Cahier 2
Mensuel # 280 • Octobre 2011

réalités CARDIOLOGIQUES

European Society of Hypertension
17-20 Juin 2011 – Milan

Actualités

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'Ardix/Therval médical.

réalités
CARDIOLOGIQUES

Comité d'Honneur
Pr J. Acar, Pr M. Bertrand, Pr J.P. Bounhoure, Pr J.P. Bourdarias, Pr M. Brochier, Pr J.P. Broustet, Pr A. Casassoprana, Pr J. Deanfield, Pr S. Gilgenkrantz, Pr P. Godeau, Pr R. Gourgon, Pr R. Grolleau, Pr L. Guize, Pr P. Hugenholtz, Pr J. Kachaner, Pr H. Kulbertus, Pr J. Lanfranchi, Pr P. Lesbre, Pr S. Levy, Pr J.M. McKenna, Pr J.M. Mallion, Pr G. Motté, Pr A. Nitenberg, Pr J.Y. Neveux, Dr J.P. Ollivier, Pr J. Puel, Pr M. Safar, Pr K. Schwartz, Pr P.W. Serruys, Pr R. Slama, Pr B. Swynghedauw, Pr P. Touboul, Pr P.E. Valère

Comité Scientifique
Pr J. Amar, Pr P. Amarenco, Pr M.C. Aumont, Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin, Pr A. Benetos, Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher, Pr J.J. Blanc, Pr O. Blétry, Pr M.G. Bousser, Pr E. Bruckert, Pr B. Chamontin, Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen, Pr S. Consoli, Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert, Pr J. de Leiris, Pr M. de Lorgeril, Pr H. Douard, Pr J.L. Dubois-Randé, Pr. H. Eltchaninoff, Pr J.L. Elghozi, Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier, Pr J. Garot, Pr P. Gibelin, Pr T. Gillebert, Pr X. Girerd, Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau, Pr A. Hagège, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon, Pr L. Hittinger, Pr B. Iung, Pr Y. Juillière, Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt, Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisance, Pr J. Machecourt, Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer, Dr J.P. Monassier, Pr J.J. Mourad, Pr G. Montalescot, Pr A. Pavie, Pr R. Roudaut, Pr D. Sidi, Pr M. Slama, Pr G. Slama, Pr J.L. Schlienger, Pr G. Steg, Pr D. Thomas, Pr C. Tribouilloy, Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

Comité de Lecture/Rédaction
Dr B. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman, Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher, Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévart, Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana, Dr L. Fermont, Dr J.M. Foult, Dr D. Himbert, Pr Ph. Hoang The Dan, Dr P. Jourdain, Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen, Pr J.P. Laissy, Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart, Dr D. Marcadet, Dr P.L. Massoure, Dr J.L. Monin, Dr M.C. Morice, Dr A. Pathak, Dr J.F. Paul, Dr D. Payen, Dr O. Paziaud, Dr F. Philippe, Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant, Dr Ph. Ritter, Dr J. Roncalli, Dr C. Scheublé, Dr L. Tafanelli, Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

Rédacteur en Chef
Dr Marc Genest

Conseiller Scientifique
Directeur des opérations spéciales
Dr François Diévart

Directeur de la Publication
Dr Richard Niddam

Réalités Cardiologiques
est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. : 01 47 00 67 14, Fax. : 01 47 00 69 99
e-mail : cardio@performances-medicales.com

Secrétariat de Rédaction
Evelyne Guitard

Publicité
Dominique Chargy

Maquette, PAO
Marc Perazzi, Dominique Pluquet, Elodie Lelong

Imprimerie
Impression : bialec – Nancy
95, boulevard d'Austrasie
BP 10423 – 54001 Nancy cedex
Commission Paritaire : 0112 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 3e trimestre 2011
Image de couverture : © Crisferra – fotolia.com

Sommaire

Mesure de la pression artérielle **3**

Mortalité et hypertension artérielle : approche épidémiologique **4**
D'après la communication de J. Chalmers

Variabilité de la pression sanguine artérielle **6**
D'après la communication de D.L. Clément, G. Mancia et G. Parati

La place de la combinaison périndopril + amlodipine dans la prise en charge de l'HTA **7**
D'après la communication de N. Poulter

Quel profil de patients bénéficie le plus de la combinaison périndopril + amlodipine ? **10**
D'après la communication de J.J. Mourad

La différence de valeur de pression sanguine artérielle entre les deux bras est un facteur pronostique de mortalité dans l'hypertension artérielle **12**
D'après la communication de C.E. Clark

L'augmentation de la pression artérielle centrale prédit la survenue de troubles de la mémoire et l'évolution vers le déclin cognitif **12**
D'après la communication de M. Pase

Dysfonction endothéliale et effets pléiotropes de la pitavastatine **13**
D'après la communication de P. Monteiro

Bibliographie **15**

Compte rendu rédigé par le Pr A. Pathak
Service de Pharmacologie Clinique,
Fédération des Services de Cardiologie, Faculté de Médecine et Hôpitaux Universitaire, TOULOUSE.

European Society of Hypertension
Milan 17-20 juin 2011
Morceaux choisis

Le *21st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Prevention* s'est tenu à Milan du 17 au 20 juin 2011. Ce congrès est sans doute aujourd'hui l'événement le plus important dans le domaine de l'hypertension artérielle. Cette édition 2011 était dédiée à la mémoire du Pr Cesare Bortorelli, une des grandes figures de la spécialité. Les très nombreuses communications ont permis aux experts venus du monde entier de faire le point sur des sujets couvrant l'ensemble du champ de l'hypertension artérielle. Nous en rapportons dans les lignes qui suivent quelques morceaux choisis.

Mesure de la pression artérielle

Plusieurs sessions plénières, symposia et communications sur les méthodes de mesure de la pression artérielle (PA) ont été présentés.

>>> Un symposium satellite portant sur la mesure ambulatoire de la PA pendant 24 heures (MAPA) a permis d'établir de nouvelles recommandations. Une publication est prévue pour la fin de l'année. Parmi les principaux points abordés, citons :

- ***Les aspects méthodologiques***

Les experts ont souligné l'importance d'utiliser uniquement les appareils MAPA validés en clinique. En effet, il est important avant d'acquérir ou d'utiliser un appareil de s'assurer de sa qualité et de la précision de ses mesures de la PA. Les experts ont souligné l'importance de la validation en clinique non seulement en population générale mais également dans des populations spécifiques (grossesse, enfant, arythmie, etc.)

- ***Procédure de réalisation***

Les différents aspects de la procédure de réalisation d'une MAPA ont été discutés. Une MAPA devrait être réalisée avec un intervalle de mesure de l'ordre de 1/20 minutes, tant pour les périodes nocturnes et diurnes. La définition de chacune de ces périodes serait soit celle rapportée par le patient sur son journal d'activité, soit celle déterminée par l'appareil si celui-ci comporte un analyseur de position et/ou d'activité.

- ***Analyses des données***

Certains experts ont discuté de la diffusion de l'analyse de la MAPA à travers des sites internet. En effet, certains sites proposent une analyse de la MAPA avec l'édition d'un rapport type. Ce dernier devrait comporter l'analyse des valeurs moyennes mais aussi différents aspects de la variabilité de la MAPA : respect du cycle circadien, présence ou non d'un pic matinal élevé, etc.

- ***Valeurs de normalité***

Les valeurs de normalité de la MAPA dans la population générale, déjà établies depuis plusieurs années, restent de rigueur et se trouvent confirmées par les études plus récentes.

De nombreux autres aspects de cette technique ont été abordés. Le fait important qui s'est dégagé est la tendance vers la généralisation de la mesure ambulatoire de la PA, qu'il s'agisse de MAPA ou d'automesure, avec une préférence pour la première chez tous les hypertendus, et cela dès la confirmation du diagnostic jusqu'au suivi thérapeutique.

