

Protection myocardique, rigidité artérielle et ondes de réflexion

L'étude REASON

Gérard M. London

Centre Hospitalier F.H. Manhès, Fleury-Mérogis, France

Abstract

Arterial Stiffness, Wave Reflections and Myocardial Protection: The REASON Project

Systolic blood pressure (SBP) and systolic-diastolic pulse pressure (PP) may be superior predictors of cardiovascular risk than diastolic blood pressure (DBP). Treatments that selectively reduce SBP and PP may therefore be of particular interest. The REASON project was a randomised, double-blind study comparing the very low-dose combination perindopril 2mg/indapamide 0.625mg (Per/Ind) versus atenolol 50mg for 12 months in 471 hypertensive patients. Both treatments produced similar reductions in brachial DBP, but Per/Ind produced greater reductions than atenolol in SBP (-23.1 ± 15.6 mm Hg vs -16.2 ± 16.0 mm Hg; $p < 0.001$) and PP (-9.9 ± 12.4 mm Hg vs -3.3 ± 13.5 mm Hg; $p < 0.001$). Patients with echocardiographic left ventricular hypertrophy at baseline ($n = 124$) showed greater reduction of left ventricular mass index with Per/Ind (-11.3 ± 15.4 g/m 2) than atenolol (-5.3 ± 15.1 g/m 2 ; $p = 0.031$). Relative to atenolol, Per/Ind selectively targets SBP and PP, which could be important in reducing cardiovascular risk.

Résumé

La pression artérielle systolique (PAS) et la pression artérielle différentielle ou pression pulsée (PP) pourraient s'avérer de meilleurs facteurs prédictifs du risque cardiovasculaire que la pression artérielle diastolique (PAD). Les traitements qui abaissent de manière sélective la PAS et la PP pourraient donc présenter un intérêt certain. Le projet REASON, étude randomisée menée en double aveugle, a eu pour objet de comparer les effets de l'association faiblement dosée de perindopril (2mg) et d'indapamide (0,625mg) [Per/Ind] vs aténolol (50mg) pendant 12 mois chez 471 patients hypertendus. Les deux traitements ont entraîné des baisses comparables de la PAD humérale ; en revanche, par rapport à l'aténolol, l'association Per/Ind a abaissé plus efficacement la PAS ($-23,1 \pm 15,6$ mm Hg vs $-16,2 \pm 16,0$ mm Hg, respectivement ; $p < 0,001$) et la PP ($-9,9 \pm 12,4$ mm Hg vs $-3,3 \pm 13,5$ mm Hg ; $p < 0,001$). Les patients qui présentaient une hypertrophie ventriculaire gauche à l'échocardiographie lors de la visite initiale ($n = 124$) ont montré une diminution plus importante de l'indice de masse ventriculaire gauche avec l'association Per/Ind ($-11,3 \pm 15,4$ g/m 2) qu'avec l'aténolol ($-5,3 \pm 15,1$ g/m 2 ; $p = 0,031$). Par rapport à l'aténolol, l'association

Per/Ind agit de manière sélective sur la PAS et la PP, effet susceptible d'être particulièrement important dans la réduction du risque cardiovasculaire

Il existe maintenant de nombreuses données en faveur d'une corrélation positive entre l'élévation de la pression artérielle et le risque de pathologies cardiovasculaires telles que les accidents vasculaires cérébraux (AVC), la cardiopathie ischémique, l'insuffisance cardiaque congestive et l'artériopathie périphérique.^[1,2] Le paradigme physiopathologique antérieur accordait une importance particulière à la pression artérielle diastolique (PAD) par rapport à la pression artérielle systolique (PAS) comme facteur déterminant du risque, de sorte que les modalités de stratification des niveaux de risque et les recommandations thérapeutiques ont reposé essentiellement sur les valeurs de la PAD. Les données récemment acquises ont cependant montré que la valeur prédictive de la PAS est supérieure à celle de la PAD et qu'elle constitue une cible intéressante du traitement antihypertenseur.^[3,4] De plus, les résultats d'études cliniques récentes ont montré que la normalisation de la PAS est plus difficile à obtenir que celle de la PAD avec les traitements antihypertenseurs actuels.^[3,5] Outre les valeurs de la PAS et de la PAD mesurées en routine, la pression artérielle peut également être évaluée en fonction de paramètres plus stables tels que la pression artérielle moyenne (PAM) et la pression artérielle différentielle ou pression pulsée (PP) qui correspond à la différence entre la PAS et la PAD. Il apparaît qu'à la différence de la PAM, la PP constitue un facteur prédictif majeur et indépendant du risque de cardiopathie ischémique.^[6,7] Plusieurs études publiées au cours des dernières années ont montré que la PP est un facteur de risque plus sévère que la PAS en ce qui concerne la mortalité cardiovasculaire ou secondaire à une cardiopathie ischémique, notamment chez les patients hypertendus âgés.^[8-12] Pour une valeur donnée de la PAS, le risque augmente parallèlement à la valeur de la PP et donc inversement à celle de la PAD.^[8,10] La contribution de la PP au risque cardiovasculaire a également été constatée chez des sujets

