

Effets des inhibiteurs calciques sur la progression de l'athérosclérose et de l'épaisseur intima média

Faiez Zannad

Centre d'Investigations Cliniques INSERM-CHU, Nancy, France

Abstract

Effects of Calcium Antagonists on the Progression of Atherosclerosis and Intima Media Thickness

Calcium antagonists are currently considered first-choice agents for treating hypertension. They are also active antianginal drugs. Their protective effects against ischaemia and their antiatherogenic potential, which have been demonstrated in various experimental models, may contribute to their preventive effect against the early atherosclerotic processes. However, their effects on survival and cardiovascular events have been inconsistent and controversial. Recent studies have suggested that mortality may be increased by short-acting agents. The effects of certain long-acting calcium antagonists may be different. In early clinical trials, nifedipine and nicardipine did not alter the progression of significant coronary artery narrowing, but did reduce the development of new atherosclerotic lesions. Nevertheless, the number of cardiovascular events was not decreased. The Multi-center Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS) showed a higher incidence of angina and more frequent cardiovascular events in patients treated with isradipine. In the Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT), after 3 years' follow-up, progression of significant atherosclerotic lesions and the development of new lesions were not significantly altered by treatment with amlodipine. However, it would appear that quantitative angiography may not be appropriate for monitoring the progression of atherosclerosis. Because of arterial remodelling, angiographic images may not show changes in the arterial lumen, in arteries where intravascular ultrasound may detect important atherosclerotic plaques. High resolution B-mode ultrasonography of the carotid artery may be more informative, since carotid intima media thickness is strongly correlated with cardiovascular risk factors, the prevalence of cardiovascular disease, and the presence of atherosclerotic lesions at other arterial sites.

In the PREVENT trial, carotid ultrasonography showed that intima media thickness was stabilised in the amlodipine group, while progression was uninterrupted in the placebo group. The mechanism of amlodipine in slowing the progression of intima media thickness may be related to its antiatherogenic effect, as well as to its effect on cellular growth and hyperplasia of the arterial wall. It is interesting to note that, as a secondary objective of the PREVENT trial, patients treated with amlodipine had fewer ischaemic events than those treated with placebo. The beneficial effects of amlodipine on arterial thickening and on the

prevention of ischaemic events suggest that amlodipine may be recommended for the management of all patients with stable angina. A larger trial with a longer follow-up period should be performed in order to confirm the promising results of PREVENT.

Résumé

Les inhibiteurs calciques utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle et l'angine de poitrine pourraient posséder un effet protecteur contre les processus précoce de l'athérosclérose. Cet effet pourrait être propre à certains antagonistes calciques à durée d'action prolongée.

L'essai PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial) n'a pas permis de montrer avec l'amiodipine de réduction de l'apparition de nouvelles lésions coronaires ni d'effet sur la progression des lésions coronaires avancées. Toutefois, l'angiographie coronaire quantitative ne semble pas appropriée pour mesurer la progression de l'athérosclérose. En revanche, l'échographie endovasculaire peut montrer la présence de plaques athéroscléreuses importantes alors que le diamètre artériel n'est pas modifié à l'angiographie. L'examen par échographie à haute résolution de l'épaisseur intima média de la carotide peut être encore plus instructif. Cette épaisseur est très fortement corrélée aux facteurs de risque cardiovasculaire, à la prévalence de maladies cardiovasculaires et à la présence de lésions athéroscléreuses sur d'autres sites artériels. Dans l'essai PREVENT, l'analyse des résultats de l'échographie carotidienne a révélé une stabilisation de l'épaisseur intima média sous amiodipine alors qu'elle continuait à progresser sous placebo. Le mécanisme d'action de l'amiodipine peut être aussi bien lié à l'effet antiathérogène précoce qu'à l'effet sur la prolifération cellulaire et l'hyperplasie de la paroi artérielle.