>>> Une session scientifique du groupe de travail sur la mesure de

la PA de l'ESH a traité de plusieurs points pragmatiques :

● ***Mesure de la PA chez le patient en AC/FA***

La mesure de la PA en présence d'une arythmie, et plus particulièrement d'une AC/FA, reste difficile et problématique aussi bien pour la méthode auscultatoire qu'oscillométrique. Malgré les tentatives de développement d'algorithme de mesure de la PA pour la méthode oscillométrique, celle-ci reste incertaine avec une différence en comparaison à la méthode auscultatoire, notamment pour la PA diastolique. En attendant les améliorations technologiques, il est conseillé de répéter les mesures et de préférer encore la méthode auscultatoire. L'utilisation de la méthode oscillométrique serait donc à limiter pour certains cas d'automesure avec les précautions liées à sa relative imprécision.

● ***Le pic matinal***

Les études et analyses récentes confirment l'intérêt d'analyser la présence ou non d'un pic tensionnel matinal. En effet, le caractère péjoratif, en termes de pronostic, semble se confirmer en présence d'une élévation tensionnelle matinale. Mais la définition du pic matinal varie encore selon les études et les équipes.

● ***La validation de l'estimation de la pression centrale***

Devant la multiplication des appareils et des méthodes pour estimer de façon non invasive la pression centrale, il est important de soulever la question de la validation, de l'exactitude et de l'utilité de ces méthodes et mesures. Le sujet a été longuement débattu et de nombreuses questions restent encore sans réponse. Quelques éléments importants peuvent néanmoins être dégagés :
– il est important de procéder à la validation des appareils qui déterminent la pression centrale par estimation ou calcul selon différents algorithmes,
– il faut préférer la mesure de la PA centrale à partir de la pression carotidienne (considérée similaire à la pression aortique) à son calcul à partir d'une artère périphérique (ex. : radiale avec algorithme de calcul),
– si l'intérêt de la PA centrale est confirmé sur le plan physiopathologique, l'intérêt de sa mesure sur le plan individuel pose encore quelques difficultés méthodologiques et d'interprétation en pratique clinique,
– la pression centrale devrait être considérée pour ce qu'elle est, à savoir une pression, et non comme un paramètre ou un indice artériel direct.

Mortalité et hypertension artérielle : approche épidémiologique

D'après la communication de J. Chalmers (Australie)

Les résultats présentés ici reposent en grande partie sur des données issues de deux rapports récents de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [1, 2]. Les chiffres du rapport OMS de 2009 [1], confirmés dans celui de 2011 [2], indiquent que 7,5 millions de décès dans le monde (soit 12,8 % de la mortalité totale) pourraient être attribués à l'augmentation de la pression artérielle. Dans un article récent, Lawes *et al.* ont montré que l'augmentation de la pression artérielle était également responsable d'environ 54 % des AVC et de 47 % des cardiopathies ischémiques [3]. L'hypertension artérielle constitue ainsi la première cause de mortalité totale parmi les 20 facteurs les plus fréquemment mis en avant [1]. L'augmentation du risque cardiovasculaire incluant les AVC, les cardiopathies ischémiques et la mortalité est continue et linéaire, et commence pour des régimes de pression très bas, de l'ordre de 115/75 mmHg [2, 3].

Toutes ces observations peuvent paraître d'autant plus paradoxales qu'un grand nombre de mesures de prévention ont été promues par les différentes sociétés savantes et autorités de santé dans le monde et qu'au cours des quinze dernières années des stratégies innovantes ont été développées dans la prise en charge de l'HTA. Ces différentes stratégies sont d'ailleurs à l'origine de la décroissance de l'augmentation tensionnelle liée à l'âge et de la mortalité cardiovasculaire dans les pays développés [1, 2].

En revanche, à l'échelle du globe, les données sont préoccupantes puisque 80 % des décès cardiovasculaires liés à l'HTA concernent les pays à bas niveau ou en voie de développement. Le ***tableau I*** montre par exemple que les décès par AVC et cardiopathies ischémiques liés à l'HTA sont entre 4 et 6 fois plus fréquents dans les pays économi-

	Décès	Cardiopathies ischémiques	Complications de l'HTA	Autres causes cardiovasculaires
Pays à faible ou moyen niveau de vie	2 502	2 678	598	445
Pays à niveau de vie élevé	418	668	109	197
Monde	291	3 346	706	642

TABLEAU I : Distribution des décès cardiovasculaires en fonction du développement économique des pays. D'après [5].

	Décès	Cardiopathies ischémiques	Complications de l'HTA	Autres causes cardiovasculaires
Asie de l'Est et région Pacifique	951	471	254	97
Europe et Asie centrale	709	1 024	100	150
Amérique Latine et Caraïbes	144	169	71	43
Moyen Orient et Afrique du Nord	71	155	61	29
Asie du Sud	449	711	62	75
Afrique Sub-Saharienne	179	148	50	52

TABLEAU II : Décès cardiovasculaires liés à l'HTA dans différentes régions du monde. D'après [5].

quement défavorisés [3]. Contrairement aux pays occidentaux, les niveaux moyens de pression artérielle systolique augmentent dans les pays à faible niveau de vie ne permettant pas d'envisager une inversion des courbes de mortalité cardiovasculaire, tout au moins pour les prochaines années (***fig. 1***) [4].

A côté de ces données globales, une analyse détaillée des causes de décès cardiovasculaire liées à l'augmentation de la pression artérielle montre également une hétérogénéité géographique. Ainsi, si la maladie coronarienne constitue la première cause de mortalité chez les sujets hypertendus caucasiens, dans les populations chinoises ou japonaises c'est l'accident vasculaire cérébral qui représente l'étiologie dominante (***tableau II***). De plus, plus de 50 % des événements dans les pays en voie de développement surviennent chez des sujets dont le niveau tensionnel est en dessous du seuil de 140/90 mmHg définissant l'HTA [5]. Cette observation explique que le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire est davantage lié à l'augmentation des chiffres tensionnels qu'à la notion d'hypertension artérielle.

Ainsi donc, l'épidémiologie de l'hypertension artérielle nous enseigne les méfaits persistants de cette maladie asymptomatique, le plus souvent silencieuse jusqu'à l'avènement de l'accident cardiovasculaire. Les dernières données insistent sur la relation de la morbi-mortalité avec le régime de pression artérielle bien plus qu'avec le statut de malade hypertendu. En population, la prise en charge doit donc intégrer une approche visant à améliorer le contrôle tensionnel et la gestion des facteurs de risque cardiovasculaire. A l'échelle individuelle, le choix d'une molécule devra reposer sur celles ayant démontré dans les essais cliniques un effet sur la réduction de la morbi-mortalité.