normotendus et chez des patients hypertendus traités.^[13,14]

Le profil évolutif de la PAS et de la PAD en fonction de l'âge n'est pas le même. La PAS augmente au cours de l'âge adulte tandis que la vitesse de croissance de la PAD est plus lente que celle de la PAS jusqu'à l'âge de 50–60 ans et son niveau reste constant ou diminue ultérieurement.^[15] Ainsi, la PP augmente avec l'âge et cette tendance s'accélère après l'âge de 50 ans.^[15] Conformément à ce schéma, la forme la plus fréquente de l'hypertension artérielle chez le sujet âgé est une hypertension artérielle systolique isolée se traduisant par une élévation de la PAS et une valeur normale, ou proche de la normale, de la PAD. Il a été montré que le traitement de l'hypertension artérielle systolique isolée diminue le risque cardiovasculaire mais les bénéfices sont essentiellement imputables à la réduction de ce seul paramètre.^[16] En effet, la baisse de la PAD au cours d'un traitement visant uniquement une réduction de la PAS peut s'accompagner d'une majoration du risque d'AVC et de cardiopathie ischémique.^[17] Ces considérations amènent à envisager un apport thérapeutique particulièrement intéressant des médicaments ou des schémas thérapeutiques qui permettent d'obtenir une réduction de la PAS et de la PP supérieure à la réduction de la PAD.

1. Les déterminants de la pression pulsée

La PAM est essentiellement conditionnée par le débit cardiaque et la valeur des résistances périphériques. En revanche, les déterminants de la PP sont plus complexes et font intervenir des facteurs cardiaques et vasculaires. Le volume éjecté par le ventricule gauche au cours de la systole est partiellement stocké par les artères de gros calibre grâce à leur capacité à se distendre lorsqu'elles sont soumises à une augmentation de pression. La variation diastolo-systolique de la pression endovasculaire sera déterminée par le

volume d'éjection ventriculaire, la vitesse d'éjection du ventricule gauche et par la compliance des gros troncs artériels qui dépend elle-même de leur volume propre et de leur distensibilité. Après la fermeture des valves aortiques, les propriétés élastiques des gros troncs artériels entraînent un débit antérograde continu qui assure la perfusion des réseaux vasculaires périphériques pendant la diastole. L'éjection systolique donne naissance à une onde pulsatile qui se propage dans le réseau artériel à une vitesse d'onde pulsée (VOP) qui est conditionnée essentiellement par la rigidité pariétale au niveau des différents segments du réseau artériel.

Lorsque l'onde pulsée antérograde rencontre des sites de bifurcation ou de majoration de la résistance au débit sanguin, elle donne naissance à des ondes de réflexion qui se propagent de façon rétrograde dans le système vasculaire vers la pompe cardiaque. Chez les individus jeunes qui présentent des artères de gros calibre avec un degré d'élasticité élevé et donc une valeur faible de la VOP, l'onde réfléchie parvient au niveau cardiaque après la fermeture des valves aortiques. Cette onde augmente la PAD sans modifier la PAS et diminue ainsi la PP. Il s'agit là d'un phénomène physiologique de contre-pulsion bénéfique qui augmente la valeur de l'intégrale de la pression diastolique en fonction du temps, responsable de la perfusion coronaire. En revanche, chez les patients hypertendus ou âgés qui se caractérisent par une rigidité artérielle ou une valeur élevée de la VOP, cette onde réfléchie exerce son incidence cardiaque avant la fermeture des valves aortiques et entraîne ainsi un effet de contre-pulsion délétère qui augmente à la fois la PAS et la PP et diminue l'intégrale pression-temps diastolique (diminution de la pression diastolique moyenne). Cette onde de réflexion augmente donc la post-charge du ventricule gauche, la consommation d'oxygène du myocarde et favorise le développement d'une hypertrophie ventriculaire gauche, tout en diminuant le débit de perfusion coronaire diastolique, notamment au niveau sous-endocardique. L'incidence du retour précoce de l'onde antidromique sur la

