

Médicaments et rigidité artérielle chez l'hypertendu

Stéphane Laurent

Inserm EMI 0107 et Service de Pharmacologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France

Abstract

Drugs and Arterial Stiffness in Hypertensive Patients

Epidemiological studies have demonstrated that pulse pressure and arterial stiffness are strong independent risk factors for all-cause and cardiovascular mortality, primary coronary heart disease (CHD) and stroke. Thus, treatment of hypertension and congestive heart failure (CHF) should aim to reduce arterial stiffness in order to lower afterload and pulse pressure, promote regression of left ventricular and arterial wall hypertrophy and, in CHF, increase cardiac output. Elevation of diastolic blood pressure appears to be beneficial to coronary perfusion and this may be particularly relevant in the setting of CHD.

In patients with essential hypertension, numerous studies have shown a decrease in arterial stiffness with various pharmacological classes of antihypertensive agents (including β -blockers, diuretics, ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists and calcium antagonists), either acutely or during long-term studies. Their efficacy is not surprising, since blood pressure reduction unloads the stiff components of the arterial wall, such as collagen. However, it seems likely that pharmacological treatment has the capacity to decrease arterial stiffness beyond blood pressure reduction, because long-term drug administration can modify the wall components, including a reduction in collagen density or changes in the spatial arrangement of the wall materials. Whether classes of antihypertensive agents vary in their efficacy to affect arterial structure and thus influence arterial stiffness via a pressure-independent mechanism is more controversial and has yet to be evaluated in large-scale trials.

A Consensus Conference on the 'Clinical Applications of Arterial Stiffness', held in Paris, June 17, 2000, recommended guidelines for further pharmacological and therapeutic studies on arterial stiffness. Among them were the following: (i) 'To reach full normalisation of arterial stiffness, pharmacological and therapeutic trials should aim at lowering systolic and diastolic blood pressure to a larger extent than in previous studies and giving treatments for a longer duration than in most previous studies; (ii) Mainly, studies designed to demonstrate the prognostic value of the reduction of arterial stiffness are urgently needed. They should be performed in patients at high cardiovascular risk, on a large scale and a long-term basis, and include all-cause and cardiovascular mortality and cardiovascular morbidity'.

Résumé

La rigidité artérielle est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant chez l'hypertendu essentiel non compliqué. Cette revue examine la question suivante : est-il possible d'améliorer la rigidité artérielle indépendamment de la baisse de pression artérielle ? Pour y répondre, trois approches sont généralement admises. La première consiste à sélectionner une cible appropriée, comme la fibrose de la paroi vasculaire, le tonus vasculaire musculaire lisse, et le pontage des fibres de collagène, et à utiliser les médicaments appropriés, respectivement les médicaments du système rénine-angiotensine-aldostérone, les médicaments donneurs de monoxyde d'azote (NO), et les médicaments capables d'agir sur les pontages entre les fibres de collagène. Une deuxième approche consiste à utiliser des médicaments antihypertenseurs déjà commercialisés, pour lesquels la pharmacologie animale a révélé des propriétés additionnelles sur la rigidité artérielle, et a démontré leur supériorité grâce à des schémas d'études appropriés. Une troisième approche consiste à utiliser des associations médicamenteuses pour bloquer, par l'un des composants, les contre-régulations délétères mises en jeu par l'autre médicament, et inversement. Cependant, il reste encore à démontrer la valeur pronostique de la réduction de rigidité artérielle. Cette démonstration sera d'autant plus significative qu'il s'agira d'une étude à grande échelle, incluant une large population à haut risque cardiovasculaire, et bénéficiant d'un suivi prolongé.

