

réalités

CARDIOLOGIQUES

**22^e Congrès du Collège National des Cardiologues Français
7-9 Octobre 2010 – Strasbourg**

Actualités sur l'hypertension artérielle

Ceci est un compte rendu et/ou résumé des communications de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche. Certaines données publiées dans cette édition peuvent ne pas être validées par les autorités de santé françaises. Ce compte rendu a été réalisé sous la seule responsabilité de l'auteur et du directeur de la publication qui sont garants de l'objectivité de cette publication.

Edition réalisée avec le soutien institutionnel d'Ardux/Therval médical.

Actualités sur l'hypertension artérielle

Compte rendu rédigé par A. PATHAK

Service de Pharmacologie Clinique, Fédération des Services de Cardiologie, Faculté de Médecine et Hôpitaux Universitaires, TOULOUSE.

Le 22^e Congrès du Collège National des Cardiologues Français, qui s'est tenu au Palais de la Musique et des Congrès de Strasbourg en octobre dernier, a été l'occasion de faire un tour d'horizon de l'actualité de la cardiologie à la suite des grands meetings internationaux, et notamment de la Société Européenne de Cardiologie. Comme les années précédentes, ce congrès a permis à de nombreux cardiologues français libéraux et hospitaliers de dialoguer et d'échanger leurs expériences pendant ces deux journées de formation.

Etat des lieux de la prévention cardiovasculaire en France

D'après la communication de J. Beaune (Bron)

Le constat global, peut-être un peu schématique tout de même, est une réduction des maladies cardiovasculaires en France. Ces chiffres sont néanmoins faussement rassurants puisque la prévalence de l'obésité est en pleine augmentation et qu'elle touche des sujets de plus en plus jeunes, pouvant conduire à une nouvelle ascension des maladies cardiovasculaires.

En ce qui concerne le tabac, il semblerait que l'on observe en France une stagnation du nombre de fumeurs, avec à ce jour près de 18 millions de fumeurs, alors que ce facteur de risque de maladie cardiovasculaire constitue une des

premières causes de mortalité évitables. On notera également le maintien du gradient Nord-Sud rapporté dans les études MONICA soulignant l'excès de mortalité dans le Nord et l'Est de la France par rapport au Sud. L'analyse des prescriptions des médicaments du risque cardiovasculaire montre que les statines constituent la classe de médicaments la plus prescrite et que leur taux de prescription ne cesse d'augmenter.

Enfin, un nouvel arrivant dans ces facteurs de risque: le "stress". L'étude INTERHEART soulignait l'importance de ce facteur de risque dans la survenue d'un IDM. En France, toutes les formes

de stress (professionnel, personnel) sont associées à une augmentation du risque cardiovasculaire, et la part attribuable à ce facteur de risque dans la survenue d'un IDM en fait le troisième facteur de risque après le tabac et la dyslipidémie.

Toutes ces données suggèrent l'importance en 2010 de savoir reconnaître précocement et gérer les facteurs de risque de nos patients, avec une part de plus en plus importante à accorder à l'éducation thérapeutique, dont le couplage avec les mesures traditionnelles (pharmacologiques ou non) pourrait augmenter l'adhésion et la compliance aux mesures proposées par les médecins.

Politique de l'Assurance Maladie en termes de prévention

D'après la communication de N. Danchin (Paris)

Depuis 2005, la CNAM a été à l'origine d'une politique plus agressive portant sur des champs variés de la médecine dont l'aspect cardiovasculaire. Le processus s'est focalisé par exemple sur la préven-

tion des risques médicamenteux chez la personne âgée, en prenant acte notamment de la surprescription de psychotropes et de vasodilatateurs dans cette population avec leurs risques de chute, de dépendance et d'effets indésirables.

La réduction de l'obésité, en particulier chez les sujets jeunes, ou le dépistage du cancer du sein pour les femmes à partir de 50 ans sont deux autres grands thèmes d'action. Depuis la mise en place du dispositif du médecin traitant

(ou médecin référent) en 2005, les campagnes de prévention ont plutôt bien fonctionné, puisque par exemple 70 % des sujets âgés de plus de 65 ans ont pu être vaccinés contre la grippe, la consommation des benzodiazépines et des vasodilatateurs a diminué respectivement de 8 et 18 %, et le dépistage du cancer du sein concerne désormais 70 % des femmes.

Concernant le risque cardiovasculaire, deux grands projets ont été mis en place : un programme d'accompagnement des sujets diabétiques (le programme SOPHIA) et un programme global de prévention des risques cardiovasculaires qui concerne la population générale de plus de 65 ans et la population des sujets à haut risque cardiovasculaire identifiée par la réalisation d'un dosage lipidique. Ce programme est important ; en effet, 2,8 millions de Français sont en ALD cardiovasculaire, ce qui représente 27 % des dépenses de l'ensemble des ALD (soit près de 19 milliards d'euros remboursés) ; les chiffres sont en aug-

mentation avec 150 000 décès d'origine cardiovasculaire et 350 000 patients hospitalisés chaque année pour motif cardiovasculaire.

Les patients concernés par ce programme de prévention du risque cardiovasculaire reçoivent des documents destinés aux assurés ou au médecin traitant, l'impact sur le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire sera apprécié dans les années à venir. Ce programme de prévention est associé à une recherche intense portant sur l'analyse de la base de données de la CNAM. Quand on analyse la prescription dédiée à la prévention secondaire post-IDM, on constate par exemple que plus de 92 % des sujets en prévention secondaire post-IDM reçoivent des antiagrégants plaquettaires, 85 % des statines, 79 % des IEC ou des ARA2 et 82 % un bêtabloquant. Le nombre de patients qui reçoivent les 4 médicaments du BASIC est proche de 62 %, ces taux sont proches de ceux de l'enquête

FAST-MI réalisée dans les USIC de France. Toutes ces bases de données ont permis d'évaluer l'impact de certains facteurs sur la prescription de ces médicaments. Ainsi, la prise en charge de la phase aiguë d'un IDM, quel que soit l'endroit ou le type de prise en charge (thrombolyse, angioplastie), n'est pas influencée par la notion de CMU. En revanche, sur le long terme, les patients les plus précaires sont moins adhérents à la quadrithérapie et ce manque d'observance est directement responsable d'une augmentation du risque relatif d'hospitalisation et de la mortalité toutes causes de 40 % [1]. Autres informations : la confirmation que l'âge avancé est associé à une moins bonne adhérence au traitement mais, étonnamment, les sujets les plus jeunes sont également moins adhérents au traitement. Ces types d'analyse et d'observation ouvrent le champ des interventions pour améliorer nos pratiques et convaincre par exemple les plus jeunes de prendre leurs médicaments.

L'HTA, premier responsable de la mortalité dans le monde occidental

D'après la communication de F. Diévert (Dunkerque)

L'analyse des dernières données épidémiologiques montre que les efforts réalisés dans le domaine de la prévention cardiovasculaire commencent enfin à porter leurs fruits. Ainsi, aux Etats-Unis, la mortalité cardiovasculaire diminue depuis les années 1970, et cela dans toutes les classes d'âge [2]. Cette réduction de la mortalité totale cardiovasculaire s'explique essentiellement par une baisse de la mortalité coronaire observée dans la plupart des pays du monde occidental (Etats-Unis, Royaume-Uni et France) et dans toutes les tranches d'âge.

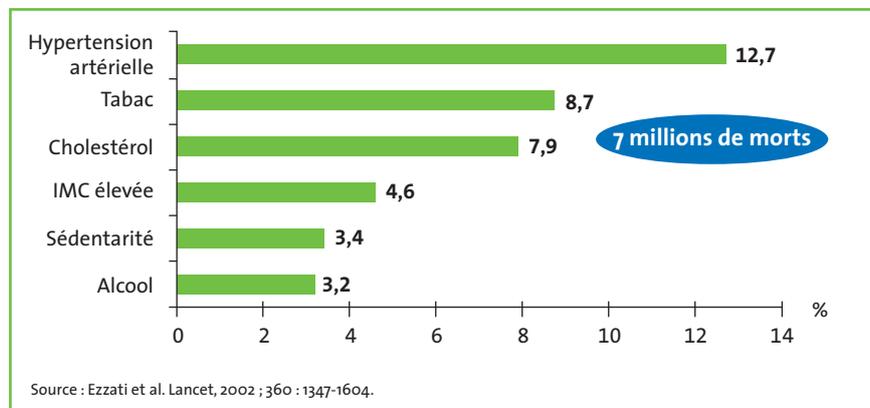


FIG. 1 : L'HTA, première cause de mortalité dans le monde.