Les effets bénéfiques de l'amiodipine sur la progression de l'épaisseur intima média et sur les événements ischémiques suggèrent que ce traitement devrait être conseillé dans la prise en charge de tout patient coronarien stable. D'ores et déjà, la prévention des événements cardiovasculaires liés à la progression de l'athérosclérose repose sur l'utilisation de l'aspirine, des statines, et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Une stratégie thérapeutique basée sur l'utilisation plus large et plus intensive de l'ensemble de ces médicaments, auxquels pourrait se joindre l'amiodipine, devrait conduire à une diminution importante des besoins de revascularisation coronaire ainsi que de la morbidité et de la mortalité associées aux maladies cardiovasculaires.

Les inhibiteurs calciques sont désormais utilisés en première intention dans le traitement de l'hypertension artérielle avec une efficacité démontrée sur l'abaissement des chiffres de pression artérielle et des effets secondaires modérés.^[1,2] De nombreux essais étudient leurs effets de prévention sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires. D'ores et déjà, les essais Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe),^[3] Syst-China (Systolic Hypertension in China),^[4] STONE (Shanghai trial of nifedipine in the elderly)^[5] et plus récemment STOP-2 (Swe-

dish Trial in Old Patients with Hypertension-2)^[6] ont montré un effet bénéfique en terme de prévention cardiovasculaire chez des hypertendus âgés, comparable à celui observé avec les traitements conventionnels par diurétiques et/ou β-bloquants. Ce sont également des médicaments particulièrement actifs dans le traitement de l'angine de poitrine. Toutefois, il existe moins de données concernant leur effet sur la mortalité et les événements cardiovasculaires chez les patients atteints de maladies coronaires. Alors que des études récentes ont

suggéré que le risque de mortalité pouvait être augmenté avec les molécules à courte durée d'action, il semble que cet effet soit spécifique aux médicaments à libération rapide par rapport à ceux à durée d'action prolongée.^[7-10]

1. Premiers essais sur la progression de l'athérosclérose : Un effet nul sur les lésions avancées, mais significatif sur la prévention de l'apparition de nouvelles lésions

Plusieurs études prospectives à large portée sont actuellement en cours ou ont été récemment terminées. Leur but est d'étudier les effets des inhibiteurs calciques à durée d'action prolongée sur la morbidité et la mortalité chez des patients hypertendus ou atteints de maladie coronaire. Ces études ont exploré l'hypothèse selon laquelle l'effet de certains antagonistes calciques à durée d'action prolongée va au-delà du simple abaissement de la pression artérielle. La protection contre l'ischémie myocardique et l'effet antiathérogène démontré sur de nombreux modèles expérimentaux pourraient contribuer à un effet protecteur contre les processus précoces de l'athérosclérose. En effet, l'ion calcium joue un rôle important dans plusieurs étapes critiques du processus athérogène telles que la prolifération des cellules musculaires lisses et des fibroblastes et le transport du cholestérol dans la paroi vasculaire. Les inhibiteurs calciques ralentissent la prolifération cellulaire et inhibent la synthèse des protéines de la matrice extracellulaire.^[11] Ces effets sont souvent observés, en expérimentation animale, aux mêmes concentrations sanguines que celles associées, chez l'homme, à des effets cliniques. La restauration de la fonction endothéliale par les antagonistes calciques chez les patients atteints d'athérosclérose figure parmi les autres mécanismes potentiels des effets bénéfiques de ces agents dans l'athérosclérose clinique. La préservation de l'oxyde nitrique par les antagonistes calciques pourrait prévenir l'adhésion des monocytes et des plaquettes à la paroi vasculaire ainsi que la migration des monocytes dans la paroi vasculaire et la forma-