La compliance artérielle caractérise la fonction d'amortissement par les gros troncs artériels de la pulsativité de la pression générée par l'éjection cardiaque systolique. La diminution de compliance artérielle, c'est-à-dire l'augmentation de la rigidité artérielle, témoigne d'une atteinte de l'organe-cible qu'est la grosse artère. La rigidité artérielle, dont le rôle physiopathologique a été très étudié ces 20 dernières années,^[1,2] est apparue plus récemment comme un paramètre d'intérêt majeur chez l'hypertendu pour plusieurs raisons. Il s'agit d'une valeur mesurable de façon non invasive chez l'hypertendu. Une récente conférence de consensus^[3] a codifié les méthodes de mesure de la rigidité artérielle. De récentes études épidémiologiques ont montré que la rigidité artérielle était un facteur de risque cardiovasculaire indépendant, non seulement dans des populations à haut risque cardiovasculaire, comme l'insuffisant rénal chronique en phase terminale,^[4] mais aussi chez l'hypertendu non compliqué.^[5-7] Chez ce dernier, trois études ont démontré que la rigidité artérielle était un facteur prédictif de la mortalité totale cardiovasculaire,^[5] des événements coronaires primaires et secondaires,^[6] et des accidents vasculaires cérébraux mortels,^[7] et cela indépen-

damment des autres facteurs de risque cardiovasculaire, et en particulier de la pression pulsée. De nombreuses études pharmacologiques ont démontré qu'il était possible, en utilisant des médicaments antihypertenseurs, de diminuer aussi bien la pression pulsée que la rigidité artérielle qui en est un des déterminants principaux.^[8]

Ainsi, la rigidité artérielle devrait être évaluée chez les hypertendus, lors de la consultation initiale, à titre de paramètre artériel pronostique des événements cardiovasculaires, mais aussi au cours du suivi thérapeutique, pour mieux guider le traitement.

La présente revue se propose de répondre à deux questions d'intérêt croissant :

1. Est-il possible de diminuer la rigidité artérielle indépendamment de la baisse de pression artérielle?

2. Est-il possible en diminuant la rigidité artérielle grâce à des médicaments appropriés, de réduire l'incidence des événements cardiovasculaires?

1. Méthodes de mesure de la rigidité artérielle

Deux sites de mesure peuvent être indivi-

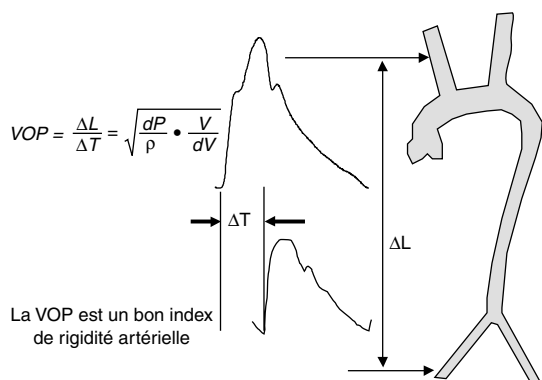


Fig. 1. Vitesse de propagation de l'onde de pouls (VOP) carotido-fémorale. ΔL = distance entre les deux sites; ΔT = intervalle de temps entre les pieds des ondes carotide et fémorale; dP = pression différentielle ou pression pulsée; dV = augmentation du volume artériel lors de la systole (écriture mathématique, pour ΔV [augmentation de volume lors de la systole]); ρ = la densité du sang; V = volume artériel.

dualisés : les artères proximales, de gros calibre et possédant des propriétés élastiques, et les artères distales, de moyen calibre et plutôt musculaires.

Compte tenu de leur diamètre et de leur élasticité, les artères élastiques proximales comme l'aorte thoracique et l'artère carotide, représentent la plus grande part de la compliance systolique. Une des méthodes les plus simples pour apprécier la rigidité artérielle est de mesurer la vitesse de propagation de l'onde de pouls (VOP),^[9] c'est-à-dire la vitesse de propagation, le long de l'aorte, de l'onde produite par l'ébranlement de l'aorte lors de l'éjection systolique. Cette mesure consiste à enregistrer la morphologie de l'onde de pression simultanément au niveau de l'artère carotide commune et de l'artère fémorale commune, grâce à des capteurs mécanographiques, et à mesurer le décalage de temps entre le pied des deux ondes (figure 1).^[10] Compte tenu du temps nécessaire pour que l'onde de pouls gagne le territoire fémoral (temps de transit), l'onde de pression fémorale est enregistrée en retard par rapport à l'onde de pression carotidienne. Selon la formule de Bramwell et Hill (1922),^[9] $VOP = \Delta L / \Delta T = (dP \cdot V / \rho \cdot dV)^{1/2}$, où ρ représente la densité du sang, ΔL la distance entre les deux sites et ΔT l'intervalle de temps entre les pieds des ondes caro-