Mais, malgré ces progrès, la mortalité cardiovasculaire reste aujourd'hui encore la première cause de décès tant dans le monde industriel que, fait nouveau, dans les pays en voie de développement où elle supplante désormais la mortalité périnatale et celle d'origine infectieuse. Les caractéristiques socio-démographiques des patients, leur terrain jouent un rôle non négligeable, mais les facteurs de risque cardiovasculaire sont très certainement les éléments les plus déterminants.

Parmi eux, l'hypertension artérielle (HTA) constitue toujours la première cause de mortalité dans le monde. On estime à plus de 7 millions le nombre de sujets dont la cause de décès est directement attribuable à l'élévation des chiffres tensionnels (**fig. 1**) [3]. Ainsi, la simple augmentation de 20/10 mmHg des chiffres de pression artérielle systolique/diastolique (PAS/PAD) est associée à un doublement de la mortalité cardiovasculaire. Ce lien entre augmentation de pression et mortalité par AVC ou maladie ischémique est quasi linéaire, il concerne toutes les tranches d'âge avec toutefois un risque plus accru d'événements chez les sujets âgés de 50 à 70 ans. De plus, la PAS est le facteur le plus prédictif des événements cardiovasculaires [4] (**fig. 2**).

L'absence de contrôle tensionnel constitue donc logiquement une des causes de la mortalité imputables à l'hypertension artérielle. Les données de l'enquête française FLAHS 2009 [5] sont à cet égard inquiétantes, avec 10 820 000 hypertendus traités âgés de plus de 35 ans, 5 996 000 hypertendus traités et contrôlés (soit 55,4 % des hypertendus traités) et 4 214 000 hypertendus non dépistés ou non traités. Ces derniers constituent un réservoir très important de sujets à risque. La baisse des chiffres tensionnels sera donc, de manière attendue, associée à une réduction du risque d'événements, avec cepen-

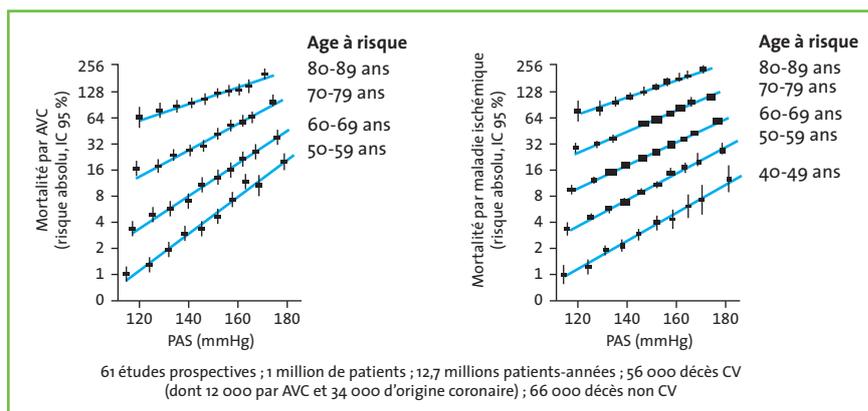


FIG. 2 : Relation PA et risque d'accidents cérébraux et cardiaques.

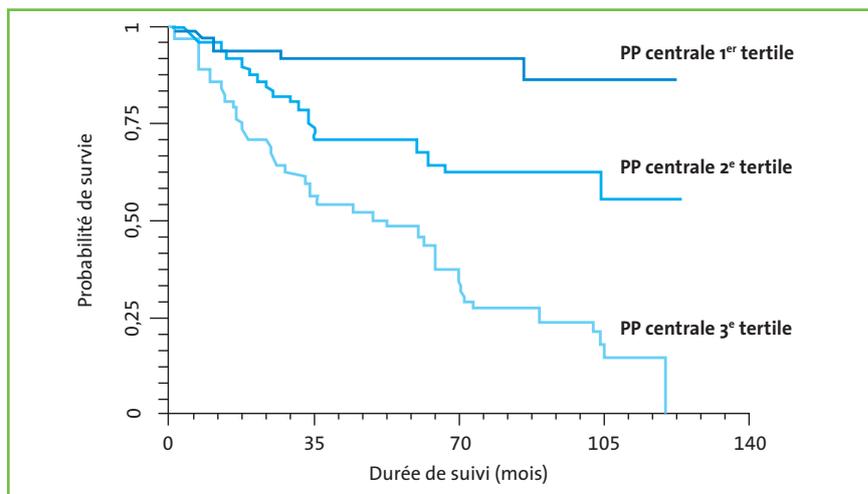


FIG. 3 : Pression centrale, marqueur du risque cardiovasculaire.

dant une amélioration plus difficile à obtenir avec la PAS qu'avec la PAD.

A côté des effets manométriques "purs", l'HTA est responsable de l'augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire par ses effets délétères sur le remodelage artériel. Ainsi, l'HTA accentue le vieillissement des artères comme en témoigne l'étude de la rigidité artérielle chez les hypertendus. Ce phénomène s'associe à une augmentation de la pression artérielle centrale qui est un facteur pronostique puissant d'événement cardiovasculaire. Depuis les travaux princeps de Michel Safar, l'élévation de la pression artérielle centrale est

reconnue comme un facteur pronostique de morbi-mortalité cardiovasculaire dans des populations variées (hypertendus, sujets sains, insuffisants rénaux) (**fig. 3**) [6].

Dans ce contexte, une stratégie anti-hypertensive pour réduire le risque d'événement doit avoir idéalement démontré une réduction des chiffres tensionnels au niveau périphérique et au niveau central et un bénéfice dans les essais cliniques de morbi-mortalité cardiovasculaire. A ce titre, le recours à une combinaison antihypertensive est le garant d'une meilleure efficacité pharmacodynamique avec amélioration de l'observance.

ASCOT : essai de la décennie dans l'HTA

D'après la communication de J. Blacher (Paris)

Les chiffres sont sans appel, on estime à près de 1 milliard – le quart de la population adulte mondiale – le nombre d'hypertendus dans le monde, et ce chiffre ne cesse de croître puisque les modélisations épidémiologiques prévoient des chiffres de 1,56 milliard de patients hypertendus en 2025 [7]. Dans ce contexte alarmant, toute stratégie capable de réduire la morbi-mortalité cardiovasculaire de ces patients prend une résonance particulière.

Le programme ASCOT a évalué, dans un premier temps, deux stra-

tégies de traitement chez des hypertendus. Au total, 19 342 patients ont été randomisés en deux bras, l'un recevant une combinaison bêtabloquant et diurétique, ici aténolol + bendrofluméthiazide, l'autre une association inhibiteur calcique et inhibiteur de l'enzyme de conversion, ici périmdopril + amlodipine (essai ASCOT BPLA) [8]. Au sein de cette cohorte, 10 305 patients ayant un cholestérol total normal (< 250 mg/dl) ont subi une deuxième randomisation pour recevoir soit 10 mg d'atorvastatine, soit un placebo (essai ASCOT LLA).

