✘ Amlodipine : les preuves en prévention primaire du risque cardiovasculaire

✘ Atorvastatine : les preuves en prévention primaire du risque cardiovasculaire

✘ Mesures de la PA : quelle est la plus pertinente ?
Impacts des traitements sur la pression centrale

➥ Données concernant l'impact de l'amlodipine et de l'atorvastatine sur l'EIM

✔ Cas clinique : évaluation, diagnostic et prise en charge de l'HTA à risque

L. JOLY, A. BENETOS
Service de Gériatrie-Médecine B,
Pôle de Gérontologie, Médecine
Interne et Soins Palliatifs, CHU Brabois,
VANDŒUVRE-LES-NANCY.

Données concernant l'impact de l'amlodipine et de l'atorvastatine sur l'épaisseur intima-média

La mesure de l'épaisseur intima-média carotidienne par échographie mode B haute résolution est étroitement associée aux facteurs de risque cardiovasculaires, notamment l'hypertension artérielle et les dyslipidémies. Son augmentation est également un facteur prédictif de maladies coronariennes et cérébrovasculaires. Sa mesure permettrait à la fois la détection précoce de l'athérosclérose à un stade infraclinique, mais également le suivi de l'efficacité de différents traitements antihypertenseurs et hypolipémiants agissant sur l'épaisseur intima-média en réduisant ou ralentissant sa progression.

Il ressort des méta-analyses que les inhibiteurs calciques comparés à l'absence de traitement, aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion et à l'association diurétiques-bêtabloquants ralentissent de manière significative le taux de progression de l'épaisseur intima-média carotidienne chez les patients hypertendus ; les statines ont elles aussi fait leurs preuves dans ce domaine. L'épaisseur intima-média apparaît donc comme un carrefour dans l'histoire de l'athérosclérose.

L'augmentation de l'épaisseur intima-média (EIM) est un marqueur de l'altération précoce du mur artériel lors de la progression de la maladie athéroscléreuse. Cette mesure peut se faire de manière non invasive à l'aide de logiciels de mesure de l'EIM par échographie mode B haute résolution. L'EIM reflète le risque cardiovasculaire global, sa valeur normale sera définie en termes d'augmentation de risque pour une population donnée.

Les données épidémiologiques actuelles indiquent qu'une augmentation de 1 mm ou plus de l'EIM représente un risque d'infarctus du myocarde et/ou de maladie cérébrovasculaire. Des relations ont été démontrées avec la plupart des facteurs de risque cardiovasculaires et les facteurs de risque émergents (hyperhomocystéinémie, viscosité plasmatique, facteurs psychosociaux…).

Des études prospectives de prévention primaire et secondaire ont également montré que l'augmentation de l'EIM carotidienne était un marqueur performant de maladies coronariennes et cérébrovasculaires (rapport de risque de 2 à 6), avec une valeur prédictive plus haute lorsque le site de mesure se situait sur des sites carotidiens extra-crâniens que lorsqu'il existait une simple mesure carotidienne commune distale. Dans le domaine de la recherche, la mesure de l'EIM permet d'évaluer l'impact des modifications des facteurs de risque par les traitements médicamenteux sur la paroi artérielle.

Des études thérapeutiques en double aveugle ont montré que les hypolipémiants comme les

Sites de mesure	Segments de l'ACC, bulbe, ACI, droite, gauche. Murs antérieurs et postérieurs.
Type de mesure	Moyenne de plusieurs mesures maximales (de 2 à 12). Moyenne de mesures randomisées (3 à 15). Mesure sur un segment de 1 cm au niveau de 100 points.
Méthodes d'analyse	Placement manuel du curseur et analyse manuelle (ou semi-automatique des contours). Détection automatique des contours par logiciel.
ACC : artère carotide commune, ACI : artère carotide interne.	

Tableau I : *Les méthodes de mesure de l'épaisseur intima-média.*

fibrates ou les statines, et également les traitements antihypertenseurs comme les inhibiteurs calciques peuvent avoir un effet bénéfique sur la progression de l'EIM chez les patients symptomatiques coronariens ou non. Les inhibiteurs calciques, notamment l'amlodipine, ont fait leurs preuves sur la diminution de la progression de l'EIM ainsi que l'atorvastatine en ce qui concerne les traitements hypolipémiants.