tion de cellules spumeuses. La restauration de la fonction endothéliale, et en conséquence l'amélioration de la vasomotricité, devrait aussi produire une réduction des contraintes de cisaillement qui constituent un facteur essentiel de l'athérosclérose. Toutefois, la démonstration des effets des antagonistes calciques sur l'athérosclérose chez l'homme a été plus difficile et controversée, du moins si l'on en croit les résultats des tous premiers essais cliniques telles que l'étude INTACT (International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy) avec la nifédipine.^[12] Cette étude a examiné le rôle de la nifédipine sur la progression de l'athérosclérose coronaire chez des patients présentant une maladie coronaire connue. Elle n'a pas montré de bénéfice significatif du traitement sur la progression de lésions coronaires obstruées. Une analyse rétrospective des données de cette étude a montré que la nifédipine pouvait prévenir le développement de nouvelles lésions coronaires. Cette observation a été confirmée par les résultats d'un autre essai étudiant l'effet de la nicardipine sur la progression de l'athérosclérose coronaire.^[13] Bien que la nicardipine n'ait pu réduire la progression des lésions coronaires, l'analyse rétrospective des résultats a permis de montrer une diminution significative du développement de nouvelles lésions coronaires. Même si ces observations sont basées sur des analyses rétrospectives ne pouvant servir qu'à l'élaboration de nouvelles hypothèses, elles ont toutefois des implications cliniques importantes. En effet, l'objectif de prévenir l'apparition de nouvelles lésions pourrait être cliniquement plus pertinent que celui de ralentir la progression de lésions avancées.

2. La prévention de l'apparition de nouvelles lésions d'athérosclérose est l'objectif à retenir

Il est de plus en plus évident que la formation de nouvelles lésions coronaires, c'est à dire de lésions produisant une sténose inférieure à 50% du diamètre de l'artère coronaire, est à l'origine d'une proportion importante des infarctus du myocarde. Des études où des coronarographies ont pu être

répétées chez des patients présentant des lésions coronaires lors du premier examen et qui ont développé par la suite un infarctus du myocarde, ont montré clairement que les lésions produisant les sténoses les plus serrées n'étaient que rarement à l'origine d'un infarctus du myocarde, en raison de la présence et de la formation de circulation coronaire collatérale.^[14,15] Les lésions coronaires minimes, riches en lipides, sont bien plus fréquemment à l'origine de ruptures de plaque et peuvent entraîner des occlusions coronaires incomplètes ou complètes se manifestant par un angor instable ou un infarctus du myocarde par hémorragie et thrombose intravasculaire.^[15] Les stratégies qui préviennent l'apparition de nouvelles lésions coronaires, en particulier celles basées sur des traitements hypolipidémiants, ont toutes été associées à une diminution significative des événements ischémiques. Il semble donc plus approprié d'étudier de façon prospective les effets des antagonistes calciques sur la prévention de nouvelles lésions coronaires. Ceci était précisément l'objectif d'une étude prospective avec l'amiodipine. L'essai PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial) a étudié l'effet de l'amiodipine, en comparaison au placebo, sur la progression des lésions coronaires et carotidiennes.

3. Les atouts de l'amiodipine

L'amiodipine a été sélectionnée en raison de ses diverses propriétés et en particulier de son effet antioxydant sur les membranes cellulaires. Sur des modèles d'athérosclérose expérimentale, l'amiodipine a montré un effet préventif significatif. De plus, contrairement à d'autres antagonistes calciques, son utilisation chez les patients atteints de cardiopathie ischémique avec dysfonction ventriculaire gauche, s'est montrée sans risque. La bonne tolérance de l'amiodipine chez des patients atteints de cardiopathie ischémique a pu être attribuée en partie à l'absence d'activation du système sympathique. Plusieurs dihydropyridines à durée d'action courte, telle que la nifédipine [même dans sa forme GITS (gastrointestinal ther-

apeutic system) à action prolongée^[16]], produisent une activation du système sympathique^[17,18] qui pourrait être à l'origine d'une augmentation des événements ischémiques au cours des syndromes coronariens aigus. La nifédipine ne diminue pas les événements ischémiques chez des patients coronariens stables malgré ses effets potentiels sur la prévention de l'apparition de nouvelles lésions d'athérosclérose coronaire.^[12] De même, l'essai MIDAS (Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study), construit pour comparer les effets de l'hydrochlorothiazide et ceux de l'isradipine sur la progression de l'athérosclérose carotidienne, a démontré, en résultat secondaire, que les patients traités par isradipine avaient une augmentation de la fréquence de l'apparition d'angine de poitrine ainsi que de la fréquence globale d'événements vasculaires.^[19]