L'essai ASCOT BPLA a été arrêté prématurément car la mortalité dans le bras périmdopril + amlodipine a été significativement inférieure à celle enregistrée sous aténolol + bendrofluméthiazide. Ce bénéfice clinique repose sur une réduction à la fois de la mortalité totale (HR: 0,89; IC 95 % : 0,81-0,99) et cardiovasculaire (HR: 0,76; IC 95 % : 0,65-0,90), mais également de celle imputable aux AVC (HR: 0,77; IC 95 % : 0,66-0,89) et aux événements coronaires (HR: 0,87; IC 95 % : 0,79-0,96) (**fig. 4**). L'analyse des sous-groupes prédéfinis dans le protocole montre l'homogénéité des

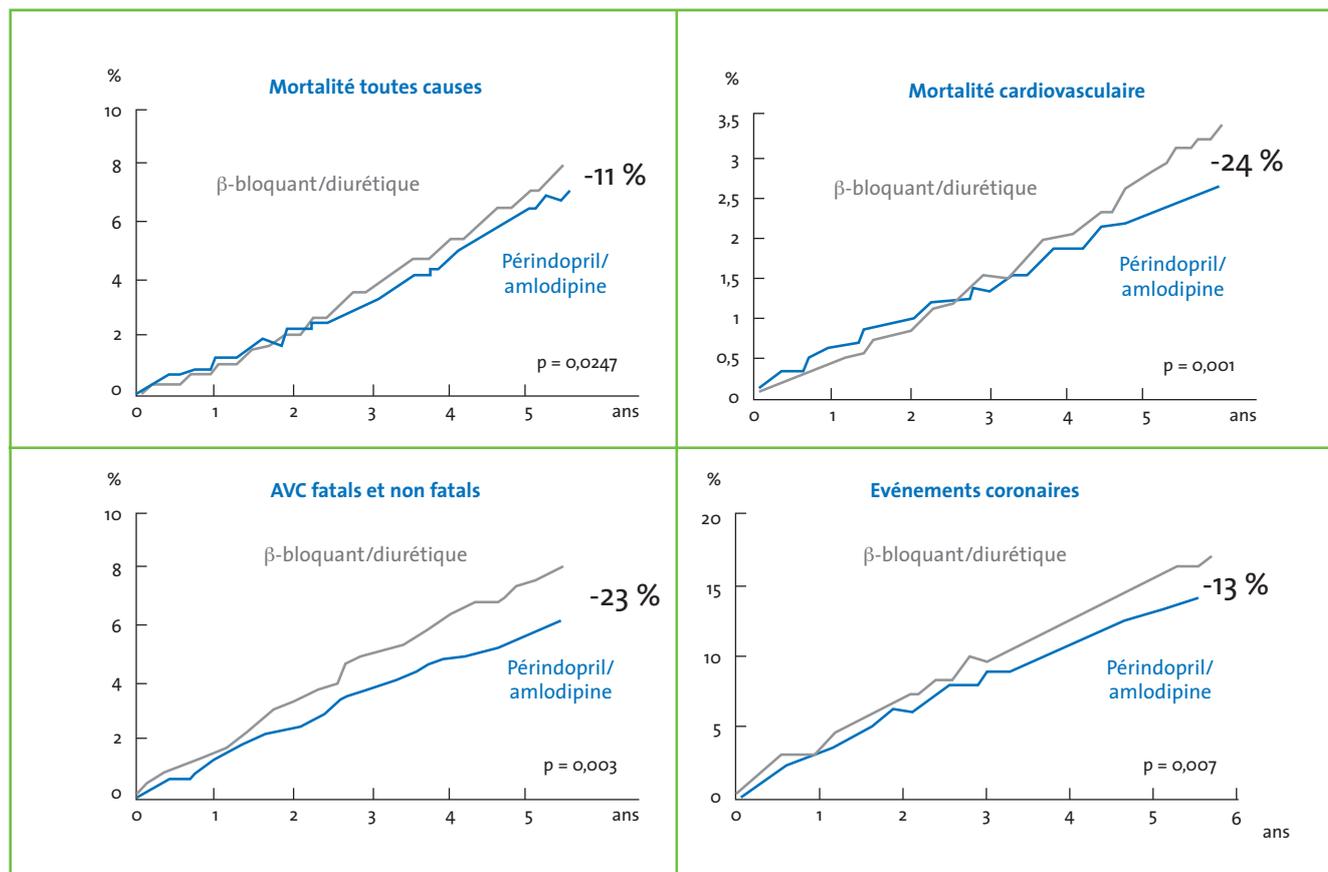


FIG. 4 : Réduction de la mortalité totale et cardiovasculaire en faveur de la stratégie périmdopril/amlodipine.

résultats avec une réduction proche de 20 % du risque relatif de survenue d'événements ou de procédures cardiovasculaires (fig. 5).

“L’après ASCOT” a été marqué par une intense recherche pour tenter d’expliquer ces résultats et plusieurs mécanismes ont été démontrés :

>>> Effet pression

L’analyse de l’évolution des chiffres tensionnels sous les deux traitements évalués montre en effet une réduction plus importante tant de la PAS que de la PAD dans le bras périndopril + amlodipine (une différence de 2,7/1,9 mmHg respectivement) [9]. Cette différence apparaît précocement et se maintient au cours du temps quelle que soit la phase de titration des médicaments.

>>> Effet pression nocturne

Dolan *et al.* [10] se sont intéressés à l’analyse des enregistrements de 24 h de la pression sanguine artérielle sous les deux stratégies thérapeutiques à l’étude. Les auteurs ont montré une réduction significative (p = 0,0008), de près de 2,2 mmHg, de la pression systolique nocturne dans le bras périndopril + amlodipine.

>>> Effet pression centrale

Le rôle de la pression artérielle centrale en tant que marqueur du remodelage artériel et de la rigidité des gros vaisseaux a été largement démontré et a fait la preuve de sa forte valeur pronostique pour la survenue d’événements cardiovasculaires dans des populations variées (sujets sains, insuffisants rénaux...). Dans l’étude ASCOT/CAFE, le suivi de la pression centrale au cours du temps a mis en évidence une réduction plus importante de la pression centrale des patients dans le bras périndopril + amlodipine alors que la pression périphérique était sensiblement la même sous les deux régimes thérapeutiques [11]. La réduction de la pression artérielle centrale pourrait en partie expliquer la réduction des événements cardiovasculaires.

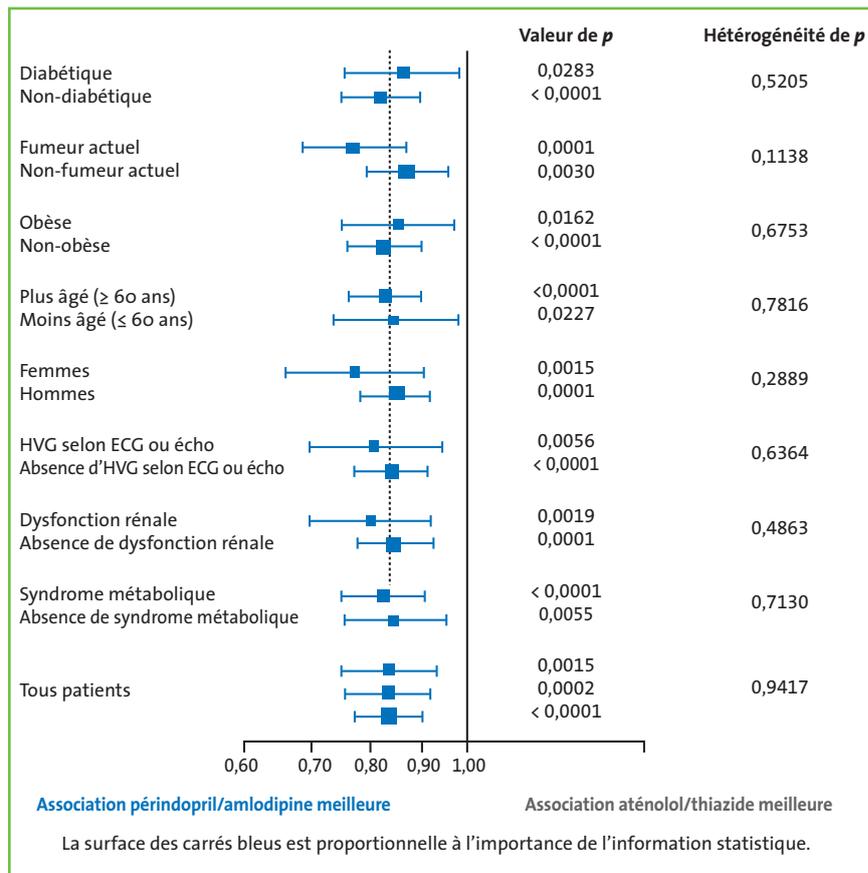


Fig. 5 : Etude ASCOT. Total des événements et procédures cardiovasculaires dans les sous-groupes étudiés.

La réduction de la pression artérielle centrale pourrait en partie expliquer la réduction des événements cardiovasculaires.