Cela est d'autant plus intéressant que l'étude ancillaire ASCOT 2*2 a récemment permis de mettre en avant l'avantage de l'association d'un traitement combinant l'amlodipine et l'atorvastatine chez des patients hypertendus en diminuant de manière significative le nombre des événements coronariens.

Cependant, en ce qui concerne l'interaction entre le traitement antihypertenseur et hypolipémiant, le résultat étant à la limite de la significativité, l'étude de l'EIM pourrait permettre d'établir les effets relatifs à cette association [1].

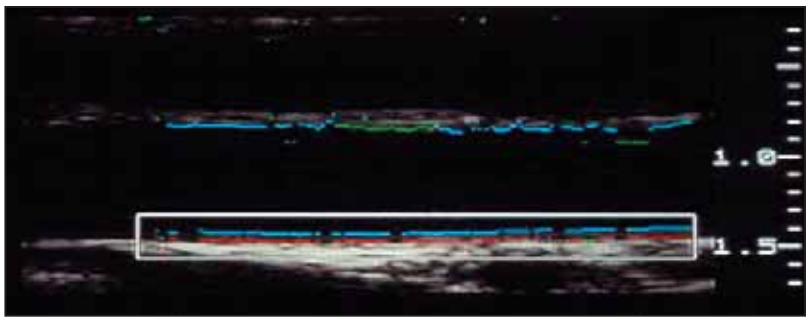

Fig. 1 : *Mesure de l'épaisseur intima-média (EIM) par méthode automatique (moyenne des valeurs sur 100 points) ; l'EIM est le segment situé entre les liserés bleus et rouges au niveau du mur postérieur de la carotide commune à 2 cm de la bifurcation carotidienne.*

Dans cet article, nous allons donc faire le point sur les deux molécules utilisées dans l'étude ASCOT 2*2, à savoir l'amlodipine et l'atorvastatine qui ont déjà montré des effets significatifs sur les facteurs de risque et la prévention des événements cardiovasculaires.

L'EPAISSEUR INTIMA-MEDIA : LES METHODES DE MESURE

La mesure de l'épaisseur intima-média peut être effectuée de manière très simple à l'aide d'un appareil à échographie mode B haute résolution. Cette méthode est simple, peu coûteuse et reproductible [2].

Pour l'instant, elle est peu utilisée en pratique clinique, et cela pour plusieurs raisons : d'une part, l'ambiguïté de la mesure tient à la méthode de mesure intima-média ou intima-média et plaque d'athérome, et d'autre part, sur le ou les sites de mesure (***tableau I et fig. 1***) ; il reste également à déterminer la population cible. En effet, les patients présentant déjà un certain nombre de facteurs de risque coronarien ne semblent pas bénéficier de cet outil ; son intérêt serait donc son utilisation sur des populations à risque intermédiaire pour lesquelles cette mesure aurait une valeur prédictive négative d'événements cardiovasculaires ou ischémiques cérébraux.

L'EPAISSEUR INTIMA-MEDIA ET LES FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRES

L'EIM est étroitement liée aux facteurs de risque cardiovasculaires : sexe masculin, âge, surpoids, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, diabète et insulinorésistance, tabagisme. De tous les facteurs de risque traditionnels, celui qui semble avoir le plus d'impact sur l'EIM est l'hypertension artérielle, probablement à cause de sa conséquence sur la média, en provoquant une hypertrophie.

Les effets cumulatifs des facteurs de risque classiques existent aussi sur l'EIM comme le montre la

Etudes	Sujets (sexe age)	Augmentation EIM (mm)	Site de mesure	Critère de jugement principal	RR (intervalle de confiance à 95 %)
KIHD 1994 Finlande	H 40 à 60	≥ 1 mm	Carotide commune	IMA	2,2
ARIC 1995 Etats-Unis	H 45 à 64 F 45 à 64	≥ 1 mm	Moyenne maximale sur 6 sites de mesure	CM CM	5,1 3,6
CHS 1997 Etats-Unis	H et F ≥ 64	≥ 1,18 mm	Carotide commune	IMA et AVC	2,9
Rotterdam Study 1998 Hollande	H et F ≥ 55 H et F ≥ 55	Par 0,16 mm	Carotide commune	IMA AVC	1,4 1,4

IMA : infarctus du myocarde aigu, AVC : accident vasculaire cérébral, CM : cardiopathie ischémique, H : sujets de sexe masculin, F : sujets de sexe féminin.