tide et fémorale. La valeur $dV/V \cdot dP$ représente la distensibilité volumique, c'est-à-dire l'augmentation de volume mesurée pour une augmentation donnée de pression, rapportée au volume initial de l'artère. Ainsi, la VOP, qui s'exprime en m/sec, apparaît donc comme proportionnelle à l'inverse de la distensibilité (figure 1). Il est possible aussi de mesurer localement la compliance, ou la distensibilité artérielles, en utilisant les méthodes d'échotracking^[11] et de tonométrie d'aplanation (figure 2).^[12] La distensibilité volumique s'exprime par l'équation $D = \Delta V / V \cdot \Delta P$.

Les artères musculaires, distales, comme l'artère humérale, l'artère radiale et l'artère fémorale commune sont intéressantes en raison de l'importance du tonus musculaire à leur niveau, mais aussi de leur contribution à la génération d'ondes de réflexion, facteur d'augmentation de pression pulsée et d'augmentation de la charge ventriculaire gauche. L'artère fémorale commune a l'intérêt de renseigner sur le comportement d'une artère siège d'athérosclérose, à la différence des artères humérales et radiales.

Les appareils d'échotracking permettent d'enregistrer, lors du cycle cardiaque, les variations de diamètre artériel, qui renseignent sur les variations systolo-diastoliques de volume artériel, dans l'hypothèse d'une longueur artérielle constante. Le couplage à la tonométrie d'aplanation permet d'enregistrer les variations systolo-diastoliques de pression artérielle, et de construire les courbes "pression-diamètre" et "pression-volume" lors d'un cycle cardiaque (figure 2). L'analyse de la courbe pression-volume de la figure 3 montre qu'il ne s'agit pas d'une relation linéaire comme s'il s'agissait d'un matériau purement élastique, mais d'une relation curvilinéaire, liée à la sollicitation progressive, lors de l'augmentation de pression, des éléments les plus rigides de la paroi artérielle, comme le collagène. Ainsi, la compliance ($\Delta V / \Delta P$) et la distensibilité qui représente la compliance normalisée au volume de l'artère ($\Delta V / V \cdot \Delta P$), diminuent lorsque la pression augmente à l'intérieur de l'artère. Ceci explique pourquoi la

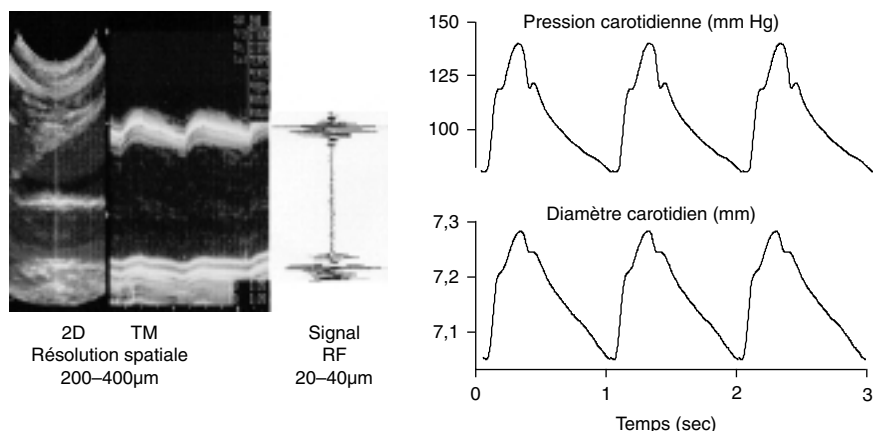


Fig. 2. Mesure de la distensibilité artérielle au cours du cycle cardiaque à partir des variations de diamètre et de pression enregistrées au niveau de l'artère carotide commune. ΔP = augmentation de pression lors de la systole, ou pression différentielle ou pression pulsée ; ΔV = augmentation de volume lors de la systole ; **RF** = radio-fréquence ; **TM** = temps-mouvement ; **V** = volume artériel ; **2D** = échographie bi-dimensionnelle.

relation distensibilité-pression est curvilinéaire décroissante (figure 3).

