

- ✗ Histoire naturelle de la rupture de plaque
- ✗ Impact des lipoprotéines athérogènes sur les composants cellulaires de la paroi artérielle
- ✗ Dysfonction endothéliale et athérosclérose
- ➔ Comment aller au-delà de la protection cardiovasculaire apportée par un antihypertenseur ?

K. WAHBI, C. SPAULDING  
Service de Cardiologie,  
Hôpital Cochin, PARIS.



## Comment aller au-delà de la protection cardiovasculaire apportée par un antihypertenseur ?

Les recommandations de prévention cardiovasculaire ont trop longtemps reposé sur une prise en charge cloisonnée des facteurs de risque, qu'il s'agisse de l'hypertension artérielle (HTA) ou des dyslipidémies. L'accent est désormais mis sur une évaluation précise du niveau de risque cardiovasculaire global, qui conditionne ensuite les seuils d'intervention et les objectifs thérapeutiques.

L'hypertension artérielle est le facteur de risque qui a le retentissement le plus important en termes de morbidité. Son traitement doit s'inscrire dans une stratégie de réduction du risque global qui ne peut reposer sur l'unique contrôle des chiffres tensionnels.

### ■ LA PRISE EN CHARGE DE L'HTA S'INSCRIT DANS UNE STRATÉGIE GLOBALE DE PREVENTION

La prise en charge d'une HTA diagnostiquée lors d'un examen de dépistage est un des motifs de consultation cardiologique les plus fréquents. Elle doit comporter un bilan d'évaluation du risque cardiovasculaire global. En effet, l'association de l'HTA à d'autres facteurs de risque car-

**En France, 85 % des hypertendus sont à haut risque d'événements cardiovasculaires, principalement du fait de l'association d'autres facteurs de risque.**

**L'optimisation de leur prise en charge ne peut se limiter à une stratégie de contrôle des chiffres tensionnels, mais elle repose sur une évaluation globale de l'ensemble des autres facteurs de risque et une prise en charge combinée.**

**Dans cette optique, l'étude ASCOT a montré des résultats concluants avec une réduction de morbidité significative chez l'hypertendu ayant trois autres facteurs de risque sans dyslipidémie vraie. La diminution du risque est la plus importante chez les patients recevant l'association amlodipine-atorvastatine.**

diovasculaire est fréquente, s'inscrivant le plus souvent dans le cadre d'un syndrome métabolique. Ainsi, au sein de la cohorte Framingham, moins de 20 % des patients hypertendus ne présentaient pas d'autre facteur de risque [1]. En France, 85 % des hypertendus sont considérés à risque élevé [2].

INTERHEART, une étude cas-témoins internationale incluant 15 152 patients au décours d'un premier infarctus comparés à 14 820 témoins a permis de resituer la place des 9 principaux facteurs de risque cardiovasculaire accessibles à des mesures thérapeutiques efficaces (HTA, tabac, diabète, dyslipidémie, obésité abdominale, régime pauvre en fruits et légumes, sédentarité, stress, dépression) [3]. La fraction de

risque cardiovasculaire qui leur est attribuable a été évaluée à environ 90 %, ce qui souligne l'écrasante prépondérance des facteurs environnementaux sur les facteurs dits constitutionnels, d'où l'importance du bénéfice à attendre de mesures de prévention efficaces. Par ailleurs, ces facteurs de risque étaient le plus souvent intriqués, ce qui souligne la nécessité d'une prise en charge globale.

La première étape de la prise en charge clinique consiste donc à évaluer de façon individuelle le risque cardiovasculaire global de tous les hypertendus par l'utilisation d'abaques, de tables de calcul ou plus simplement, selon les recommandations françaises de l'HAS, par la sommation des facteurs de risque.