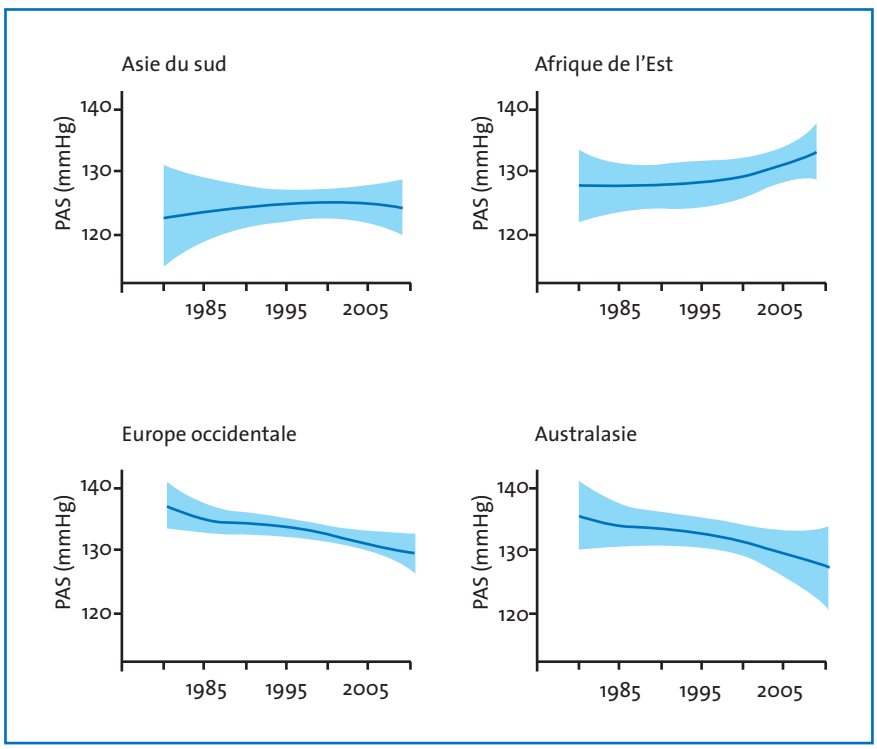

FIG. 1 : Modifications des niveaux de PAS entre 1985 et 2005 dans différentes régions du monde. D'après [4].

Variabilité de la pression sanguine artérielle

D'après les communications de D. L Clément (Gent, Belgique), G. Mancia (Milan, Italie) et G. Parati (Milan, Italie)

La publication récente de plusieurs articles traitant de ce sujet a été le point de départ de nombreuses communications. La notion de variabilité tensionnelle est bien connue des cliniciens qui l'observent même lors de la mesure répétée au cours d'une consultation chez un même patient (c'est la variabilité instantanée ou dite à court terme) [6]. Cette observation est à l'origine des exigences méthodologiques, parfois drastiques, pour la mesure de la pression sanguine artérielle. Ainsi, quelle que soit la stratégie d'intervention évaluée (règles d'hygiène de vie, intervention pharmacologique), la nécessité de recourir à des mesures répétées devrait permettre de faire la part entre ce qui est imputable à la mesure proprement dite et ce qui revient aux fluctuations spontanées de la pression sanguine artérielle.

Dès la fin des années 70, les pionniers dans ce domaine ont dégagé un certain nombre de consensus [7]. L'amplitude de la variation apparaissait comme reliée au niveau de base de la pression sanguine artérielle, d'où la nécessité non seulement de caractériser les fluctuations en précisant la déviation standard (ou SD) mais aussi le coefficient de variation (qui correspond à un pourcentage de modification de la pression sanguine par rapport aux valeurs basales). Certaines données étaient déjà connues : la variabilité tensionnelle est influencée par l'âge, elle augmente avec le vieillissement. Aucune relation avec la fréquence cardiaque n'était envisagée à cette époque. Enfin, aucune corrélation directe n'était rapportée entre le tonus du système nerveux autonome et les paramètres évaluant la variabilité tensionnelle, dans la mesure ou ni les alpha- ni les bêta-bloquants n'affectaient ce paramètre tensionnel [8]. Ces observations ouvraient logiquement la voie à la notion de variabilité sur le long terme et sur son rôle dans la définition de l'hypertension artérielle. Le développement des méthodes ambulatoires a donc été encouragé et la valeur pronostique de ces mesures a été démontrée, avec une supériorité évidente par rapport aux mesures de consultation, sans cependant préciser à cette époque l'intérêt de la variabilité (dite à long terme) de la pression sanguine artérielle.

Deux études ont établi la valeur pronostique de la variabilité de la pression sanguine artérielle. La première a démontré, sur 286 patients hypertendus suivis pendant 3 ans, que l'épaisseur intima-média carotidienne était augmentée chez les patients dont la variabilité systolique était accrue comparativement à des patients ayant une pression artérielle moyenne équivalente mais une variabilité systolique moindre [9]. La seconde étude a porté sur le suivi d'une cohorte de 20 102 sujets, randomisés à partir des listes électorales de la ville de Monza et suivis pendant 148 mois. Les auteurs ont montré que la variabilité de la pression artérielle avait un impact sur la mortalité cardiovasculaire, et cela indépendamment de la valeur moyenne de la pression des 24 heures [10].

Depuis ces études princeps, le concept a été confirmé à plusieurs reprises, dont récemment par les études de Rothwell qui se sont focalisées sur une population totalement différente, à savoir les patients à risque d'accident cérébrovasculaire suivis dans le cadre d'essai thérapeutique dont l'objectif était de prévenir ces accidents [11]. Il ressort de ces études que la variation de la pression sanguine artérielle inter-visites était un facteur pronostique majeur d'accident vasculaire cérébral et, à un moindre degré, d'événement coronarien et d'insuffisance cardiaque (***fig. 2***).

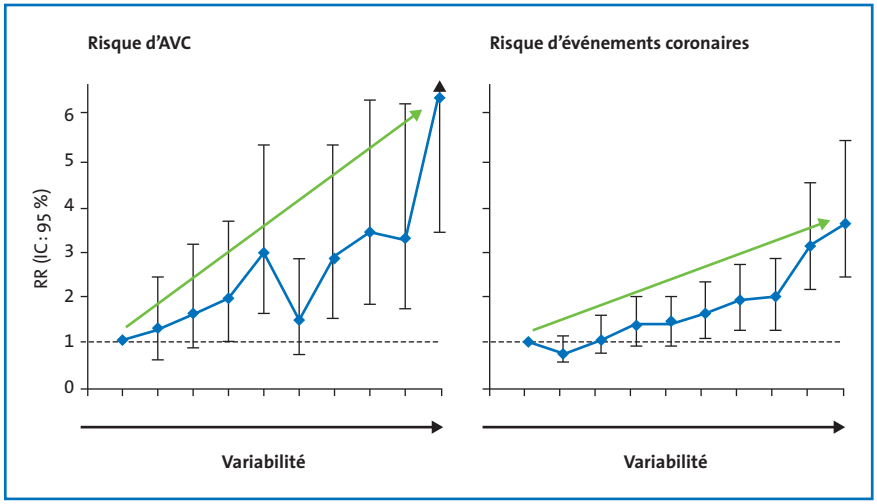

FIG. 2 : Plus la PAS varie, plus le risque CV augmente.

Les pics systoliques isolés semblent jouer un rôle majeur dans la survenue de ces accidents et ces résultats restent significatifs après ajustement sur la valeur basale de la pression sanguine artérielle. Comme cela avait été souligné lors des premiers consensus, aucune corrélation n'a été retrouvée avec les modifications de la fréquence cardiaque. Enfin, peu de temps après, ces données ont été confirmées dans une autre cohorte (cohorte NHANES suivant des sujets de la population générale) [12].

Il restait bien entendu à évaluer le rôle des antihypertenseurs sur ces paramètres. C'est ce qui a été fait à partir de l'étude ASCOT. Rothwell *et al.* ont en effet montré que les variations inter-visites de la pression artérielle à long terme étaient mieux contrôlées par l'association périndopril + amlodipine, ce qui pouvait rendre compte de la diminution significative des événements cardiovasculaires observés dans ce groupe de traitement [13].