Sur un plan pratique, cette approche mécanique de la rigidité artérielle montre bien que la simple baisse de la pression intra-artérielle est capable d'améliorer les propriétés élastiques de l'artère, et d'augmenter la distensibilité. C'est ainsi que de nombreux médicaments antihypertenseurs ont montré leur efficacité pour diminuer la rigidité artérielle, en parallèle à la baisse de pression artérielle.^[8] Les quatre grandes classes thérapeutiques ont montré leur efficacité : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes calciques, diurétiques, et β -bloquants.

2. Amélioration pression-indépendante de la rigidité artérielle

Compte tenu de la grande complexité de la structure de la paroi artérielle, et de l'organisation tridimensionnelle de ses composants, il est envisageable d'améliorer ses propriétés mécaniques au travers de modifications d'un ou de plusieurs de ses composants. Le tableau I fait état des différentes protéines déterminantes. Les plus étudiées sont les protéines de la matrice extracellulaire, et en particulier le collagène fibrillaire de type I et de type III, l'élastine et la fibrilline. Les notions classiques de mécanique artérielle

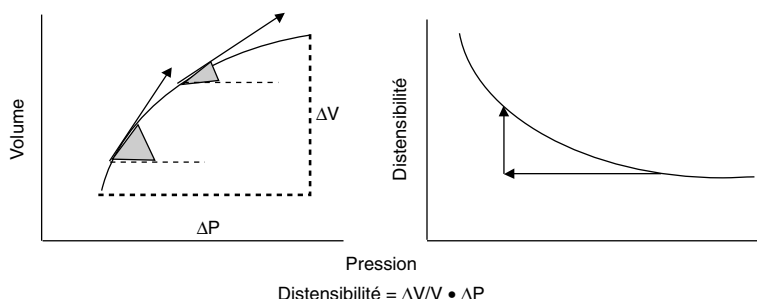


Fig. 3. Les médicaments antihypertenseurs augmentent la distensibilité artérielle en partie par la seule baisse de la pression artérielle. ΔP = augmentation de pression lors de la systole, ou pression différentielle ou pression pulsée ; ΔV = augmentation de volume lors de la systole ; **V** = volume artériel.

Tableau I. Déterminants moléculaires de la rigidité artérielle

| Système intra-cellulaire | Protéines |
|--------------------------|-----------------------------|
| Matrice extra-cellulaire | Collagène I ^a |
| | Collagène III ^a |
| | Elastine ^a |
| | Fibrilline ^a |
| | Fibronectine ^a |
| | Protéoglycanes ^a |
| Membrane basale | Collagène IV |
| | Laminine |
| | Nidogène |
| | Entactine |
| Points de contact focaux | Intégrines ^a |
| | Paxilline |
| | Tensine |
| | Taline |
| Cytosquelette | Desmine ^a |
| | α -Actine |
| | Vinculine |
| | SM-1MHC |

a Rôle démontré dans la rigidité artérielle.

SM-1MHC = Smooth Muscle-1 Myosin Heavy Chain.

amènent à considérer la rigidité artérielle comme dépendant à la fois de la rigidité intrinsèque de chaque composant (son module élastique) et de son organisation tridimensionnelle.^[13-15] Cette approche fait intervenir non seulement les interactions cellule-matrice, en particulier les relations entre la cellule musculaire lisse (CML) et les lamelles élastiques, mais aussi l'organisation du réseau de collagène et d'élastine, ainsi que les modifications phénotypiques des CML, orientées vers la croissance ou la différenciation vers un phénotype synthétique. Depuis de nombreuses années les recherches s'orientent vers le moyen de réduire la rigidité artérielle indépendamment de la réduction de pression artérielle.^[16] Une récente conférence de consensus^[8] soulignait l'intérêt de trois approches :

1. Sélectionner une cible appropriée
2. Utiliser des médicaments antihypertenseurs dotés de propriétés additionnelles, et démontrer leur supériorité grâce à des schémas d'études appropriés
3. Utiliser des combinaisons thérapeutiques.

