



X. GIRERD

Service d'Endocrinologie Métabolisme,
Unité de Prévention Cardiovasculaire,
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, PARIS.

LES NOUVEAUX MARQUEURS DU RISQUE DE COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES CHEZ L'HYPERTENDU

En 2007, les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie et de la Société Européenne d'Hypertension sur la prise en charge de l'hypertension artérielle ont certes conforté les grandes options, en particulier thérapeutiques, du précédent consensus de 2003, mais elles ont surtout apporté des évolutions significatives en ce qui concerne l'évaluation du risque de complication chez l'hypertendu [1].

>>> En complément des facteurs de risque traditionnels (pression systolique, dyslipidémie, diabète, tabagisme, antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire prématurée), de nouveaux critères sont proposés pour améliorer l'évaluation du risque cardiovasculaire de l'hypertendu. Ce sont :

- **La valeur de la pression pulsée, en particulier après 60 ans.** Une pression pulsée (différence entre la pression systolique et diastolique) supérieure à 60 mmHg indique une atteinte des artères de gros calibre avec une perte de leur distensibilité. Une pression pulsée supérieure à 80 mmHg est le signe de lésions artérielles diffuses avec une athéromatose parfois sévère.

- **La mesure du tour de taille** avec les seuils de 102 cm chez l'homme et de 88 cm chez la femme indiquent **une obésité abdominale**. L'association d'un périmètre abdominal élevé à des troubles métaboliques (hypertriglycéridémie, HDL bas,

Hypertension artérielle : quoi de neuf ?

élévation de la glycémie) indique chez un hypertendu un risque de complication cardiaque, en particulier coronaire, augmenté.

- **La recherche de marqueurs d'une atteinte rénale.** L'évaluation de la filtration glomérulaire (formule MDRD) lorsqu'elle est inférieure à 60 mL/min/1,73 m² ou de la clairance de la créatinine (formule de Cockcroft-Gault) lorsqu'elle est inférieure à 60 mL/min indique une majoration du risque de complication cardiovasculaire. La recherche d'une micro-albuminurie permet la détection d'une atteinte rénale précoce, en particulier chez l'hypertendu diabétique.

>>> En addition à la caractérisation des facteurs de risque, il est proposé la recherche d'une atteinte infraclinique des vaisseaux, bien qu'il soit admis que la disponibilité des méthodes d'explorations en pratique clinique soit actuellement limitée. L'évaluation de l'atteinte des vaisseaux est justifiée par la précocité de l'atteinte au cours de l'hypertension artérielle. Les artérols présentent un épaississement de leur paroi et une réactivité augmentée aux vasoconstricteurs physiologiques (catécholamines, endothéline, angiotensine), mais leur exploration n'est pas possible en pratique clinique. Les grosses artères sont également atteintes avec une diminution de la distensibilité et une augmentation de l'épaisseur de la paroi. Ces anomalies sont d'autant plus fréquentes que l'hypertension évolue depuis plusieurs années et/ou qu'elle survient chez un sujet âgé de plus de 60 ans.

L'évaluation des grosses artères est recommandée par la réalisation :

- de la mesure de l'épaisseur intima-média carotidienne, avec le seuil de > 0,9 mm pour définir l'atteinte vasculaire,
- de la mesure de la vitesse de propagation de l'onde de pouls carotido-fémorale, avec le seuil > 12 m/s pour définir l'atteinte vasculaire,
- de la mesure de la pression systolique à la cheville et au bras afin de calculer l'index de pression cheville-bras, avec le seuil < 0,9 pour définir l'atteinte vasculaire.

L'HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE : UNE CAUSE A RECHERCHER CHEZ DE NOMBREUX HYPERTENDUS

Parmi les nombreuses circonstances qui favorisent les anomalies artérielles à l'origine de l'hypertension, la fréquence de l'hyperaldostéronisme primaire est maintenant reconnue comme importante. En effet, les données actuelles indiquent que cette étiologie n'est pas rare : elle est retrouvée chez près de 10 % des hypertendus pris en charge en médecine générale et dépistée chez 20 % des hypertendus non contrôlés par les thérapeutiques usuelles [2].

Comme l'hyperaldostéronisme est d'intensité différente selon les sujets, les signes faisant suspecter le diagnostic ne sont pas toujours typiques et sa recherche devrait être systématique, en particulier chez les hypertendus non contrôlés malgré un traitement a priori optimal. En effet, l'intérêt du dépistage d'un hyperaldostéronisme primaire réside dans le fait qu'il est possible d'obtenir alors un parfait contrôle de la pression artérielle chez ces hypertendus lorsqu'un traitement par un médicament possédant une action antialdostérone est prescrit (spironolactone, amiloride) [3].