Quelles sont les conséquences cliniques de ces observations ? Il apparaît essentiel de comprendre les différences existant entre les études récentes et les plus anciennes. Les travaux de Rothwell concernent la variabilité inter-visites alors que la plupart des autres études se sont focalisées sur la variabilité intra-visites. Il est difficile de déterminer aujourd'hui si ces deux approches sont complémentaires, superposables ou totalement indépendantes. Les études récentes sont des analyses *post-hoc* d'essais thérapeutiques qui n'ont pas été conçus pour répondre aux questions relatives à la variabilité tensionnelle. De même, la relation de causalité doit être évoquée avec précaution car il se pourrait que les amplitudes de variation de la pression sanguine artérielle soient tout simplement le reflet d'une rigidité artérielle accrue, ce qui confirmerait la valeur pronostique de ce paramètre, concept étayé depuis quelque temps. Concernant les pics systoliques isolés, ils pourraient non pas traduire la variabilité spontanée, mais refléter la mauvaise compliance de certains patients. Le pic traduirait alors simplement un oubli de prise…

Ainsi donc, pour la pratique, il faut continuer à mesurer la pression sanguine artérielle tant en consultation qu'au moyen des techniques de mesure ambulatoire. Il paraît important de recueillir le maximum de chiffres tout au long du suivi du patient et de ne pas éliminer une quelconque valeur recueillie. Cela permettra d'établir la variabilité intra- et inter-visites. De même, la notion de variabilité à court et à long terme doit être recueillie dans le dossier patient. L'ensemble de ces données nécessite désormais une confirmation dans des études prospectives méthodologiquement robustes pour préciser le type de mesures à réaliser, les paramètres à colliger et guider au mieux nos choix thérapeutiques. Certaines stratégies sont plus efficaces pour réduire la variabilité tensionnelle.

La place de la combinaison périndopril + amlodipine dans la prise en charge de l'HTA

D'après une communication de N. Poulter (Royaume-Uni)

Le contrôle des chiffres tensionnels constitue la base de la prise en charge du patient hypertendu. Les données observationnelles et épidémiologiques montrent d'ailleurs qu'il existe une relation continue et linéaire entre l'élévation de la pression sanguine artérielle et la mortalité cardiovasculaire, et ce même pour des régimes de pression apparemment normaux, puisqu'on observe une majoration du risque d'événements cardiovasculaires dès 115/75 mmHg [1]. Les données cliniques dont nous disposons soulignent le haut niveau de preuves apporté par les essais évaluant les molécules qui bloquent le système rénine-angiotensine, et en particulier les IEC.

Fortes du résultat des essais LIFE et ASCOT, les recommandations récentes de la Société britannique d'hypertension (*National Institute for Health and Clinical Excellence* : NICE) ont placé en monothérapie de première intention les traitements à base de "bloqueurs du SRA" chez les hypertendus de moins de 55 ans, et les inhibiteurs calciques chez ceux de plus 55 ans [14].

Par ailleurs, de nombreux essais ont démontré que plusieurs antihypertenseurs étaient nécessaires pour contrôler la pression artérielle des hypertendus. Les sociétés d'hypertension artérielle européenne et française soulignent l'intérêt d'une association d'antihypertenseurs synergiques qui ont démontré un bénéfice dans les essais cliniques.

Critères	Résultats
AVC fatals et non fatals	- 23 % (p = 0,0003)
Evénements coronariens	- 13 % (p = 0,007)
Mortalité CV	- 24 % (p = 0,001)
Mortalité totale	- 11 % (p = 0,0247)

TABLEAU III : Résultats principaux de l'étude ASCOT-BPLA.

L'association IEC et inhibiteur calcique a été évaluée dans l'étude ASCOT [15]. Cette étude a inclus 19 342 patients qui ont été randomisés en deux bras, recevant une combinaison bêtabloquant et diurétique, ici aténolol + bendrofluméthiazide, l'autre une association inhibiteur calcique et inhibiteur de l'enzyme de conversion, ici périndopril + amlodipine. L'étude a été arrêtée prématurément car la mortalité dans le bras périndopril + amlodipine a été significativement inférieure à celle enregistrée dans le bras aténolol + bendrofluméthiazide. Le bénéfice clinique reposait sur une réduction 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 aussi sur une réduction des AVC fatals ou non fatals (HR : 0,77 ; IC 95 % : 0,66-0,89) et des événements coronaires (HR : 0,87 ; IC 95 % : 0,79-0,96) (***tableau III***).

L'interprétation de cet essai a donné lieu à un grand nombre de publications soulignant en particulier le rôle du traitement à base d'IEC et d'inhibiteur calcique sur différents paramètres pouvant être liés au pronostic cardiovasculaire des patients : la couverture des 24 heures, la variabilité tensionnelle et la pression centrale.

La couverture des 24 heures est essentielle. En effet, il est essentiel d'assurer un bon contrôle tensionnel pendant toute la nuit afin de prévenir au mieux les poussées hypertensives du petit matin, souvent pourvoyeuses d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde (***fig. 3***).

La stratégie périndopril + amlodipine permet un meilleur contrôle circadien des chiffres tensionnels que l'association aténolol + bendrofluméthiazide, avec notamment une baisse significative de la PAS nocturne et une meilleure stabilité des chiffres sur 24 heures lors de l'analyse des données MAPA [16].

La notion de "**variabilité tensionnelle**" a été décrite par Peter Rothwell dans une série de publications parues dans le *Lancet* [11].

Les conclusions de ce travail étaient les suivantes :

– 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-visite de la PAS est, en revanche, un piètre prédicteur des événements cardiovasculaires,
– l'augmentation de la variabilité est corrélée à l'âge, à la présence d'un diabète, aux antécédents de tabagisme ou de maladie vasculaire. Ces éléments suggèrent que la variabilité tensionnelle est fortement liée à la notion de remodelage et de rigidité artériels.

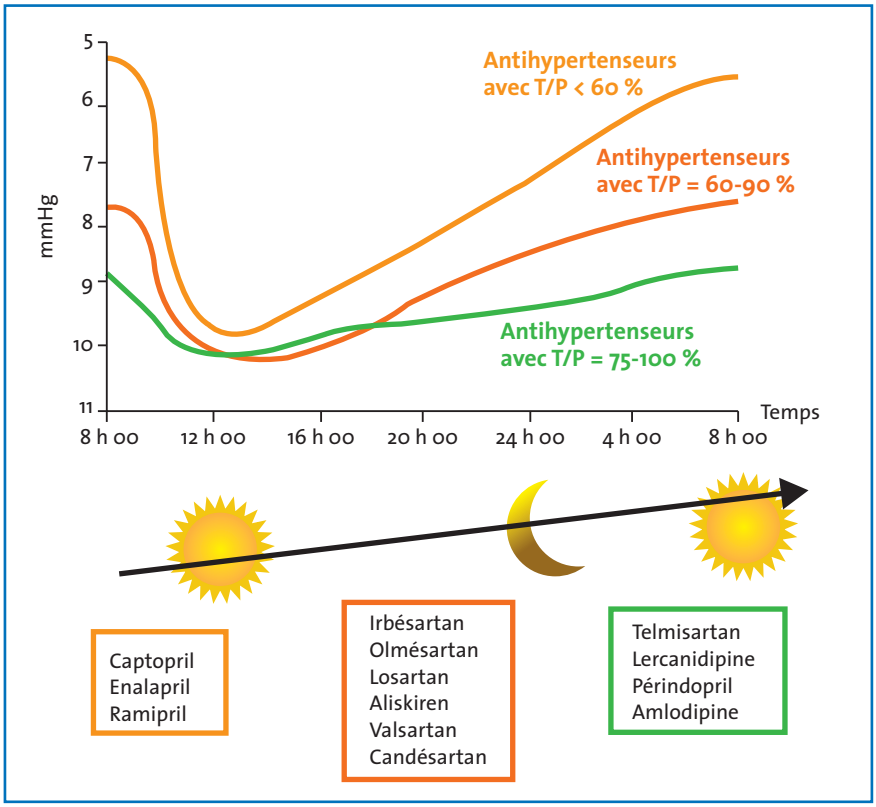

FIG. 3 : Couverture des 24 heures après administration de différents antihypertenseurs. D'après Montvale NJ. Physicians Desk Reference. Medical Economics Company 2008.

