

réalités

CARDIOLOGIQUES

European Society of Hypertension

14-17 juin 2013 – Milan

Morceaux choisis



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. Ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas avoir été validées par les autorités de santé françaises et ne doivent pas être mises en pratique. 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.

Édition réalisée avec le soutien institutionnel d'Ardix/Therval Médical.

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 J.M. 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. Hagege, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon,
Pr L. Hittinger, Pr B. Jung, Pr Y. Juillière,
Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt,
Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisanse,
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. Diévert,
Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana, Dr L. Fermont,
Dr J.M. Foulst, Dr D. Himbert,
Pr Ph. Hoang The Dan, Pr 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, Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice,
Pr A. Pathak, Dr J.F. Paul, Dr D. Payen,
Dr O. Paziand, Dr F. Philippe,
Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant, Dr Ph. Ritter,
Pr 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 Diévert

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

Agnès Le Fur, Éveline Kerfant

PUBLICITÉ

Dominique Chargy

RÉDACTEUR GRAPHISTE

Marc Perazzi

MAQUETTE, PAO

Élodie Lelong

IMPRIMERIE

Impression : bialec – Nancy
95, boulevard d'Austrasie
CS 10423 – 54001 Nancy cedex
Commission Paritaire : 0117 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 3^e trimestre 2013
PEFC/10-31-1745

Sommaire

Recommandations ESH – ESC

3

D'après les communications de la Task Force
sous la présidence de G. Mancina (Italie) et de R. Fagard (Belgique)

Fonction aortique et IRM

12

D'après la communication de E. Mousseaux (Paris)

Même pression artérielle, pronostic différent : preuves issues d'essais thérapeutiques récents

13

D'après la communication de S. Harrap (Melbourne, Australie)

Contrôle de l'HTA : effets bénéfiques au-delà de la pression artérielle brachiale

14

D'après la communication de J.J. Mourad (Bobigny, France)

IEC : la base de la cardioprotection dans une association aux inhibiteurs calciques

16

D'après la communication de R. Ferrari (Italie)

Nouvelles données sur l'étude ASCOT

17

D'après la communication de B. Williams (Royaume-Uni)

Sel et hypertension artérielle : encore et toujours

18

D'après les communications de P. Strazzullo (Italie) et de S. Yusuf (Canada)

Compte rendu rédigé par le Pr J. Blacher
Centre de Diagnostic et de Thérapeutique
Unité hypertension artérielle
Prévention et thérapeutique cardiovasculaires
Hôtel-Dieu – Paris.

European Society of Hypertension

Milan 14-17 avril 2013

Morceaux choisis

Comme toutes les années impaires, la Société Européenne d'Hypertension Artérielle s'est tenue à Milan. L'édition 2013 restera dans les annales en raison de la publication et de la présentation concomitantes des nouvelles recommandations européennes pour la prise en charge de l'hypertension artérielle.

Ces recommandations émanent de la Société Européenne d'Hypertension Artérielle et de la Société Européenne de Cardiologie. Elles ont été mises en ligne sur le site du *Journal of Hypertension* au moment même de leur présentation au congrès. Les deux présidents de session étaient G. Mancia (Italie) pour la Société Européenne d'Hypertension Artérielle et R. Fagard (Belgique) pour la Société Européenne de Cardiologie.

À côté de ces recommandations qui ont fait l'actualité du congrès et dont les commentaires se sont multipliés sur les différents sites d'informations médicales, plusieurs communications intéressantes et innovantes ont été présentées, même si aucun grand essai thérapeutique n'a été dévoilé lors de ces journées.

Nous allons tenter, dans ce *best of*, de vous faire partager les moments forts de ce congrès, ainsi qu'une analyse (critique) de ces recommandations européennes. Bonne lecture !

Recommandations ESH – ESC

D'après les communications en session plénière de la Task Force sous la présidence de G. Mancia (Italie) et de R. Fagard (Belgique).

Les auteurs de ces recommandations se sont pliés à la règle actuelle de lister leurs liens d'intérêt. Nous pouvons lire à la page 1284 de ces recommandations [1] que les membres du groupe de travail ont été désignés par la Société Européenne d'Hypertension Artérielle et par la Société Européenne de Cardiologie sur la base de leur expertise reconnue et de l'absence de conflits d'intérêts majeurs. Les déclarations de lien d'intérêt peuvent être retrouvées sur le site Internet de la Société Européenne de Cardiologie et sur celui de la Société Européenne d'Hypertension Artérielle.

Dans l'introduction, les auteurs nous expliquent qu'ils ont décidé, pour la première fois, de grader leurs recommandations en indiquant pour chacune une classe et un niveau de preuve. Les classes I, IIa, IIb ou III correspondent respectivement à un consensus, à une opinion en faveur d'une efficacité, à une opinion moins établie et à l'absence d'élément en faveur (voire un effet délétère). Les niveaux de preuve sont gradés A, B ou C et correspondent respectivement à des données issues de plusieurs essais randomisés ou de méta-analyses, aux données issues d'un seul essai randomisé, de plusieurs études importantes non randomisées

ou à un consensus d'experts à partir de petites études, de registres ou d'études rétrospectives. Plusieurs points méritent d'être mis en exergue :

1. Nouvelles données épidémiologiques, à la fois sur la prévalence de l'hypertension artérielle mais aussi sur le contrôle tensionnel en Europe

Les auteurs rappellent qu'il y a très peu d'études comparatives européennes en matière de prévalence d'hypertension artérielle (HTA), et que certaines données font état d'une prévalence d'HTA comprise entre

30 et 45 % de la population générale adulte dans certains pays d'Europe. En raison de l'extrême difficulté de la réalisation d'études homogènes de prévalence de l'HTA dans différents pays, les auteurs rappellent que plusieurs scientifiques proposent d'utiliser un substitut épidémiologique qui serait la mortalité spécifique par accident vasculaire cérébral (AVC) [2]. En effet, il a été démontré que cette mortalité spécifique était très étroitement corrélée à la prévalence de l'HTA en population. Les dernières données de l'OMS montrent que la mortalité spécifique par AVC diminue ces dernières années dans les pays de l'Ouest de l'Europe alors qu'elle augmente en Europe de l'Est. De même, en matière de contrôle tensionnel en population, les données sont éparpillées et difficilement comparables ; cependant, même en Europe de l'Ouest, les taux de contrôle restent médiocres.

2. Mise en avant de la valeur pronostique de l'automesure tensionnelle et de son rôle pour le diagnostic et la prise en charge de l'HTA

Les valeurs seuils de l'hypertension artérielle, en cabinet, en automesure ou lors de la mesure ambulatoire de pression artérielle (jour ou nuit), ne sont pas modifiées comme il est présenté dans le **tableau I**.

Les auteurs proposent également des indications cliniques pour la mesure

de la pression artérielle à but diagnostique en dehors du cabinet médical. Il y a une série d'indications qui concerne à la fois l'automesure tensionnelle et la mesure ambulatoire :

- suspicion d'hypertension artérielle “blouse blanche”, en particulier chez les patients présentant une hypertension artérielle de grade I ou des chiffres plus élevés au cabinet mais sans atteinte d'organes cibles ;
- suspicion d'hypertension artérielle masquée, notamment chez les patients présentant un niveau normal haut de pression artérielle au cabinet médical, en particulier s'il existe des atteintes d'organes cibles ou un niveau élevé de risque cardiovasculaire ;
- identification d'un effet “blouse blanche” chez des patients hypertendus ;
- importante variabilité de la pression artérielle au cabinet médical à différentes visites ou au sein de la même visite ;
- hypotension orthostatique par anomalie du système nerveux autonome, en postprandial, lors de la sieste ou après prise de médicaments ;
- pression artérielle au cabinet médical élevée chez la femme enceinte ;
- identification d'une hypertension artérielle résistante réelle.

Les indications spécifiques de la mesure ambulatoire de la pression artérielle sont :

- les discordances marquées entre la pression artérielle au cabinet médical et l'automesure tensionnelle ;

- la nécessité d'obtention du statut de dipper ou de non dipper ;
- la suspicion d'hypertension artérielle nocturne ou d'absence d'effet dipper, notamment chez les patients ayant un syndrome d'apnée du sommeil, une maladie rénale ou un diabète ;
- ou encore la détermination précise d'une variabilité tensionnelle.

Au total, les indications de la mesure de la pression artérielle en dehors du cabinet médical deviennent de plus en plus larges. Mais il est vrai que, depuis les recommandations de 2007, il y a eu de nombreuses études utilisant ces mesure alternatives dans différentes situations cliniques.

3. Mise à jour de la valeur pronostique de l'HTA “blouse blanche” et de l'HTA masquée

Chez les patients hypertendus “blouse blanche”, sans facteur de risque associé, l'intervention thérapeutique doit être envisagée, mais limitée exclusivement aux modifications du style de vie (recommandation IIa, niveau C). Bien entendu, les patients devront être suivis régulièrement afin de déterminer le moment opportun d'introduction d'un médicament antihypertenseur. Chez les hypertendus “blouse blanche” ayant un niveau de risque cardiovasculaire élevé, que cela soit en raison d'anomalies métaboliques ou d'atteintes d'organes cibles, le traitement médicamenteux pourra être d'emblée préconisé (recommandation IIb, niveau C).

Chez les patients porteurs d'une hypertension artérielle masquée, des modifications du style de vie et un traitement médicamenteux antihypertenseur devront être introduits d'emblée, puisque le risque cardiovasculaire est ici équivalent à celui d'une HTA permanente (recommandation IIa, niveau C).

Lieu et moment	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
Au cabinet	≥ 140	et/ou	≥ 90
En ambulatoire			
Pendant la journée	≥ 135	et/ou	≥ 85
Pendant la nuit	≥ 120	et/ou	≥ 70
Pendant 24 heures	≥ 130	et/ou	≥ 80
À la maison	≥ 135	et/ou	≥ 85
PAS : pression artérielle systolique. PAD : pression artérielle diastolique.			

TABEAU I : Définition des seuils d'HTA en fonction des types de mesures. Extrait des recommandations.