### ■ TRAITER L'HTA NE SUFFIT PAS A NORMALISER LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE

#### 1. – Le niveau de pression artérielle est corrélé au risque cardiovasculaire (fig. 1)

Le risque de morbidité-mortalité cardiovasculaire est corrélé aux chiffres de pression artérielle,

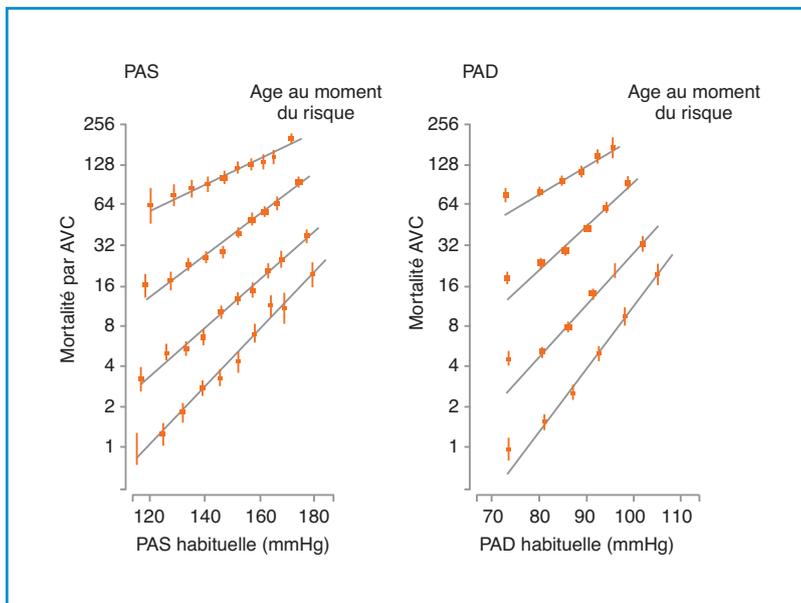


Fig. 1 : Relation entre la pression artérielle et la survenue d'un accident vasculaire cérébral (extrait de la réf. 4).

rielle, y compris chez les sujets dits "normotendus" selon les définitions actuelles, qui retiennent comme valeur seuil 140/90 mmHg. Une méta-analyse publiée dans le *Lancet* en 2002, regroupant 61 études prospectives concernant environ 1 million de patients, a montré qu'au-delà de 115/75 mmHg, il existe une relation linéaire entre chiffres tensionnels et risque cardiovasculaire. Par exemple, entre 40 et 69 ans, pour 20 mmHg de pression systolique supplémentaires, un doublement de la mortalité vasculaire était noté [4].

Au sein de la cohorte de Framingham, par rapport aux sujets ayant une pression artérielle inférieure à 120/80 mmHg, le risque relatif de survenue d'un événement cardiovasculaire chez les patients ayant une pression artérielle normale haute, entre 130/85 et 139/89 mmHg, était de 2,5 pour les femmes et 1,6 pour les hommes. Pour les patients ayant une pression artérielle entre 120/80 et 129/84 mmHg, il était de 1,5 chez les femmes et 1,3 chez les hommes [1]. Au-delà de 50 ans, la composante systolique a une meilleure valeur pronostique que la diastolique, et cela d'autant plus que l'âge de la population considérée augmente [5].

#### 2. – Atteindre les objectifs tensionnels ne normalise pas complètement le risque cardiovasculaire

Les patients hypertendus bien équilibrés conservent un sursurrisque par rapport à la population non hypertendue. Une étude comparant le devenir de 686 patients hypertendus équilibrés à celui de 6810 non hypertendus a montré, après ajustement sur les autres facteurs de risque cardiovasculaire, qu'à partir de dix ans de suivi, la mortalité cardiovasculaire était plus élevée dans le groupe des patients hypertendus, et cela malgré des chiffres tensionnels comparables [6].

#### 3. – Les objectifs tensionnels sont dans la pratique quotidienne rarement atteints

En France, c'est pour les patients hypertendus à risque élevé que les objectifs tensionnels sont le

moins souvent atteints (85 % ne sont pas équilibrés), et ce sont paradoxalement ces patients qui sont le moins traités [7, 8].

## ■ QUELLES STRATEGIES POUR ALLER AU-DELA?

Par conséquent, une stratégie reposant uniquement sur un contrôle des chiffres tensionnels est insuffisante pour assurer une prévention efficace des événements cardiovasculaires. En termes épidémiologiques, la réduction relative des événements cardiovasculaires associée à la baisse tensionnelle est dépendante de la pression artérielle initiale. En revanche, la réduction absolue de ce risque dépend du risque cardiovasculaire initial du patient. Par conséquent, dans une stratégie de Santé publique, c'est donc en traitant efficacement les hypertendus à risque élevé que l'on apporte le bénéfice le plus important.