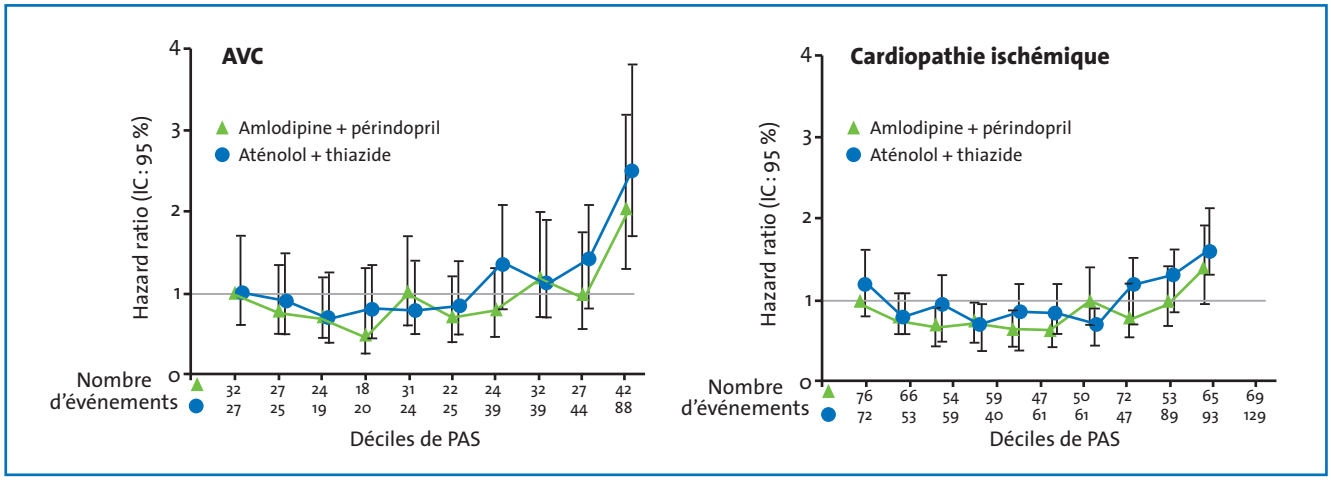

FIG. 4 : Effets de la variabilité de la PAS sur les AVC et les cardiopathies ischémiques. D'après [13].

L'analyse de l'étude ASCOT centrée sur ces paramètres de variablité tensionnelle a montré que la variabilité intervisites de la pression artérielle à long terme était mieux contrôlée par l'association périndopril + amlodipine, ce qui pourrait rendre compte de la diminution significative des événements cardiovasculaires dans ce groupe de traitement [13]. La ***figure 4*** illustre ces résultats sur la survenue d'un AVC ou d'une insuffisance coronaire.

Le rôle pronostique 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 sur la survenue d'événements cardiovasculaires. Dans l'étude ASCOT/CAFE [17] menée chez 2 199 patients de l'étude ASCOT, les auteurs ont mis en évidence une réduction significativement plus importante de la pression centrale au cours du temps chez les patients recevant l'association périndopril + amlodipine alors que la pression artérielle périphérique était sensiblement la même sous les deux régimes de traitement (***fig. 5***). Cette réduction de la pression artérielle centrale pourrait expliquer en partie la réduction des événements cardiovasculaires observée dans l'étude ASCOT [15].

Par ailleurs, reprenant les résultats de l'étude ASCOT, Poulter *et al.*, dans une étude publiée en 2009 dans le JACC [18], ont évalué les bénéfices des deux régimes thérapeutiques chez les patients ayant une fréquence cardiaque élevée (les patients en FA ou ceux recevant un traitement ralentisseur de la fréquence cardiaque étaient exclus). Forts des nombreuses démonstrations corrélant l'augmentation de la fréquence cardiaque à un surcroît d'événements cardiovasculaires, l'hypothèse de départ évoquée par les auteurs était que l'association contenant le bêtabloquant devrait théoriquement être plus bénéfique chez ces patients. Cette hypothèse n'a pu être vérifiée, l'association périndopril + amlodipine se révélant supérieure chez tous les groupes de patients classés selon leur fréquence cardiaque.

Enfin, plus récemment, un nouvel essai, l'étude ACCOMPLISH, est venu confirmer l'intérêt de l'association IEC

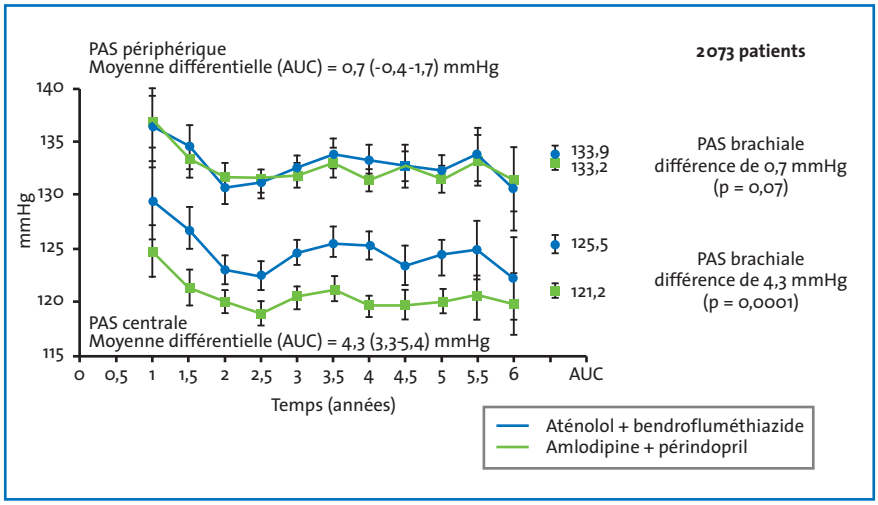

FIG. 5 : Evolution de la PA centrale au cours du temps. D'après [17].

+ inhibiteur calcique. Fait intéressant, dans cette étude, l'association IEC + inhibiteur calcique (bénazépril + amlodipine) a été évaluée contre IEC + hydrochlorothiazide (bénazépril + HCTZ) et les résultats ont montré une supériorité sur le critère primaire (critère composite regroupant la mortalité cardiovasculaire, les AVC non fatals, les IDM non fatals, les insuffisances cardiaques, les revascularisations coronaires et les arrêts cardiaques ressuscités) de l'association IEC + inhibiteur calcique [19].

Les récentes recommandations du NICE 2011 [14] préconisent d'ailleurs, en cas de non contrôle par une monothérapie, de recourir préférentiellement à une bithérapie associant un IEC et un inhibiteur calcique. En cas de non atteinte des objectifs tensionnels, ces recommandations préconisent de recourir à un diurétique (idéalement chlortalidone ou indapamide).

Ainsi donc, les données récentes ont permis de souligner la place prépondérante des IEC dans la prise en charge des sujets hypertendus. La combinaison de choix semble privilégier l'utilisation d'une association IEC + inhibiteur calcique.

Quel profil de patients bénéficie le plus de la combinaison périndopril + amlodipine ?

D'après une communication J.J. Mourad (Bobigny)

Le choix d'une stratégie antihypertensive moderne repose sur le recours à un traitement obéissant à plusieurs critères : efficacité sur les chiffres tensionnels de consultation et des 24 heures avec un rapport pic/vallée > 75 %, efficacité sur la pression artérielle centrale et la variabilité tensionnelle, et surtout démonstration d'un bénéfice sur la morbidité et la mortalité. L'association périndopril + amlodipine répond à ces différents critères comme cela a été démontré dans différents essais rapportés plus haut.