>>> Effet variabilité tensionnelle

Enfin, tout récemment, Rothwell *et al.* [12] se sont intéressés aux effets des stratégies évaluées dans l’étude ASCOT sur la variabilité de la pression artérielle sanguine. Ont été ainsi analysées la variabilité intra-consultation (sur la mesure répétée trois fois de suite), la variabilité inter-consultation (par analyse entre autres de la déviation standard) et la variabilité des chiffres tensionnels sur les enregistre-

ments de la pression des 24 heures. L’objectif visé ici était d’évaluer l’hypothèse selon laquelle les paramètres de variabilité de la pression sanguine pourraient être associés à la survenue d’événements et leur modulation par des agents pharmacologiques à un meilleur pronostic.

Les résultats rapportés portent sur une analyse de 1,2 million de mesures de la pression artérielle. Il en ressort que : – malgré le traitement intensifié et la protocolisation des mesures comme cela peut être obtenu dans un grand essai clinique, il existe une importante variabilité des chiffres tensionnels, – la variabilité inter-visites de la PAS prédit fortement les risques d’AVC, d’événement coronaire (angor, IDM) et d’insuffisance cardiaque,

- la valeur pronostique de la variabilité inter-visites de la PAS est indépendante de la fréquence cardiaque et de sa variabilité,
- la valeur pronostique de la variabilité inter-visites de la PAS est sans rapport avec l'effet blouse blanche,
- la variabilité intra-visites de la PAS est, en revanche, une piètre valeur prédictive des événements cardiovasculaires.

Concernant l'analyse sur les enregistrements de la pression artérielle des 24 h, on retiendra que :

- la variabilité inter-visites de la PAS n'est pas due aux différences d'horaires de mesure,

- la variabilité inter-MAPA de la PAS diurne est fortement corrélée à la variabilité inter-visites de la PAS clinique,
- la variabilité de la PAS à la MAPA a une plus faible valeur des événements vasculaires que la variabilité inter-visites de la PAS.

En complément de ces analyses, les auteurs ont montré que la variabilité inter-visites de la pression artérielle à long terme était mieux contrôlée par l'association péridopril + amlodipine, ce qui pourrait rendre compte de la diminution significative des événements cardiovasculaires dans ce groupe de traitement [13] (*fig. 6*).

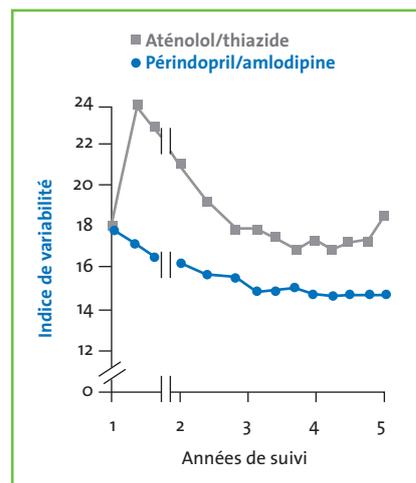


FIG. 6 : ASCOT Variability – diminution de la variabilité tensionnelle.

Variabilité tensionnelle : info ou intox ?

D'après la communication de J. Blacher (Paris)

Dans les derniers mois, un nouveau concept a ébranlé la communauté des hypertensiologues, celui de la variabilité tensionnelle. On sait que la pression sanguine artérielle fluctue à chaque systole mais également entre le jour et la nuit, voire lors des saisons.

Le travail princeps de Rothwell *et al.*, publié dans le *Lancet* [12], s'intéresse en particulier à la variabilité inter-visites qui correspond aux fluctuations de la PAS et de la PAD enregistrées entre les consultations médicales avec une évaluation de la déviation standard de ces valeurs, du coefficient de variation et de la variabilité indépendante de la moyenne ; à la variabilité intra-visites, c'est-à-dire à la déviation standard des 3 mesures de pression artérielle mesurées pendant la visite, et enfin la variabilité des 24 h où la pression moyenne et la variabilité sont évaluées de jour comme de nuit. Il ressort de cette

étude que la pression artérielle moyenne est peu associée à la survenue d'un AVC ou d'une pathologie ischémique [13].

En revanche, la variabilité inter-visites ressort comme le facteur pronostique le plus puissant d'événements (et cela

même devant les paramètres issus de la mesure ambulatoire de la pression sanguine artérielle). Plus la variabilité augmente et plus les risques d'AVC ou d'accident coronarien augmentent (*fig 7*). La variabilité est augmentée avec l'âge, le diabète, le tabagisme et lors de la présence d'une maladie vas-

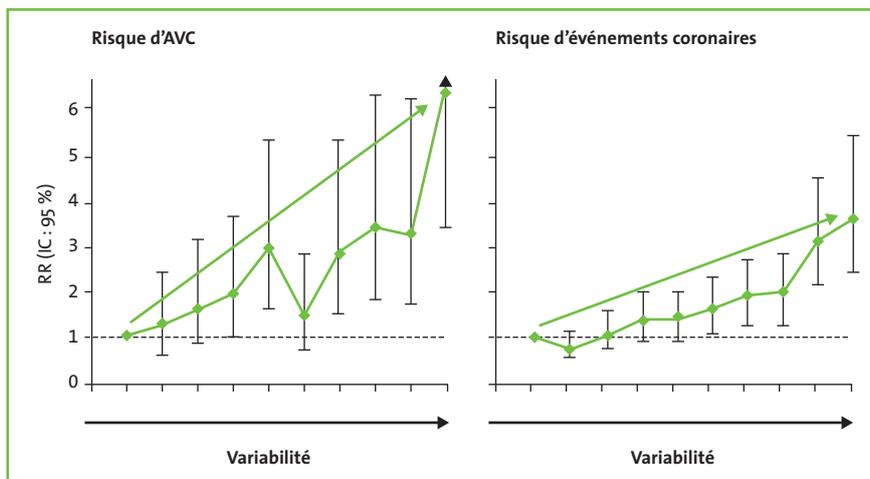


FIG. 7 : Plus la PAS varie, plus le risque CV augmente.

culaire avérée. Enfin, une variabilité basse est de meilleur pronostic.

On notera dans cette étude que tous les médicaments antihypertenseurs ne contribuent pas à réduire ces para-

mètres de variabilité de manière identique. A titre d'exemple, les inhibiteurs calciques réduisent ces paramètres de variabilité quand les bêtabloquants augmentent cette variabilité et donc le risque. Les IEC ont également un effet

bénéfique supérieur à celui des sartans. Ces nouvelles notions permettent d'apporter, à baisse tensionnelle équivalente, un éclairage nouveau sur l'efficacité de certaines stratégies pharmacologiques.

Mieux traiter l'HTA pour optimiser la prise en charge des coronariens

D'après la communication de V. Abovans (Limoges)

La prise en charge des patients coronariens a largement bénéficié des avancées pharmacologiques et non pharmacologiques de la cardiologie moderne. Il n'en demeure pas moins que ces patients restent à haut risque d'événements [14]. On estime en effet qu'à 1 an, 3 patients sur 20 ayant une maladie coronaire avérée présenteront un événement cardiovasculaire majeur ou une hospitalisation. L'analyse des études EUROASPIRE [15] montre qu'au cours du temps la prescription des quatre grandes classes pharmacologiques du BASIC (bêtabloquants, aspirine, statines et IEC) n'a cessé de croître, avec plus de 90 % de prescriptions pour chacune des classes, à l'exception des bêtabloquants qui plafonnent à 74 %. Pourtant, bien que la prescription de la quadrithérapie soit bien suivie, l'atteinte des objectifs thérapeutiques est discutable. Ainsi, dans la dernière étude EUROASPIRE, moins de 50 % des patients ont, en France, des chiffres tensionnels à l'objectif, et ce constat est d'ailleurs vrai dans tous les pays d'Europe [16] (fig. 8).