pression artérielle centrale peut être considérable. Ce mécanisme peut entraîner une élévation de 40–50mm Hg de la PAS au niveau des artères centrales.^[18] La contribution de cette onde de réflexion à la valeur de la PAS peut être mesurée par un index d'augmentation (IA) ; toute augmentation de cet index est défavorable.

La nature et la localisation des sites de réflexion de l'onde pulsée périphérique restent à préciser mais ce phénomène a lieu vraisemblablement au niveau des artères et des artérioles de résistance au sein de la microcirculation. Au cours de l'hypertension artérielle, des modifications caractéristiques des vaisseaux comprenant une raréfaction artériolocapillaire (diminution de la densité du réseau vasculaire)^[19,20] et une augmentation du rapport paroi/lumière^[21] ont été observées : elles peuvent provoquer une augmentation de l'amplitude de l'onde pulsée rétrograde et une élévation complémentaire de la PP.

Une dernière complication concerne l'amplitude de la PP qui est plus élevée au niveau périphérique qu'au niveau central du réseau artériel : il s'agit là du phénomène d'amplification de la PP. Chez les adultes jeunes, la valeur de la PAS au niveau de l'artère humérale se situe généralement à 15–20mm Hg au-dessus de la valeur observée dans l'aorte ascendante.^[22] Les effets défavorables au niveau cardiaque font intervenir la PP centrale et non la PP périphérique, de sorte que le phénomène d'amplification de la PP implique que la PP mesurée au niveau de l'artère humérale n'apporte pas de renseignements adéquats sur l'incidence cardiaque de la PP centrale. L'amplification de la PP diminue avec l'âge et avec la majoration de la rigidité artérielle^[22] et une réduction de l'amplification de la PP constitue en elle-même un facteur prédictif de mortalité.^[23]

La pertinence clinique de ces données est maintenant évidente. Il apparaît en effet que chez les patients en insuffisance rénale terminale, des valeurs élevées de la VOP aortique et de la PP carotidienne ainsi qu'une réduction de l'amplification de la PP sont toutes des facteurs prédictifs indépendants de la mortalité globale.^[23] En re-

vanche, la pression artérielle mesurée au niveau de l'artère humérale, y compris la valeur de la PP, n'a montré aucune valeur prédictive indépendante. De même, chez les patients présentant une hypertension essentielle, des valeurs élevées de VOP aortique constituent un facteur prédictif indépendant de la mortalité globale^[24] et d'événements coronaires primaires^[25] alors que la PP carotidienne, mais non la PP humérale, permet de prédire l'épaississement des parois des artères carotidiennes. Il apparaît donc que les traitements anti-hypertenseurs qui visent sélectivement une modification de la PAS et de la PP, notamment au niveau des artères centrales, méritent une attention particulière en pratique clinique.

2. L'étude REASON

2.1 Objectif de l'étude

Une association fixe à faible dose de médicaments reposant sur des mécanismes d'action différents peut induire une normalisation efficace de la pression artérielle avec un minimum d'effets indésirables dose-dépendants.^[26] Chez les patients hypertendus d'âge moyen, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et les associations d'un IEC à un diurétique peuvent corriger la rigidité artérielle.^[27] En outre, les études chez l'animal ont montré que l'association du perindopril, un IEC, à l'indapamide, un diurétique (association Per/Ind) a permis d'obtenir une correction de la densité et de la structure morphologique des microvaisseaux qui a été supérieure à celle obtenue sous une monothérapie par l'un ou l'autre des constituants de cette association.^[28,29] Ces données indiquent qu'il convient d'évaluer l'association Per/Ind en vue d'une réduction sélective de la PAS et de la PP chez les patients hypertendus. L'objectif de l'étude REASON (pREterax in regression of Arterial Stiffness in a contrOlled, double-bliNd study [Etude contrôlée en double aveugle de la régression de la rigidité artérielle sous Preterax]) a été de comparer l'activité antihypertensive de l'association Per/Ind à faible dose à celle de

l'aténolol, un β -bloquant, chez des patients présentant une hypertension artérielle essentielle non compliquée.^[30]