2.1 La première approche

La première approche, qui consiste à sélectionner la cible appropriée, tient compte des mécanismes les plus généralement admis comme générateurs de rigidité artérielle : la fibrose de la paroi vasculaire, le tonus musculaire lisse, et le pontage des fibres de collagène. La fibrose de la paroi artérielle et les modifications associées des fibres de collagène et de la matrice extracellulaire représentent le point d'impact des médicaments du système rénine-angiotensine^[17] (inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II), et des antagonistes de l'aldostérone^[18] (spironolactone, éplérénone). La relaxation de la cellule musculaire lisse s'obtient classiquement par les vasodilatateurs, mais rares sont ceux capables de démontrer un effet direct sur les cellules musculaires lisses de la paroi des gros troncs artériels, en parallèle à leur effet vasodilatateur artériolaire périphérique. Il s'agit des dérivés nitrés,^[19] des médicaments donneurs de monoxyde d'azote et d'une classe thérapeutique récente : les inhibiteurs mixtes de l'endopeptidase neutre et de l'enzyme de conversion.^[20,21] Ces derniers médicaments, en bloquant la dégradation de l'endopeptidase neutre, induisent une relaxation GMPc-dépendante, voisine de celle des dérivés nitrés. Enfin, des produits comme l'amino-guanidine qui inhibent la formation de pontages entre fibres de collagène, et plus récemment l'ALT-711, capables de casser les pontages déjà formés par les produits de glycation avancés,^[22] ont démontré leur efficacité chez l'homme au cours d'un essai clinique de phase II.^[23] Dans ce travail réalisé en double insu, sur deux groupes parallèles de 62 (ALT-711) et 31 (placebo) patients, après 2 mois de traitement, la VOP a diminué de 7% dans le groupe ALT-711 alors qu'elle n'a pas été modifiée dans le groupe placebo. Cette amélioration n'était pas liée à des modifications de la charge tensionnelle puisque la pression artérielle moyenne (PAM) est restée inchangée. L'amélioration de la rigidité artérielle s'est traduite par une diminution significative de la

pression pulsée dans le groupe ALT-711 ($-5,3\text{mm Hg}$) par rapport au groupe placebo ($-0,6\text{mm Hg}$).

Ce dernier travail est révélateur des modifications conceptuelles en cours dans le traitement de l'hypertension artérielle en général et de la rigidité artérielle en particulier, puisque sont maintenant étudiés des médicaments capables d'agir directement sur la structure des gros troncs artériels, par opposition aux médicaments vasodilatateurs étudiés ces dernières années. Bien entendu, les médicaments vasodilatateurs nécessitent d'être étudiés dans leurs effets pléiotropes, en particulier au niveau de la structure des gros troncs artériels, car ils peuvent agir sur plusieurs cibles tissulaires. En plus des médicaments déjà cités (inhibiteurs de l'endopeptidase neutre, anti-aldostérones sélectifs), pourraient être concernés les antagonistes de l'endothéline, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'endothéline, et les antagonistes de la vasopressine ...

2.2 Une deuxième approche

Une deuxième approche consiste à utiliser des médicaments antihypertenseurs déjà commercialisés, que la pharmacologie animale a montré dotés de propriétés additionnelles sur la rigidité artérielle, et à démontrer leur supériorité grâce à des schémas d'études appropriés. Pour cela, il est nécessaire de mettre en place des essais thérapeutiques au long cours, s'étendant parfois sur plusieurs années, pour démasquer le rôle joué par le remodelage médicamenteux artériel, dans cette maladie chronique qu'est l'hypertension artérielle, en utilisant la synergie d'action des médicaments sur les contre-régulations. Ceci suppose d'inclure un grand nombre d'hypertendus dans chaque groupe, pour minimiser le risque d'erreur de type II. Il est important de tirer avantage des nombreux paramètres artériels valorisés ces dernières années, comme la distensibilité isobarique (c'est-à-dire calculée à même niveau de pression artérielle). Des méta-analyses de plusieurs études pourront être nécessaires pour démasquer des différences. De même celles-ci peuvent n'apparaître qu'au terme d'une analyse pharmacogénétique, en démasquant

une efficacité supérieure d'une classe thérapeutique par rapport à une autre dans le cas de certains polymorphismes génétiques.