4. Intégration du niveau tensionnel, des facteurs de risque cardiovasculaire, des atteintes d'organes cibles et des complications cliniques dans l'estimation du risque cardiovasculaire global

Plusieurs pages et plusieurs tableaux de ces recommandations sont dédiés à l'évaluation du risque cardiovasculaire global et aux stratégies thérapeutiques qui en découlent.

Le **tableau II** propose une évaluation du risque cardiovasculaire global en fonction d'une part du niveau tensionnel divisé en 4 niveaux (pression artérielle normale haute, hypertension artérielle grade 1, hypertension artérielle grade 2 et hypertension artérielle grade 3) et d'autre part de l'existence d'autres facteurs de risque, d'une atteinte des organes cibles et de complications cliniques. Il est possible de définir 4 profils de risque : faible risque, risque modéré, risque élevé, risque très élevé.

À partir de cette évaluation, les recommandations proposent des stratégies thérapeutiques avec des objectifs tensionnels. La stratégie thérapeutique concerne les mesures non médicamenteuses et l'introduction des médicaments antihypertenseurs. Les mesures non médicamenteuses sont proposées à tous les patients, en dehors de ceux qui ont une pression normale haute sans aucun autre facteur de risque cardiovasculaire, ce qui est franchement discutable puisqu'il est probable que ces patients deviendront hypertendus quelques années plus tard... Chez tous les patients hypertendus du grade 1 au grade 3, l'objectif tensionnel est le même – et c'est d'ailleurs une originalité de cette recommandation, nous le verrons plus tard – c'est-à-dire une pression artérielle inférieure à 140/90 mmHg. Le traitement médicamenteux concerne aussi

Autres facteurs de risque, atteinte des organes cibles ou maladies	Pression artérielle (mmHg)			
	Normale haute PAS 130-139 ou PAD 85-89 mmHg	HTA de grade 1 PAS 140-159 ou PAD 90-99 mmHg	HTA de grade 2 PAS 160-179 ou PAD 100-109 mmHg	HTA de grade 3 PAS ≥ 180 ou PAD ≥ 110 mmHg
Pas d'autre facteur de risque		Risque bas	Risque modéré	Risque haut
1-2 facteurs de risque	Risque bas	Risque modéré	Risque modéré ou haut	Risque haut
≥ 3 facteurs de risque	Risque bas ou modéré	Risque modéré ou haut	Risque haut	Risque haut
Atteinte des organes cibles, maladie rénale chronique de stade 3 ou diabète	Risque modéré ou haut	Risque haut	Risque haut	Risque haut ou très haut
Maladie cardiovasculaire symptomatique, maladie rénale chronique de stade ≥ 4 ou diabète avec atteinte des organes cibles/facteurs de risque	Risque très haut	Risque très haut	Risque très haut	Risque très haut

TABEAU II : Évaluation du risque cardiovasculaire global.

tous les hypertendus, soit immédiatement chez ceux qui ont le niveau de risque cardiovasculaire et/ou le niveau manométrique le plus élevé, soit après quelques semaines ou mois de mesures non médicamenteuses (**tableau III**).

Lors des sessions de discussion organisées le lendemain et le surlendemain de la présentation de ces recommandations, il y a eu plusieurs interrogations sur la nécessité d'une évaluation aussi fine du risque cardiovasculaire global, puisqu'il était recommandé de traiter l'HTA de **tous** les hypertendus, **avec les mêmes objectifs tensionnels**, la seule différence étant la rapidité d'initiation du traitement (immédiatement après quelques semaines ou quelques mois de mesures non médicamenteuses). Il faut bien reconnaître que cette évaluation du risque cardiovasculaire n'est pas très discriminante vis-à-vis de la décision thérapeutique.

5. Signification pronostique de l'atteinte asymptomatique des organes cibles

Comme en 2007, les spécialistes européens de l'HTA ont émis des recommandations... assez éloignées de la pratique clinique quotidienne. Ils ont, en effet, beaucoup insisté sur des mesures d'atteinte d'organes cibles qui sont aujourd'hui, il faut bien le reconnaître, beaucoup plus du domaine de la recherche que de celui du soin. C'est le cas par exemple de l'échocardiographie, de l'échodoppler carotidien, de l'échographie de l'aorte abdominale, de la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale, du fond d'œil et des index de pression systolique alors que l'on sait que ces examens ont soit un niveau de preuve modifiant les stratégies diagnostiques ou thérapeutiques extrêmement faible, soit une accessibilité quasi nulle en pratique clinique non hyperspécialisée.

Autres facteurs de risque, atteinte des organes cibles ou maladies	Pression artérielle (mmHg)			
	Normale haute PAS 130-139 ou PAD 85-89	HTA de grade 1 PAS 140-159 ou PAD 90-99	HTA de grade 2 PAS 160-179 ou PAD 100-109	HTA de grade 3 PAS ≥ 180 ou PAD ≥ 110
Pas d'autre facteur de risque	Pas d'intervention sur la PA	Modif. SDV plusieurs mois puis traitement médicamenteux	Modif. SDV plusieurs semaines puis traitement médicamenteux	Modif. SDV Traitement médicamenteux immédiatement
1-2 facteurs de risque	Modif. SDV Pas d'intervention sur la PA	Modif. SDV plusieurs semaines puis traitement médicamenteux	Modif. SDV plusieurs semaines puis traitement médicamenteux	Modif. SDV Traitement médicamenteux immédiatement
≥ 3 facteurs de risque	Modif. SDV Pas d'intervention sur la PA	Modif. SDV plusieurs semaines puis traitement médicamenteux	Modif. SDV plusieurs semaines puis traitement médicamenteux	Modif. SDV Traitement médicamenteux immédiatement
Atteinte des organes cibles, maladie rénale chronique de stade 3 ou diabète	Modif. SDV Pas d'intervention sur la PA	Modif. SDV Traitement médicamenteux	Modif. SDV Traitement médicamenteux	Modif. SDV Traitement médicamenteux immédiatement
Maladie cardiovasculaire symptomatique, maladie rénale chronique de stade ≥ 4 ou diabète avec atteinte des organes cibles/ facteurs de risque	Modif. SDV Pas d'intervention sur la PA	Modif. SDV Traitement médicamenteux	Modif. SDV Traitement médicamenteux	Modif. SDV Traitement médicamenteux immédiatement
Modifications du style de vie : Modif. SDV. PA cible : < 140/90 mmHg				

TABLEAU III : Stratégies thérapeutiques et objectifs tensionnels proposés par les recommandations 2013 de l'ESH.

6. Risque lié à la surcharge pondérale et à l'IMC cible

Il n'y a pas, à proprement parler, de scoop concernant les relations poids/pression artérielle, ni dans le sens de l'observation ni dans celui de l'intervention. En revanche, les auteurs référencent deux études récentes [3, 4] arrivant à des résultats quelque peu contradictoires, puisque la première retrouve un IMC optimal à 22,5-25 kg/m² alors que la seconde montre que les patients en surcharge pondérale n'ont pas de surrisque comparativement aux patients ayant un IMC normal.

Quoiqu'il en soit, leurs propositions en matière de mesures non médicamenteuses sont toujours de ramener les patients hypertendus en surcharge

pondérale à une valeur cible d'IMC de 25 kg/m². Il est rajouté qu'il faut en plus obtenir un tour de taille inférieur à 102 cm chez les hommes et à 88 cm chez les femmes.

7. Hypertension artérielle du sujet jeune

Bien entendu, l'HTA a une prévalence moindre chez les sujets jeunes. Il faut donc impérativement réaliser ici un bilan étiologique complet afin d'être sûr de ne pas passer à côté d'une hypertension artérielle secondaire. Certains sujets jeunes peuvent néanmoins avoir une hypertension artérielle systolique isolée avec parfois, comme cela a été publié tout récemment [5], une pression artérielle centrale strictement normale. Il n'existe aucune preuve aujourd'hui

que l'introduction d'un traitement antihypertenseur chez ces patients puisse être associée à un quelconque bénéfice cardiovasculaire, d'où les recommandations des experts européens de privilégier les mesures non médicamenteuses avec un suivi relativement serré.

8. Initiation du traitement antihypertenseur : plus de critères basés sur des faits prouvés

Alors qu'en 2007, les recommandations européennes proposaient l'introduction d'un traitement médicamenteux antihypertenseur chez les patients porteurs d'une hypertension artérielle normale haute lorsque le risque cardiovasculaire était élevé ou très élevé (notamment chez les diabétiques et chez les patients avec maladie

rénale), les essais publiés depuis et une relecture peut-être plus exigeante des travaux plus anciens ont amené les experts européens à revoir cette position et à ne plus recommander de traitement médicamenteux antihypertenseur chez ce type de patients, quel que soit leur niveau de risque cardiovasculaire.

9. Objectif tensionnel unique chez tous les hypertendus, à la fois à bas et à haut risque cardiovasculaire

L'une des modifications les plus notables de ces nouvelles recommandations concerne l'objectif de pression systolique qui doit être inférieur à 140 mmHg chez tous les hypertendus, qu'il s'agisse de patients à risque cardiovasculaire faible à modéré, d'hypertendus diabétiques, de patients aux antécédents cérébrovasculaires, de patients aux antécédents de maladie coronaire ou d'insuffisants rénaux. La seule entorse à ce "programme commun" concerne les patients de plus de 80 ans chez lesquels un objectif tensionnel systolique compris entre 140 et 150 mmHg semble être raisonnable.

Concernant la pression artérielle diastolique, l'unicité est encore (presque) de mise puisqu'un objectif de pression diastolique inférieur à 90 mmHg est recommandé pour tous... sauf pour les diabétiques chez lesquels il doit être inférieur à 85 mmHg. Ce dernier élément est annoncé par les auteurs des recommandations comme ayant un niveau de preuve IA, c'est-à-dire le plus élevé; mais lorsqu'on analyse les références de cette recommandation, on retrouve l'étude HOT [6] et l'étude UKPDS 38 [7], deux études dont le niveau de preuve peut être certes discuté mais qui ne correspondent en aucun cas à un niveau de recommandation de type IA. Cela ne justifiait peut-être pas de couper les millimètres de pression artérielle diastolique en quatre...

