G. SIDERIS
Service de Cardiologie,
Hôpital Lariboisière,
PARIS.

Hypertension artérielle

Pour un cardiologue clinicien, la couverture du congrès de l'AHA peut se révéler être un piège redoutable. Cette manifestation a, par vocation, une forte orientation scientifique, et son contenu en termes de grands essais cliniques s'appauvrit au fil des années en faveur de l'autre grand congrès nord-américain (ACC) et même du congrès européen (ESC). Cette particularité n'enlève, bien entendu, rien à sa qualité. Elle ne fait qu'accroître l'enthousiasme et l'émerveillement qu'elle suscite auprès d'un jeune clinicien en l'extirpant des tenailles du réalisme des "grandes études" pour le plonger dans le monde de l'apoptose, de la membrane cellulaire avec tous ses canaux et dans celui de la mitochondrie.

En découvrant le programme de cette année, mes craintes se sont dissipées. L'exception qui confirme la règle était présente : l'étude CAFE allait être présentée dans l'Arena du *Dallas Convention Center* le 13 novembre. Faire un résumé de congrès sur l'HTA en se basant sur une seule étude ? Etait-ce envisageable ?

L'étude ASCOT a dominé l'actualité de l'hypertension artérielle en 2005. CAFE est une étude ancillaire d'ASCOT apportant de nouveaux éléments pouvant permettre une meilleure compréhension de ses résultats. Le retentissement que l'étude CAFE va avoir dans notre pratique quotidienne pourrait justifier de passer sous silence des présentations orales et des abstracts de grande qualité certes, mais dont le caractère "fondamental" s'accorde peu avec un résumé écrit par un clinicien et s'adressant à des cliniciens.

ETUDE ASCOT-HTA – RAPPELS

L'étude ASCOT, présentée au dernier congrès de l'*European Society of Cardiology* (ESC), avait inclus environ 20 000 patients hypertendus avec au moins 3 autres facteurs de risque cardiovasculaire (***tableau I***). Les patients avec un antécédent de pathologie cardiaque n'ont pas été inclus.

HTA	100 %
Age > 55 ans	84 %
Sexe masculin	77 %
Micro-albuminurie	61 %
Tabac	30 %
ATCD coronaires familiaux	27 %
Rapport cholestérol total/HDL-C > 6	24 %
Diabète type 2	24 %
Anomalies ECG	14 %
HVG	13 %
ATCD d'AVC	11 %
AOMI	6 %

Tableau I : *Prévalence des différents facteurs de risque cardiovasculaire (FdRCDV) à l'inclusion dans ASCOT, inclusion si au moins 3 autres FdRCDV en plus de l'HTA.*

Cette étude comprenait deux bras : un bras HTA et un bras lipide. Dans le bras HTA, les patients étaient randomisés entre deux stratégies antihypertensives : une stratégie "conventionnelle" faisant appel à un bêtabloquant (aténolol 50 à 100 mg/j) associé ou non à un diurétique thiazidique (bendrofluméthiazide 1,125 à 2,5 mg/j) versus une stratégie "contemporaine" faisant appel à un antagoniste calcique (amlodipine 5 puis 10 mg/j) associé, si besoin, à un IEC (perindopril 4 à 8 mg/j). Le critère principal de jugement était composite : IDM non fatals et décès d'origine coronaire.

Le bras HTA de l'étude ASCOT a été interrompu prématurément en décembre 2004 après 5,5 ans de suivi devant la constatation, lors d'une analyse intermédiaire prévue, d'une