2.2 Méthodes

Il s'agit d'une étude randomisée en double-insu et groupes parallèles qui a été menée dans 13 pays auprès de patients présentant une hypertension artérielle essentielle non compliquée (PAS \geq 160 et $<$ 210mm Hg et/ou PAD \geq 95 et $<$ 110mm Hg). Au terme d'un sevrage thérapeutique sous placebo, les patients ont été randomisés pour recevoir un traitement quotidien par l'association Per 2mg/Ind 0,625mg ou par l'aténolol 50mg pendant 12 mois. Les posologies ont été doublées en cas de persistance d'une PAS $>$ 160mm Hg ou d'une PAD $>$ 90mm Hg. Les bilans hémodynamiques ont été pratiqués 24 heures après la dernière prise médicamenteuse à M0 (immédiatement avant l'inclusion) et à M12 (fin du suivi).

Les effets du traitement sur les valeurs de la PAS, de la PAD et de la PP au niveau de l'artère humérale ont été mesurés de façon classique à l'aide d'un sphygmomanomètre à mercure. Parallèlement, un bilan détaillé des variations hémodynamiques et des paramètres artériels a été pratiqué. La VOP aortique a été mesurée à l'aide d'un appareil Complior (Colson, Paris) conformément à un protocole déjà décrit et validé.^[31] L'onde de pression carotidienne a été mesurée par tonométrie d'aplanation et calibrée en fonction de l'onde de pression humérale. L'IA au niveau carotidien, qui mesure l'effet de l'onde de réflexion sur la PAS, a été déterminé conformément à des techniques validées.^[32] La pression artérielle et l'IA au niveau aortique ont été mesurés par analyse des ondes pulsées^[33] au moyen d'une fonction de transfert validée antérieurement.^[32,34-36] L'amplification de la PP a été calculée en fonction des rapports PP humérale/PP carotidienne ou PP humérale/PP aortique. Les modifications des dimensions du ventricule gauche ont été déterminées par échocardiographie à haute résolution.

Les données ont fait l'objet d'une analyse per protocole. Les groupes thérapeutiques ont été

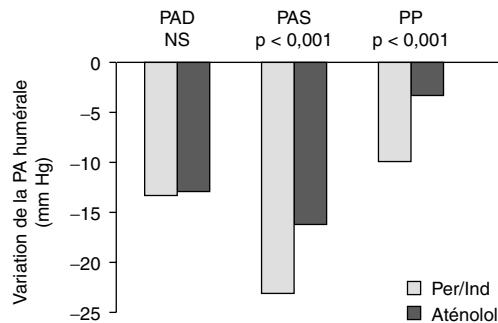


Fig. 1. Variations par rapport à l'état initial de la pression artérielle diastolique (PAD), de la pression artérielle systolique (PAS) et de la pression pulsée (PP) mesurées de façon classique au niveau de l'artère humérale au terme de 12 mois de traitement par une association de perindopril/indapamide à très faible dose (Per/Ind) ou par l'aténolol, dans l'étude REASON.^[30]

comparés dans une analyse ANCOVA avec corrections en fonction de l'âge, du sexe et des valeurs à l'état initial.

2.3 Résultats

Sur les 471 patients randomisés, 406 ont été inclus dans l'analyse de l'efficacité au sein de la pop-

ulation per protocole. La PAD au niveau de l'artère humérale a diminué significativement dans les deux groupes thérapeutiques et aucune différence n'a été retrouvée entre les deux traitements. En revanche, la diminution de la PAS humérale a été significativement plus importante dans le groupe traité par l'association Per/Ind et la diminution de la PP humérale a été trois fois plus importante dans le groupe sous Per/Ind que dans le groupe sous aténolol (figure 1 ; tableau I).