10. Approche "libertaire" dans l'initiation du traitement sans hiérarchisation

Contrairement aux experts britanniques qui sont très directifs dans le choix du premier antihypertenseur, avec la prescription d'un IEC chez les jeunes hypertendus de moins de 50 ans et la prescription d'un antagoniste calcique chez les "vieux" hypertendus de plus de 50 ans ou chez les sujets noirs, les experts européens laissent aux médecins le choix du médicament antihypertenseur à prescrire. Ils proposent d'initier le traitement par une monothérapie ayant démontré son efficacité en matière de réduction du risque cardiovasculaire chez les hypertendus, c'est-à-dire par ordre d'ancienneté, les diurétiques, les bêta-bloquants, les antagonistes calciques, les IEC et les ARA2.

Comme les Canadiens et les Américains, les experts européens ouvrent la porte à l'initiation du traitement antihypertenseur par une bithérapie, notamment chez les patients ayant un niveau manométrique élevé ou un niveau de risque cardiovasculaire élevé.

11. Schéma révisé des associations préférentielles de deux médicaments

Les experts européens contre-indiquent l'association IEC et ARA2 comme cela est le cas, à présent, systématiquement dans les différentes recommandations dont nous disposons. Les bithérapies à privilégier sont l'association d'IEC et d'antagonistes calciques, d'IEC et de diurétiques, d'ARA2 et de diurétiques, d'ARA2 et d'antagonistes calciques ainsi que l'association antagonistes calciques et diurétiques, comme cela est illustré dans le "nouveau diamant" de l'ESH (fig. 1).

12. Nouvel algorithme thérapeutique pour atteindre l'objectif tensionnel

La **figure 2** reprend l'algorithme thérapeutique proposé dans ces recommandations 2013. Les experts européens donnent en effet la possibilité de débiter le traitement soit par une monothérapie, soit par une association de deux médicaments antihypertenseurs, cette deuxième alternative étant préférable chez les patients ayant un niveau manométrique très élevé et/ou chez ceux à niveau de risque cardiovasculaire élevé à très

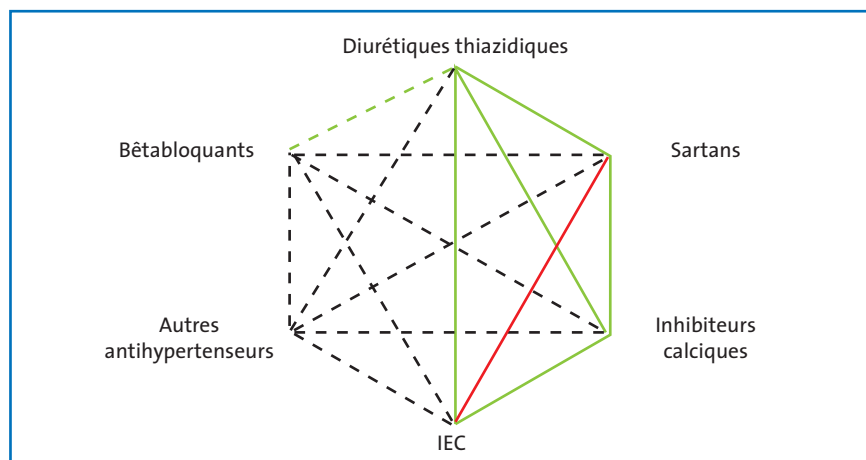


FIG. 1 : Combinaisons possibles de classes de médicaments antihypertenseurs. Les **lignes vertes continues** représentent les associations préférentielles. La **ligne verte pointillée** représente une association utile (avec des limitations). Les **lignes noires** représentent des associations possibles mais moins testées. La **ligne rouge** représente une association déconseillée. Bien que le vérapamil et le diltiazem soient parfois utilisés en association avec un bêta-bloquant afin d'améliorer le contrôle de la fréquence ventriculaire en cas de fibrillation atriale permanente, seuls les inhibiteurs calciques dihydropyridiniques devraient être associés aux bêta-bloquants.

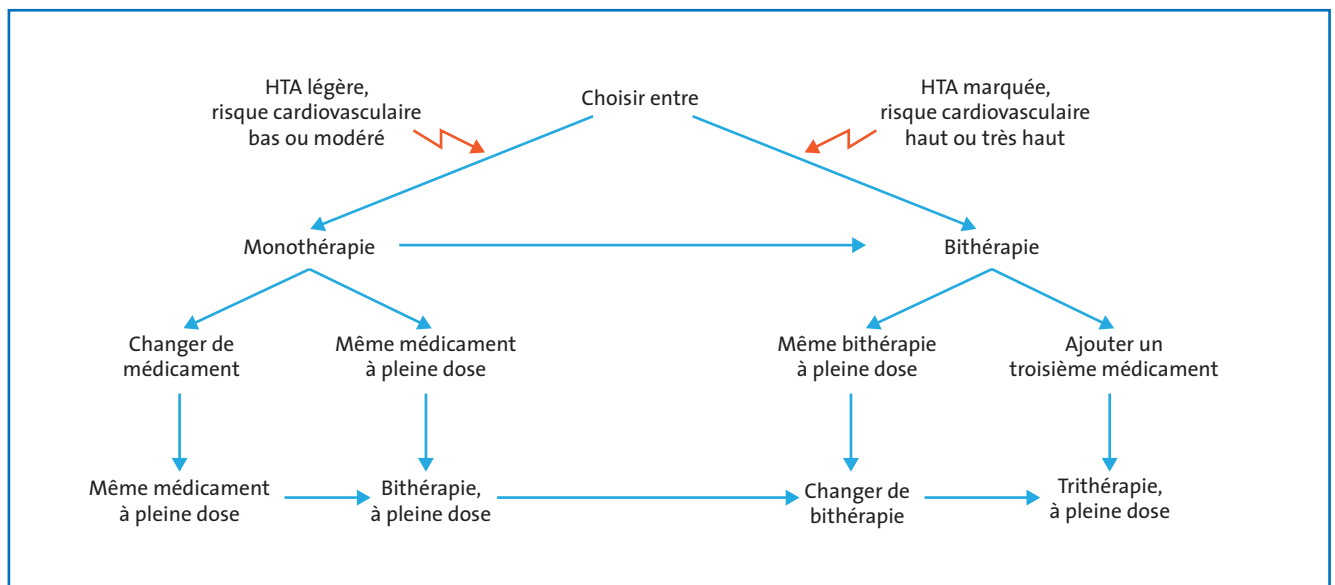


FIG. 2 : Nouvel algorithme thérapeutique proposé par les recommandations 2013 de l'ESH.

élevé. Si la monothérapie initiale est insuffisante, on peut soit augmenter sa posologie, soit switcher à une autre monothérapie. En cas d'insuffisance, on peut augmenter la posologie de la nouvelle monothérapie ou, si le produit est déjà à la posologie maximale, passer à une bithérapie. Si cette bithérapie est insuffisante, il faut la modifier avant de passer à une trithérapie antihypertensive.

Finalement, cette stratégie laisse toutes les options ouvertes; elle est très peu directive. On peut probablement considérer que cette recommandation ne va pas beaucoup aider les cliniciens en les guidant pas à pas jusqu'à l'obtention de l'objectif tensionnel.

13. Stratégies thérapeutiques dans des conditions spécifiques

Cette année, les experts européens proposent des stratégies spécifiques dans certaines sous-populations, notamment les femmes hypertendues en détaillant les deux temps de la vie génitale exposée à l'HTA, c'est-

à-dire la grossesse et la ménopause. Ils proposent des stratégies spécifiques chez les patients diabétiques mais aussi chez ceux avec syndrome métabolique ou maladie rénale, chez les patients porteurs d'une maladie cérébrovasculaire, chez ceux ayant une maladie cardiaque ou une maladie artérielle périphérique. Nous ne détaillerons pas, par manque de place, les différentes recommandations dans ces différentes populations spécifiques. Néanmoins, notons que les experts européens ont tenté de coller aux résultats des essais thérapeutiques ayant expérimenté différentes classes d'antihypertenseurs dans ces différentes populations.

14. Révision des recommandations sur le traitement de l'HTA du sujet âgé

Plusieurs recommandations concernent spécifiquement le sujet âgé. Les experts proposent de traiter les hypertendus ayant une pression systolique de plus de 160 mmHg et de la ramener jusqu'à une valeur comprise entre 140 et 150 mmHg (recommandation I, niveau A). Ils rappellent,

qu'avant 80 ans, une stratégie similaire à celle des patients plus jeunes peut être adoptée tant que le patient est en bonne santé. Chez le patient âgé fragile, c'est probablement le médecin traitant qui est le plus à même de juger du rapport bénéfice/risque du traitement antihypertenseur. En revanche, il n'y a pas beaucoup d'informations concernant le maintien du traitement antihypertenseur chez les patients qui deviennent octogénaires; la poursuite du traitement peut être une option. Enfin, les experts soulignent que tous les antihypertenseurs peuvent être utilisés chez les sujets âgés et que les diurétiques et les antagonistes calciques semblent les plus intéressants en cas d'hypertension systolique isolée (recommandation I, niveau A).

15. Traitement antihypertenseur chez les octogénaires

Après 80 ans, il n'y a quasiment que l'étude HYVET [8] sur laquelle le clinicien peut baser sa décision thérapeutique. Rappelons que les hypertendus inclus dans l'étude HYVET étaient des hypertendus "en bonne santé";

en ce sens, ils ne peuvent pas être considérés comme des hypertendus fragiles avec une pathologie lourde associée, ou une tare viscérale, ou encore un niveau de dépendance élevé.

Chez les octogénaires fragiles, comme avant 80 ans, chaque décision thérapeutique doit être mûrement réfléchie et pesée en matière de risque et de bénéfice. Chez les octogénaires qui se lèvent, l'hypotension orthostatique en particulier doit être recherchée de façon systématique, à la fois initialement mais aussi à chaque modification thérapeutique ou à chaque nouvelle comorbidité ou pathologie aiguë intercurrente.

16. HTA résistante et nouvelles approches thérapeutiques

Un petit chapitre de ces recommandations est dédié à l'HTA résistante et aux nouvelles stratégies thérapeutiques dédiées à cette pathologie, à savoir la dénervation rénale et la stimulation du barorécepteur carotidien.