2.3 Une troisième approche

Une troisième approche consiste à utiliser des associations médicamenteuses pour bloquer, par l'un des composants, les contre-régulations délétères mises en jeu par l'autre médicament, et inversement. Cette approche permet de valoriser la synergie de l'association médicamenteuse et d'agir plus efficacement non seulement sur le tonus vasomoteur, mais aussi sur les composants de la paroi artérielle impliqués dans la rigidité artérielle. Par exemple l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion à un diurétique permet de bloquer l'activation du système rénine-angiotensine induit par la déplétion volumique, et la fibrose vasculaire qui en résulte. Ainsi, dans l'étude REASON,^[24] étude randomisée réalisée en double insu et en groupes parallèles chez 406 hypertendus pendant 12 mois, l'association perindopril + indapamide s'est révélée significativement plus efficace que l'aténolol pour diminuer non seulement la pression pulsée humérale, mais surtout la pression pulsée centrale, à baisse de pression diastolique égale.

3. Valeur pronostique de la réduction de la rigidité artérielle

La rigidité artérielle peut être envisagée non seulement comme le témoin de l'atteinte des organes-cibles, mais aussi comme un critère intermédiaire. Elle répond en effet à plusieurs des prérequis de la définition d'un critère intermédiaire : (i) la rigidité artérielle est mesurable ; (ii) il existe un parallélisme entre l'augmentation de rigidité artérielle et la survenue d'événements cardiovasculaires ; et (iii) il est possible de réduire la rigidité artérielle grâce à des médicaments.

Cependant, il reste encore à démontrer la valeur pronostique de la réduction de rigidité artérielle sur les événements cardiovasculaires. Un argument fort, mais indirect, provient d'une étude observationnelle au long cours dans la population à haut risque cardiovasculaire que sont les patients en

insuffisance rénale terminale.^[25] Cette étude a bien montré la valeur pronostique de la rigidité artérielle sur la survie de ces patients. En effet, les patients dont la VOP diminuait sous traitement avaient une survie significativement meilleure que ceux dont la VOP augmentait sous traitement.

L'influence déterminante de la diminution de la rigidité artérielle dans l'effet préventif des médicaments sur les événements cardiovasculaires ne pourra être démontrée sans équivoque qu'au cours d'un essai longitudinal, et s'il existe à la fois une différence de survenue des événements entre les 2 bras de l'essai (médicament A versus médicament B), et une différence de modification de rigidité artérielle, tous autres facteurs étant égaux par ailleurs (baisse de pression artérielle diastolique, de PAM, modifications des facteurs biologiques...). Ces résultats seront d'autant plus significatifs qu'il s'agira d'une étude à grande échelle, incluant une large population (>1000 patients), avec un suivi au long cours (>5 ans), en utilisant comme critères de jugement les critères habituels des études de morbi-mortalité (mortalité totale et cardiovasculaire ; infarctus du myocarde ; accident vasculaire cérébral...), et cela dans une population à haut risque. La rigidité artérielle est actuellement utilisée comme critère intermédiaire dans certaines études pharmacologiques de morbi-mortalité au long cours (études ASCOT [Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial],^[26] FIELD, SEARCH...).

En conclusion, pour normaliser au mieux le risque cardiovasculaire, les médicaments antihypertenseurs devraient également diminuer la rigidité artérielle. Toute réduction de rigidité artérielle obtenue indépendamment de la baisse de pression artérielle devrait potentialiser la réduction de pression pulsée et optimiser la diminution du risque cardiovasculaire. Il est urgent de réaliser des essais au long cours, à grande échelle, pour savoir si la normalisation de la rigidité artérielle s'accompagne d'une diminution des événements cardiovasculaires.