Les différences entre les deux traitements ont été plus prononcées au niveau des artères centrales. Au sein du groupe traité par l'association Per/Ind, la réduction de la PAS et de la PP au niveau de l'artère carotide et de l'aorte a été comparable à celle observée au niveau de l'artère humérale (tableau I). En revanche, dans le groupe sous aténolol, la réduction de la PAS carotidienne et aortique a été inférieure à celle de la PAS humérale. La PP aortique est restée inchangée et la PP carotidienne a augmenté de façon significative sous aténolol (voir le tableau I). Au niveau aortique, la diminution de la PAS et de la PP sous l'association Per/Ind a été considérablement plus prononcée que sous aténolol (figure 2).

Tableau I. Modifications par rapport à l'état initial des paramètres hémodynamiques au niveau des artères humérale, carotide et aortique au terme de 12 mois de traitement par l'association de perindopril 2,0mg/indapamide 0,625mg (Per/Ind) ou par l'aténolol à 50mg dans l'étude REASON^[30]

	Per/Ind	Aténolol	Valeur de p entre les groupes
Artère humérale			
PAD (mm Hg)	(n = 204) -13,3 ± 8,6 ^a	(n = 202) -12,9 ± 9,6 ^a	0,715
PAS (mm Hg)	-23,1 ± 15,6 ^a	-16,2 ± 16,0 ^a	< 0,001
PP (mm Hg)	-9,9 ± 12,4 ^a	-3,3 ± 13,5 ^a	< 0,001
Aorte			
(n = 65)	(n = 64)		
PAS (mm Hg)	-22,5 ± 17,0 ^a	-8,0 ± 16,6 ^a	< 0,001
PP (mmHg)	-9,3 ± 11,7 ^a	2,3 ± 12,0	< 0,001
IA (%)	-3,1 ± 7,7 ^a	1,8 ± 9,1	< 0,001
Amplification de la PP (rapport)	-0,03 ± 0,26	-0,11 ± 0,22 ^a	0,021
Carotide			
(n = 65)	(n = 64)		
PAS (mm Hg)	-23,2 ± 17,2 ^a	-7,2 ± 15,0 ^a	< 0,001
PP (mm Hg)	-12,9 ± 13,9 ^a	3,4 ± 12,5 ^a	< 0,001
IA (%)	-3,1 ± 17,5 ^a	2,7 ± 15,6 ^a	0,036
Amplification de la PP (rapport)	0,03 ± 0,28	-0,13 ± 0,23 ^a	< 0,001

a Différence significative par rapport à l'état initial ($p < 0,05$).

IA = index d'augmentation ; PAD = pression artérielle diastolique ; PAS = pression artérielle systolique ; PP = pression pulsée.

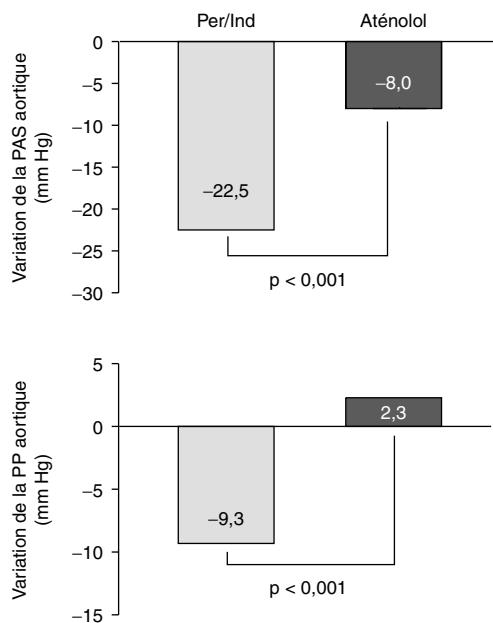


Fig. 2. Variations par rapport à l'état initial de la pression artérielle systolique (PAS) et de la pression pulsée (PP) au niveau de l'aorte au terme de 12 mois de traitement par une association de perindopril/indapamide à faible dose (Per/Ind) ou par l'aténolol dans l'étude REASON.^[30]

Une diminution significative de l'IA au niveau de la carotide et de l'aorte a été constatée sous l'association Per/Ind alors que dans le groupe sous aténolol l'IA aortique est resté inchangé (figure 3) et l'IA carotidien a augmenté de façon significative. L'amplification de la PP carotidienne et aortique ne s'est pas modifiée avec l'association Per/Ind mais elle a diminué significativement dans ces deux territoires sous aténolol (tableau I).