Les experts européens proposent chez les patients hypertendus résistants d'arrêter les médicaments n'ayant pas d'effet sur la baisse de la pression artérielle. Les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes, l'amiloride et la doxazosine pourraient être intéressants, en l'absence de contre-indication (recommandation IIa, niveau B). En cas d'inefficacité ou d'insuffisance d'effets des traitements médicamenteux, des procédures invasives comme la dénervation rénale ou la stimulation du barorécepteur carotidien sont recommandées (recommandation IIb, niveau C). Les experts ajoutent que, tant qu'il n'y a pas davantage de preuves sur l'efficacité à long terme et la sécurité de la dénervation rénale et de la stimulation du barorécepteur, ces procédures doivent rester entre les mains d'opérateurs expérimentés et les patients

doivent être diagnostiqués, pris en charge et suivis exclusivement dans des centres d'hypertension artérielle. Enfin, ces thérapeutiques non médicamenteuses ne pourront être envisagées que chez les patients ayant une HTA réellement résistante, avec des valeurs sous traitement de plus de 160 mmHg pour la systolique ou de plus de 110 mmHg pour la diastolique, et des niveaux tensionnels élevés confirmés par mesure ambulatoire de la pression artérielle.

En réalité, on est un peu gêné par la mise au même niveau de la dénervation rénale et de la stimulation du barorécepteur carotidien alors qu'il y a infiniment moins d'expériences internationales et d'études publiées sur cette dernière stratégie. On a vraiment l'impression que les experts

européens n'ont pas voulu "laisser le train de la stimulation du barorécepteur carotidien partir sans eux..."

17. Thérapeutique guidée par l'atteinte des organes cibles

Même si les experts ne privilégient aucune des 5 grandes classes d'antihypertenseurs dans l'initiation du traitement chez l'hypertendu tout venant, certains médicaments ont des indications préférentielles dans certaines pathologies associées du fait d'une supériorité démontrée dans des essais thérapeutiques.

Le **tableau IV**, extrait des recommandations, reprend les principales pathologies pour lesquelles certaines classes peuvent avoir une indication privilégiée.

Conditions	Médicaments
Atteinte asymptomatique	
HVG	IEC, IC, ARA2
Athérosclérose	IC, IEC
Micro-albuminurie	IEC, ARA2
Dysfonction rénale	IEC, ARA2
Événement clinique	
Antécédent d'AVC	Tous les antihypertenseurs
Antécédent d'IDM	Bêtabloquants, IEC, ARA2
Angor	Bêtabloquants, IC
Insuffisance cardiaque	Diurétiques, bêtabloquants, IEC, ARA2, antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes
Anévrisme aortique	Bêtabloquants
Fibrillation auriculaire (prévention)	ARA2, IEC, bêtabloquants, antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes
Fibrillation auriculaire (contrôle de la fréquence ventriculaire)	Bêtabloquants, IC non DHP
Insuffisance rénale/protéinurie	IEC, ARA2
Atteintes artérielles périphériques	IEC, IC
Autres	
HTA systolique (sujet âgé)	Diurétiques, IC
Syndrome métabolique	IEC, ARA2, IC
Diabète	IEC, ARA2
Grossesse	Méthyl dopa, bêtabloquants, IC
Sujets noirs	Diurétiques, IC

TABEAU IV : Antihypertenseurs à utiliser préférentiellement en fonction de situations pathologiques particulières. IC : inhibiteurs calciques.

18. Nouvelles approches à la prise en charge chronique de la maladie hypertensive

Vers la fin de leur document, les experts rappellent qu'il y a encore du chemin à parcourir pour que l'approche du traitement chronique des hypertendus soit optimale. Ils proposent différentes méthodes afin que les recommandations soient intégrées à la pratique quotidienne, notamment au niveau du patient : automesure tensionnelle, sessions de groupe, séances d'information utilisant la stratégie motivationnelle. Bien entendu, la simplification des aspects médicamenteux est importante, de même que – sur le plan de la santé publique – l'intervention des pharmaciens, l'aide à la prise en charge (support social, pilulier, etc.).

Mais, ne devrait-on pas leur rappeler que des recommandations complexes de 77 pages ne correspondent probablement pas aux meilleurs moyens de les intégrer à la pratique clinique quotidienne !

19. Perspectives

Sur la dernière page des recommandations, les experts européens rappellent que de nombreuses questions demeurent non résolues en matière d'HTA et qu'il faut encore accroître la recherche et la réalisation d'essais thérapeutiques. Ils citent les 13 questions principales non résolues à ce jour, d'après eux :

1. Devrait-on traiter tous les hypertendus même ceux de grade 1 ainsi que ceux à niveau de risque cardiovasculaire faible à modéré ?
2. Tous les patients âgés ayant une pression artérielle systolique entre 140 et 160 mmHg devraient-ils recevoir un traitement antihypertenseur ?
3. Devrait-on traiter les hypertendus "blouse blanche" ? Pourrait-on

différencier, parmi eux, ceux nécessitant et ceux ne nécessitant pas de traitement médicamenteux ?

4. Devrait-on traiter avec des médicaments antihypertenseurs les patients porteurs d'une pression artérielle normale haute et, si oui, lesquels ?
5. Quels sont les objectifs tensionnels optimaux dans les différents sous-groupes de patients ?
6. Les stratégies thérapeutiques utilisant le contrôle tensionnel en dehors du cabinet médical sont-elles associées à des avantages *versus* les stratégies basées sur une approche conventionnelle de contrôle tensionnel au cabinet médical (réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire, réduction du nombre de drogues et du nombre d'effets adverses) ?
7. Quels devraient être les objectifs tensionnels optimaux en matière d'automesure et de mesure ambulatoire ? Devraient-ils être les mêmes chez les hypertendus à risque élevé et chez les autres ?
8. Est-ce que la pression artérielle centrale améliore la prédiction cardiovasculaire par rapport à la pression artérielle périphérique chez les hypertendus traités et chez les hypertendus non traités ?
9. Les procédures invasives pour le traitement de l'HTA résistante se comparent-elles favorablement au meilleur traitement médical et sont-elles associées à un meilleur contrôle tensionnel à long terme et à une réduction des événements cardiovasculaires ? Les modifications d'atteintes d'organes cibles associées au traitement prédisent-elles le pronostic ?
10. Quelles mesures ou quelles associations de mesures non médicamenteuses sont à recommander ?
11. Les mesures non médicamenteuses ayant démontré leur efficacité en matière de réduction

des chiffres de pression artérielle réduisent-elles la morbidité et la mortalité cardiovasculaires chez les patients hypertendus ?

12. La réduction de la variabilité tensionnelle sous traitement ajoute-t-elle un quelconque bénéfice au traitement antihypertenseur ?
13. Dans l'HTA résistante, la réduction tensionnelle réduit-elle le niveau de risque cardiovasculaire ?

20. Les recommandations européennes sont-elles fondamentalement très différentes des recommandations françaises publiées quelques mois plus tôt ?

Sur la forme, la différence est flagrante : les recommandations européennes font 77 pages et ne comportent pas de résumé alors que les recommandations françaises tiennent en 4 pages.

Les différences principales concernent :

>>> Le type de document : les recommandations européennes sont des recommandations classiques avec un texte d'argumentaire approfondi, alors que les recommandations françaises se veulent pragmatiques. Il n'y a pas eu, volontairement, de rédaction d'un texte d'argumentaire.

>>> La destination affichée : alors que les recommandations françaises se veulent "universelles", destinées à tous les médecins prenant en charge l'hypertension artérielle – notamment aux médecins généralistes, voire aux patients hypertendus – les recommandations européennes sont davantage destinées à des experts vu le niveau scientifique élevé et l'écriture très spécialisée de ces recommandations.

>>> L'applicabilité : les recommandations françaises proposent la réalisation d'un bilan minimal classique, type bilan OMS, réalisable dans

quasiment toute consultation spécialisée ou généraliste, alors que les recommandations européennes proposent des explorations, notamment pour le retentissement de l'hypertension artérielle, qui sont clairement du domaine du spécialiste (plaque carotidienne, vitesse de l'onde de pouls, etc.).

>>> La stratégie de calcul de risque cardiovasculaire global initial : les experts français ne recommandent pas un calcul initial du risque cardiovasculaire global avant d'envisager les différentes stratégies thérapeutiques chez un patient hypertendu. À l'inverse, les Européens mettent beaucoup d'emphasis dans un calcul relativement complexe et précis du niveau de risque cardiovasculaire global. Néanmoins, les stratégies issues de ce calcul de risque ne sont pas fortement différenciées en fonction du niveau de risque cardiovasculaire retrouvé. C'est, en particulier, le même objectif tensionnel qui est proposé aux patients à risque faible, modéré, élevé et très élevé. Il n'y a que le *timing* de la mise en route du traitement médicamenteux qui change (plus rapidement chez les patients à risque plus élevé).

>>> Les modalités de la mesure de la pression artérielle en dehors du cabinet médical : les recommandations européennes restent très basées sur des faits prouvés et élargissent la nécessité de la mesure de la pression artérielle en dehors du cabinet médical avant d'envisager les stratégies thérapeutiques, là où les experts français se veulent plus systématiques puisqu'ils recommandent de toujours mesurer la pression artérielle en dehors du cabinet médical avant d'introduire un traitement médicamenteux (en dehors de l'HTA sévère).

>>> Le calendrier de la prise en charge : les experts européens n'ont pas inclus de temporalité dans la prise en charge du patient hypertendu alors

que les experts français proposent de "tirer la sonnette d'alarme" si la pression artérielle n'est toujours pas contrôlée au bout de 6 mois.

>>> Les cibles tensionnelles : à première vue, il y a une certaine homogénéité entre les cibles tensionnelles recommandées par les experts français et européens, avec une mesure inférieure à 140/90 mmHg pour tous. Néanmoins, les experts français proposent une fourchette pour la pression systolique entre 130 et 140 mmHg, là où les Européens ne proposent pas de limite inférieure chez les patients diabétiques : les experts européens proposent un objectif tensionnel diastolique à 85 mmHg (on peut d'ailleurs discuter de la puissance de cette recommandation en termes de niveau de preuve annoncé [I niveau A !]). La prise en charge des octogénaires n'est pas très différente entre les recommandations françaises et européennes si ce n'est que, cette fois-ci, ce sont les Européens qui proposent une fourchette entre 140 et 150 mmHg de pression systolique, là où les Français ne donnent pas de borne inférieure.

