La variabilité de la pression artérielle : une aide pour évaluer le pronostic et comprendre l'effet des traitements

→ F. DIEVART

Clinique Villette, DUNKERQUE.

Lors de l'ACC et dans les semaines qui ont précédé et suivi le congrès, plusieurs publications ont évalué l'apport de l'évaluation de la variabilité tensionnelle comme marqueur de risque cardiovasculaire. Fait plus original, lors de l'ACC et dans une publication du *Lancet*, une étude de la variabilité tensionnelle a indiqué que l'effet de traitements antihypertenseurs sur ce paramètre pouvait être corrélé à l'effet clinique de ces traitements.

Variabilité sur les 24 heures : un apport insuffisant

Une étude parue en avril 2010 dans la revue *Hypertension* a colligé les données de 8 938 patients issus de 11 populations différentes et suivis en moyenne 11,3 ans. Dans cette étude, 1 242 décès dont 487 de cause cardiovasculaire sont survenus, de même qu'ont été comptabilisés 1 049 événements cardiovasculaires fatals ou non, 577 événements cardiaques, 421 événements coronaires et 457 AVC. La corrélation entre la survenue de ces événements et la variabilité de la pression artérielle systolique et de la pression artérielle diastolique lors d'un enregistrement des 24 heures de la

pression artérielle a été étudiée. Les résultats ont montré une corrélation significative entre la variabilité de la pression artérielle diastolique et la mortalité cardiovasculaire et totale, mais pas avec la mortalité cardiaque et les événements coronaires. Lorsqu'est prise en compte la corrélation entre la valeur moyenne de la pression artérielle des 24 heures et le pronostic cardiovasculaire, y ajouter les données concernant la variabilité de pression artérielle sur 24 heures ne modifie le caractère prédictif de la valeur moyenne de pression artérielle que de moins de 1 %.

Les auteurs de cette étude ont conclu que leur travail, en prenant en compte un nombre important d'événements, avait enfin la puissance suffisante pour montrer que la variabilité de la pression artérielle sur 24 heures n'apporte pas d'information supplémentaire pertinente pour stratifier le risque cardiovasculaire par rapport à ce qui est déjà acquis avec la pression artérielle des 24 heures.

Une méta-analyse : l'effet des classes thérapeutiques sur la variabilité tensionnelle diffère selon la classe

Plusieurs méta-analyses ont montré que s'il y a un lien direct entre la dimi-

nution de pression artérielle et la réduction du risque d'infarctus du myocarde et d'AVC, il n'y avait pas d'effet spécifique de protection cardiovasculaire d'une classe antihypertensive par rapport à une autre. Toutefois, dans ces méta-analyses, une seule classe thérapeutique apporte un avantage par rapport aux autres, les antagonistes calciques, qui diminuent le risque d'AVC de façon supérieure à ce qui est obtenu avec les autres classes. Dans un travail publié en mars 2010 dans le *Lancet*, Peter Rothwell *et al.* ont effectué une méta-analyse de 389 essais thérapeutiques ayant fourni des données sur l'effet de différentes classes thérapeutiques antihypertensives sur la variabilité de pression artérielle (ou, tout au moins, sur sa variance interindividuelle) pour évaluer si les différentes classes d'antihypertenseurs exerçaient un effet différent sur la variabilité de pression artérielle.

Cette méta-analyse a montré que, comparativement aux autres classes thérapeutiques, les antagonistes calciques réduisent la variation interindividuelle de pression artérielle de façon significative, de même, mais à un degré moindre, que les diurétiques, alors que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 et les bêtabloquants l'augmentent. Comparativement au placebo, seuls les anta-

gonistes calciques réduisent la variabilité de la pression artérielle systolique.

Une analyse complémentaire a par ailleurs indiqué que l'effet sur la variabilité tensionnelle pouvait expliquer l'effet constaté sur le risque d'AVC en faveur d'un bénéfice supplémentaire des antagonistes calciques.

L'analyse complémentaire de l'étude ASCOT pression artérielle : une explication du bénéfice constaté

1. L'étude ASCOT pression artérielle

Les résultats de l'étude ASCOT pression artérielle ont été publiés en 2005. Cette étude avait enrôlé 19257 hypertendus ayant au moins 3 autres facteurs de risque cardiovasculaire afin de comparer deux stratégies thérapeutiques :

- la première reposant sur un antagoniste calcique (l'amlodipine) en première intention, associée à un IEC (le perindopril) en cas de non atteinte de la cible tensionnelle (groupe I),
- la seconde reposant sur un bêtabloquant (l'aténolol) en première intention, associé à un diurétique (le bendrofluméthiazide) en cas de non atteinte de l'objectif tensionnel (groupe II).