Un ralentissement significatif de la VOP aortique par rapport à l'état initial a été observé dans les deux groupes (diminution de 0,79 m/sec avec l'association Per/Ind et de 0,99 m/sec avec l'aténolol ; $p < 0,001$ dans les deux comparaisons) et aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux traitements. Un ralentissement significativement plus important de la fréquence cardiaque a été constaté sous aténolol ($-7,8 \pm 9,7$ battements par minute [bpm]) par rapport au groupe sous l'association Per/Ind ($-1,4 \pm 9,2$ bpm ; $p < 0,001$).

Il est permis d'avancer que l'efficacité plus importante de l'association Per/Ind dans l'amélioration ou la préservation des paramètres hémodynamiques par rapport à l'aténolol, notamment au niveau des artères centrales, peut exercer une incidence favorable sur les paramètres de la morphologie ventriculaire gauche. Dans une étude échocardiographique ancillaire auprès de 124 patients présentant une hypertrophie ventriculaire gauche à l'état initial, une réduction significativement plus importante de l'index de la masse ventriculaire gauche (défini par le rapport entre la masse ventriculaire gauche et la surface corporelle) a été constatée dans le groupe traité par l'association Per/Ind, à savoir $-11,3 \pm 15,4 \text{ g/m}^2$ contre $-5,3 \pm 15,1 \text{ g/m}^2$ chez les patients sous aténolol ($p = 0,031$).^[37]

2.4 Discussion

Les résultats de l'étude REASON montrent clairement que l'association Per/Ind et le traitement par aténolol ont entraîné une réduction quasi-identique de la PAD mesurée de façon classique au niveau de l'artère humérale mais que l'association Per/Ind a permis d'obtenir une réduction nettement plus importante de la PAS et de la PP humérales. La meilleure efficacité de l'association Per/Ind a été encore plus évidente au niveau des valeurs de la pression artérielle dans les artères centrales et des indices de l'onde de

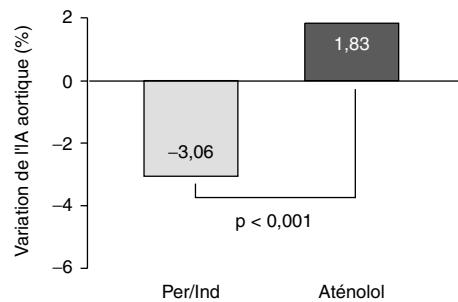


Fig. 3. Variation par rapport à l'état initial de l'index d'augmentation (IA) au niveau de l'aorte, qui mesure l'incidence de l'onde de réflexion sur la pression systolique au terme de 12 mois de traitement par une association de perindopril/indapamide à faible dose (Per/Ind) ou par l'aténolol dans l'étude REASON.^[30]

réflexion. Ces constatations sont particulièrement importantes sur le plan clinique. Il apparaît en effet que la PAS, et surtout la PP, sont des facteurs prédictifs plus puissants que la PAD des événements évolutifs^[8,10] et que la pression artérielle au niveau des artères centrales est un facteur prédictif plus puissant de la mortalité que la pression artérielle humérale.^[23] L'amplification de la PP au niveau carotidien et aortique est restée inchangée sous l'association Per/Ind mais elle a diminué significativement sous aténolol. Il s'agit là d'une observation importante sur le plan clinique car une réduction de l'amplification de la PP constitue un facteur prédictif indépendant et significatif de la mortalité.^[23]

L'efficacité plus importante de l'association Per/Ind par rapport à l'aténolol dans la réduction de la PAS et de la PP au niveau des artères centrales est susceptible d'exercer une incidence plus favorable sur les paramètres de la morphologie ventriculaire gauche. Cette notion a été confirmée par les résultats de l'étude échocardiographique ancillaire qui ont montré une réduction significativement plus importante de l'index de masse ventriculaire gauche sous l'association Per/Ind par rapport au traitement par aténolol. La masse ventriculaire gauche est un facteur prédictif majeur de la mortalité cardiovasculaire^[38] mais il a également été montré que la réduction de ce paramètre sous traitement antihypertenseur est un marqueur indépendant d'un pronostic favorable.^[39,40]

Une étude comparative en double aveugle du fosinopril, un IEC, et de l'aténolol n'a pas retrouvé de différence significative entre ces deux traitements en ce qui concerne les valeurs de la PAS et de la PAD humérales.^[41] Il est permis d'avancer que l'association à faible dose d'un diurétique au perindopril a joué un rôle important dans la diminution plus marquée de la PAS et de la PP par rapport à l'aténolol dans l'étude REASON.