>>> L'algorithme de l'initiation et des escalades thérapeutiques : les experts européens sont beaucoup moins dirigistes puisqu'il est possible, d'après eux, de débiter par une bithérapie, ce qui n'est pas proposé dans les recommandations françaises. Par ailleurs, dans les recommandations européennes – après l'échec d'une monothérapie – il y a toute une série de stratégies possibles (monothérapie séquentielle, augmentation de la posologie, passage à une bithérapie), là où les experts français sont plus directives : passage à une bithérapie préférentiellement en un seul comprimé (bithérapie fixe) si la monothérapie ne permet pas le contrôle de la pression artérielle après 1 mois de traitement. En cas d'objectif tensionnel non atteint, plusieurs combinaisons

(en termes de dose et de composition) peuvent être essayées avant le passage à une trithérapie antihypertensive au bout de 6 mois.

Finalement, les recommandations françaises et les recommandations européennes sont très différentes. Les premières sont clairement et volontairement pragmatiques, les secondes sont clairement et volontairement plus scientifiques, plus complètes mais aussi plus complexes.

Bibliographie

1. MANCIA G, FAGARD R, NARKIEWICZ K *et al.* 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*, 2013;31:1281-1357.
2. WOLF-MAIER K, COOPER RS, BANEGAS JR *et al.* Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. *JAMA*, 2003;289:2363-2369.
3. Prospective Studies Collaboration. WHITLOCK G, LEWINGTON S, SHERLIKER P *et al.* Body-mass index and cause specific mortality in 900000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*, 2009;373:1083-1096.
4. FLEGAL KM, KIT BK, ORPANA H *et al.* Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2013;309:71-82.
5. O'ROURKE MF, ADJI A. Guidelines on guidelines: focus on isolated systolic hypertension in youth. *J Hypertens*, 2013;31:649-654.
6. HANSSON L, ZANCHETTI A, CARRUTHERS SG *et al.* Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*, 1998;351:1755-1762.
7. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J*, 1998;317:703-713.
8. BECKETT NS, PETERS R, FLETCHER AE *et al.* Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*, 2008;358:1887-1898.

Fonction aortique et IRM

D'après une communication en session plénière de E. Mousseaux (Paris).

Un *state of the art* concernant les mesures de la fonction artérielle par l'utilisation de l'IRM nous a été présenté par E. Mousseaux (France). Sa présentation a fait état de l'estimation de la rigidité aortique globale en comparaison avec la rigidité aortique mesurée par la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale par tonométrie mais aussi des possibilités de mesures de la rigidité aortique régionale, c'est-à-dire concernant les différents segments de l'aorte thoraco-abdominale par l'utilisation de l'IRM. L'auteur a montré les relations existant entre ces mesures et l'âge des individus explorés mais aussi les relations avec les atteintes d'organes cibles, notamment l'hypertrophie ventriculaire gauche. Les présentations des imageurs sont souvent très colorées, et il est vrai que la vision d'une aorte thoraco-abdominale obtenue par IRM avec post-traitement est très illustrative (*fig. 1*).

Au-delà de l'intérêt graphique et visuel, il y a un intérêt scientifique avec des perspectives potentiellement très larges puisque, contrairement à la mesure de la vitesse de l'onde de pouls classique – c'est-à-dire la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale qui évalue la rigidité aortique sous le postulat (faux) que l'aorte est homogène dans ses différents segments – l'IRM est capable de donner, avec semble-t-il une excellente précision et une bonne reproductibilité, les niveaux de rigidité aortique régionale, concernant les différents segments de l'aorte.

Au-delà de la rigidité, il sera et est déjà parfois possible d'étudier par l'IRM d'autres index dont l'évaluation pourrait être complémentaire à celle de la rigidité, notamment les ondes de réflexion, l'impédance caractéristique, les contraintes de cisaillement, l'épais-

seur du mur aortique, la caractérisation du matériau de la paroi aortique...

Il sera nécessaire de pouvoir standardiser ces estimations de rigidité aortique alors que de nouvelles techniques vont probablement arriver sur le "marché" dans les années qui viennent. L'un des éléments limitant pour la mesure précise de ces paramètres de fonction aortique est la mesure simultanée de la pression artérielle aortique (et non pas de la pression artérielle périphérique).

Les perspectives de cette analyse fine et régionale de l'aorte sont immenses puisqu'il y a de bonnes raisons de penser que l'atteinte des différents organes cibles sera dépendante d'anomalies régionales aortiques à différents niveaux d'atteinte. Des perspectives donc pour le retentissement cérébral, le retentissement cardiaque ou encore le retentissement rénal.

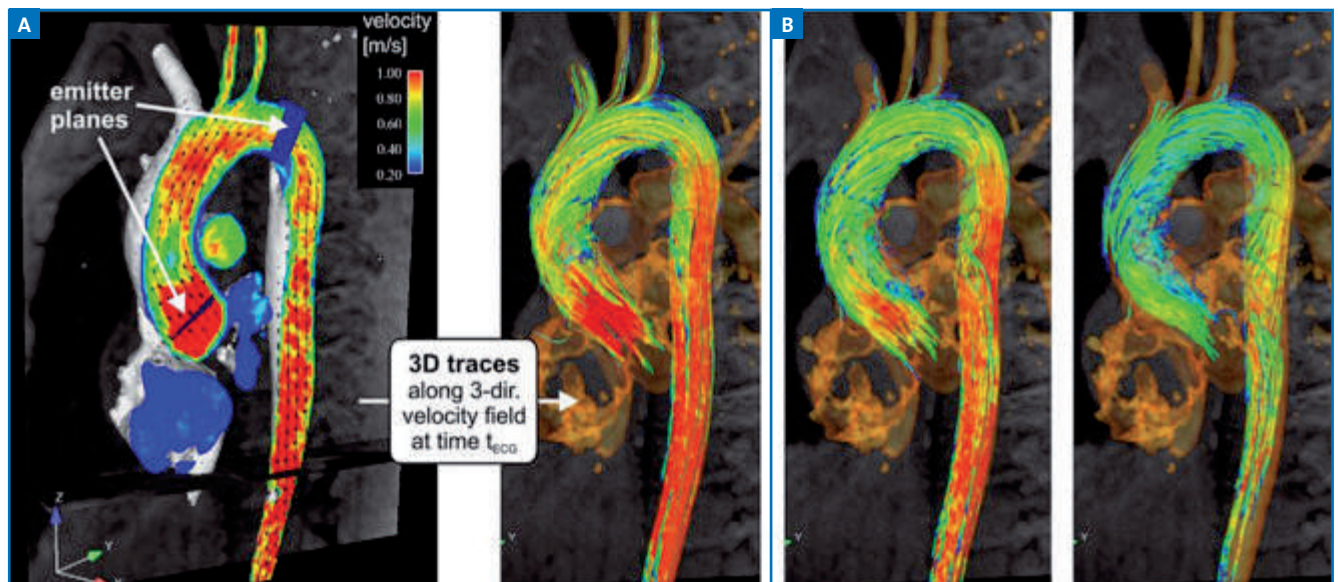


FIG. 1: Aorte thoraco-abdominale obtenue par IRM avec post-traitement.

Même pression artérielle, pronostic différent : preuves issues d'essais thérapeutiques récents

D'après une communication de S. Harrap (Melbourne, Australie) présentée dans le cadre d'un symposium satellite.

Les antihypertenseurs exercent des effets autres qu'hypotenseurs, lesquels peuvent jouer un rôle important sur le bénéfice global d'une thérapeutique prescrite à un patient hypertendu, qu'il s'agisse d'effets dont la résultante est favorable ou défavorable sur le risque cardiovasculaire. Ce constat est valable pour toutes les molécules utilisées quotidiennement dans le traitement de l'HTA, a souligné S. Harrap :

>>> Pour les bêtabloquants :

- prise de poids ;
- intolérance au glucose ;
- réduction du HDL-cholestérol ;
- augmentation relative de la variabilité intervisite de la pression artérielle ;
- moindre réduction de la pression artérielle centrale ;
- moindre réversion de l'hypertrophie ventriculaire gauche.

>>> Pour les diurétiques thiazidiques :

- intolérance au glucose ;
- augmentation du LDL-cholestérol ;
- hypokaliémie ;
- hyperuricémie.

>>> Pour les bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone :

- réduction de la pression glomérulaire ;
- amélioration de l'intolérance au glucose ;
- réduction du risque de fibrillation atriale ;
- effet marqué sur la masse ventriculaire gauche.

>>> Enfin, pour les antagonistes calciques :

- réduction de la variabilité intervisite de la pression artérielle ;

- effet supplémentaire de réduction sur le risque cérébrovasculaire.

Ces effets non hypotenseurs pourraient expliquer les résultats de certains essais thérapeutiques, en particulier quand la différence tensionnelle entre les groupes évalués est très faible. S. Harrap a ainsi opposé des études dont les résultats négatifs peuvent vraisemblablement être liés aux effets non hypotenseurs des molécules évaluées (la différence tensionnelle observée dans les groupes de traitements étant au maximum de 4 mmHg) (**tableau I**) à 4 essais dans lesquels les effets non hypotenseurs

des molécules évaluées seraient favorables et à l'origine très probablement des bénéfices enregistrés, la différence tensionnelle entre les groupes étant toujours très faible (**tableau II**).