Cet essai thérapeutique a dû être interrompu avant le terme prévu, car il avait été mis en évidence, après un suivi médian de 5,5 ans, une diminution significative de la mortalité cardiovasculaire (-24 %), de la mortalité totale (-11 %) et du risque d'AVC (-33 %) pour la première stratégie thérapeutique évaluée. La différence de pression artérielle entre les groupes avait été faible (2,7/1,9 mmHg), ne permettant pas d'expliquer la différence de pronostic constatée.

Plusieurs explications ont donc été recherchées :

>>> Initialement, dans une étude dénommée ASCOT CAFE, il a été montré que la pression artérielle centrale était plus basse sous amlodipine ± perindopril que sous aténolol ± bendrofluméthiazide, constituant une première explication possible du bénéfice.

>>> Puis, dans une étude avec mesure ambulatoire de pression artérielle, il a été montré que la pression artérielle nocturne était plus basse dans le groupe I que dans le groupe II, constituant une deuxième explication possible alors que la pression artérielle diurne et au cabinet médical était peu différente entre les groupes.

>>> L'analyse de l'étude ASCOT, présentée à l'ACC et publiée concomitamment dans le *Lancet*, apporte une troisième explication.

2. La variabilité tensionnelle dans l'étude ASCOT pression artérielle

Peter Sever et Peter Rothwell sont les auteurs principaux de l'analyse complémentaire de l'étude ASCOT pression artérielle présentée lors de l'ACC. Leur travail a consisté à évaluer s'il y avait une corrélation entre la variabilité de la pression artérielle et le pronostic cardiovasculaire chez les patients inclus dans l'étude ASCOT.

Dans cet essai, les patients avaient, lors de chaque consultation semestrielle de contrôle, trois mesures de pression artérielle par le médecin. Il a donc été possible d'évaluer la corrélation entre la survenue d'un AVC ou d'un infarctus du myocarde et différents paramètres tensionnels : valeur moyenne de la pression artérielle systolique et diastolique ; variabilité de ces mêmes pressions lors d'une même visite et entre les visites ; et pression artérielle moyenne en mesure ambulatoire de pression artérielle (enregistrée chez 1 905 patients).

Les résultats de ce travail ont montré que la valeur moyenne de la pression artérielle pendant l'étude était faiblement corrélée au risque d'AVC et n'était pas corrélée au risque d'infarctus du myocarde. En revanche, la variabilité de pression artérielle de visite à visite était un puissant facteur prédictif du risque d'AVC et d'infarctus du myocarde, et cela quel que soit le critère retenu pour l'évaluation de la variabilité (déviations standard, coefficient de variation, variation indépendante de la moyenne de pression artérielle).

Poursuivant leur analyse, les auteurs ont montré que la variabilité tensionnelle chez les patients inclus dans le groupe devant recevoir l'amlodipine ± perindopril a été moindre que celle des patients inclus dans le groupe devant recevoir l'aténolol ± diurétique.

Peter Sever a donc conclu qu'une partie du bénéfice de la stratégie amlodipine ± perindopril passe par la réduction de la variabilité tensionnelle de visite à visite.

En pratique

Au terme de ces présentations et publications récentes, il apparaît que la variabilité tensionnelle est un marqueur du risque cardiovasculaire : plus elle est importante, plus le risque est élevé. Toutefois, il s'agit de la variabilité de visite à visite et non de la variabilité des 24 heures enregistrée par mesure ambulatoire de pression artérielle.

Les différentes classes thérapeutiques antihypertensives ont des effets différents sur la variabilité de la pression artérielle ; notamment les antagonistes calciques sont la classe qui permet la réduction la plus significative de la variabilité tensionnelle. Les méta-analyses disponibles n'ont montré qu'une

CONGRÈS American College of Cardiology

seule différence entre les classes anti-hypertensives : seuls les antagonistes calciques apportent un bénéfice supplémentaire en permettant une réduction modérée mais significative du risque d'AVC.

Le fait que cette classe thérapeutique permette de réduire la variabilité tensionnelle et réduise le risque d'AVC

au-delà de la simple diminution de pression artérielle incite à penser qu'il y a une relation entre la diminution de la variabilité tensionnelle et la réduction du risque d'AVC, ce qu'indique une méta-analyse et l'analyse complémentaire de l'étude ASCOT.

Ainsi, les travaux récents rendent compte que l'effet d'un traitement

antihypertenseur peut aller au-delà de la diminution de la pression artérielle enregistrée au cabinet du médecin.

Conflits d'intérêts de l'auteur : honoraires pour conférence ou conseils pour les laboratoires : Abbott, Astra-Zeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Ipsen, Menarini, MSD, Novartis, Pfizer, Roche-Diagnostics, sanofi-aventis France, Servier, Takeda.