Chez le coronarien, Mancica *et al.* ont démontré que la qualité du contrôle tensionnel était étroitement corrélée au risque de survenue d'un événement cardiovasculaire (décès cardiovasculaire, IDM fatal et non fatal, AVC fatal et non fatal) (fig. 9) [17]. Dans

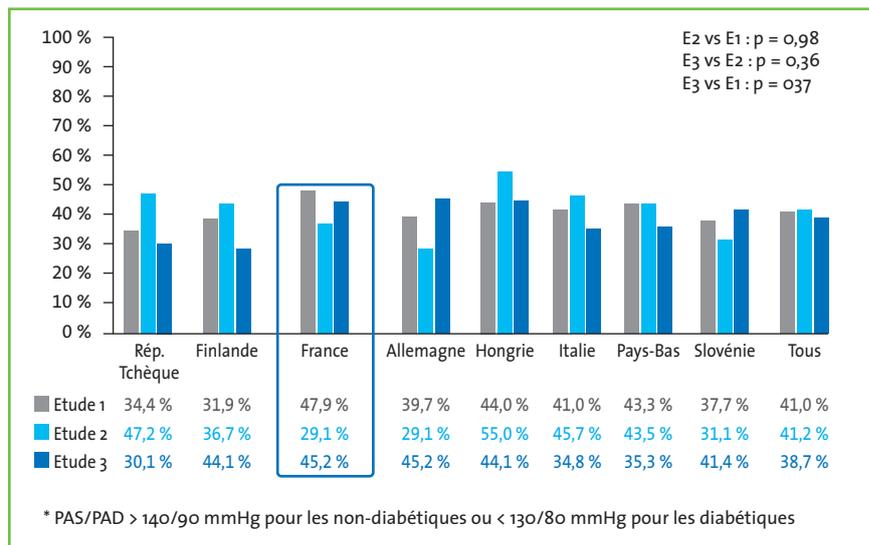


Fig. 8 : Contrôle de la pression artérielle chez les patients coronariens.

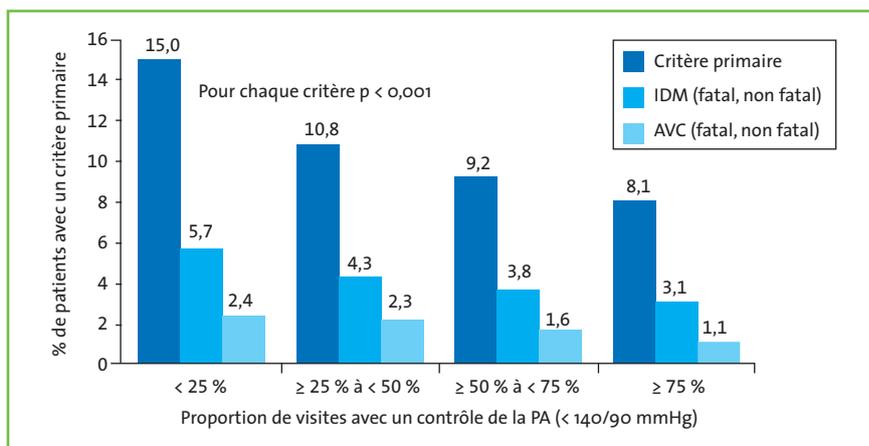


Fig. 9 : Corrélation entre qualité du contrôle tensionnel et survenue d'événements cardiovasculaires.

ce contexte, le recours à une thérapie dédiée est primordial.

Les IEC sont une des pierres angulaires du BASIC. Ils ont largement démontré leurs effets anti-ischémiques : augmentation de durée d'exercice sans ischémie, de la réserve coronaire, amélioration de la fonction endothéliale. Ces effets expliquent en partie le bénéfice enregistré chez les coronariens traités par le périndopril de l'étude EUROPA [18]. Rappelons que cet essai a inclus 12 218 patients coronariens sans insuffisance cardiaque qui ont été suivis pendant 4,2 ans. L'analyse des résultats a montré une réduction significative de 20 % du critère principal associant décès cardiovasculaire, IDM et arrêt cardiaque. La méta-analyse de Danchin *et al.* regroupant les essais réalisés chez les coronariens avec ou sans dysfonction VG confirme le bénéfice des IEC chez ces patients [19]. Aucune donnée n'a pu mettre en évidence de bénéfice en termes de protection cardiaque avec les sartans comme en témoigne la méta-analyse publiée en 2009 [20] (**fig. 10**).

De très nombreux essais ont démontré que plusieurs antihypertenseurs étaient nécessaires pour contrôler la pression artérielle des hypertendus. Dans ce contexte, quels traitements peuvent-ils être ajoutés aux quatre classes du BASIC pour améliorer le contrôle tensionnel et par là-même le pronostic des coronariens ?

Le programme ONTARGET répond en partie à la question de l'association d'un ARA2, même si les patients inclus dans cet essai n'étaient pas tous coronariens mais plutôt à haut risque cardiovasculaire. ONTARGET a clairement démontré que le telmisartan en association avec le ramipril n'apportait aucun bénéfice en termes de réduction du critère combiné de morbi-mortalité cardiovasculaire [21].

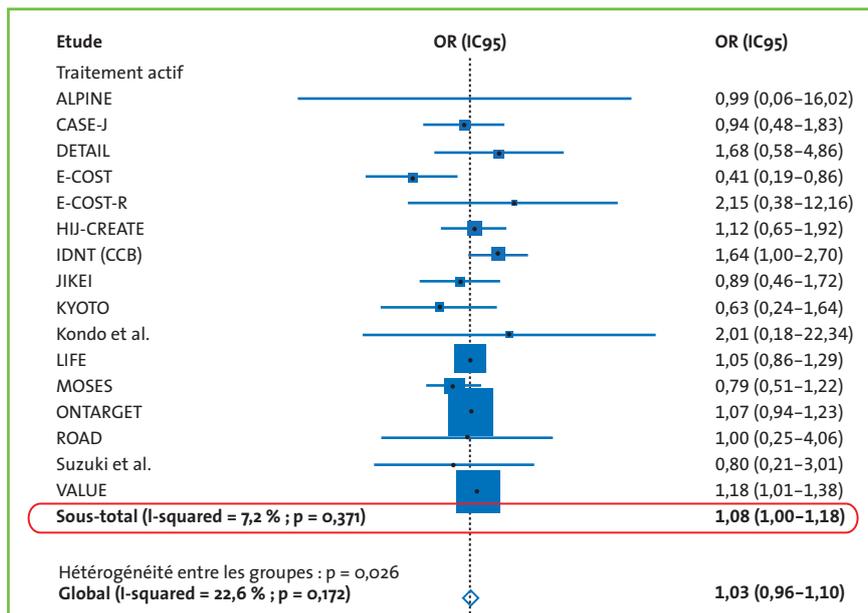


FIG. 10 : Méta-analyse sur l'effet des sartans sur la prévention des infarctus du myocarde [20].

Au contraire, cette bithérapie accroît le risque d'insuffisance rénale, d'hypotension et de malaises. De plus, si le telmisartan seul fait jeu égal avec le ramipril dans ONTARGET, dans l'étude TRANSCEND qui évalue le bénéfice du telmisartan contre placebo chez des sujets intolérants au ramipril, les résultats ne démontrent pas de bénéfice de cet ARA2 [22].

L'association des traitements du BASIC à une dihydropyridine apparaît plus intéressante. A titre d'exemple, l'association périndopril + amlodipine est pharmacodynamiquement synergique pour assurer la réduction des chiffres tensionnels et elle a clairement démontré une amélioration du pronostic vital des hypertendus dans ASCOT. Ces résultats ont été à l'origine de l'analyse *post-hoc* des données de l'essai EUROPA. Cette étude ancillaire, EUROPA-CCB [23], a comparé les effets d'une association périndopril + inhibiteur calcique à ceux d'une association placebo + inhibiteur calcique, d'une part sur un critère principal composé de la mortalité cardiovasculaire, des IDM non fatals et des arrêts

cardiaques ressuscités et, d'autre part, sur la mortalité totale. L'analyse des résultats a montré que la combinaison périndopril + inhibiteur calcique réduisait de manière significative le critère primaire de 35 % ($p < 0,05$) et la mortalité de 46 % ($p < 0,01$) (**fig. 11**). Les auteurs de cette analyse ont conclu à l'existence d'une synergie clinique entre l'association du périndopril et d'un inhibiteur calcique de type dihydropyridine, avec des bénéfices supérieurs à l'addition mathématique des effets de ces molécules prises individuellement.