Notification

Ces travaux ont pu être réalisés grâce à des subventions provenant de l'INSERM, du Ministère de la Recherche, de l'Université Paris VI, et de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

Références

1. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries. In: Arnold E, editor. Theoretical, experimental and clinical principles. 3rd ed. London: Lea and Febiger, 1990: 77-142, 216-69, 283-359
2. Safar ME. Pulse pressure in essential hypertension: clinical and therapeutical implications. *J Hypertens* 1989; 7: 769-76
3. Pannier BM, Avolio AP, Hoeks A, et al. Methods and devices for measuring arterial compliance in humans. *Am J Hypertens* 2002; 15: 743-53
4. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434-9
5. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236-41
6. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39: 10-5
7. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*. In press, 2003
8. Laurent S, Kingwell B, Bank A, et al. Clinical applications of arterial stiffness: therapeutics and pharmacology. *Am J Hypertens* 2002; 15: 453-8
9. Bramwell JC, Hill AV. The velocity of the pulse wave in man. *Proc Soc Lond (Biol)* 1922; 93: 298-306
10. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement: validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995; 26: 485-90
11. Hoeks AP, Willekes C, Boutouyrie P, et al. Automated detection of local artery wall thickness based on M-line signal processing. *Ultrasound Med Biol* 1997; 23: 1017-23
12. Kelly R, Hayward C, Avolio A, et al. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989; 80: 1652-9
13. Bézé Y, Lamazière JM, Laurent S, et al. Fibronectin expression and aortic wall elastic modulus in spontaneously hypertensive rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1027-34
14. Boumaza S, Arribas SM, Osborne-Pellegrin M, et al. Fenestrations of the carotid internal elastic lamina and structural adaptation in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2001; 37: 1101-7
15. Lacolley P, Challande P, Boumaza S, et al. Mechanical properties and structure of carotid arteries in mice lacking desmin. *Cardiovasc Res* 2001; 51: 178-87
16. Van Bortel LM, Kool MJ, Struijker-Boudier HAJ. Effects of antihypertensive agents on local arterial distensibility and compliance. *Hypertension* 1995; 26: 531-4
17. Safar ME, Van Bortel LM, Struijker-Boudier HAJ. Resistance and conduit arteries following converting enzyme inhibition in hypertension. *J Vasc Res* 1997; 34: 67-81

18. Lacolley P, Safar ME, Lucet B, et al. Prevention of aortic and cardiac fibrosis by spironolactone in old normotensive rats. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 662-7
19. Laurent S, Arcaro G, Benetos A, et al. Mechanism of nitrate-induced improvement on arterial compliance depends on vascular territory. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19: 641-9
20. Mitchell GF, Izzo Jr JL, Lacourcière Y, et al. Omapatrilat reduces pulse pressure and proximal aortic stiffness in patients with systolic hypertension: results of the conduit hemodynamics of omapatrilat international research study. *Circulation* 2002; 105: 2955-61
21. Laurent S, Boutouyrie P, Azizi M, et al. Antihypertensive effects of fasidotril, a dual inhibitor of neprilysin and angiotensin-converting enzyme, in rats and humans. *Hypertension* 2000; 35: 1148-53
22. Wolffenbuttel BH, Boulanger CM, Crijns FR, et al. Breakers of advanced glycation end products restore large artery properties in experimental diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 4630-4
23. Kass DA, Shapiro EP, Kawaguchi M, et al. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product cross-link breaker. *Circulation* 2001; 104: 1464-70
24. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, et al. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001; 38: 922-6
25. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001; 103: 987-92
26. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. ASCOT Investigators. *J Hypertens* 2001; 19: 1139-47

Correspondance et offprints: Professeur *Stéphane Laurent*, INSERM EMI 0107 et Service de Pharmacologie, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris VI, 20 rue Leblanc, 75908 Paris Cedex 15, France.
E-mail: stephane.laurent@egp.ap-hop-paris.fr