L'efficacité des moyens de prévention cardiovasculaire chez ces patients à haut risque par la combinaison de cibles thérapeutiques différentes a été confirmée par plusieurs essais cliniques.

### 1. – Etude de sous-groupes de patients hypertendus dans les études de prévention avec les statines

L'analyse des études évaluant le bénéfice des statines en prévention primaire a montré des résultats uniformes. Une baisse de 1 % du LDL-cholestérol était associée à une baisse d'environ 1 % des événements cardiovasculaires. Ce bénéfice était retrouvé y compris au sein des populations avec un LDL initialement considéré comme bas. Cette efficacité portait sur une réduction des événements coronariens, mais aussi vasculaires cérébraux.

Les analyses par sous-groupes montraient un bénéfice des statines quel que soit le profil tensionnel des patients (normotendus, hypertendus traités ou non traités), avec la réduction de risque absolu la plus importante chez les hypertendus non traités.

### Points forts

- En France, 85 % des hypertendus sont considérés à risque élevé.
- Au-delà de 115/75 mmHg, il existe une relation linéaire entre chiffres tensionnels et risque cardiovasculaire.
- En France, c'est pour les patients hypertendus à risque élevé que les objectifs tensionnels sont le moins souvent atteints (85 % ne sont pas équilibrés), et ce sont paradoxalement ces patients qui sont le moins traités.
- Une baisse de 1 % du LDL-cholestérol est associée à une baisse de 1 % des événements cardiovasculaires.
- L'association d'amlopiline et d'atorvastatine apporte un bénéfice chez des patients hypertendus ayant trois facteurs de risque supplémentaires et sans anomalie lipidique justifiant à elle seule une prescription de statine.

### 2. – Association antihypertenseurs-statines chez l'hypertendu à risque

Deux essais prospectifs ont évalué le bénéfice cumulé de l'association d'antihypertenseurs et d'une statine : ALLHAT [9] et surtout ASCOT [10, 11].

#### ● ALLHAT

Le but de cette étude était de comparer deux stratégies antihypertensives : la première basée sur la prescription d'antihypertenseurs dits "nouveaux" (inhibiteurs calciques, IEC et alphabloquants), la seconde reposant sur des antihypertenseurs "classiques" (thiazidiques). Un bras statine a étudié le bénéfice de l'adjonction au traitement antihypertenseur de la pravastatine. L'association de pravastatine entraînait une réduction du risque relatif de 9 % par rapport au placebo d'infarctus et d'accidents vasculaires cérébraux, mais non significative. La différence entre les deux groupes concernant la diminution du taux de LDL-cholestérol au cours du suivi était toutefois peu importante (- 27 % versus - 11 %), vraisemblablement du fait que 26 % des patients du groupe sans pravastatine étaient en fait sous statine à la fin de l'étude.

#### ● ASCOT (fig. 2, 3, 4)

ASCOT était une étude randomisée avec un schéma en 2 × 2 avec deux randomisations, d'abord entre deux stratégies antihypertensives, puis entre une statine et un placebo.

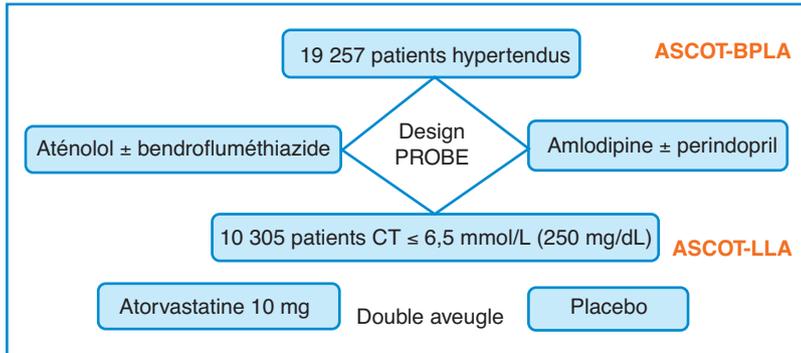


Fig. 2: Schéma de l'étude ASCOT.