Pour expliquer ce bénéfice, on retiendra tout d'abord les effets de la combinaison périndopril + inhibiteur calcique sur la rigidité artérielle qui est augmentée chez les sujets coronariens en fonction de la sévérité de la maladie ischémique. De surcroît, plus la rigidité augmente, plus la réserve coronaire diminue, et cette observation explique pourquoi la rigidité artérielle est capable de prédire le seuil ischémique d'un patient coronarien. Tous ces éléments expliquent que la rigidité artérielle soit

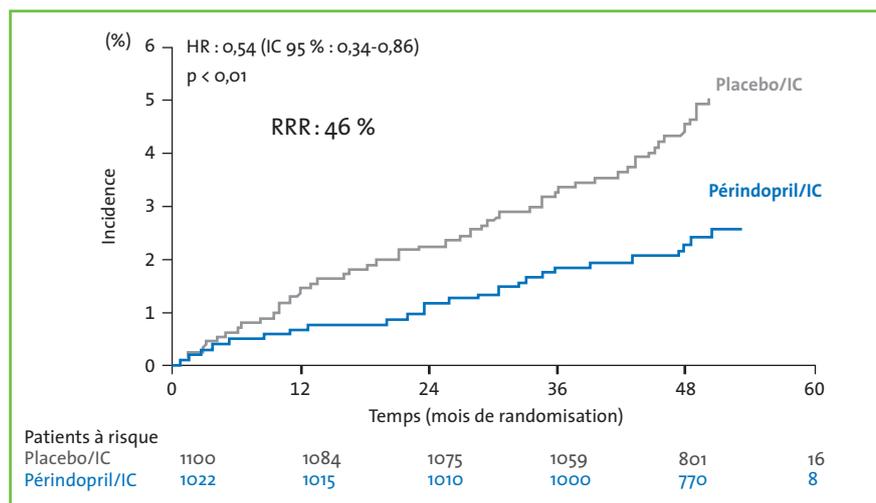


Fig. 11 : EUROPA CCB : réduction de la mortalité totale.

un marqueur de risque indépendant de dysfonction ventriculaire gauche et d'événements cardiovasculaires chez le coronarien. Il apparaît donc crucial de contrôler la pression sanguine artérielle chez le coronarien, puisque l'absence de contrôle est associée à une perfusion anormale et à un risque accru d'événements cardiovasculaires. Dans ce contexte, le recours à une association IEC et dihydropyridine semble particulièrement intéressant car, à baisse de PA égale, cette stratégie thérapeutique améliore le pronostic global du coronarien par un effet plus important sur la pression artérielle centrale et la compliance aortique.

Sport et HTA

D'après la communication de P. Poncelet (Hénin-Beaumont)

Le message principal de cette communication réside dans l'appréciation en priorité de la PAD à l'effort. Lors d'une épreuve d'effort (considérée comme un effort continu), la PAD ne doit pas augmenter. En effet, les mécanismes mis en jeu au cours du test – réduction des résistances vasculaires périphériques, vasodilatation, libération de NO – concourent tous à faire baisser la pression sanguine artérielle et traduisent une vasodilatation adaptée à l'effort. Autre point clé chez l'hypertendu, il n'y a aucun bénéfice à dépasser une pression artérielle systolique de 250 mmHg, limite qui ne s'applique pas au sujet normotendu chez qui on poursuivra l'exercice à son maximum en surveillant uniquement la PAD. Concernant le caractère prédictif ou non de cette HTA d'effort, les résultats sont discordants, mais il ressort finalement que le facteur prédictif de survenue d'une HTA ou d'un événement cardiovasculaire reste l'élévation des

chiffres tensionnels au repos ou de la PAD au cours de l'effort.

On estime que l'exercice physique bien conduit et adapté réduit le niveau tensionnel dans la population générale de 3 mmHg et, chez l'hypertendu, de 10 et 5 mmHg pour la PAS et la PAD respectivement. Ces effets ne sont pas minimes puisque, à l'échelle de la population française, la réduction de 3 mmHg de la pression induite par l'exercice pourrait réduire la mortalité de 100 000 sujets. Ce bénéfice est potentialisé par le contrôle des autres facteurs de risque, comme par exemple la perte de poids chez l'obèse hypertendu. L'HTA diminue *per se* la capacité à l'effort, et toute réduction de cette HTA améliorera le profil à l'effort des patients. Cela pourra être vérifié par la réalisation si nécessaire d'épreuves d'effort itératives pour apprécier l'impact de la baisse tensionnelle sur les performances physiques.

Dans ce contexte, il faudra toujours envisager ou évoquer le risque de consommation de substances illicites ou dopantes responsables d'un profil tensionnel d'effort pathologique. La plupart des agents dopants sont hypertenseurs et induisent ou aggravent le profil tensionnel d'effort. La consommation de ces agents est en augmentation dans le monde amateur sportif et devra être évoquée chez les hypertendus sportifs. Mais les antihypertenseurs eux-mêmes peuvent être considérés comme des substances dopantes. Chez un hypertendu tout-venant, le recours à un traitement incitera plutôt à la prescription des bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone au détriment des bêtabloquants dont certains effets métaboliques délétères peuvent limiter l'utilisation. Enfin, toutes les activités physiques sont envisageables chez l'hypertendu, mais les activités dites "statiques" sont moins conseillées que les activités dites dynamiques et aérobiques.

Vie sexuelle de l'hypertendu

D'après la communication de C. Mounier-Vehier (Lille)

Dans la relation médecin-malade autour de l'hypertension artérielle, l'aspect sexuel est rarement abordé. Le patient est souvent réticent et n'ose pas parler de ce sujet qui a pourtant de nombreuses répercussions physiques, psychiques, sur le sentiment de bien-être conjugal et sur l'observance thérapeutique. De son côté, le cardiologue est également hésitant ; il faut cependant, pour aborder ces questions, aller au-devant du patient, prendre l'initiative et savoir entendre une demande indirecte du patient. *In fine*, lorsque le problème est posé, une approche multidisciplinaire avec un sexologue, un andrologue ou un urologue est indispensable.

La dysfonction érectile est fréquente au cours de l'hypertension, elle concerne 15 % des sujets traités. Lorsque la maladie progresse et qu'apparaît une cardiopathie ou une complication cardiovasculaire, la dysfonction érectile peut atteindre 4 malades sur 10. A tort, nous sous-estimons tous les troubles sexuels de la femme, dont les caractéristiques sont moins bien recensées dans la littérature. La dysfonction concerne pourtant 43 % des femmes en âge de procréer et plus de 6 % des femmes en post-ménopause.

Les troubles sexuels peuvent être dépistés par un interrogatoire direct, mais l'utilisation d'un auto-questionnaire validé, disponible sur internet en langue française, l'IEEF 5, est une manière parfois élégante d'aborder le sujet avec les patients.

Les médicaments sont le plus souvent incriminés dans la genèse de

ces troubles, mais d'autres éléments sont à prendre en compte, au premier rang desquels la charge athérombotique et le caractère compliqué ou non de l'hypertension (si le malade a fait ou non un événement cardiovasculaire). Les troubles de la libido sont plus volontiers associés aux médicaments à tropisme central (antihypertenseurs centraux, certains bêtabloquants liposolubles) ou qui agissent en périphérie sur des récepteurs hormonaux *like* (exemple des antagonistes au minéralocorticoïdes).

Concernant les troubles de l'érection, ils concernent surtout les alpha- et bêtabloquants, mais aussi les diurétiques thiazidiques. Que ce soit chez l'homme ou chez la femme, l'effet est dose- et temps-dépendant, avec une forte variabilité inter-individuelle.

La vascularisation des organes génitaux externes ne bénéficiant pas des mécanismes d'autorégulation tensionnelle, on observe souvent une aggravation de la symptomatologie lorsque le niveau de pression sanguine artérielle diminue trop. Dans l'essai ONTARGET, qui est une étude de morbi-mortalité cardiovasculaire évaluant les bénéfices du ramipril, du telmisartan ou de leur combinaison chez des sujets à haut risque cardiovasculaire, l'analyse du score de IIEF 5 montre que le traitement ne modifie en rien le score.

L'acte sexuel inquiète souvent les sujets hypertendus auxquels il faut rappeler qu'il constitue un effort modéré (proche de 30 Watts, soit une tolérance d'une fréquence cardiaque à l'effort de 120 battements par

minute). Le risque de l'acte sexuel augmente lorsque la différence d'âge est importante ou si le partenaire est illégitime.