Au moins deux facteurs peuvent être envisagés pour rendre compte des différences entre les effets de ces deux traitements sur la pression artérielle centrale. L'aténolol peut retarder le pic de l'onde

de pression antérograde en raison d'un ralentissement de la fréquence cardiaque et d'un allongement du temps d'éjection ventriculaire. Cette situation peut aboutir à une fusion entre l'onde de réflexion et l'onde de propagation et entraîner ainsi une augmentation des valeurs de l'IA, de la PAS et de la PP. Un autre mécanisme reposera sur une différence entre les traitements liée aux sites de réflexion des ondes périphériques, vraisemblablement au niveau des artéries et des artères de résistance de petit calibre. On sait que les effets des agents antihypertenseurs sur la densité et la morphologie des microvaisseaux varient en fonction de la classe pharmacologique.^[20,42] D'une manière générale, les IEC, et tout particulièrement l'association Per/Ind, diminuent la valeur du rapport épaisseur pariétale/lumière au niveau des petits vaisseaux et augmentent la densité de la microvascularisation alors que les β -bloquants n'entraînent qu'une amélioration limitée de la microcirculation.^[20,42] Une amélioration de la morphologie et de la densité du réseau microvasculaire peut se traduire par une diminution de l'amplitude de l'onde de pression antidiomique et une réduction de l'IA, de la PAS et de la PP. Une troisième hypothèse repose sur une réduction de l'IA et de la PP à la suite d'une diminution de la VOP mais elle est moins vraisemblable car les deux traitements ont entraîné une réduction comparable de la VOP.

3. Conclusions

Les déterminants de la pression et de l'hypertension artérielle sont complexes. La résistance à l'éjection sanguine au niveau du ventricule gauche fait intervenir plusieurs facteurs qui comprennent la rigidité des artères de gros calibre et l'amplitude de l'onde de pression refléchie au niveau de l'aorte et du cœur. Plusieurs agents antihypertenseurs modifient, à des degrés variables, la pression au niveau des artères centrales et peuvent ainsi présenter une activité variable de prévention ou de correction des lésions viscérales secondaires à l'hypertension artérielle telles qu'une hypertrophie ventriculaire gauche.

Les résultats de l'étude REASON ont clairement montré qu'une association Per/Ind à très faible dose est plus efficace qu'un traitement par l'aténolol dans la réduction de la PAS et de la PP, notamment au niveau des artères centrales, pour une réduction égale de la PAD humérale. L'association Per/Ind a également permis d'obtenir une réduction plus importante de l'index de masse ventriculaire gauche par rapport à l'aténolol, cette variation étant un marqueur d'une réduction du risque cardiovasculaire chez les patients hypertendus. Les schémas thérapeutiques reposant sur une association de Per/Ind à faible dose qui visent sélectivement une diminution de la PAS et de la PP pourraient donc être particulièrement efficaces dans la réduction du risque de morbidité cardiovasculaire chez les patients hypertendus mais cette notion doit être confirmée par des études cliniques au long cours.

Notification

Ces travaux ont été subventionnés par le G.E.P.I.R. (Groupe d'Etude de Physiopathologie de l'Insuffisance Rénale) et les laboratoires Servier.