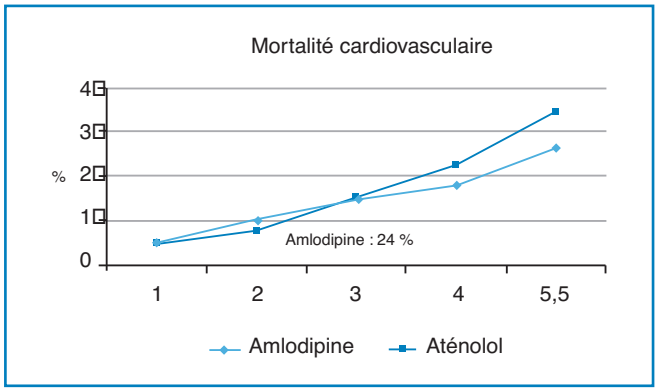

Fig. 1 : *Résultats de l'étude ASCOT. Groupe amlodipine : 263 événements cardiovasculaires à 5,5 ans. Groupe aténolol : 342 événements cardiovasculaires à 5,5 ans.*

différence significative sur la mortalité cardiovasculaire et totale en faveur du groupe amlodipine. Malgré l'absence de différence significative sur le critère principal de jugement, la poursuite de l'étude n'a pas été considérée comme éthique.

L'analyse des résultats met en évidence d'autres différences significatives en faveur du groupe amlodipine : réduction significative des AVC fatals et non fatals, des nouveaux cas de diabète et des altérations de la fonction rénale. La baisse de la pression artérielle était significativement plus importante dans le groupe traité par amlodipine, avec une différence en moyenne de 2,7 mmHg pour la systolique et de 1,9 mmHg pour la diastolique.

Cette étude montre qu'une stratégie thérapeutique à base d'amlodipine, associée ou non à un IEC, le perindopril, est plus efficace que la stratégie "classique" (bêtabloquant associé ou non à un diurétique thiazidique) en termes de contrôle tensionnel, de réduction des événements cardiovasculaires et de réduction des nouveaux cas de diabète. La diminution de la mortalité cardiovasculaire dans le groupe amlodipine versus le groupe aténolol était de 24 % (***fig. 1***).

Après analyse statistique, les auteurs ont conclu que l'ensemble des variables étudiées (baisse de la pression artérielle, modifications des paramètres biologiques tels que le taux d'HDL-cholestérol et des triglycérides, chaque fois en faveur du groupe amlodipine) n'expliquait qu'à 50 % la différence observée sur les événements coronaires.

Cette étude réalisée sur un grand effectif et en incluant des patients hypertendus à risque modéré est riche d'enseignements pour le clinicien. Sur le plan scientifique, des données complémentaires étaient attendues afin de pouvoir mieux expliquer et comprendre les résultats.

ETUDE CAFE (CONDUIT ARTERY FUNCTIONAL EVALUATION)

1. – Méthodes

Il s'agit d'une étude ancillaire d'ASCOT qui a inclus 2073 patients, c'est la plus grande étude prospective jamais réalisée dans l'évaluation des effets médicamenteux sur la pression aortique centrale.

La mesure de la pression artérielle au bras à l'aide du brassard pneumatique est la méthode utilisée en routine pour l'évaluation de l'efficacité des différents traitements antihypertenseurs. Les auteurs ont émis l'hypothèse que la mesure "traditionnelle" de la pression artérielle au bras ne reflète pas de façon fiable l'action des différents agents antihypertenseurs et ne représenterait pas le meilleur facteur prédictif du risque cardiovasculaire de l'hypertendu. La mesure de la pression aortique centrale pourrait permettre de mieux départager, en termes d'efficacité, les différentes stratégies thérapeutiques et prédire la diminution du risque d'une façon plus fiable. L'étude REASON avait déjà démontré que le perindopril réduisait la pression aortique centrale de façon plus importante que l'aténolol.

2073 patients ont été recrutés parmi les participants de l'étude ASCOT dans 5 centres et après stabilisation des chiffres tensionnels. La population étudiée est représentative de celle d'ASCOT, avec une majorité d'hommes, une moyenne d'âge de 55 ans, une moyenne de 3,7 autres facteurs de risque cardiovasculaires présents avec 24,4 % de diabétiques.