Tableau II : *Caractéristiques des études analysant les effets de l'amlodipine sur l'épaisseur intima-média.*

relation positive trouvée entre le score de risque multifactoriel de Framingham et l'EIM carotidienne. On relie également à l'épaisseur intima-média les facteurs de risques émergents comme les lipoprotéines, le statut psycho-social, la viscosité plasmatique, l'hyperhomocystéinémie.

Différentes études, dont deux menées en Europe, ont démontré l'intérêt de la valeur prédictive de l'EIM dans le cadre des complications cardiovasculaires et cérébrales (***tableau II***) [3-7]. La KIDH study, réalisée en Finlande, a montré qu'une EIM carotidienne de 1 mm était associée à un risque doublé de présenter un infarctus du myocarde aigu sur 3 ans [3]. La Rotterdam study, qui représente incontestablement le mieux le profil européen et dont la population cible était composée de sujets âgés, a montré qu'une variation de 0,16 mm de l'EIM était accompagnée d'une augmentation de risque de 1,4 pour l'infarctus du myocarde aigu ou d'accident vasculaire cérébral au-delà de 3 ans [4].

L'épaisseur intima-média apparaît donc comme un carrefour dans l'histoire de l'athérosclérose, car elle intègre d'une part les facteurs de risque et est d'autre part un élément prédictif des événements cardiovasculaires et cérébraux.

IMPACT DE L'AMLODIPINE SUR L'EPAISSEUR INTIMA-MEDIA

Comme nous l'avons précisé précédemment, l'hypertension artérielle est l'un des facteurs principaux qui contribuent à la progression de l'EIM. L'amlodipine est un inhibiteur calcique de la classe des dihydropyridines qui a des propriétés lipophiles et des effets antioxydants. En se basant sur ces propriétés, des études ont suggéré que les inhibiteurs calciques pouvaient diminuer la progression de l'athérome carotidien et coronarien, réduisant ainsi le nombre d'événements à risque (***tableau III***) [8].

L'étude PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc), réalisée en 2000, multicentrique randomisée contre placebo, a inclus 825 patients qui présentaient des coronaropathies objectivées par angiographie et 377 patients inclus ont bénéficié d'une mesure de l'EIM [9]. Les objectifs étaient d'évaluer les effets de l'amlodipine sur 3 années de progression de la maladie coronaire, ainsi que ses effets sur l'épaisseur intima-média de la carotide. Hommes et femmes (30 à 80 ans) étaient randomisés s'ils présentaient à la coronarographie une lésion coronaire focale de plus de 30 % (sans dilatation et sans

		Nombre total de patients		Principaux critères de sélection				Traitement antihypertenseur	
Etudes	**Méthode**	**Randomisés**	**Analysés**	**Age (ans)**	**EIM (mm)**	**PAS/PAD (mmHg)**	**Critère principal d'évaluation**	**Expérimental**	**Contrôle**
Koshiyama 1999	Ouvert	22	22		≤ 2	…	Changement dans CM	Amlodipine	IEC
PREVENT 2000	Double	377	377	30 à 80	tous	≤ 95	TP dans CM	Amlodipine	Placebo
Stanton 2001	Double	69	69	20 à 80	tous	140-220 ou/90-120	Changement dans CM	Amlodipine	Lisinopril
ELVERA 2004	Double	166	126	60 à 75	tous	160-220/ 95-115	Changement dans CBIM max	Amlodipine	Lisinopril

TP : taux de progression, CM : épaisseur intima-média de la carotide commune, CBIM max : épaisseur intima-média maximale des artères carotides communes, bifurcations et carotides internes, IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, EIM : épaisseur intima-média, PAS : pression artérielle systolique, PAD : pression artérielle diastolique.

Tableau III : *Relation épaisseur intima-média avec les événements cardiovasculaires chez les sujets asymptomatiques traités par amlodipine.*

infarctus) et la présence d'une ou plus lésions de sténose de 5 à 20 % (jugée de manière qualitative).