Dans l'étude ASCOT [1] par exemple, il est mis en évidence une différence de 2,7 mmHg de pression artérielle systolique en faveur du groupe amlodipine ± perindopril *versus* le groupe atenolol ± thiazide et, même après ajustement sur cette différence de pression artérielle systolique, les bénéfices observés – tant sur les événements coronaires que sur les accidents vasculaires cérébraux – sont indiscu-

Étude	Inclusion	Traitements	Résultats
PEACE	Maladie cardiovasculaire	IEC vs placebo	NS
PROFESS	AVC récent	ARA2 vs placebo	NS
ACTIVE 1	Risque d'AVC/FA	ARA2 vs placebo	NS
TRANSCEND	Risque cardiovasculaire	ARA2 vs placebo	NS
ONTARGET	Risque cardiovasculaire	ARA2 + IEC vs IEC	Plus de dysfonction rénale
ROADMAP	Diabète	ARA2 vs placebo	Moins de microalbuminurie mais décès CV avec ARA2
ORIENT	Diabète	ARA2 vs placebo	Plus de décès CV avec ARA2
ALTITUDE	Diabète sous IEC ou ARA2	Inhibiteur rénine vs placebo	Diminution de l'albuminurie mais augmentation des événements CV

TABLEAU I : Études aux résultats négatifs.

Étude	Inclusion	Traitements	Résultats
HOPE	Maladie cardiovasculaire	IEC vs placebo	Diminution des décès CV, des IDM et des AVC
EUROPA	Maladie cardiovasculaire	IEC vs placebo	Diminution des décès CV et des IDM
ACCOMPLISH	HTA/risque CV	IEC/IC vs IEC/diurétiques	Diminution des décès, des IDM et des AVC
ASCOT	HTA/risque CV	IEC/IC vs bêtabloquants/diurétiques	Diminution des décès, des IDM et des AVC

TABLEAU II : Études ayant montré des bénéfices.

	Effets attendus	Effets observés
Événements coronaires	0 %	13 %
AVC	0 %	17 %

TABLEAU III : Effets attendus et effets observés après ajustement de la PAS dans l'étude ASCOT.

	Amlodipine/perindopril vs atenolol/thiazide
Poids (kg)	-0,8
HDL-cholestérol (mmol/L)	+0,1
Triglycérides (mmol/L)	-0,2
Glucose (mmol/L)	-0,2

TABLEAU IV : Effets sur les paramètres métaboliques dans l'étude ASCOT.

tablement supérieurs à ceux prédits par cet ajustement [2] (**tableau III**). Différentes hypothèses ont été avancées pour expliquer ces résultats :

- effets sur les paramètres métaboliques (**tableau IV**) ;
- effets sur la pression artérielle centrale comme l'a démontré l'étude CAFE [3] : réduction plus importante de la pression centrale au cours du temps chez les patients recevant l'association amlodipine ± perindopril ;
- effets sur la variabilité tensionnelle comme l'ont démontré Rothwell *et al.* [4] : meilleur contrôle de la

variabilité intervisite de la pression artérielle à long terme par la combinaison amlodipine ± perindopril.

Bibliographie

1. DAHLÖF B, SEVER PS, POULTER NR *et al.* for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2005;366:895-906.
2. POULTER NR, WEDEL H, DAHLÖF B *et al.* for the 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.

3. WILLIAMS B, LACY PS, THOM S *et al.* for the CAFE Investigators. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes : principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. CAFE Study. *Circulation*, 2006;113:1213-1225.
4. ROTHWELL PM, HOWARD SC, DOLAN E *et al.* on behalf of the ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of β blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol*, 2010; 9: 469-480.

Contrôle de l'HTA : effets bénéfiques au-delà de la pression artérielle brachiale

D'après la communication de J.J. Mourad (Bobigny, France) présentée dans le cadre d'un symposium satellite.

La première partie de cette présentation a été consacrée aux relations avec le risque cardiovasculaire des différentes mesures de la pression artérielle, avec potentiellement des hypothèses explicatives aux bénéfices enregistrés dans certaines études, bénéfices qui vont au-delà des effets purement hypotenseurs des molécules évaluées.

Un article de Dolan *et al.*, publié en 2005 dans *Hypertension*, montre en effet que les mesures ambulatoires de la pression artérielle et, parmi ces mesures ambulatoires, la pression artérielle nocturne, sont plus

étroitement liées au niveau de risque cardiovasculaire que la mesure au cabinet médical (**fig. 1**) [1]. Ainsi, dans une étude ancillaire de HOPE, Svensson *et al.* concluent que les effets sur les événements cardiovasculaires et la mortalité observés dans HOPE pourraient être reliés, dans une mesure beaucoup plus importante que prévue, aux effets du ramipril sur la pression artérielle dès 24 h [2]. Dans le même ordre d'idées, dans l'étude ASCOT, il existe une différence relativement importante de pression systolique nocturne au bénéfice de l'association amlodipine ± perindopril [3] (**fig. 2**).

L'augmentation de la pression artérielle centrale est également associée à un accroissement du risque d'événements cardiovasculaires : une simple augmentation de 10 mmHg de la pression artérielle centrale entraînerait un surrisque d'événements cardiovasculaires de près de 10 % [4]. Dans l'étude ASCOT-CAFE, les auteurs mettent en évidence une réduction plus importante de la pression centrale au cours du temps chez les patients recevant l'association amlodipine ± perindopril [5] (**fig. 3**), alors que la différence de pression artérielle brachiale entre les deux groupes de traitements à l'étude est faible.

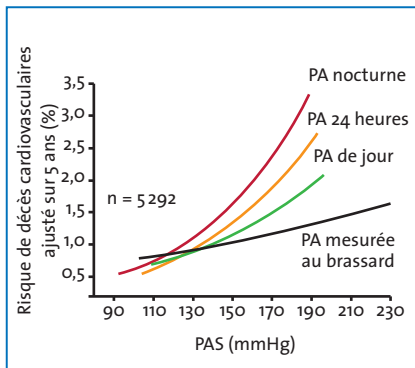


Fig. 1 : Risque de décès cardiovasculaires en fonction des différentes méthodes de mesure de la PAS.

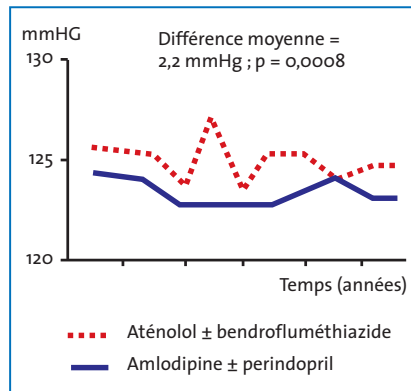


Fig. 2 : Etude ASCOT. Pression artérielle nocturne.

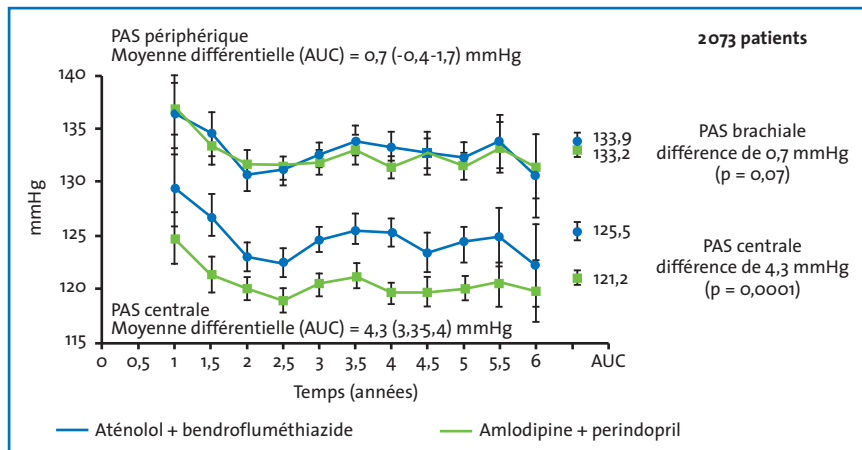


Fig. 3 : Étude CAFE. Évolution de la PA centrale au cours du temps.

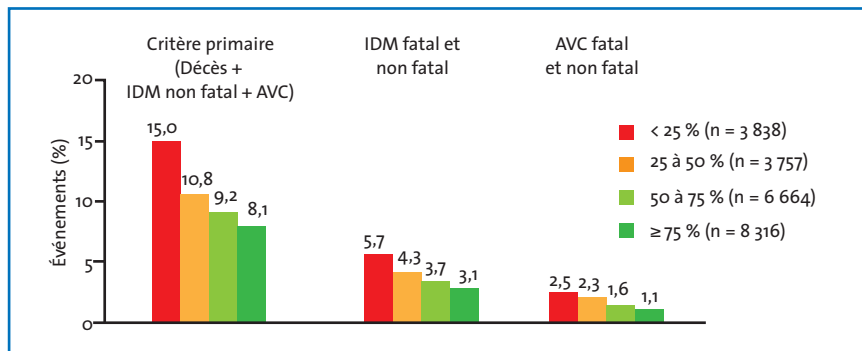


Fig. 4 : Incidence des événements cardiovasculaires en fonction des taux de contrôle tensionnel (< 140/90 mmHg) aux différentes visites.

article publié par Mancia *et al.* dans le cadre de l'étude INVEST [7]. Dans cet essai, les patients ont été divisés en fonction de la proportion des consultations où ils se trouvaient contrôlés pour leur HTA. Les résultats montrent bien que les patients qui ont un taux de contrôle supérieur à 75 % présentent environ deux fois moins d'événements que ceux qui ne sont contrôlés que dans moins de 25 % des cas (moins d'une consultation sur quatre) (**fig. 4**). L'auteur a rappelé également que dans l'étude ASCOT la variabilité intervisite de la pression artérielle à long terme était mieux contrôlée par la combinaison amlodipine ± perindopril que par l'association atenolol ± thiazide.

Bibliographie

1. DOLAN E, STANTON A, THIJS L *et al.* Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension*, 2005;46:156-161.
2. SVENSSON P, DE FAIRE U, SLEIGHT P *et al.* Comparative Effects of Ramipril on Ambulatory and Office Blood Pressures. A HOPE Substudy. *Hypertension*, 2001; 38:e28-e32.
3. 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 sub-study. *J Hypertens*, 2009;27:876-885.
4. VLACHOPOULOS C, AZNAOURIDIS K, O'ROURKE MF *et al.* Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*, 2010;31:1865-1871.
5. WILLIAMS B, LACY PS, THOM S *et al.* for the CAFE Investigators. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *CAFE Study. Circulation*, 2006;113:1213-1225.
6. 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.
7. 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.