Au vu de ces différentes évaluations, quelques exemples de profils de patients pouvant tirer le plus grand bénéfice de cette association thérapeutique peuvent être décrits :

>>> Les patients hypertendus nouvellement diagnostiqués et non traités ; ceux non contrôlés par une monothérapie ou une bithérapie ou encore les hypertendus sévères

Chez tous ces patients, qui correspondent en réalité à un très grand nombre d'hypertendus suivis en pratique courante, l'étude STRONG a montré que l'association périndopril + amlodipine réduisait les chiffres systoliques et diastoliques de manière significative [20] :
– 20 mmHg sur la systolique après 15 jours de traitement
– 42 mmHg sur la systolique après 2 mois de traitement (***fig. 6***)

Fait intéressant, Dolan *et al.* [16], en analysant les enregistrements de la PA sur 24 heures des patients de l'étude ASCOT, ont rapporté une réduction significative (p = 0,0008) de près de 2,2 mmHg de la pression systolique nocturne dans le bras périndopril + amlodipine. Ce résultat prend toute sa valeur quand on le rapproche d'une étude conduite par les mêmes auteurs qui montre que la pression artérielle systolique nocturne est le facteur le plus prédictif de mortalité cardiovasculaire à 5 ans [21]. Cet effet sur la PAS nocture n'est pas retrouvé en ce qui concerne la PAD nocturne dont la variation n'est que de 0,8 mmHg, ce qui est particulièrement bénéfique chez l'hypertendu coronarien chez lequel Messerli *et al.* ont démontré

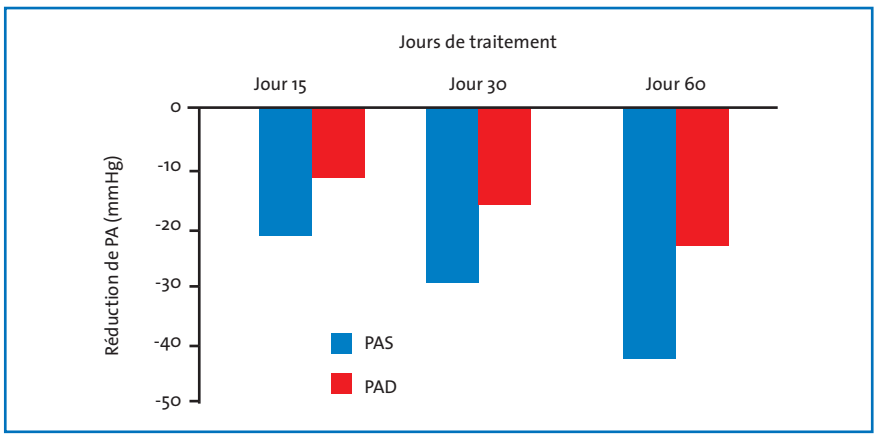

FIG. 6 : Résultats de l'étude STRONG sur la réduction de PA. D'après [20].

qu'une réduction importante de la PAD était responsable d'une augmentation de l'incidence de tous les événements cardiovasculaires (sauf des AVC) et de la mortalité totale [22].

>>> Les hypertendus cumulant plusieurs facteurs de risque

Dans cette population, les données du programme ASCOT ont démontré le bénéfice de l'association périndopril + amlodipine [15]. Les patients inclus dans cette étude cumulaient des facteurs de risque "classiques" (sexe, âge, tabagisme, cholestérol) mais également d'autres facteurs traduisant une atteinte des organes cibles de l'HTA (HVG électrique, microalbuminurie par exemple), voire des antécédents d'accidents cérébrovasculaires ou artériels périphériques. Dans chacun de ces sous-groupes, l'association périndopril + amlodipine s'est révélée supérieure à la stratégie bêtabloquant + diurétique. Une des explications retenues pour expliquer ce bénéfice tient à l'effet des traitements évalués sur la pression artérielle centrale tel que démontré dans l'étude ASCOT-CAFE qui a mis en évidence une réduction moyenne significative ($p < 0,0001$) de la pression artérielle centrale systolique de 4,3 mmHg et une réduction de la pression artérielle centrale pulsée de 3,0 mmHg dans le groupe périndopril + amlodipine [17]. Ce point est important puisque dans un modèle d'analyse multivariée des paramètres hémodynamiques de la pression artérielle centrale aortique, Williams *et al.* ont montré qu'après ajustement aux différentes variables, seule la pression centrale pulsée était corrélée aux événements cardiovasculaires [17]. Ainsi, la réduction de la pression artérielle centrale, et en particulier celle de la pression centrale pulsée, pourrait en partie expliquer les bénéfices de l'association périndopril + amlodipine sur les événements cardiovasculaires enregistrés dans l'étude ASCOT.

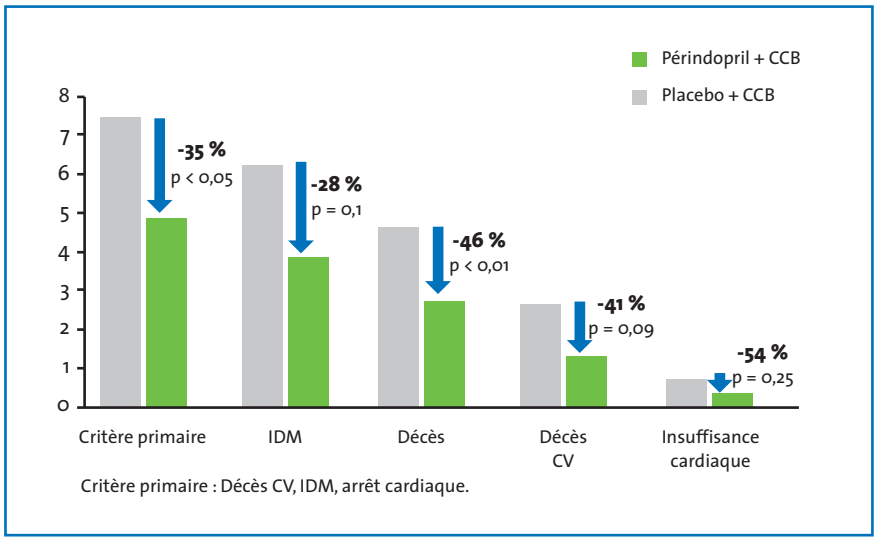

FIG. 7 : Résultats de l'étude EUROPA-CCB. D'après [27].

>>> Les hypertendus coronariens

Il s'agit ici d'une population qui est à haut risque d'événements [23] et dont la prise en charge, malgré les nombreuses recommandations édictées, est paradoxale. En effet, si les études EUROASPIRE [24] montrent bien qu'au cours du temps la prescription des quatre grandes classes pharmacologiques du BASIC (bêtabloquants, aspirine, statines et IEC) n'a cessé de croître, 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 [25]. Pourtant, il est déjà bien établi 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) chez le coronarien [26].

Les résultats de l'étude EUROPA ont démontré le bénéfice du périndopril chez les coronariens indemnes d'insuffisance cardiaque. Ces données, couplées aux bénéfices enregistrés dans l'étude ASCOT, ont été à l'origine de l'étude EUROPA-CCB [27] qui a comparé les effets de l'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. 7***). Les auteurs de l'essai ont conclu à l'existence d'une synergie clinique entre l'association du périndopril et d'un inhibiteur calcique, avec des bénéfices supérieurs à l'addition mathématique des effets de ces molécules prises individuellement.

Ainsi donc, la conjonction d'une efficacité hypertensive largement démontrée et d'un bénéfice sur les événements cardiovasculaires et la mortalité, validée chez un très grand nombre de patients y compris chez les hypertendus à haut risque cardiovasculaire, doit offrir à l'association périndopril + amlodipine une place de choix dans le traitement de l'hypertension artérielle.