Les autres critères d'inclusion étaient la pression diastolique en dessous de 95 mmHg, le cholestérol total en dessous de 325 mg/dL et une glycémie sous 200 mg/dL. L'amlodipine était débutée à 5 mg, puis augmentée à 10 mg au bout de 2 semaines si elle était bien tolérée. Les sites de mesure de l'EIM se situaient au niveau de 12 segments différents (murs antérieur et postérieur de la carotide commune, la bifurcation, les carotides internes). Le premier examen avait lieu lors de l'inclusion dans l'étude, puis un suivi était assuré tous les 6 mois pour une durée totale de 36 mois.

La conclusion était que l'amlodipine avait un effet significatif sur la progression de l'athérosclérose carotidienne : les participants placebo avaient une progression de l'EIM de 0,033 mm en 3 ans de suivi alors que ceux ayant reçu de l'amlodipine avaient une diminution de 0,013 mm de l'EIM (p = 0,007). Après ajustement selon le segment carotidien intéressé, le changement estimé au niveau de la carotide commune à 3 ans était de 0,046 mm de régression pour l'amlodipine vs 0,0011 mm de progression pour le placebo.
En revanche, les résultats globaux de cette étude ne permettaient pas d'impliquer l'amlodipine dans la diminution de la progression de la maladie coronaire. En effet, il n'y avait aucun effet de l'amlodipine sur la progression des sténoses coronaires modérées ou sévères. On avait donc un effet favorable sur la progression de l'athérosclérose carotidienne. L'une des explications avancées afin d'éclaircir cette différence de résultat était l'inadaptabilité et le manque de précision entre les deux outils que sont la coronarographie et l'échographie mode B haute résolution pour la détection de la maladie athéroscléreuse précoce. Il faut noter par ailleurs que l'amlodipine n'a aucun effet sur le risque total de mortalité ou les événements cardiovasculaires majeurs (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux).

Une seconde étude, réalisée par l'équipe de Koshiyama *et al*. en 1999, incluait de manière prospective et ouverte 22 patients hypertendus et diabétiques de type II [10]. 11 patients étaient traités par 5 mg d'amlodipine et les 11 autres prenaient des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Tous étaient suivis pendant 6 mois.

On constatait encore une fois une diminution

significative de l'EIM dans le groupe amlodipine (-0,052 ± 0,017 vs 0,011 ± 0,021, p < 0,05). L'amlodipine aurait donc bien un effet au niveau de l'EIM chez les patients hypertendus et diabétiques avec un mécanisme qui reste encore à élucider.

En 2001, l'équipe de Stanton inclut 69 patients présentant une hypertension artérielle de découverte récente [11]. Ceux-ci reçoivent soit de l'amlodipine (5 à 10 mg/j), soit du lisinopril (5 à 20 mg/j) ; afin d'atteindre la tension artérielle cible, les patients peuvent recevoir de la doxazosine et ou du bendrofluazide. Après 12 mois de traitement, on constate à nouveau un effet de l'amlodipine sur l'EIM mesurée au niveau de la carotide commune qui décroît de 0,048 mm, ce qui est significatif par rapport au groupe lisinopril où la décroissance obtenue est de 0,027 mm.

Ces résultats confirment qu'une diminution de la pression artérielle provoque des changements structuraux au niveau des artères carotides chez les patients hypertendus. La nature des modifications structurelles diffère de manière marquée entre les différents traitements alors que la diminution de la pression artérielle est la même. Les inhibiteurs calciques induisent une plus grande régression de l'épaisseur intima-média carotidienne que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Cependant, la masse artérielle carotidienne est réduite de manière similaire par les deux traitements (indiquée par l'aire intima-média). Il est à noter qu'il n'y avait aucune modification quant aux dosages des lipides dans les deux groupes traités. Il convient de déterminer si de telles différences confèrent un avantage pronostique. Il est certain que l'épaisseur intima-média est associée de manière certaine aux facteurs de risque cardiovasculaires alors que l'on a peu de données quant à la valeur pronostique de la masse artérielle carotidienne.

L'étude ELVERA, étude randomisée en double aveugle, compare les effets de l'amlodipine vs le lisinopril (inhibiteur de l'enzyme de conversion) sur la mesure de l'EIM chez les sujets âgés non traités auparavant pour hypertension [12]. Les 166 patients reçoivent soit l'amlodipine à la dose de 5 à 10 mg, soit le lisinopril à la dose de 10 à 20 mg pour une durée de 2 ans, traitements administrés en intention de traiter. L'épaisseur intima-média est alors mesurée sur trois sites carotidiens et deux sites fémoraux. Le critère principal de jugement de l'étude est la variation de mesures moyennes acquises au niveau du mur postérieur de la carotide commune et des artères fémorales. Après 2 ans de traitement, l'amlodipine diminue l'EIM de 0,089 mm et le lisinopril de 0,069 mm sans que l'on trouve de différence significative entre les deux traitements.