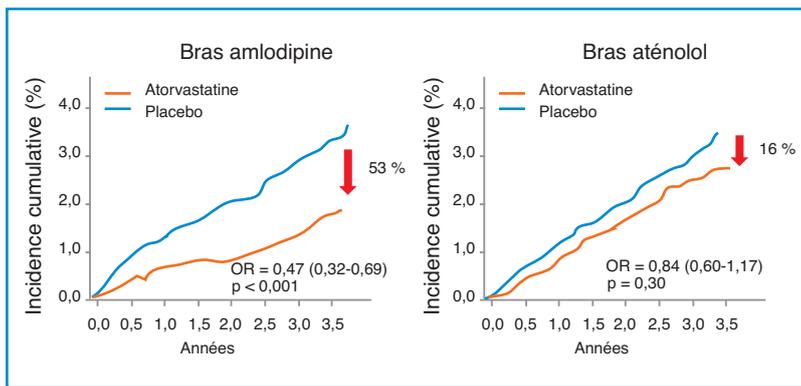


Fig. 3: Critère principal de l'étude ASCOT.

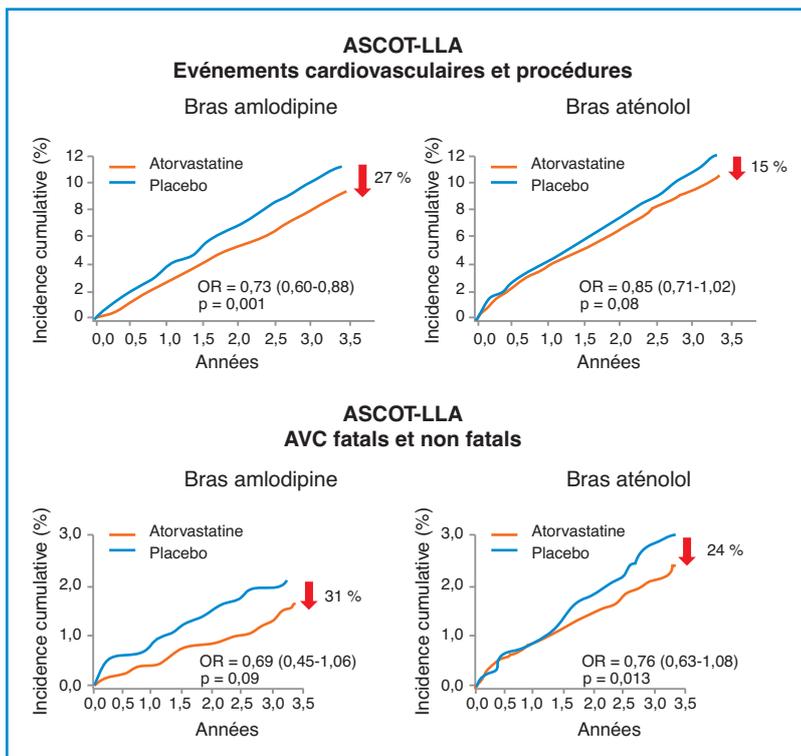


Fig. 4: Critères secondaires de l'étude ASCOT.

>>> **ASCOT-BPLA** [10] comparait après randomisation chez 19 342 patients une stratégie antihypertensive aténozol ± bendrofluméthiazide à amlodipine ± perindopril. L'essai a été prématurément interrompu après un suivi moyen de 5,4 ans en raison d'un bénéfice important en termes de morbi-mortalité dans le groupe amlodipine-perindopril. La mortalité toutes causes était réduite significativement de 14 %, les accidents vasculaires cérébraux de 23 %, les événements cardiaques graves et la nécessité d'une procédure de revascularisation de 14 %, la survenue de nouveaux cas de diabète de 32 %. Le critère principal de l'étude (décès d'origine cardiaque et infarctus du myocarde non fatal) n'a pas été atteint : diminution non significative de 10 % en faveur du groupe amlodipine-perindopril. On peut cependant raisonnablement supposer que cette différence serait devenue significative si l'étude avait été menée à son terme.