4. L'essai PREVENT

Dans l'essai PREVENT,^[20] l'athérosclérose coronaire a été évaluée par coronarographie quantitative utilisant une technique antérieurement décrite.^[21] De plus, l'épaisseur intima média de la carotide a été étudiée par échographie en mode B. Des études antérieures ont montré que la progression de l'épaisseur intima média était un indicateur puissant de la progression de l'athérosclérose coronaire et des événements ischémiques cérébraux et coronaires. L'étude a porté sur plus de 800 patients qui présentaient, lors d'une coronarographie diagnostique, des lésions coronaires obstructives sur au moins une artère coronaire et ayant par ailleurs au moins une autre artère coronaire sans lésion significative. Tous les patients avaient un état clinique stable. Après la coronarographie initiale, et une échocardiographie carotidienne de base, les patients ont été soumis de façon aléatoire à un traitement par amiodipine à raison de 10 mg/jour, ou placebo. Ils ont été suivis pendant 3 ans durant lesquels des coronarographies et des échographies carotidiennes ont été répétées de façon régulière. Les caractéristiques de base de ces patients étaient similaires entre les groupes amiodipine et le groupe placebo. A la fin du suivi

de 3 ans, une analyse par coronarographies quantitatives n'a pas permis de montrer de réduction de l'apparition de nouvelles lésions coronaires ni d'effet sur la progression sur les lésions coronaires avancées. L'analyse des résultats de l'échographie carotidienne a révélé toutefois une stabilisation de l'épaisseur intima média sous amlodipine alors que cette épaisseur continuait à progresser sous placebo. La différence entre les effets coronariens et carotidiens de l'amiodipine peut avoir plusieurs explications. L'amiodipine, en raison de son effet hémodynamique, réduit la pression artérielle et par voie de conséquence, les contraintes de cisaillement. Ces effets pourraient s'exprimer de façon différente au niveau de la circulation coronaire et des artères carotides.

5. Les limites de l'angiographie coronaire quantitative

L'angiographie coronaire détecte la présence de lésions coronaires athéromateuses avancées et pourrait être défaillante pour déceler l'apparition de nouvelles lésions coronaires. En effet, elle évalue les modifications du diamètre coronaire alors que l'échographie carotidienne évalue l'évolution de l'épaisseur de la paroi artérielle. Les lésions athéroscléreuses progressent initialement vers l'extérieur de l'artère et ne produisent de diminution du diamètre artériel, détectée par l'angiographie, qu'à un stade relativement avancé. Cette évolution, démontrée sur les études anatomo-pathologiques, grâce aux travaux pionniers et très largement acceptés de Glagov et al.,^[22] fait que l'angiographie quantitative est probablement un moyen non approprié pour étudier la progression des lésions athéroscléreuses. La comparaison de l'évaluation angiographique à l'échographie endovasculaire a permis de confirmer cette évolution. Alors que le diamètre artériel n'est pas encore modifié, l'échographie endovasculaire montre la présence de plaques athéroscléreuses importantes.^[14]