La différence de valeur de pression sanguine artérielle entre les deux bras est un facteur pronostique de mortalité dans l'hypertension artérielle

D'après une communication de C.E. Clark (Royaume-Uni)

La mesure précise de la pression sanguine artérielle est un temps fondamental de l'examen clinique, tant pour le diagnostic que pour la prise en charge de l'hypertension artérielle. En pratique quotidienne, une différence de PA entre les deux bras est fréquemment observée, quelle que soit la méthode de mesure. Cette différence atteint jusqu'à 10 mmHg chez près de 20 % des patients hypertendus [28].

Chez les sujets à haut risque cardiovasculaire, une différence de PA constatée entre les deux bras est un marqueur établi de maladie vasculaire périphérique et de mortalité [29]. Qu'en est-il chez l'hypertendu tout venant ? C'est l'objectif de ce travail britannique qui a repris 5 essais cliniques dans une méta-analyse ayant inclus 2 309 patients hypertendus suivis en médecine générale. Les risques relatifs ont été ajustés à l'âge, au sexe, à la consommation de tabac, au profil lipidique, à la présence d'un diabète et à la valeur de pression sanguine artérielle recueillie.

L'analyse des résultats a montré qu'une différence de pression artérielle systolique entre les deux bras de plus de 10 mmHg augmentait de manière significative le risque relatif de mortalité toute cause de 60 % (RR : 1,60 ; IC 95 % : 1,10-2,33 ; p = 0,001). Un résultat identique est retrouvé pour des différences supérieures ou égales à 15 mmHg (RR : 1,60 ; IC 95 % : 1,13-2,27 ; p = 0,008). Concernant la mortalité cardiovasculaire, là encore, une augmentation de la différence inter-bras supérieure à 10 mmHg multipliait par 2 le risque de mortalité cardiovasculaire (RR : 2,15 ; IC 95 % : 1,23-3,76 ; p < 0,01). En revanche, lorsque cette différence dépassait les 15 mmHg, le surrisque décroissait, avec perte de la significativité statistique (RR : 1,34 ; IC 95 % : 0,82-2,18 ; p = 0,24).

Ainsi donc, cette méta-analyse confirme que la mesure de la PA aux deux bras constitue une méthode simple et utile d'évaluation du risque chez l'hypertendu. Il est donc très important que les médecins prenant en charge l'HTA continuent à pratiquer ce geste fondamental de l'examen clinique. L'existence d'une différence tensionnelle supérieure à 10 mmHg doit être un argument supplémentaire pour la recherche active d'autres atteintes vasculaires et l'initiation d'une prise en charge soutenue des facteurs de risque modifiables.

L'augmentation de la pression artérielle centrale prédit la survenue de troubles de la mémoire et l'évolution vers le déclin cognitif

D'après la communication de M. Pase (Australie)

La pression pulsée et la vitesse de l'onde de pouls sont des facteurs reconnus pour prédire les déclins cognitifs liés à l'âge [30, 31]. Cependant, à ce jour, les différentes études dont nous disposons n'ont pas permis d'identifier précisément lequel de ces facteurs hémodynamiques est le plus puissamment associé aux performances cognitives.

Dans cette étude, les auteurs ont évalué la relation existant entre différentes mesures de rigidité artérielle et la performance cognitive chez des adultes d'âge moyen, en prévention primaire, sans notion d'hypertension artérielle, de tabagisme ou prises médicamenteuses.

L'étude a inclus 92 sujets âgés de 40 à 65 ans, apparemment sains. Une méthode de mesure non invasive a permis de collecter la pression artérielle centrale et l'index d'augmentation, tous deux témoins de la rigidité artérielle. Ces sujets ont également bénéficié d'une évaluation exhaustive de leurs performances cognitives avec l'exploration de la vitesse et de la précision de ces performances ainsi que des capacités d'attention et de mémorisation. Ce sont

d'ailleurs principalement les fonctions connues pour décliner avec l'âge qui ont été particulièrement évaluées.

Une pression artérielle centrale élevée s'est révélée être un facteur pronostique péjoratif indépendant de performance cognitive dans le domaine de la mémoire. La vitesse des processus de mémorisation décroissait avec l'augmentation de la pression artérielle centrale (estimée par la pression pulsée, avec un coefficient de corrélation $r = 0,24$; $p < 0,01$) et de l'index d'augmentation ($r = 0,20$; $p < 0,05$). La qualité de la mémoire secondaire déclinait également au prorata de l'augmentation de la pression centrale pulsée ($r = -0,29$; $p < 0,01$) et systolique ($r = -0,24$; $p < 0,05$).

L'analyse de régression, ajustée sur l'âge, a montré qu'une augmentation de la pression centrale et de la rigidité artérielle de 6 à 7 % était associée à un déclin de la mémoire secondaire de 6 à 7 % mais également de la mémoire de travail et de la vitesse des processus de mémoire. Certes, ces modifications peuvent apparaître minimes, mais rappelons qu'elles concernent des sujets d'âge moyen apparemment sains. Ces mêmes patients présentaient des réductions des vitesses d'apprentissage, corrélées à une augmentation de la pression artérielle centrale et à la rigidité artérielle mesurée soit par la pression pulsée centrale ($r = 0,22$; $p < 0,05$) et l'indice d'augmentation ($r = 0,18$; $p < 0,05$). En revanche, aucune association n'a été retrouvée entre quotient intellectuel et indice d'augmentation ($p = 0,35$) ou pression pulsée ($p = 0,32$).

Ainsi donc, pour toutes les mesures de performance cognitive, la mesure de la pression centrale est un facteur prédictif plus puissant que la mesure de la pression périphérique. Il apparaît primordial que les futures études prospectives dédiées à l'hypertension artérielle et à la cognition en général incluent ce type de mesures. De même, ces données suggèrent l'importance d'évaluer si les traitements capables de réduire la rigidité artérielle peuvent également ralentir le déclin cognitif lié à l'âge.

Dysfonction endothéliale et effets pléiotropes de la pitavastatine

D'après une communication de P. Monteiro (Coimbra, Portugal)

Les maladies cardiovasculaires constituent toujours la première cause de mortalité dans le monde. Ces données épidémiologiques sont liées en partie à la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire qui continue de croître de manière exponentielle dans les pays en voie de développement, contrecarrant les stratégies de contrôle dans les pays occidentaux. Tous les facteurs de risque contribuent à cette épidemiologie, mais l'étude INTERHEART rapporte que les dyslipidémies athérogènes constituent à ce jour, avec l'hypertension artérielle, les plus grands pourvoyeurs d'accidents cardiovasculaires.

Une analyse plus fine des données récentes de l'OMS montre que les patients cumulent de plus en plus les facteurs de risque cardiovasculaire qui se potentialisent. Ces données expliquent l'importance de prendre en charge le risque cardiovasculaire dans sa globalité, de plus en plus tôt et de manière plus agressive.

L'utilisation des statines dans différentes études observationnelles constitue un bon indicateur pour apprécier le comportement des soignants face à ces données épidémiologiques. Ainsi, s'il est vrai que leur utilisation augmente tant en prévention primaire que secondaire, malheureusement, à ce jour, moins d'un patient sur deux est à l'objectif thérapeutique.

Différentes raisons peuvent être avancées, parmi lesquelles :
– la crainte d'utiliser de fortes doses du fait des effets indésirables musculaires ou hépatiques. Pourtant, ces doses sont parfois nécessaires pour atteindre les objectifs, même s'il est vrai qu'elles ne permettent pas toujours d'obtenir une réduction drastique des niveaux de LDL-cholestérol,
– l'absence d'effet ou un effet peu marqué des statines sur les autres paramètres lipidiques (HDL-cholestérol ou triglycérides). La présence d'une dyslipidémie mixte est pourtant fréquente,
– des données plus récentes suggérant un effet délétère de cette classe sur le métabolisme du glucose.