L'effet d'autres inhibiteurs calciques, de la classe des dihydropyridines, a bien entendu été testé sur l'EIM et a confirmé l'intérêt qu'il fallait porter à cette classe thérapeutique, avec des résultats cependant moins probants que pour l'amlodipine ; ainsi, l'isradipine dans l'étude MIDAS, comparée à l'hydrochlorothiazide : ce n'est qu'au

Points forts

- **L'épaisseur intima-média (EIM) est à la fois un intégrateur du risque cardiovasculaire global ("surrogate factor") et un marqueur prédictif des maladies coronariennes et cérébrovasculaires.**
- **L'augmentation du risque d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral est cliniquement et statistiquement significative lorsque l'EIM carotidienne dépasse 1 mm ; des valeurs entre 0,8 et 0,9 mm définissent une hypertrophie pariétale carotidienne modérée.**
- **La mesure de l'épaisseur intima-média est encore peu pratiquée en routine clinique, mais il existe des logiciels intégrés sur les échographes pour sa mesure automatisée. Par contre, dans le domaine de la recherche, elle est un outil d'évaluation des effets de différents traitements médicamenteux ; néanmoins, la relation entre la régression de l'hypertrophie et l'amélioration du pronostic cardiovasculaire reste à confirmer.**
- **Il est démontré que les inhibiteurs calciques et notamment l'amlodipine permettent, chez les patients hypertendus, la régression de l'épaisseur intima-média carotidienne (effet supérieur d'après méta-analyse par rapport à l'association diurétiques bêtabloquants et inhibiteurs de l'enzyme de conversion).**
- **Il existe un intérêt des statines dans la diminution de l'épaisseur intima-média, notamment l'atorvastatine.**
- **Les résultats de l'étude ancillaire ASCOT 2*2 chez les patients hypertendus pourraient être en partie expliqués par les effets antihypertrophiques de l'association amlodipine-atorvastatine au niveau de la paroi artérielle.**

bout d'une durée de 3 ans que l'on pouvait noter une réduction de l'EIM significative en faveur de l'isradipine [13]. Dans ELSA, la lacidipine était comparée à un bêtabloquant, l'aténolol, là encore, on obtenait un résultat en faveur de la dihydropyridine qui réduisait la progression de l'EIM carotidienne et le nombre de plaques d'athérome [14].

En conclusion, il ressort des méta-analyses que les inhibiteurs calciques, comparés à l'absence de traitement, aux IEC et à l'association diurétiques et bêtabloquants, ralentissent le taux de progression de l'EIM carotidienne chez les patients hypertendus. En ce qui concerne la prévention de la progression de l'épaisseur intima-média, là encore les inhibiteurs calciques sont les plus efficaces en comparaison aux IEC [8].

IMPACT DE L'ATORVASTATINE SUR L'EPAISSEUR INTIMA-MEDIA

Il est établi qu'un taux élevé de LDL-cholestérol est un facteur de risque majeur de la maladie athéroscléreuse. La traduction clinique des maladies cardiovasculaires est toujours précédée d'un stade infraclinique de développement de l'athérome que la mesure de l'EIM pourrait contribuer à détecter.

Dans ce but, l'étude ASAP (atorvastatine vs simvastatine) montre qu'une dose de 80 mg d'atorvastatine comparée à 40 mg de simvastatine diminue significativement la progression de l'épaisseur intima-média à 2 ans chez des patients présentant une hypercholestérolémie hétérozygote familiale [15]. Leur épaisseur intima-média est augmentée dès l'inclusion dans l'étude du fait du facteur de risque cardiovasculaire qu'ils présentent. L'hypothèse de base de cette étude était qu'une diminution agressive du taux de LDL-cholestérol de l'ordre de 45 % aurait des effets contrôlables et mesurables sur la lente progression de la maladie athéromateuse chez les patients hétérozygotes. Cela était contrôlé au moyen d'une mesure de l'EIM au niveau des artères fémo-