Au-delà de la relation HTA-dysfonction érectile, il faut garder à l'esprit que cette dysfonction est un marqueur pronostique puissant du risque cardiovasculaire qui doit amener à rechercher, lorsqu'elle est présente, une maladie athérombotique diffuse avec des localisations coronariennes, carotidiennes, etc. D'ailleurs, l'analyse de la dysfonction érectile dans l'essai ONTARGET montre que ce paramètre est un des plus puissants pour prédire la survenue d'un événement cardiovasculaire.

Lorsque la dysfonction érectile n'est pas corrigée par le bon contrôle des facteurs de risque (perte de poids, arrêt du tabac, contrôle des chiffres tensionnels et de l'équilibre glycémique...), le recours à des traitements spécifiques doit être envisagé. Aujourd'hui, le recours aux inhibiteurs de la phosphodiesterase est une alternative avec une balance bénéfice/risque favorable, sans majoration du risque de survenue d'un accident coronarien ou vasculaire.

Il conviendra, par contre, de rester prudent avec les alphabloquants et plus généralement avec tous les médicaments ayant un risque hypotensif prononcé. Dans les situations les plus complexes, la modification du traitement antihypertenseur est une possibilité avec le recours à des compétences multiples pour soutenir le patient dans ses problèmes (sexologue, urologue, andrologue...).

Hypotension orthostatique : trucs et astuces

D'après la communication de O. Hanon (Paris)

L'hypotension orthostatique se définit par une réduction de la pression artérielle systolique de 20 mmHg et/ou de la pression artérielle diastolique de 10 mmHg. Cette diminution doit survenir précocement, mais le caractère symptomatique n'est pas obligatoire. L'hypotension orthostatique est une affection fréquente dont la prévalence augmente avec l'âge. Il est indispensable de toujours mesurer concomitamment la fréquence cardiaque pour distinguer une hypotension dite neurogène (absence de tachycardie réactionnelle) d'une hypotension dite secondaire (avec tachycardie réactionnelle). Cette dernière est celle que l'on retrouve très souvent en cardiologie, elle est liée à l'utilisation abusive d'hypotenseurs (nitrés, anti-hypertenseurs...) ou à la présence d'une déshydratation, d'une anémie ou de varices des membres inférieurs.

On retiendra qu'une hypotension orthostatique sur quatre est d'origine médicamenteuse, avec le plus souvent une imputabilité des médicaments cardiovasculaires (antihypertenseurs, dérivés nitrés et vasodilatateurs cachés [alpha]), des médicaments psychoactifs (tous les antiparkinsoniens, antidépresseurs tricycliques et neuroleptiques) et des médicaments neurotoxiques (comme la vincristine ou les sels de platine). Le

diagnostic différentiel est représenté par la syncope vasovagale, l'intolérance transitoire à l'orthostatisme ou le syndrome de tachycardie posturale orthostatique. Dans le contexte d'une suspicion d'hypotension neurogène, il est important de rechercher si ce diagnostic s'intègre dans le cadre d'une dysautonomie, c'est-à-dire par exemple un diabète ou une maladie neurologique (maladie de Parkinson, *pure autonomic failure*...). Le bilan complémentaire nécessite le recours à une plateforme spécialisée pour préciser la nature de la dysautonomie, sa sévérité, et réaliser le bilan lésionnel [24]. Ainsi, le recueil de la PAS et de la fréquence cardiaque sera effectué de manière continue (enregistrement battement par battement) au cours de différents tests explorant l'intégrité du système nerveux autonome. A l'issue de ces explorations connues sous le nom de "test d'Ewing", on pourra préciser la nature de la dysautonomie (sympathique, parasympathique ou mixte), sa sévérité et parfois le lieu de la lésion (branches de l'arc baroréflexe, atteinte centrale...). Souvent, le recours à la mesure ambulatoire de la pression artérielle permet de détecter l'existence d'une hypertension de décubitus qu'il faudra traiter.

La prise en charge thérapeutique d'une hypotension orthostatique regroupe des

règles d'hygiène de vie simples (décomposer le lever, manger normalement salé, boire de l'eau pendant les repas, croiser les jambes quand le malaise survient) et une prise en charge pharmacologique. Cette dernière vise, en stimulant l'axe sympathique, à restaurer un équilibre tensionnel. Les médicaments dont le niveau de preuve est élevé sont la midodrine (Gutron, Amélioration du Service Médical Rendu de niveau 1, considéré comme un progrès thérapeutique majeur par la commission de transparence de l'HAS) et la fludrocortisone (Adixone). Pour le premier, il s'agit d'une prodrogue qui se transforme en un métabolite actif pour exercer ses effets vasoconstricteurs sympathomimétiques. Ce médicament n'est pas dénué de risque d'ischémie, de spasme vasculaire, et a des effets indésirables (horripilation). La midodrine est désormais sortie de la réserve hospitalière et donc délivrable sur ordonnance standard. La posologie est de 1 à 4 comprimés par jour, répartis entre le lever et 16 h pour minimiser le risque d'hypertension de décubitus. La fludrocortisone, en agissant sur la volémie, restaure le niveau tensionnel et peut être associée à la midodrine. Les risques de ce médicament sont ceux de tout minéralocorticoïde, il ne doit jamais être arrêté brutalement pour éviter le risque d'insuffisance surrénalienne.

L'HTA d'effort enfin reconnue

D'après la communication de D.M. Marcadet (Paris)

Le message principal de cette communication réside dans l'identification de l'impact pronostique de l'HTA d'effort sur la survenue d'une HTA chez des sujets normotendus au repos. En effet, chez des sujets normotendus asymptomatiques,

la survenue d'une élévation des chiffres tensionnels au-delà de 180/90 mmHg au deuxième palier du protocole de Bruce augmente le risque d'un facteur 2,4 de développer une HTA [25]. Pour ce qui est de la prédiction des événements,

une réponse exagérée de la pression artérielle diastolique au cours du second palier du protocole de Bruce prédit une augmentation du risque d'accident cardiovasculaire et cela indépendamment de la pression artérielle de repos.

Quel intérêt du dosage rénine-aldostérone à la volée pour le dépistage de l'hyperaldostéronisme primaire ?

D'après la communication de P. Poncelet (Hénin-Beaumont)

Les minéralocorticoïdes sont produits uniquement dans la zone glomérulée du cortex surrénalien où l'aldostérone synthase permet la synthèse d'aldostérone à partir de la 18 hydroxycorticostérone. L'hyperaldostéronisme primaire est une entité caractérisée par un risque cardiovasculaire accru, plus élevé que celui de l'HTA essentielle, se traduisant par davantage d'AVC, d'IDM et de FA. Un hyperaldostéronisme est retrouvé chez près de 10 % à 12 % des patients adressés pour suspicion d'hypertension secondaire alors que sa prévalence dans la population générale est plutôt de 1 à 2 % (hypertension artérielle non spécifique) [26]. L'intérêt du dosage rénine-aldostérone est donc particulièrement intéressant dans les populations où les chances de dépistage sont accrues. Le profil biologique signant l'hyperaldostéronisme vrai est une élévation de l'aldostérone et un abaissement de la rénine. Ce rapport repose sur le dosage de la rénine directe qui est une mesure standardisée, avec un résultat fiable et reproductible. Ainsi, le rapport aldostérone plasmatique/rénine directe est équivalent au rap-

port aldostérone plasmatique/"activité rénine plasmatique".

La dissociation rénine-aldostérone signe l'hyperaldostéronisme primaire, l'aldostérone plasmatique augmente ou est normale et la rénine est basse, d'où une majoration du rapport. C'est l'étude italienne PAPPY qui a validé ce ratio [27]. Elle concernait des sujets ayant une HTA résistante, adressés à des centres spécialisés. L'objectif était de valider prospectivement le ratio et il ressort de cet essai que la valeur prédictive négative de ce test est de 98 %. En d'autres termes, le test est adapté pour dépister et éliminer l'existence d'un hyperaldostéronisme lorsque le ratio est diminué.