6. L'épaisseur intima média de la carotide permet de prédire le risque d'événements ischémiques

L'ultrasonographie carotidienne à haute résolution permet de mesurer l'épaisseur intima média de la carotide. De nombreuses études épidémiologiques ont pu valider cette méthode et montrer une très forte corrélation entre l'épaisseur intima média et les facteurs de risque cardiovasculaire d'une part,^[23] la prévalence de maladies cardiovasculaires et la présence de lésions athéroscléreuses sur d'autres sites artériels d'autre part.^[24] Certains marqueurs génétiques du risque d'athérosclérose sont fortement associés à l'épaisseur intima média de la carotide.^[25,26] Les modifications de l'épaisseur intima média de la carotide ont pu être utilisées comme critère intermédiaire pour l'évaluation du bénéfice des thérapeutiques hypolipidémiantes sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires.^[27-29] Plus récemment, des études ont pu montrer que l'épaississement intima média était un facteur prédictif du risque d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux (AVC).^[30-34] Parmi ces études, la plus importante et la plus récente est celle de O'Leary et al.^[34] Cette étude a montré que l'incidence des événements cardiovasculaires était corrélée à l'épaisseur intima média. Le risque relatif d'infarctus du myocarde ou d'AVC augmentait de façon significative avec la progression de l'épaisseur intima média. Le risque relatif d'infarctus du myocarde ou d'AVC (ajusté pour le sexe et l'âge) était de 3,87 [intervalle de confiance (IC) : 2,72 - 5,51] chez les patients dont l'épaisseur intima média était dans le quintile supérieur par rapport à ceux présentant une épaisseur dans le quintile inférieur. L'association entre événement cardiovasculaire et épaisseur intima média reste significative après ajustement pour les facteurs de risque traditionnels, montrant une augmentation du risque pour chaque quintile.

Le mécanisme d'action de l'amiodipine dans le ralentissement de la progression de l'épaisseur intima média peut être aussi bien lié à l'effet anti-athérogène précoce qu'à l'effet sur la prolifération cellulaire et l'hyperplasie de la paroi artérielle.

En réponse aux facteurs de risque d'athérosclérose, le remodelage artériel peut produire un épaissement de la paroi, associé à l'altération de la compliance artérielle.^[35] Dans l'étude PREVENT, l'amiodipine a produit une diminution significative de la pression pulsée par rapport au placebo. Or, la pression pulsée est directement corrélée à la rigidité artérielle produisant une diminution de la compliance, elle-même facteur d'athérosclérose. La pression pulsée, reflétant la rigidité artérielle, a par ailleurs été rapportée comme un facteur prédictif des événements ischémiques.

7. L'amiodipine prévient les événements ischémiques

Il est important de souligner que, malgré une diminution apparente de la formation de nouvelles lésions coronaires dans l'étude INTACT^[12] avec la nifédipine, ainsi que dans l'étude du Montreal Heart Institute avec la nicardipine,^[13] les événements ischémiques avaient tendance à être plus fréquents chez les patients recevant ces traitements que chez ceux recevant du placebo. En revanche, dans l'étude PREVENT, les patients traités par amiodipine avaient une fréquence d'événements ischémiques significativement inférieure à ceux traités par placebo. Ce phénomène a été observé malgré une incidence spontanément faible, d'environ 2% par an, des événements ischémiques, en raison de la sélection de patients coronarien stables avec une fonction ventriculaire gauche normale. L'analyse des événements ischémiques mortels, des infarctus du myocarde non-mortels, des AVC ainsi que des arrêts cardiaques ressuscités a montré, comme prévu, une incidence relativement faible d'environ 2% par an.

En raison de l'incidence faible de ces événements "durs", un nombre de patients très important a été nécessaire pour détecter, après une période de suivi longue, une diminution significative de la fréquence de ces événements ischémiques "durs". En prenant en compte tous ces événements additionnés à l'incidence des hospitalisations pour angine de poitrine et à la fréquence des actes de revascularisation endoluminale ou

chirurgicale, on a observé une diminution significative de la fréquence de tous ces événements combinés chez les patients traités par amiodipine par rapport à ceux traités par placebo. La réduction de l'hospitalisation pour angine de poitrine a été observée aussi bien chez les patients traités par β-bloquants que chez les patients sans traitement β-bloquant. La diminution de la fréquence des hospitalisations pour angine de poitrine et des gestes de revascularisation sous amiodipine peut être liée à l'effet vasodilatateur et anti-angineux connu de ce médicament et/ou à un effet direct de l'amiodipine sur la fonction endothéliale, le tonus vasomoteur coronarien et l'athérosclérose coronaire. Quel qu'en soit le mécanisme, la diminution significative des hospitalisations pour angine de poitrine et de la fréquence de revascularisation coronaire pourrait avoir des implications importantes pour le bien-être du patient, la qualité de vie et le coût de sa prise en charge. Ces effets bénéfiques de l'amiodipine sur la progression de l'épaisseur intima média et sur les événements ischémiques suggèrent que ce traitement devrait être conseillé dans la prise en charge de tout patient coronarien stable. Un essai thérapeutique beaucoup plus important avec un suivi nettement plus prolongé est toutefois souhaitable pour déterminer les effets de l'amiodipine sur la fréquence des infarctus du myocarde non-mortels ainsi que sur la fréquence des AVC et sur la mortalité globale.