Parmi les 2073 patients inclus, 1042 étaient traités par amlodipine et 1031 par aténolol. Dans le groupe "amlodipine", 90 % étaient sous amlodipine, 56 % sous perindopril et 47,8 % bénéficiaient de l'association des deux agents. Dans le groupe "aténolol", 88,1 % étaient sous aténolol, 69,8 % sous bendrofluméthiazide et 60,2 % nécessitaient leur association. La mesure de la pression aortique centrale a été réalisée de façon semestrielle pendant un an. Pour les mesures, le système SphygmoCor® a été utilisé. Il s'agit d'une méthode **non invasive** qui interprète la forme de l'onde de pouls au poignet afin de pouvoir reproduire l'onde de pouls aortique et ainsi calculer la pression aortique centrale et la pression pulsée centrale.

2. – Résultats

Il n'y a pas de différence significative dans les deux groupes concernant la pression artérielle "brachiale" systolique

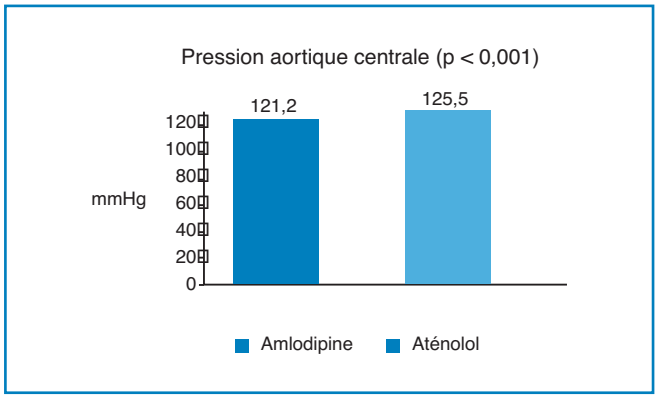

Fig. 2 : *Pression aortique centrale systolique dans les deux groupes.*

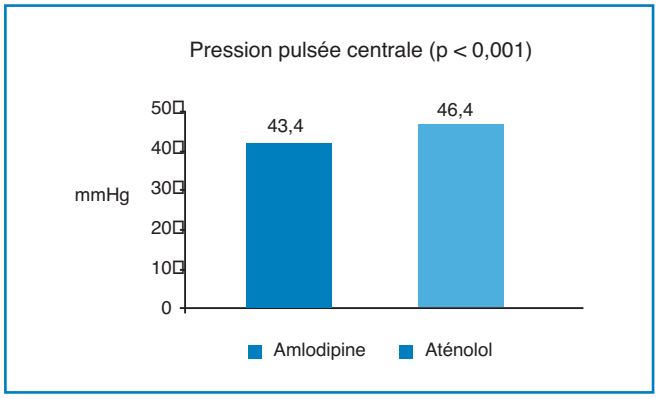

Fig. 3 : *Différence de la pression pulsée centrale dans les deux groupes.*

(133,2 mmHg pour amlodipine versus 133,9 mmHg pour aténolol). La pression diastolique était plus basse dans le groupe amlodipine (76,9 versus 78,6 mmHg, p < 0,001). Concernant la pression aortique centrale systolique, la surface sous la courbe est plus basse dans le groupe amlodipine (121,2 versus 125,5 mmHg, p, < 0,001) (***fig. 2***). La pression pulsée centrale était aussi significativement plus basse en faveur de l'amlodipine (43,4 versus 46,4 mmHg, p < 0,001) pour une pression pulsée brachiale similaire (55,3 versus 56,2 mmHg, p = 0,06) (***fig. 3***).

Les auteurs concluent que le traitement par inhibiteurs calciques associés ou non aux IEC s'accompagne d'une réduction significative de la pression aortique centrale systolique et de la pression centrale pulsée en comparaison avec la stratégie associant bêtabloquants plus ou moins diurétiques thiazidiques.

Dans l'étude globale (ASCOT), la diminution de la pression systolique brachiale observée avec la stratégie amlodipine/ perindopril ne suffit pas pour expliquer la supériorité de cette dernière en termes de survenue d'événement cardiovasculaire. Cette étude ancillaire suggère alors que l'effet de l'amlodipine sur la pression artérielle serait sous-estimé et celui de l'aténolol surestimé par la simple mesure de la pression brachiale. La diminution de la pression aortique centrale systolique pourrait être le reflet d'une efficacité plus importante de l'association amlodipine/perindopril sur la rigidité des gros troncs, et pourrait participer à l'explication du bénéfice clinique prouvé dans ASCOT.