Trois circonstances doivent faire rechercher un hyperaldostéronisme primaire :

- **L'observation d'une kaliémie < 3,7 mmol/L.** Toutefois, une kaliémie normale lors du bilan initial ne doit pas exclure le diagnostic, car ce n'est souvent qu'après plusieurs années d'évolution de l'hypertension que l'hypokaliémie apparaît.
- **L'hypertendu non contrôlé malgré un traitement qui paraît optimal** doit faire évoquer systématiquement la possibilité d'un hyperaldostéronisme primaire. La présence d'une kaliémie < 3,7 mmol constitue un argument supplémentaire pour déclencher la démarche diagnostique spécifique ou débiter la thérapeutique adaptée au traitement de l'hyperaldostéronisme primaire.
- **L'hypertendu qui présente une complication cardiovasculaire précoce.** Les effets défavorables d'une élévation persistante de l'aldostérone sur les structures cardiovasculaires ont été évoqués en particulier vis-à-vis de la survenue de la fibrose. Il est licite d'évoquer la possibilité d'un hyperaldostéronisme primaire chez un hypertendu jeune lors d'un premier épisode d'arythmie par fibrillation auriculaire si l'hypertension est imparfaitement contrôlée et si la kaliémie est à la limite basse de la normale. Un accident vasculaire cérébral survenant chez

un hypertendu âgé de moins de 60 ans doit également faire rechercher un hyperaldostéronisme si l'hypertension est non contrôlée et la kaliémie à la limite basse de la normale.

Si les dosages hormonaux de la rénine et de l'aldostérone sont nécessaires au diagnostic de certitude de l'hyperaldostéronisme primaire, ces dosages sont difficiles à réaliser et surtout à interpréter en pratique quotidienne. Ainsi, la traditionnelle séquence d'exploration qui débute par les dosages hormonaux suivis par le bilan radiologique à n'effectuer qu'en cas d'anomalie hormonale ne devrait plus être la seule option, car la réalisation de ces dosages hormonaux ne paraît indispensable que pour porter le diagnostic devant conduire à une intervention chirurgicale, ce qui n'est le cas que lorsqu'un adénome isolé et unilatéral est documenté au scanner. En 2008, l'organisation du bilan en cas de suspicion d'hyperaldostéronisme primaire devrait comporter la séquence scanner puis les dosages hormonaux.

HYPERTENSION DU DIABETIQUE : LES RESULTATS CONTRASTES DES ETUDES DE MORBI-MORTALITE

Chez les diabétiques de type 2, les données épidémiologiques prospectives indiquent un risque de complications cardiovasculaires plus élevé que chez les sujets indemnes de diabète.

>>> En 1998, l'étude UKPDS [4] a démontré que chez des diabétiques de type 2 dont la pression artérielle initiale est de 160/94 mmHg, une diminution de 44 % des AVC, de 56 % des insuffisances cardiaques et de 37 % des complications liées à la microangiopathie (rétinopathie et microalbuminurie) était notée chez les patients dont la pression artérielle atteignait 144/82 mmHg par comparaison à ceux chez lesquels elle était de 154/87 mmHg.

>>> En 2005, la méta-analyse de la Trialists'Collaboration [5] ayant inclus 3 599 diabétiques indiquait qu'une baisse de 36 % des AVC devait être observée chez des hypertendus diabétiques ayant un niveau de pression artérielle initial de 162/98 mmHg et dont la baisse tensionnelle était sous anti-hypertenseur de -6,0/-4,6 pour la PAS/PAD.

>>> La publication en 2007 des résultats de l'essai ADVANCE [6] ayant suivi, pendant près de 4,3 années, plus de 11 000 diabétiques de type 2 ayant une ancienneté de diabète de plus de 10 ans et dont la pression à l'inclusion dans l'étude était en moyenne de 145/81 mmHg (59 % ayant une PAS/PAD \geq 140/90 mmHg) a permis de répondre à la question des avantages en termes de pré-

En pratique on retiendra

- Dans la recommandation ESC/ESH 2007 sur la prise en charge de l'hypertension artérielle, de nouveaux critères sont proposés pour améliorer l'évaluation du risque cardiovasculaire de l'hypertendu : la pression pulsée, le périmètre abdominal, la filtration glomérulaire. Il est aussi proposé la recherche d'une atteinte infraclinique des vaisseaux par la mesure de l'épaisseur intima-média carotidienne, de la vitesse de propagation de l'onde de pouls carotido-fémorale, et par le calcul de l'index de pression cheville-bras.
- L'hyperaldostérionisme primaire est retrouvé chez près de 10 % des hypertendus pris en charge en médecine générale et dépisté chez 20 % des hypertendus non contrôlés par les thérapeutiques usuelles. L'organisation du bilan d'une hypertension où il est suspecté un hyperaldostérionisme primaire devrait comporter la séquence scanner, puis des dosages hormonaux.
- Les études entreprises chez l'hypertendu diabétique de type 2 ne sont pas concordantes pour confirmer la nature des bénéfices associés à la baisse tensionnelle. Selon l'UKPDS, une baisse de la PAS de 6 mmHg s'accompagne d'une prévention des AVC, de l'insuffisance cardiaque, de l'aggravation de la rétinopathie et de la microalbuminurie lorsque la PAS initiale est à 160 mmHg mais, selon l'étude ADVANCE, une baisse tensionnelle d'intensité comparable ne s'accompagne que d'une prévention de la microalbuminurie lorsque la PAS initiale est de 145 mmHg. Les résultats de l'étude ACCORD, ayant entre autres l'objectif de montrer les bénéfices d'une baisse de la PAS < 120 mmHg chez le diabétique de type 2, apporteront une réponse plus précise à cette question qui reste encore en suspens.