Enfin, l'importance de la variabilité de la pression artérielle comme marqueur de risque chez l'hypertendu est rapportée dans différents travaux, en

particulier par Rothwell *et al.* [5]. Une approche originale de la variabilité de la pression artérielle a été proposée par J.J. Mourad à partir des résultats d'un

IEC : la base de la cardioprotection dans une association aux inhibiteurs calciques

D'après une communication de R. Ferrari (Italie) présentée dans le cadre d'un symposium satellite.

Le rationnel de l'utilisation des associations thérapeutiques dans l'hypertension artérielle a été rappelé par R. Ferrari :

- synergie d'action sur des mécanismes différents d'élévation de la pression artérielle ;
- neutralisation des phénomènes de contre-régulation ;
- l'amélioration du ratio efficacité/tolérance et donc une meilleure compliance des patients.

Toutes les recommandations françaises et européennes, y compris les dernières guidelines de l'ESH exposées plus haut, reconnaissent la synergie de l'association IEC + antagonistes calciques. Dans la méta-analyse déjà ancienne de Verdecchia *et al.* [1] qui reprenait 28 essais pour un total de plus de 175 000 patients, les auteurs rapportaient

essentiellement pour les IEC un effet bénéfique dans la maladie coronaire et pour les antagonistes calciques un effet bénéfique dans la maladie cérébro-vasculaire : effets indépendants de la baisse de pression artérielle.

Les sites d'action de ces deux classes antihypertensives sont différents et également complémentaires : les IEC agissent préférentiellement sur l'endothélium vasculaire alors que la cible des antagonistes calciques est la cellule musculaire lisse.

Au plan physiopathologique, un excès d'apoptose des cellules endothéliales vasculaires pourrait contribuer au développement de l'athérome, a rappelé R. Ferrari en indiquant que les IEC, et notamment le perindopril, ont un effet anti-apoptotique [2] qui passe

par une réduction de l'angiotensine II mais aussi du TNF-alpha (pro-apoptotique) et par une augmentation des taux de bradykinine (anti-apoptotique). Les antagonistes calciques, quant à eux, vont inhiber le canal calcique et prévenir la contraction du muscle vasculaire lisse induite par l'entrée du potassium dans la cellule.

Qu'en est-il ici des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) ? Les effets sont-ils équivalents à ce niveau à ceux des IEC ? Il est intéressant de noter ici que, sur le plan des mécanismes d'action, les ARA2 n'exercent aucune action sur la bradykinine et le NO, éléments importants au niveau des phénomènes d'apoptose évoqués par R. Ferrari. La *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration* (BPLTTC) [3] a d'ailleurs montré une absence relative de bénéfice des ARA2 dans la prévention de la maladie coronaire, et ce résultat a été confirmé par une méta-analyse de Bangalore *et al.* portant sur 147 020 patients issus d'essais randomisés, qui a conclu à une absence d'effet détectable des ARA2 sur la survenue des IDM et sur le taux de mortalité cardiovasculaire [4].

Plus récemment, en 2012, un article publié par van Vark *et al.* dans *European Heart Journal* a rapporté les résultats d'une méta-analyse regroupant 158 998 patients traités par un bloqueur du SRA et a montré [5] :

- un bénéfice significatif des IEC sur la réduction de la mortalité totale (HR : 0,9 ; IC 95 % : 0,84-0,97 ; p = 0,004). Ce bénéfice est particulièrement supporté par les essais ayant évalué le perindopril (essais ASCOT,

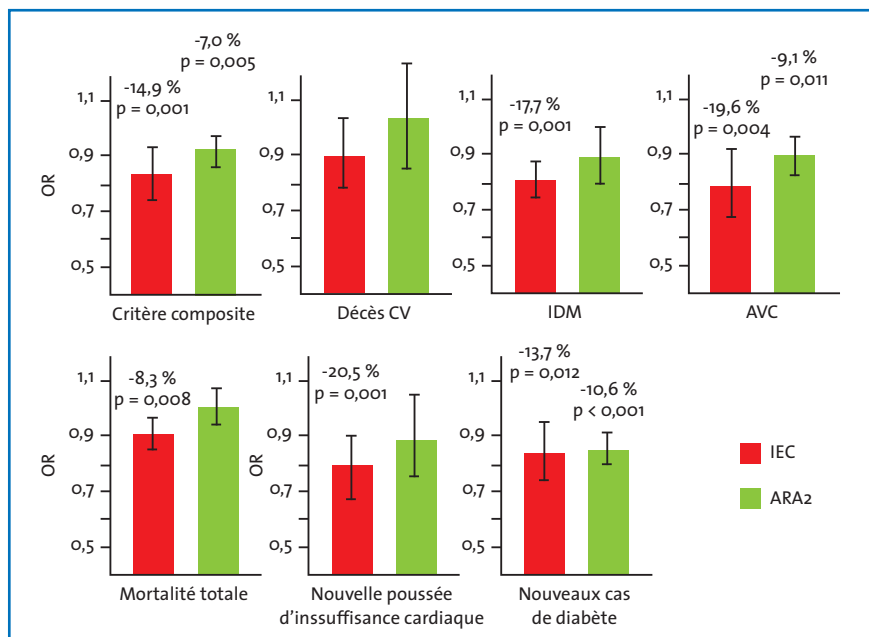


FIG. 1: Résultats de la méta-analyse de Savarese *et al.* Comparaison des effets des IEC et des ARA2.

ADVANCE et HYVET) (HR : 0,87 ; IC 95 % : 0,81-0,93 ; $p < 0,001$) ;

- un bénéfice à la limite de la significativité des IEC pris dans leur ensemble sur la réduction de la mortalité cardiovasculaire (HR : 0,88 ; IC 95 % : 0,77-1,00 ; $p = 0,051$). Sur ce même critère, le bénéfice enregistré dans les essais ayant évalué le perindopril (essais ASCOT, ADVANCE et HYVET) est plus important et significatif (HR : 0,78 ; IC 95 % : 0,70-0,87 ; $p < 0,001$) ;
- une absence de bénéfice significatif sur la réduction de la mortalité totale par les ARA2 (HR : 0,99 ; IC 95 % : 0,94-1,04 ; $p = 0,683$).

Une deuxième méta-analyse [6], plus récente encore, a repris les résultats de 26 essais randomisés ayant inclus

108 212 patients à risque cardiovasculaire élevé mais indemnes de dysfonction ventriculaire gauche et comparé les effets des IEC et des ARA2 sur un critère composite regroupant la mortalité cardiovasculaire, les infarctus du myocarde, les AVC, sur ces mêmes critères pris séparément, sur la mortalité totale, sur la survenue d'insuffisance cardiaque ou la survenue de diabète. La **figure 1** rapporte l'ensemble de ces résultats.

Bibliographie

1. VERDECCHIA P, REBOLDI G, ANGELI F *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension*, 2005;46:386-392.
2. CECONI C, FRANCOLINI G, BASTIANON D *et al.* Differences in the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the rate of endothelial cell apoptosis: in vitro and in vivo studies. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2007;21:423-429.
3. TURNBULL F, NEAL B, PFEFFER M *et al.* Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertension*, 2007; 25:951-958.
4. BANGALORE S, KUMAR S, WETTERSLEV J *et al.* Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analyses of 147 020 patients from randomised trials. *BMJ*, 2011;342:d2234.
5. VAN VARK LC, BERTRAND M, AKKERHUIS KM *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J*, 2012;33:2088-2097.
6. SAVARESE G, COSTANZO P, CLELAND JG *et al.* A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2013;61:131-142.

Nouvelles données sur l'étude ASCOT

D'après une communication de B. Williams (Royaume-Uni) présentée dans le cadre d'un symposium satellite.

Les résultats d'un essai consacré aux hypertendus résistants parmi la population de l'étude ASCOT ont fait l'objet d'une publication dans le *Journal of Hypertension* en 2011 [1]. L'analyse a concerné 3 666 patients non traités ou nouvellement diagnostiqués parmi les 19 257 patients de l'étude ASCOT. L'HTA était considérée comme résistante si les patients restaient non contrôlés (PA > 140/90 mmHg) malgré un traitement antihypertenseur composé de 3 classes différentes à la dose maximum, inchangé et ininterrompu depuis plus de 1 mois.

Les auteurs se sont intéressés aux éléments prédictifs du caractère résistant de l'HTA. Bien entendu, le niveau tensionnel initial est un élément fortement associé (plus le niveau tensionnel est élevé, plus le risque de résistance à la trithérapie est important) de même

que la présence d'un diabète, d'une hypertrophie ventriculaire gauche, le sexe masculin, un indice de masse corporelle élevé ou la consommation exagérée d'alcool. À l'inverse, certains facteurs se sont révélés "protecteurs" vis-à-vis du développement d'une HTA résistante (**tableau I**). Il est intéressant de noter que la randomisation dans le groupe amlodipine ± perindopril est un facteur protecteur significatif.

Même si elles sont toujours discutables sur un plan méthodologique, ces études

réalisées *a posteriori* sont tout de même intéressantes en matière d'impact car on sait bien que les hypertendus résistants vont présenter plus d'événements que les hypertendus contrôlés.

Bibliographie

1. GUPTA AK, NASOTHIMIOU EG, CHANG CL *et al.* ASCOT investigators. Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk. *J Hypertens*, 2011;29:2004-2013.

	Hazard ratio (IC 95 %)	Z score	P
Randomisation dans le groupe amlodipine/perindopril	0,57 (0,50-0,64)	-9,15	< 0,001
Utilisation d'aspirine	0,78 (0,62-0,98)	-2,10	0,036
Randomisation dans le groupe atorvastatine	0,87 (0,76-1,00)	-2,02	0,043
† : le groupe traité par aténolol/diurétique.			

TABEAU I : Facteurs protecteurs vis-à-vis du développement d'une HTA résistante.

Sel et hypertension artérielle : encore et toujours

D'après les communications en session plénière de P. Strazzullo (Italie) et S. Yusuf (Canada).