	Etudes	Méthode de mesure	Patients	Suivi	Taux de progression de l'EIM (mm/an)		
Traitements administrés					Sous traitement	Contrôle	p
Pravastatine versus placebo	**PLAC II**	Moyenne maximale sur 12 sites	Coronariens	3 ans	0,059 ± 0,008	0,0068 ± 0,008	NS
	REGRESS	Moyenne sur fémorale et carotide commune	Coronariens	2 ans	0,00 ± 0,2	0,05 ± 0,20	0,008
	KAPS	Moyenne maximale sur 12 sites	Asympto-matiques	3 ans	-0,004 ± 0,003	0,009 ± 0,003	< 0,001
	CAIUS	Moyenne maximale sur 12 sites	Asympto-matiques	3 ans	-0,009 ± 0,003	0,006 ± 0,003	< 0,001
Atorvastatine vs simvastatine	**ASAP**	Moyenne maximale sur 12 sites	Hypercho-lestérolémie hétérozygote familiale	2 ans	-0,015	0,018	< 0,001

Tableau IV : *Principales études traitant des effets des statines sur l'épaisseur intima-média (EIM).*

rales et carotides.
Les dernières recommandations européennes conseillent une diminution agressive du LDL-cholestérol (2,6 mmol/L à 3 mmol/L) chez les patients présentant une maladie coronaire avérée. Il est encourageant de constater dans cette étude que même si les taux ciblés ci-dessus ne sont pas atteints (cela à cause de la sévérité de la maladie), le traitement a tout de même permis d'obtenir une diminution de la progression de l'athérosclérose carotidienne chez 2/3 des patients traités par atorvastatine qui avaient une diminution de 50 % du LDL-cholestérol. En ce qui concerne le HDL-cholestérol, il était augmenté de la même manière dans les deux groupes ; les triglycérides étaient un peu diminués dans le groupe atorvastatine. ASAP reste l'étude principale traitant des effets de l'atorvastatine sur l'EIM et la population cible n'était pas une population classique de coronariens. Les études suivantes ont été menées avec de la pravastatine et ont inclus soit des patients coronariens, soit des patients asymptomatiques (***tableau IV***).

KAPS [16] et CAIUS [17] ont montré que la pravastatine comparée au placebo diminuait de manière significative la progression de l'épaisseur intima-média chez des patients à haut risque asymptomatiques au bout de 3 ans de traitement. Au contraire, PLAC II n'a montré aucune différence entre la pravastatine et le placebo sur la progression de l'épaisseur intima-média chez des coronariens sur 3 ans, bien que la pravastatine réduise cette progression de 35 % sur la carotide commune (la variabilité de ce segment semble être plus faible que les autres) [18]. L'étude REGRESS montre aussi que la pravastatine comparée au placebo diminue la progression de l'EIM aussi bien au niveau fémoral qu'au niveau carotidien [19].

Bien entendu, l'utilisation de la mesure de l'épaisseur intima-média a ses limites, cependant comme elle est corrélée à la survenue des événements cardiovasculaires, son utilisation paraît intéressante dans la démonstration de la nécessité de diminuer le taux de LDL-cholestérol de manière importante. Néanmoins, l'utilisation de l'EIM en tant que marqueur du risque cardiovasculaire et de l'efficacité des traitements nécessite d'être validée par d'autres études multicentriques à grande échelle.

CONCLUSION

Il ressort que la valeur de l'EIM dépend de la méthode de mesure utilisée. Comme il s'agit d'un marqueur de risque cardiovasculaire, sa valeur normale est à interpréter en termes d'augmentation de risque d'événements cardiovasculaires. Les méta-analyses ont démontré sa régression sous traitement par inhibiteurs calciques chez les patients hypertendus; notamment par amlodipine. L'atorvastatine a également affirmé son intérêt dans la régression de l'EIM.

Cependant, il reste à démontrer l'éventuelle synergie de l'association amlodipine/atorvastatine sur l'EIM. Actuellement, des critiques fusent de la part de la communauté scientifique en ce qui concerne la fiabilité de cette mesure d'EIM et sa corrélation à la maladie coronaire [20]. En effet, la multiplicité des sites d'acquisition, et par ailleurs la qualité de la mesure de l'entité intima-média (au départ le processus athéroscléreux n'intéresse que la partie intimale seule), est critiquable par son manque d'uniformité.