Il est important de souligner que les effets bénéfiques sur la fréquence d'hospitalisations et de revascularisations coronaires n'ont pas été accompagnés d'événements indésirables significatifs. En particulier, il n'y a pas eu d'augmentation significative de la fréquence des cancers ni des événements hémorragiques ou d'autres effets indésirables rapportés précédemment dans des études controversées avec les antagonistes calciques.

8. Place spécifique de l'amiodipine dans la prévention cardiovasculaire

Si l'on admet, sur la base des résultats de l'étude PREVENT, que l'amiodipine réduit effectivement la fréquence des hospitalisations pour angine de

poitrine ainsi que le recours à la revascularisation coronaire, quel serait la place de ce traitement dans les maladies cardiovasculaires?

Nous suggérons que l'amiodipine pourrait être utile chez tous les patients avec une maladie cardiovasculaire connue et une fonction systolique préservée, au même titre que d'autres médicaments dont l'utilité pour la réduction du risque cardiovasculaire a été démontrée, tels que les statines, l'aspirine et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) [si l'on en croit les résultats récents de l'étude HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation)^[36]]. Les mécanismes par lesquels ces divers médicaments réduisent les événements ischémiques peuvent être différents et il est vraisemblable qu'ils puissent avoir des effets bénéfiques synergiques ou au moins additifs. Les médicaments hypolipidémiants améliorent la fonction endothéliale, préviennent l'apparition de nouvelles lésions coronaires et réduisent la progression de lésions coronaires avancées. Ils sont aussi à l'origine d'une réduction de l'incidence des événements ischémiques mortels ou non, y compris la réduction de l'incidence d'angine de poitrine et du recours à la revascularisation. L'aspirine semble devoir son effet à la réduction du processus inflammatoire associé à l'athérosclérose et à la prévention et la diminution du risque de rupture de plaques. Les IEC ont aussi des effets pléiotropes. Ils améliorent la fonction endothéliale et réduisent les processus inflammatoires associés à l'athérosclérose. Ils semblent aussi intervenir par la prévention de la rupture de plaque. Leurs effets chez des patients à haut risque cardiovasculaire, y compris ceux dont la fonction ventriculaire gauche est normale, qu'ils soient hypertendus ou non, ont été démontrés récemment dans l'étude HOPE. Ces effets bénéfiques comprennent la réduction des événements cardiovasculaires quelle que soit leur localisation, la diminution de la mortalité globale ainsi que la diminution de la fréquence de revascularisation. Les effets de l'amiodipine sur la fonction endothéliale et la diminution de l'incidence de l'angine de poitrine et de la fréquence de revascularisation coronaire devraient compléter le

bénéfice des autres thérapeutiques. Une stratégie thérapeutique basée sur l'utilisation plus large et plus intensive de l'ensemble de ces médicaments pourrait être à l'origine d'une diminution importante des besoins de revascularisation coronaire ainsi que de la morbidité et de la mortalité associées aux maladies cardiovasculaires. Une telle stratégie devrait améliorer notablement la qualité de vie des patients et réduire l'impact socio-économique des maladies cardiovasculaires.