On peut supposer que ces résultats sont en rapport d'une part avec une baisse plus importante de la pression artérielle dans le groupe amlodipine + perindopril, et d'autre part avec d'autres mécanismes pléiotropes favorables de l'amlodipine, notamment sur la régression de la plaque d'athérome.

>>> **ASCOT-LLA** [11] a consisté à randomiser chez 10 300 patients hypertendus à risque (3 facteurs de risque associés), sans "anomalie" du cholestérol (cholestérol total < 6,5 mmol/L) atorvastatine 10 mg versus placebo. L'atorvastatine réduisait de façon significative le risque relatif de décès et d'infarctus non fatals de 36 %. Ce bénéfice de l'atorvastatine était plus important dans le groupe des patients dont l'hypertension était traitée par amlodipine et perindopril (*tableau I*). Les hypothèses physiopathologiques pour expliquer cette possible potentialisation sont probablement multiples : restitution par l'atorvastatine de l'effet de l'amlodipine sur les canaux calciques, effet favorable contre l'apoptose de l'atorvastatine sur les cellules musculaires lisses...

L'association d'amlodipine et d'atorvastatine apportait donc un bénéfice chez des patients hypertendus avec trois facteurs de risque supplémentaires sans anomalie lipidique justifiant à elle seule une prescription de statine.

Décès coronaires et IDM non fatals pour 1 000 patients-années		
	Atorvastatine Oui	Atorvastatine Non
Amlodipine + perindopril	4,6	9,8
Aténolol + thiazidique	7,5	9,0

L'effet bénéfique de l'atorvastatine est plus marqué chez les patients traités par amlodipine et perindopril : il existe une interaction entre les deux traitements (p = 0,025).

**Tableau 1:** Interactions entre l'atorvastatine et amlodipine + perindopril ou atémolol + bendrofluméthiazide.

## ■ CONCLUSION

La majorité des patients hypertendus pris en charge dans notre pratique quotidienne sont à risque cardiovasculaire élevé.

Or les dernières études nous ont montré que la prise en charge facteur de risque par facteur de risque présentait certaines limites, notamment concernant la prise en charge des hypertendus cumulant plusieurs facteurs de risque. Il est indispensable d'aller plus loin aujourd'hui chez ces patients en évaluant précisément leur niveau de risque afin d'adapter notre prise en charge pour leur offrir une meilleure protection cardiovasculaire. ■

## Bibliographie

- VASAN RS, LARSON MG, LEIP EP, EVANS JC *et al.* Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 2001 ; 345 : 1 291-7.
- MOUNIER-VEHIER C, AMAH G, COVILLARD J. Management of essential arterial hypertension and cardiovascular risk levels. Observation in general medicine : national PHENOMEN study. Evaluation and stratification of cardiovascular risk based on the 2000 Anaes recommendations in a population of hypertensive patients. *Arch Mal Cœur Vaiss*, 2002 ; 95 : 667-72.
- YUSUF S, HAWKEN S, OUNPUU S *et al.* INTERHEART study investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case control study. *Lancet*, 2004 ; 364 : 937-52.
- LEWINGTON S, CLARKE R, QIZILBASH N. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality : a metaanalysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 2002 ; 360 : 1903-13.
- STAESSEN JA, GASOWSKI J, WANG JG *et al.* Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly : meta-analysis of outcome trials. *Lancet*, 2000 ; 355 : 865-72.
- ANDERSSON OK, ALMGREN T, PERSSON B. Survival in treated hypertension : follow up study after two decades. *BMJ*, 1998 ; 317 : 167-71.
- AMAR J, VAUR L, PERRET M, BAILLEAU C. Hypertension in high-risk patients : beware of the underuse of effective combination therapy (results of the PRATIK study). *J Hypertens*, 2002 ; 20 : 779-84.
- AMAR J, CHAMONTIN B, GENES N. Why is hypertension so frequently uncontrolled in secondary prevention ? *J Hypertens*, 2003 ; 21 : 1 199-205.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic : The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, 2002 ; 288 : 2981-97.
- DAHLOF B, SEVER PS, POULTER NR *et al.* ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) : a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*, 2005 ; 366 : 895-906.
- SEVER PS, DAHLOF B, POULTER NR, WEDEL H *et al.* for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2003 ; 361 : 1 149-58.