Références

- MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-74
- Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275: 1571-6
- Black HR. The paradigm has shifted to systolic blood pressure. *Hypertension* 1999; 34: 386-7
- Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, et al. Differential impact of systolic and diastolic blood pressure level on JNC-VI staging. *Hypertension* 1999; 34: 381-5
- Black HR, Elliott WJ, Neaton JD, et al. Baseline characteristics and early blood pressure control in the CONVINCE trial. *Hypertension* 2001; 37: 12-8
- Darne B, Girerd X, Safar M, et al. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989; 13: 392-400
- Benetos A, Safar M, Rudnichi A, et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30: 1410-5
- Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354-60
- Millar JA, Lever AF, Burke V. Pulse pressure as a risk factor for cardiovascular events in the MRC Mild Hypertension Trial. *J Hypertens* 1999; 17: 1065-72
- Blacher J, Staessen JA, Girerd X, et al. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1085-9
- Safar ME. Systolic blood pressure, pulse pressure and arterial stiffness as cardiovascular risk factors. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 257-61
- Gasowski J, Fagard RH, Staessen JA, et al. Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups. *J Hypertens* 2002; 20: 145-51
- Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Distribution and determinants of cardiovascular events during 20 years of successful antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1998; 16: 761-9
- Benetos A, Rudnichi A, Safar M, et al. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension* 1998; 32: 560-4
- Franklin SS, Gustin W, Wong ND, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96: 308-15
- Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865-72
- Somes GW, Pahor M, Shorr RI, et al. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2004-9
- O'Rourke MF. Wave travel and reflection in the arterial system. *J Hypertens* 1999; 17 Suppl. 5: S45-7
- Struijker-Boudier HA, le Noble JL, Messing MW, et al. The microcirculation and hypertension. *J Hypertens Suppl.* 1992; 10: S147-56
- Levy BI, Ambrosio G, Pries AR, et al. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? *Circulation* 2001; 104: 735-40
- Mulvany MJ, Aalkjaer C. Structure and function of small arteries. *Physiol Rev* 1990; 70: 921-61
- O'Rourke MF. Mechanical principles: arterial stiffness and wave reflection. *Pathol Biol (Paris)* 1999; 47: 623-33
- Safar ME, Blacher J, Pannier B, et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002; 39: 735-8
- 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
- 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
- Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension: part II, treatment. *Circulation* 2000; 101: 446-53
- Safar ME, van Bortel LM, Struijker-Boudier HA. Resistance and conduit arteries following converting enzyme inhibition in hypertension. *J Vasc Res* 1997; 34: 67-81
- Rakusan K, Cicutti N, Maurin A, et al. The effect of treatment with low dose ACE inhibitor and/or diuretic on coronary microvasculature in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Microvasc Res* 2000; 59: 243-54
- Levy BI, Duriez M, Samuel JL. Coronary microvasculature alteration in hypertensive rats: effect of treatment with a diuretic and an ACE inhibitor. *Am J Hypertens* 2001; 14: 7-13
- 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. The REASON

- Project coordinators and investigators. Hypertension 2001; 38: 922-6
31. 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
 32. Nichols WW, O'Rourke MF, Hartley C, et al. McDonald's blood flow in arteries: theoretic, experimental, and clinical principles. 4th ed. London: E. Arnold, 1998: 54-113, 201-222, 284-292, 347-401
 33. O'Rourke MF, Gallagher DE. Pulse wave analysis. J Hypertens 1996; 14 Suppl. 5: S147-57
 34. London GM, Pannier B, Guerin AP, et al. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease: comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. Circulation 1994; 90: 2786-96
 35. Topouchian J, Asmar R, Sayegh F, et al. Changes in arterial structure and function under trandolapril-verapamil combination in hypertension. Stroke 1999; 30: 1056-64
 36. Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, et al. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measure by pulse wave analysis. J Hypertens 1998; 16: 2079-84
 37. De Luca N, Safar ME. Efficacy of a very low dose perindopril 2mg/indapamide 0.625mg on cardiac hypertrophy in hypertensive patients. The REASON project [abstract]. J Hypertens 2002; 20 Suppl. 4: S164
 38. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. N Engl J Med 1990; 322: 1561-6
 39. Muijsen ML, Salvetti M, Rizzoni D, et al. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. J Hypertens 1995; 13: 1091-5
 40. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. Circulation 1998; 97: 48-54
 41. Chen C-H, Ting C-T, Lin S-J, et al. Different effects of fosinopril and atenolol on wave reflections in hypertensive patients. Hypertension 1995; 25: 1034-41
 42. Christensen KL, Mulvany MJ. Vasodilatation, not hypotension, improves resistance vessel design during treatment of essential hypertension: a literature survey. J Hypertens 2001; 19: 1001-6

Correspondance et offprints: Dr Gérard M. London, Centre Hospitalier F.H. Manhès, 8 Grande Rue, Fleury-Mérogis, 91712 Ste-Geneviève-des-Bois Cedex, France.
E-mail: glondon@club-internet.fr