Références

1. Freher M, Challapalli S, Pinto JV, et al. Current status of calcium channel blockers in patients with cardiovascular disease. *Curr Probl Cardiol* 1999; 24: 236-40
2. Abernethy DA, Schwartz JB. Calcium antagonist drugs. *N Engl J Med* 1999; 341: 1447-57
3. Staessen JA, Thijs L, Fagard RH, et al. Calcium channel blockade and cardiovascular prognosis in the European trial on isolated systolic hypertension. *Hypertension* 1998; 32: 410-6
4. Wang JG, Staessen JA, Gong L, et al. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. *Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group*. *Arch Intern Med* 2000; 160 (2): 211-20
5. Gong L, Zhang W, Zhu Y, et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 14 (10): 1237-45
6. Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, et al., for the STOP-Hypertension-2 study group. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity. *The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 Study*. *Lancet* 1999; 354: 1751-6
7. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274: 620-5
8. Pahor M, Guralnik JM, Corti MC, et al. Long-term survival and use of antihypertensive medications in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 1191-7
9. Epstein M. Calcium antagonists should continue to be used for first-line treatment for hypertension. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2150-6
10. Messerli FH. Case-control study, meta-analysis, and bouillabaisse: putting the calcium antagonist scare into context. *Ann Intern Med* 1995; 123: 888-9
11. Roth M, Eickelberg O, Kohler E, et al. Ca++ blockers modulate metabolism of collagens within the extracellular matrix. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 5478-82
12. Lichtlen PR, Hugenholtz PG, Rafflenbeul W, et al. Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine: results of the International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy (INTACT). *Lancet* 1990; 335: 1109-13
13. Waters D, Losperance J, Francetic M, et al. A controlled clinical trial to assess the effect of a calcium channel blocker on the progression of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1990; 82: 1940-53
14. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminoangiography: the dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995; 92: 2333-42

15. Falke E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-71
16. Schwartz JB, Caputo G, Abbott J. Early experience with dobutamine stress testing and cardiac cine-tomographic imaging in the elderly: anti-anginal effects of nifedipine-GITS. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 967-74
17. Jariwalla AG, Anderson EG. Production of ischaemic cardiac pain by nifedipine. *BMJ* 1978; 1: 1181-2
18. Grossman E, Messerli FH. Effect of calcium antagonists on plasma norepinephrine levels, heart rate, and blood pressure. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1453-8
19. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS): a randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276: 785-9
20. Byington RP, Chen J, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on cardiovascular events and procedures [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 314A
21. Byington RP, Miller ME, Herrington D, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effect of Norvasc Trial (PREVENT). *Am J Cardiol* 1997; 80: 1087-90
22. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371-5
23. Burke GL, Evans GW, Riley WA, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 1995; 26: 386-91
24. Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ, et al. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease: the Edinburgh Artery Study. *Stroke* 1997; 28: 348-53
25. Zannad F, Visvikis S, Gueguen R, et al. Genetics strongly determines the wall thickness of the left and right carotid arteries. *Hum Genet* 1998; 103: 183-8
26. Sass C, Herberth B, Chapet O, et al. Intima media thickness and diameter of carotid and femoral arteries in children, adolescents and adults from the Stanislas cohort: effect of age, sex, anthropometry and blood pressure. *J Hypertens* 1998; 16: 1593-602
27. Blankenhorn DH, Selzer RH, Crawford DW, et al. Beneficial effects of colestipol-niacin therapy on the common carotid artery. Two and four-year reduction of intima-media thickness measured by ultrasound. *Circulation* 1993; 88: 20-8
28. Furberg CD, Adams Jr HP, Applegate WB, et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. *Circulation* 1994; 90: 1679-87
29. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al. Reduction in carotid arterial wall thickness using lovastatin and dietary therapy: a randomized controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996; 124: 548-56
30. Salonen JT, Salonen F. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1245-9
31. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432-7
32. Chamblee LE, Heiss G, Folsom AR, et al. 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
33. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al. The role of carotid artery intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128: 262-9
34. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al., for the Cardiovascular health study collaborative research group. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999; 340: 14-22
35. Girerd X, Giannattasio C, Moulin C, et al. Regression of radial artery wall hypertrophy and improvement of carotid artery compliance after long-term antihypertensive treatment in elderly patients. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1064-73
36. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53

Correspondance et offprints: Faiez Zannad, CIC-INSERM-CHU, B.P. 303, 54201 TOUL Cedex, France.
E-mail : f.zannad@chu-nancy.fr