Il faut se méfier de trois situations cliniques qui modifient le ratio: la prise de bêtabloquants, l'exposition à une contraception estroprogestative et la réalisation du test sous ARA2. Plus généralement, les diurétiques, les antagonistes calciques et les IEC augmentent le risque d'un rapport faussement négatif;

à l'inverse, les bêtabloquants et certains antihypertenseurs centraux augmentent le risque de faux positifs. Enfin, le vérapamil et les alphabloquants n'ont pas d'effet sur le ratio et peuvent donc être utilisés en substitution d'autres traitements pour effectuer ce dosage.

Quand demander ce test en priorité? En fait, devant toute situation faisant fortement suspecter un hyperaldostéronisme comme par exemple une HTA avec hypokaliémie chez le sujet jeune, une HTA précoce (avant 40 ans), une HTA résistante, un incidentalome (masse d'allure tumorale découverte en radiologie de façon fortuite alors que le patient est asymptomatique), ou la survenue d'un AVC avant l'âge de 50 ans. Il faut ici mentionner le fait que les hypertendus chez lesquels on découvre une hypokaliémie représentent près de 10 % des patients adressés en centre spécialisé et un adénome surrénalien est retrouvé chez près de 1 malade sur 2 alors que l'hyperaldostéronisme primaire concerne moins de 20 % des patients.

Quel bilan étiologique demander devant une cardiomyopathie dilatée non familiale ?

D'après la communication de M. Galinier (Toulouse)

Ce diagnostic constitue désormais un diagnostic d'exclusion lorsque les autres formes de cardiopathie (ischémique, hypertensive, etc.) ont pu être éliminées. L'étiologie de ces cardiomyopathies dilatées (CMD) non familiales est le plus souvent multifactorielle [28] et fait intervenir trois mécanismes qui

peuvent coexister: l'infection, les phénomènes toxiques et les réactions auto-immunes, avec une forte potentialisation liée à un terrain génétique sous-jacent.

Concernant l'aspect infectieux, c'est essentiellement la progression des myocardites virales vers la cardiopa-

thie dilatée qui constitue l'étiologie principale. Les virus les plus souvent incriminés sont les entérovirus, les parvovirus et les adénovirus qui prédominent dans les pays du Sud avec la maladie de Chagas.

La relation de causalité est évidente lorsque la dysfonction systolique sur-

vient de manière concomitante à l'infection (souvent sous la forme d'une myocardite aiguë), mais un décalage de quelques mois (voire parfois des années) peut séparer l'épisode infectieux de la survenue de la cardiopathie dilatée. Dans ce cas, le mécanisme est plus complexe, combinant réaction auto-immune déclenchée par l'exposition à un antigène viral et une infection virale persistante (sous forme de myocardite chronique) qui s'auto-entretiennent. La biopsie myocardique peut être utile lorsqu'elle révèle des signes histologiques de myocardite ou la présence de l'agent infectieux viral (par immunofluorescence). Cette technique reste à risque et le caractère segmentaire et focal des lésions augmente le risque de faux négatifs, d'où désormais le recours

systematique aujourd'hui à l'IRM qui peut révéler l'existence de séquelles de myocardite et constitue donc le complément idéal ou l'exploration de substitution à la biopsie.

En ce qui concerne les agents toxiques, ce sont les chimiothérapies qui doivent être évoquées en priorité. A côté des classiques anthracyclines et cyclophosphamides, le trastuzumab est de plus en plus mis en cause dans ces myocardites toxiques. Souvent, la dysfonction systolique survient pendant ou au décours de l'administration de ces antimitotiques. Le tableau est alors transitoire avec une symptomatologie et des lésions qui régressent à l'arrêt du traitement. Parfois, il peut, comme dans les myocardites virales, exister un décalage dans le temps

entre l'exposition et la survenue d'une cardiopathie dilatée.

Les causes inflammatoires pures sont les plus rares mais, devant une maladie de système auto-immune, le diagnostic doit être évoqué. Ainsi, dans le cadre d'un lupus érythémateux disséminé, on évoquera ce diagnostic. De manière générale, un bilan inflammatoire et auto-immun doit être réalisé devant toute CMD. Enfin, les maladies infiltratives peuvent aussi être responsables de ces tableaux (carence en vitamine B1, bériberi).

La CMD constitue donc bien un diagnostic d'exclusion dont le diagnostic nécessite selon les circonstances de survenue un interrogatoire, un bilan biologique et désormais une IRM.

Bibliographie

1. TUPPIN P, NEUMANN A, DANCHIN N *et al.* Evidence-based pharmacotherapy after myocardial infarction in France: adherence-associated factors and relationship with 30-month mortality and rehospitalization. *Arch Cardiovasc Dis*, 2010; 103: 363-375.
2. <http://www.cdc.gov/nchs/fastats/hypertens.htm>
3. EZZATI M, LOPEZ AD, RODGERS A *et al.* Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*, 2002; 2: 360: 1347-1360.
4. LEWINGTON S, CLARKE R, QIZILBASH N *et al.*; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 2002; 360: 1903-1913.
5. Communication orale aux 29^{es} Journées de l'HTA. Enquête FALHS 2009. www.comiteHTA.org/les_Chiffres
6. SAFAR ME, BLACHER J, PANNIER B *et al.* Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*, 2002; 39: 735-738.
7. KEARNEY PM, WHELTON M, REYNOLDS K *et al.* Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*, 2005; 365: 217-223.
8. DAHLF B, SEVER PS, POULTER NR *et al.* 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 randomised controlled trial. *Lancet*, 2005; 366: 895-906.
9. POULTER NR, WEDEL H, DAHLF B *et al.*; ASCOT Investigators. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet*, 2005; 366: 907-913.
10. DOLAN E, STANTON AV, THOM S *et al.* ASCOT Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients – an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. *J Hypertens*, 2009; 27: 876-885.
11. WILLIAMS B, LACY PS, THOM SM *et al.* CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*, 2006; 113: 1213-1225.
12. ROTHWELL PM, HOWARD SC, DOLAN E *et al.* Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*, 2010; 375: 895-905.
13. ROTHWELL PM, HOWARD SC, DOLAN E *et al.* ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. *Lancet Neurol*, 2010; 9: 469-480.
14. STEG PG, BHATT DL, WILSON PW *et al.*; REACH Registry Investigators. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*, 2007; 297: 1197-1206.
15. KOTSEVA K, WOOD D, DE BACKER G *et al.* EUROASPIRE Study Group. Europa Investigator. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet*, 2009; 373: 929-940.
16. Euro Heart Survey – ESC congress, Vienna, septembre 2007. www.escardio.org
17. MANCIA G, MESSERLI F, BAKRIS G *et al.* Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Hypertension*, 2007; 50: 299-305.
18. FOX KM. EUROpean trial On reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*, 2003; 362: 782-788.
19. DANCHIN N, CUCHERAT M, THUILLEZ C *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction: an overview of long-term randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 2006; 166: 787-796.
20. MESSERLI FH, BANGALORE S, RUSCHITZKA F. Angiotensin receptor blockers: baseline therapy in hypertension? *Eur Heart J*, 2009; 30: 2427-2430.
21. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J *et al.* Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*, 2008; 358: 1547-1559.
22. DE LA SIERRA A. Main results and clinical interpretations from the TRANSCEND study. *J Hypertens Suppl*, 2009; 27: S22-S25.
23. BERTRAND ME, FERRARI R, REMME WJ *et al.* EUROPA Investigator. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study. *Am Heart J*, 2010; 159: 795-802.
24. SENARD JM, PATHAK A. Neurogenic orthostatic hypotension of Parkinson's disease: what exploration for what treatment? *Rev Neurol*, 2010; 166: 779-784.
25. LEWIS GD, GONA P, LARSON MG *et al.* Exercise blood pressure and the risk of incident cardiovascular disease (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*, 2008; 101: 1614-1620.
26. ROSSI GP, BERNINI G, CALIUMI C *et al.* A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 2293-2300.
27. ROSSI GP, PESSINA AC, MANTERO F. Primary Aldosteronism Prevalence in Italy Study Investigators. More fuel to the debate on the "epidemics of primary aldosteronism". *Hypertension*, 2008; 51: e1-2.
28. SEWARD JB, CASACLANG-VERZOSA G. Infiltrative cardiovascular diseases: cardiomyopathies that look alike. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 1769-1779.