Il reste encore des efforts méthodologiques à fournir quant à une standardisation de la mesure de l'épaisseur intima-média avant de pouvoir l'utiliser en routine clinique afin de stratifier le risque cardiovasculaire en prévention primaire ou de décider d'un traitement médical agressif.

Cependant, on peut anticiper et admettre que la découverte d'une augmentation de l'épaisseur intima-média chez un patient présentant déjà des risques cardiovasculaires pourrait modifier son niveau de risque et influencer alors sa prise en charge médicale.

On ne sait pas bien si toutes les classes des agents antihypertenseurs ont les mêmes effets protecteurs en diminuant l'épaisseur intima-média, de même pour les statines et pour leur éventuelle

Bibliographie

1. Sever P, *http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/content/full/27/24/*-COR1, Dahlof B, Poulter N, Wedel H, Beevers G, Caulfield M *et al*. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *Eur Heart J*, 2006 ; 24 : 2 982-8.

2. Simon A, Gariepy J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J. Intima media thickness : a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens*, 2002 ; 20 : 159-69.

3. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb*, 1991 ; 11 : 1 245-9.

4. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction : the Rotterdam Study. *Circulation*, 1997 ; 96 : 1 432-7.

5. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*, 1999 ; 340 : 14-22.

6. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors : the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*, 1997 ; 146 : 483-94.

7. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Shahar E, Nieto FJ *et al*. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke : the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol*, 2000 ; 151 : 478-87.

8. Wang JG, Staessen JA, Li Y, Van Bortel LM, Nawrot T, Fagard R, Messerli FH, Safar M. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke,* 2006 ; 37 : 1933-40.

9. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini J, Miller ME, Riley W for the PREVENT Investigators. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation*, 2000 ; 102 : 1 503-10.

10. Koshiyama H, Tanaka S, Minamikawa J. Effect of calcium channel blocker amlodipine on the intima-media thickness of carotid arterial wall in type 2 diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1999 ; 33 : 894-6.

11. Stanton AV, Chapman JN, Mayet J, Sever PS, Poulter NR, Hughes AD, Thom SAM. Effects of blood pressure lowering with amlodipine or lisinopril on vascular structure of the common carotid artery. *Clin Sci*, 2001 ; 101 : 455-64.

12. Terpstra WF, May JF, Smit AJ, Graeff PA, Meyboom-de Jong B, Crijns HJ. Effects of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial). *J Hypertens*, 2004 ; 22 : 1 309-16.

13. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Canossa-Terris M, Carr AA *et al*. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA*, 1996 ; 276 : 785-91.

14. Zanchetti A, Bond MG, Henning M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C *et al*. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. Principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomised, double-blind, long term trial. *Circulation*, 2002 ; 106 : 2 422-27.

15. Smilde TJ, Wissen SV, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJP, Stalenhoef AFH. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP) : a prospective, randomized double blind trial. *Lancet*, 2001 ; 357 : 577-81.

16. Salonen R, Nyyssonen K, Porkkala E, Rummukainen J, Belder R, Park JS, Salonen JT. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation*, 1995 ; 92 : 1 758-64.

17. Mercuri M, Bond MG, Sirtori CR, Veglia F, Crepaldi G, Feruglio FS *et al*. Pravastatin reduces carotid intima-media thickness progression in an asymptomatic hypercholesterolemic Mediterranean population : the Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study. *Am J Med*, 1996 ; 101 : 627-34.

18. Crouse III JR, Byington RP, Bond G, Espeland MA, Craven TE, Sprinkle JW *et al*. Pravastatin, lipids, and atherosclerosis in the carotid arteries (PLAC II). *Am J Cardiol*, 1995 ; 75 : 455-9.

19. de Groot E, Jukema JW, Montauban van Swijndregt AD, Zwinderman AH, Ackerstaff RG, van der Steen AF *et al*. B-mode ultrasound assessment of pravastatin treatment effect on carotid and femoral artery walls and its correlations with coronary arteriographic findings : a report of the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *J Am Coll Cardiol*, 1998 ; 31 : 1 561-7.

20. Bots ML, Baldassarre D, Simon A, de Groot E, O'Leary DH, Riley W *et al*. Carotid intima-media thickness and coronary atherosclerosis : weak or strong relations ? *Eur Heart J,* 2007 ; 28 : 398-406.