vention des complications cardiovasculaires d'une baisse supplémentaire de la pression artérielle. En effet, dans l'étude ADVANCE, une complexe stratégie d'utilisation des antihypertenseurs a conduit à évaluer les effets d'une stratégie hypertensive (perindopril ± indapamide) versus placebo. Les résultats de l'étude indiquent qu'une baisse plus importante de la PAS/PAD de 5,6/2,2 mmHg est observée dans le groupe évaluant le traitement actif. Une différence de 9 % ($p = 0,04$) est observée sur le critère principal de l'étude qui est la combinaison des événements dits "majeurs macrovasculaires" comportant la mortalité cardiovasculaire, les AVC mortels et non mortels et l'infarctus du myocarde non mortel et ceux dits "majeurs microvasculaires" qui comportent les nouveaux cas et l'aggravation des maladies rénales et oculaires. Toutefois, les bénéfices attendus (selon les résultats de l'étude UKPDS et de la méta-analyse) n'ont pas été rapportés, car aucun bénéfice sur la prévention des accidents cérébrovasculaires (-6 %, $p = 0,42$) n'a été retrouvé, et cela malgré une plus grande baisse de la PAS de près de 6 mmHg par comparaison au groupe placebo. De même, aucun bénéfice sur la prévention de la rétinopathie (+1 %, $p = 0,94$) n'a été noté contrairement à ce qui avait été observé dans l'UKPDS. Seule la prévention de la microalbuminurie s'est confirmée dans le groupe ayant eu la baisse tensionnelle la plus importante (-21 %, $p < 0,0001$). Contrairement à ce qui était observé dans l'UKPDS (pas de diminution significative de la mortalité totale), il est noté dans ADVANCE une diminution de 14 % ($p = 0,025$) de la mortalité totale et ce bénéfice est lié à la diminution de la mortalité cardiovasculaire correspondant à un bénéfice absolu de 0,8 % sur une période de suivi de 4,3 années.

Ainsi, les études entreprises chez l'hypertendu diabétique de type 2 ne sont pas concordantes pour confirmer la nature des bénéfices associée à la baisse tensionnelle. Une baisse de la PAS de 6 mmHg s'accompagne d'une prévention des AVC, de l'insuffisance cardiaque, de l'aggravation de la rétinopathie et

de la microalbuminurie lorsque la PAS initiale est de 160 mmHg, mais une baisse tensionnelle d'intensité comparable ne s'accompagne que d'une prévention de la microalbuminurie quand la PAS initiale est de 145 mmHg.

D'autres essais sont donc nécessaires pour confirmer l'intérêt de fixer à 130 mmHg l'objectif tensionnel à atteindre chez l'hypertendu diabétique de type 2. Les résultats de l'étude ACCORD [7] ayant entre autres l'objectif de montrer les bénéfices d'une baisse de la PAS < 120 mmHg chez les diabétiques de type 2 apporteront une réponse plus précise à cette question qui reste encore en suspens. □

BIBLIOGRAPHIE

1. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. *J Hypertens*, 2007; 25: 1105-87.
2. Rossi GP. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 2293-300.
3. CHAPMAN N, DOBSON J, WILSON S, DAHLF B, SEVER PS, WEDEL H, POULTER NR. Anglo-scandinavian cardiac outcomes trial investigators. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension*, 2007; 49: 839-45.
4. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*, 1998; 317: 703-13.
5. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of Different Blood Pressure - Lowering Regimens on Major Cardiovascular Events in Individuals With and Without Diabetes Mellitus Results of Prospectively Designed Overviews of Randomized Trials. *Arch Int Med*, 2005; 165: 1410-9.
6. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007; 370: 829-40.
7. CUSHMAN WC, GRIMM, JR RH, CUTLER JA *et al.* for the ACCORD Study Group. Rationale and Design for the Blood Pressure Intervention of the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Trial. *Am J Cardiol*, 2007; 99 (suppl.): 44i-55i.