3. – Discussion

Les résultats d'ASCOT publiés dans *Lancet* en septembre 2005 ont incontestablement bouleversé la prise en charge des patients hypertendus à risque cardiovasculaire. Nous avons pris conscience que le schéma dit traditionnel associant un bêtabloquant à un diurétique non seulement n'était pas supérieur, mais serait même moins efficace que la stratégie contemporaine dans la prévention de la morbimortalité cardiovasculaire. L'étude ASCOT définit cette stratégie contemporaine comme l'utilisation de l'amlodipine à 5 puis 10 mg/j, associée si nécessaire à un IEC (perindopril 4-8 mg/j).

Même si la preuve clinique est notre préoccupation première, l'analyse et la recherche de support physiopathologique afin de consolider cette preuve sont inévitables. Concernant la supériorité de l'amlodipine, cette recherche nous amène à des études antérieures telles que CAMELOT (*JAMA*, 2004). Cette étude avait randomisé 1 991 patients coronariens, non hypertendus, en trois groupes : amlodipine 10 mg, énalapril 20 mg et placebo avec un suivi de 2 ans. Le critère de jugement principal était un critère composite de morbimortalité cardiovasculaire. L'amlodipine diminuait de façon significative (16,6 % versus 23,1 % sous placebo) ce critère, tandis que sous énalapril, le bénéfice versus placebo n'était pas significatif.

La diminution sous amlodipine portait surtout sur les hospitalisations pour angor et les revascularisations coronaires. Une étude ancillaire par échographie endocoronaire sur 274 patients montrait une différence significative concernant la diminution de la progression de l'athérome coronaire à 2 ans en faveur de l'amlodipine et cela quand la baisse de la pression artérielle était la plus marquée. L'étude CAMELOT confirmait alors l'efficacité de l'amlodipine dans la réduction des événements cliniques chez le coronarien non hypertendu. L'étude par échographie endocoronaire mettait en évidence, en dehors des propriétés anti-ischémiques bien connues, un effet anti-athéromateux. Cet effet serait en rapport avec des propriétés anti-oxydantes, une inhibition de la prolifération et de la migration des cellules musculaires lisses, une augmen-

tation de la synthèse du NO et une protéolyse de la matrice extracellulaire. Tous ces mécanismes d'action de l'amlodipine restent spéculatifs et la réduction des chiffres de la pression artérielle joue très vraisemblablement un rôle important.

Les auteurs d'ASCOT, après analyse multivariée, confirmaient que l'ensemble des variables étudiées (baisse de la pression artérielle incluse) n'expliquait que 50 % du bénéfice observé pour les événements coronaires. L'action anti-ischémique et anti-athéromateuse de l'amlodipine associée au rôle protecteur bien établi des IEC pourrait-elle expliquer cette diminution de morbimortalité cardiovasulaire ? Et cela indépendamment de leur efficacité antihypertensive ?

Les résultats de l'étude CAFE suggèrent que ce bénéfice clinique n'est pas indépendant de l'action antihypertensive des agents testés. De surcroît, on découvre que la mesure de la pression artérielle brachiale a ses limites, surtout lorsqu'il s'agit d'évaluer et comparer les différentes stratégies thérapeutiques. La mesure non invasive de la pression aortique centrale serait plus fiable dans cette direction et éventuellement mieux corrélée au risque cardiovasculaire de l'hypertendu.

A condition que ces résultas soient confirmés par des nouvelles études et que des preuves physiopathologiques soient apportées, on peut envisager que la mesure de la pression aortique centrale devienne systématique au moins dans la comparaison clinique entre différentes stratégies antihypertensives. Pour une fois, le CAFE servi à l'AHA avait du… goût