pour les porteurs de F.A.N. à des titres égaux et supérieurs à 1/20 contre les non porteurs ou à des titres minimes inférieurs à 1/20. Aucune corrélation significative n'a permis de différencier les effectifs traités par le Sactal (14,6%) et ceux traités par l'Aldomet (10,4%), le Catapressan (9,1%) et le Modurétic (11,6%).

Par contre, une corrélation faiblement significative ($P < 0,05$) existe en faveur des sujets traités par la seule Aldactazine dont 3,5% seulement de l'effectif sont porteurs de F.A.N. supérieurs ou égaux à 1/20 contre 14,6% chez les sujets recevant du sectral seulement. Cependant cette corrélation prend plus d'importance si on tient compte du fait que les diurétiques isolés sont prescrits essentiellement chez les sujets âgés de 60 ans et plus alors que les bétabloqueurs le sont chez les sujets jeunes des deux sexes (20 à 49 ans).

Restait à s'interroger sur le fait que la présence de cet effet inducteur des médicaments (dont l'existence par ailleurs est en soi certaine et se vérifie aussi cliniquement, une fois, au cours de notre étude) est ici si faiblement significative alors que nous y avons vu à l'oeuvre des variables inductrices, de manière très hautement significative tels que l'âge, le sexe et la vitesse de sédimentation lorsqu'elle dépasse 50 mm à la première heure.

C'est l'étude des anticorps plus spécifiques présents chez les 60 patients porteurs de F.A.N. aux titres égaux ou supérieurs à 1/80 qui nous semble déceler un biais et pointer une autre variable qui doit être prise en considération : la présence de facteurs antinucléaires plus spécifiques de L.E.D. idiopathiques et d'autres maladies systémiques.

En effet, sur les 60 sérums porteurs de F.A.N. aux titres égaux ou supérieurs à 1/80 neuf seulement étaient porteurs des seuls facteurs antihistones dont on sait qu'ils sont présents dans 80 à 100 % des lupus induits par les médicaments; chez les autres sujets, 41 portaient des anti D.N.A. dénaturés dont 22 étaient également porteurs de anti- D.N.A. natifs.

Or ces deux facteurs antinucléaires sont ceux plus spécialement présents dans les maladies systémiques et les L.E.D. idiopathiques. A noter que 17 de ces patients portaient, en plus, des antihistones associés mais on sait qu'on peut les rencontrer aussi dans 40% des L.E.D. idiopathiques. On voit à quel point des facteurs autres que médicamenteux apparaissent et jouent aussi un rôle dans la présence de F.A.N. lorsque celle-ci est décelée par une recherche systématique dans une population choisie sur d'autres critères que ceux relatifs aux L.E.D. ou aux maladies systémiques cliniquement dépistées.

Finalement sur nos 1368 malades, seuls 9 patients représentent l'effectif de ceux où les F.A.N. présents sous la forme d'antihistones isolés nous semblent, dans l'état actuel des connaissances, pouvoir être attribués aux seuls médicaments.

Il s'agissait ici de Sectral, Viskén, Ténormine, Aldomet, Tensid, Aldatense, Aldactazine et Lasilix, c'est-à-dire de toutes les classes thérapeutiques en usage au moment de l'étude en 1984.

Malheureusement, les éléments d'information concernant les F.A.N. spécifiques aujourd'hui connus n'étaient pas disponibles au moment de l'étude, si bien que la contre-épreuve d'une suspension de médicaments et étude corrélative ultérieure de l'évolution des F.A.N. n'a pas été faite sur tous les 9 sujets.

D'autre part, le petit nombre de sujets ne permet pas de conclusion statistique quant aux différences dans la fréquence des inductions supposées.

Dans un seul cas l'histoire a été tout à fait parlante. Il s'agissait d'une femme de 65 ans traitée par Sactal pour hypertension artérielle et insuffisance coronarienne (mais aussi par des Extraits Thyroïdiens pour un myxoedème patent). Au bout de dix mois du traitement antihypertenseur elle a développé un syndrome atypique hyperalgique sans fièvre ni sérite mais avec une altération évidente de l'état général. Quant aux F.A.N., leur titre passa de 1/40 à 1/160. A ce stade la suppression du Sactal a amené une guérison clinique en quinze jours et une retombée progressive des titres de F.A.N. qui ont été contrôlés au titre 1/10 deux ans après.

Bien que ce cas aurait dû être retiré de l'étude car cette patiente a été incluse alors qu'elle ne recevait son médicament antihypertenseur que depuis 9 mois et non 12 prévu par le protocole, nous avons décidé de le conserver pour sa valeur exemplaire de lupus induit, une pathologie rare mais qui peut se produire.

Outre ce seul cas, d'ailleurs assez bruyant pour ne pas passer inaperçu, il n'a été possible de déceler aucun symptôme clinique de la série lupique chez l'un quelconque des autres sujets porteurs de F.A.N. malgré un filtrage de toutes les histoires cliniques suspectes dans un service spécialisé de médecine interne.

Reste à savoir s'il existe ou non des formes furtives et non repérées de maladies systémiques chez les sujets porteurs de F.A.N. à des titres élevés tout spécialement chez les porteurs d'anti D.N.A. natifs et dénaturés dans la population générale. *En effet, ces porteurs de F.A.N. spécifiques représentent tout de même 3 % de nos malades traités pour hypertension artérielle en médecine générale.*

Il faut rappeler aussi que cette étude a été menée en 1984, c'est-à-dire avant l'usage généralisé des nouvelles classes thérapeutiques apparues depuis lors, en particulier les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les inhibiteurs calciques. Leur rôle dans l'induction possible de syndromes lupiques biologiques ou cliniques reste à préciser maintenant dans le cadre normal de la pharmacovigilance.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - 1 Y.C. HOMBERG - N. ABUAF - P.F. PLOUIN - J. MENARD - J.P. FILLASTRE :

"Anticorps antinucléaires et lupus induit au cours du traitement de l'hypertension artérielle. Rôle des bêtabloquants et de la methyldopa. Y. de Pharmacologie - Paris 1983 - 14 suppl. II 61-66"

- 2 - 2 B. OSTERGAARD KRISTENSEN - P.L. ANDERSEN :

"Autoantibodies in Untreated and Treated Essential Hypertension " Acta medica scand 203 : 55-59 1978.

- 3 P. BOURGEOIS - G. KAPLAN - M.F. KAHN

*"Lupus induits. Données cliniques et étiologiques".
Thérapie 1985 40 :129 - 3*

- 4 ROSOWSKY - A. DEMONT :

"Les critères de choix du médicament de l'H.T.A. Une étude pour un réseau national de la S.F.M.G. Les premiers critères : la normalisation des chiffres tensionnels ". - Documents de Recherches Médecine Générale n° 29-1988 - Revue du Praticien n° 37 - 1988.

- 5 P. YOUINOU - C. FEREL - M.T. BLOUCH :

"Les anticorps antinucléaires en pratique médicale courante "Le Concours Médical 31.03.84 p. 1 129 à 1 135.

- 6 - 3 O. ROSOWSKY ET B. MINSKY-KRAYETZ :

"Histoire naturelle des patients hypertendus à traitements stables en Médecine Générale Française n° 24-25 1987 p. 7-55