Dans ce contexte, la pitavastatine apparaît comme une molécule ayant des propriétés pharmacologiques intéressantes. Les études montrent que la pitavastatine réduit le LDL-cholestérol de manière dose-dépendante. La comparaison de ses effets pharmacodynamiques avec l'atorvastatine montre une équivalence entre 2 mg de pitavastatine et 10 mg d'atorvastatine (***fig. 8***).

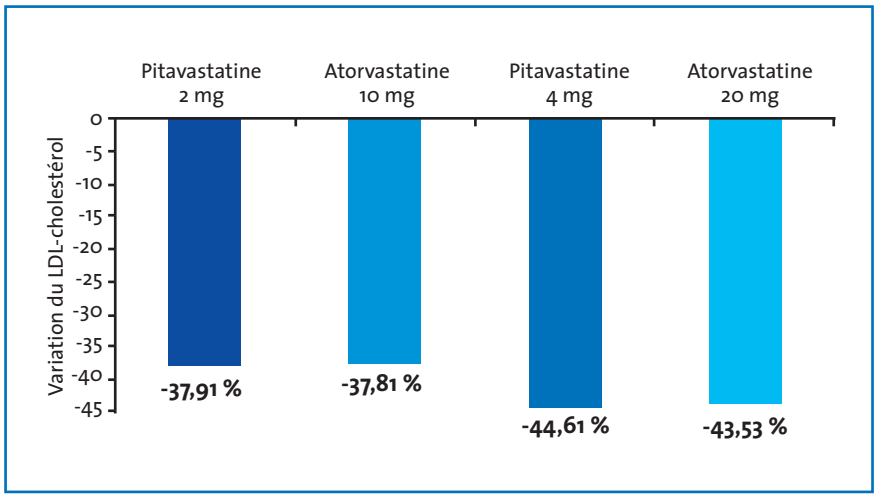

FIG. 8 : Effets de la pivastatine et de l'atorvastatine sur le LDL-cholestérol.

Mais l'originalité réside surtout dans les propriétés latérales puisque cette statine augmente également les taux de HDL-cholestérol [32].

A côté de ces effets lipidiques, les données de pharmacologie expérimentale montrent que les statines ont été largement étudiées pour leurs effets pléiotropes qui expliquent en partie les effets LDL-indépendants de cette classe pharmacologique. On rapporte ainsi des effets protecteurs vis-à-vis du stress oxydant, des effets de stabilisation de la plaque d'athérosclérose et d'inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses.

La pitavastatine stimule la production par les cellules endothéliales humaines de NO et cet effet est dose-dépendant [33]. L'étude sur des cellules musculaires lisses aortiques humaines, lors de conditions expérimentales majorant le stress oxydatif, a permis de montrer que cette statine possédait des propriétés anti-inflammatoires se traduisant par une moindre augmentation des médiateurs de l'inflammation et par une inhibition de certaines voies de transduction du signal inflammatoire (voies erk et jnk). Logiquement, la pitavastatine réduit les taux de CRP chez les sujets coronariens, mais également la synthèse de facteurs proangiogéniques comme le VEGF, et cela très précocement (dès la première semaine d'exposition avec une rémanence des effets au cours du suivi de la cohorte de patients coronariens pendant plus de 1 an) [34].

Chez l'homme, les effets de la pitavastatine ont été comparés à ceux de l'atorvastatine dans une cohorte de patients coronariens recrutés au Japon. L'étude par échographie endocoronaire de l'athérothrombose montre une réduction du volume des plaques coronaires beaucoup plus importante sous pitavastatine [35]. Dans cette même cohorte, on observe également un remodelage bénéfique sur les artères périphériques se traduisant par une réduction de l'épaisseur intima-média. Ces données expliquent comment cette statine améliore la fonction endothéliale non seulement chez des coronariens stables mais également chez des sujets hypercholestérolémiques.

Enfin, les études chez le patient diabétique montrent que cette statine n'affecte pas le métabolisme du glucose [36].

Ainsi donc, la pitavastatine améliore le profil lipidique avec des effets sur le LDL et le HDL-cholestérol. Ses multiples effets latéraux bénéfiques font de cette molécule un allié de choix dans la prise en charge du risque cardiovasculaire.

Bibliographie

1. Global health risks. A publication of the World Health Organization. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf
2. Global Status report on non communicable disease 2010. A publication of the World Health Organization. http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/
3. LAWES CM *et al. Lancet;* 2008 ; 371 : 1 513-1 518.
4. DANAEI G *et al. Lancet*, 2011 ; 377 : 568-577.
5. LAWES CM *et al. J Hypertens*, 2003 ; 21 : 707-716.
6. CONWAY J *et al. Circ Res*, 1970 ; 27 : 43-47.
7. CLEMENT D. Blood Pressure Variability. 1979. MTP Press Limited, Lancaster, England.
8. CLEMENT DL *et al. Clin Sci* (Lond) ; 1979 ; 57 : 217s-219s.
9. SANDER D *et al. Circulation*, 2000 ; 102 : 1 536-1 541.
10. MANCIA G *et al. Hypertension*, 2007: 49 : 1 265-1 270.
11. ROTHWELL PM *et al. Lancet*, 2010 ; 375 : 895-905.
12. MUNTNER P *et al. Hypertension,* 2011 : 57 : 160-166.
13. ROTHWELL PM *et al. Lancet Neurol*, 2010 ; 9 : 469-480.
14. NICE guidelines. Hypertension : clinical management of primary hypertension in adults. Draft for consultation, February 2011.
15. DAHLOF B *et al. Lancet*, 2005 ; 366 : 895-906.
16. DOLAN E *et al. J Hypertens*, 2009 ; 27 : 876-885.
17. WILLIAMS B *et al. Circulation*, 2006 ; 113 : 1 213-1 225.
18. POULTER NR *et al. J Am Coll Cardiol,* 2009 ; 54 : 1 154-1 161.
19. JAMERSON K *et al. N Engl J Med,* 2008 ; 359 : 2 417-2 428.
20. BAHL VK *et al. Am J Cardiovasc Drugs*, 2009 ; 9 : 135-142.
21. DOLAN E *et al. Hypertension*, 2005 ; 46 : 156-161.
22. MESSERLI FH *et al. Ann Intern Med*, 2006 ; 144 : 884-893.
23. STEG PG *et al., JAMA*, 2007 ; 297 : 1197-1206.
24. KOTSEVA K *et al. Lancet*, 2009 ; 373 : 929-940.
25. Euro Heart Survey – ESC congress, Vienna, Septembre 2007. www.escardio.org
26. MANCIA G *et al. Hypertension*, 2007 ; 50 : 299-305.
27. BERTRAND ME *et al. Am Heart J*, 2010 ; 159 : 795-802.
28. CLARK CE *et al. J Hum Hypertens,* 2006 ; 20 : 923-931.
29. VERBERK WJ *et al. Am J Hypertens*, 2011 Jul 21. doi : 10.1038/ajh.2011.125. [Epub ahead of print].
30. WALDSTEIN SR *et al. Hypertension,* 2008 ; 51 : 99-104.
31. PASE MP *et al. J Hypertens,* 2010 ; 28 : 1 724-1 729.
32. OSE L *et al. Atherosclerosis,* 2010 ; 210 : 202-208.
33. OTA H *et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol,* 2010 ; 30 : 2 205-2 211.
34. KOSHIYAMA H *et al. J Atheroscler Thromb,* 2008 ; 15 : 345-350.
35. HIRO T *et al. J Am Coll Cardiol*, 2009 ; 54 : 293-302.
36. YAMAKAWA T *et al. J Atheroscler Thromb*, 2008 ; 15 : 269-275.