Une séance plénière a été consacrée à une controverse sur le sel dans l'hypertension artérielle et la nécessité de contraindre les hypertendus à consommer moins de sel. La communication de P. Strazzullo a été classique. L'auteur a rappelé que, malgré le petit nombre d'essais thérapeutiques publiés, il existait une forte suspicion de réduction des événements cardiovasculaires associés à une réduction de la consommation de sel, comme le montre une publication du *British Medical Journal* en 2007 [1]. Cet article rapporte des résultats du suivi à 16 ans de patients inclus dans l'étude THOP. Les patients retrouvés au bout de ces 16 ans ont été analysés, et il a été montré que ceux qui étaient dans le groupe intervention par restriction sodée 16 ans auparavant présentaient 25 % d'événements cardiovasculaires de moins que ceux qui avaient été randomisés dans le groupe placebo ($p = 0,04$) (fig. 1). P. Strazzullo a ensuite indiqué

que tous les groupes d'experts de par le monde avaient conclu de la même façon et recommandaient de façon unanime de réduire les apports sodés à moins de 6 g de sel par jour chez les patients hypertendus.

S. Yusuf a, quant à lui, pris une position toute autre et a démonté un à un les arguments de son contradicteur. Il a tout d'abord rappelé que ces recommandations proposant de ramener la consommation de sel à moins de 6 g/j avaient été exclusivement établies sur la base d'études d'observation montrant que les individus consommant moins de 6 g de sel/j avaient des chiffres de pression artérielle plus faibles que ceux ayant une consommation plus importante. Néanmoins, aucun essai randomisé n'a été conduit pour juger des effets d'une réduction de la consommation de sel sur des événements cardiovasculaires, l'article du *British Medical Journal* de 2007 n'étant qu'une analyse *a posteriori*

d'individus qui s'étaient prêtés, 16 ans auparavant, à un essai thérapeutique de quelques mois ; en bref, le niveau de preuve lié à cette publication serait extrêmement faible. S. Yusuf a également souligné qu'il y avait, depuis quelques années, plusieurs études qui tordaient le cou à cette relation linéaire positive universelle existant entre consommation de sel et risque cardiovasculaire et, en particulier, un article récent publié dans le *JAMA* qui montre bien – en méta-analysant plusieurs études épidémiologiques d'observation européennes – que les individus qui consomment le moins de sel ont une augmentation importante de leur mortalité cardiovasculaire [2] (fig. 2).

Cette étude a été réalisée par une équipe très performante dans l'analyse biostatistique ; les investigateurs ont tenté d'ajuster leurs résultats sur les facteurs confondants, et cette surmortalité persistait après ajustement sur lesdits facteurs. Existe-t-il des facteurs confondants qui n'ont pas été pris en considération ? Cette étude est-elle biaisée ? Quoi qu'il en soit, S. Yusuf ravive la polémique et donne des arguments à ceux qui considèrent qu'il ne faut pas "s'amuser" à modifier de façon active l'alimentation des individus avec aussi peu de preuves. D'après lui, malgré une recherche extrêmement active dans ce domaine, il persiste des interprétations divergentes des données et il préconise une réévaluation des recommandations actuelles. Dans un second temps, S. Yusuf a présenté rapidement les éléments d'un article récent qu'il cosigne dans *European Heart Journal* [3] et dans lequel il explore les raisons potentielles des interprétations différentes des éléments de preuve

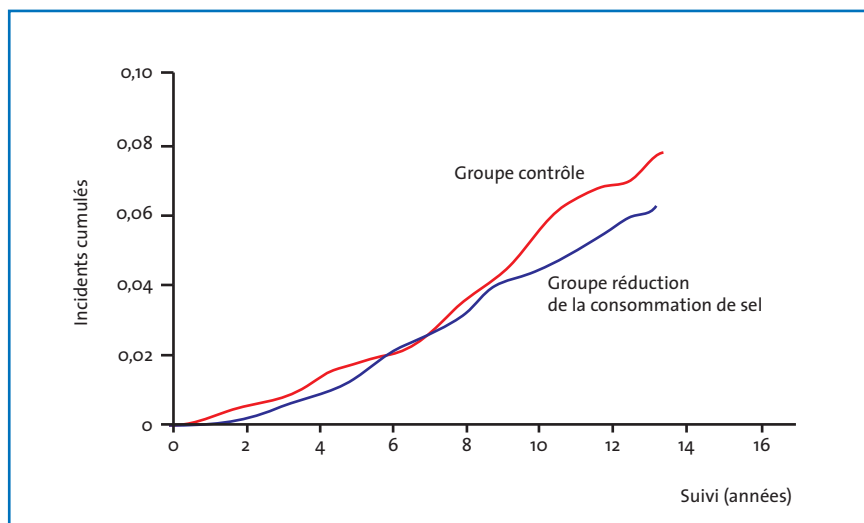


Fig. 1 : Événements cardiovasculaires en fonction de la consommation de sel dans l'étude THOP.

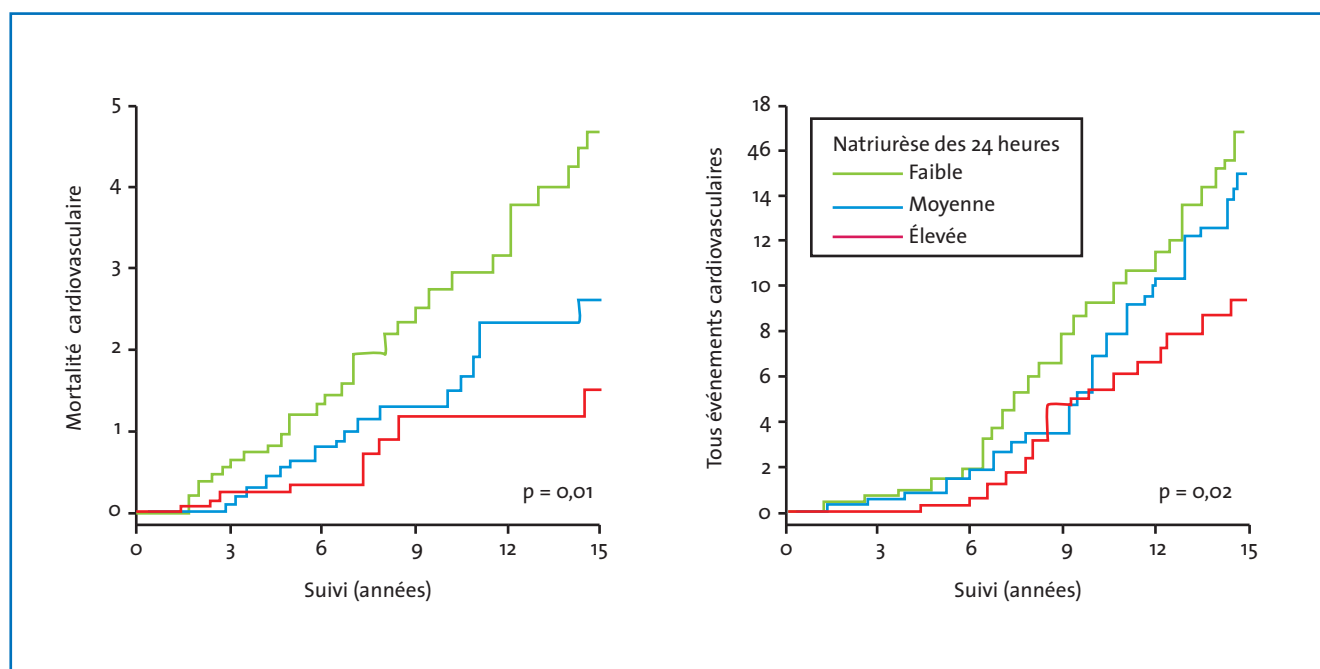


FIG. 2 : Mortalité cardiovasculaire et événements cardiovasculaires en fonction de l'excrétion urinaire de sodium des 24 h.

existants. Il conclut sur le fait que, comme pour d'autres domaines de prévention, la controverse va probablement persister jusqu'à ce qu'il y ait des essais randomisés contrôlés à large échelle répondant clairement à la question de savoir si des apports faibles en sel, en comparaison à des apports modérés, sont associés à une réduction de la survenue des événe-

ments cardiovasculaires. L'histoire du sel continue donc !

Bibliographie

1. COOK NR, CUTLER JA, OBARZANEK E *et al.* Long-term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular diseases outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ*, 2007;334:885-888.
2. STOLARZ-SKRZYPEK K, KUZNETSOVA T, THIJS L *et al.* for the European Project on Genes in Hypertension (EPOGH) Investigators. Fatal and nonfatal outcomes, incidence of hypertension, and blood pressure changes in relation to urinary sodium excretion. *JAMA*, 2011;305:1777-1785.
3. O'DONNELL MJ, MENTE A, SMYTH A *et al.* Salt intake and cardiovascular disease: why are the data inconsistent? *Eur Heart J*, 2013;34:1034-1040.

Le Pr J. BLACHER, rédacteur de ce numéro, déclare l'absence de participation au capital et l'absence de lien durable ou permanent avec une entreprise. Il déclare participer ou avoir participé à des interventions ponctuelles en rapport avec les agences HAS et ANSM et avec des entreprises liées aux médicaments (interventions ponctuelles à des congrès, conférences, essais cliniques, expertises, colloques, symposia, et autres réunions), et ceci avec la majorité des entreprises du médicament commercialisant des produits dans les domaines cardiovasculaire et métabolique (ces 3 dernières années, à la sollicitation des laboratoires : ARDIX-THERVAL, AMGEN, ASTRA-ZENECA, BAYER, BRISTOL-MYERS SQUIBB, DAIICHI-SANKYO, DANONE, EUTHERAPIE, GLAXO SMITHKLINE, IPSEN, LILLY, MENARINI, MERCK SERONO, MSD, NOVARTIS, PIERRE FABRE, ROCHE, SANOFI, SERVIER, TAKEDA).

Réalités Cardiologiques n° 295 – Septembre 2013 – Cahier 2

Photo de couverture : © bepsphoto – Fotolia.com

Numéro de commission paritaire : 0117 T 8117 – ISSN : 1145-1955

Directeur de la Publication : Dr Richard Niddam

Editeur : Performances Médicales

91, avenue de la République – 75011 Paris

Tél. : 01 47 00 67 14 – Fax : 01 47 00 69 99 – e-mail : info@performances-medicales.com

Impression : bialec – Nancy

