

L'effet placebo sur les pressions artérielles systolique, diastolique et pulsée

P. Queneau,
R. Asmar, M. Safar

Correspondance:

Pr P. Queneau
Hôpital Bellevue,
Service de Médecine
interne et thérapeutique,
CHU, Boulevard Pasteur,
42055 Saint-Étienne
cedex 2
Tél. : 04 77 12 77 73
Fax : 04 77 12 04 82
patrice.queneau@chu-st-
etienne.fr

Summary

The placebo effect on systolic, diastolic and pulse arterial pressure

The placebo effect In controlled clinical trials, use of a placebo has demonstrated that the lowering of blood pressure in hypertensive patients under medication is associated with a reduction in cardiovascular morbidity and mortality. Although a placebo clearly lowers levels of systolic and diastolic blood pressure (to varying degrees depending on the measurement used), it does not appear to have any effect on the pulse pressure, representing the difference between the systolic and diastolic pressures.

Central mechanisms The absence of placebo effect on the pulse pressure, demonstrated by controlled studies, suggests the activity of central mechanisms (notably bulbar), common to the placebo effect and to the control of neurogenic coupling between the heart and the large caliber arteries.

In practice Since the pulse pressure after the age of 60 is a major factor for predicting myocardial infarction, these results suggest that modifications in pulse pressure should be more closely studied during controlled cardiovascular clinical trials in elderly patients.

P. Queneau, R. Asmar, M. Safar
Presse Med 2002; 31: 1220-3
© 2002, Masson, Paris

Le placebo se définit comme "une préparation pharmaceutique dépourvue de tout principe actif et ne contenant que des produits inertes"¹. Utilisé à l'insu du malade, il est souvent donné pour éliminer la part non pharmacologique de l'effet d'un médicament^{1,2}. En effet, dans une étude comportant randomisation et administration en double-aveugle, il faut toujours soustraire l'effet placebo pour évaluer l'action exacte d'un médicament donné. Pris dans ce cadre, le placebo est devenu un véritable outil méthodologique des essais médicamenteux.

Dans le cadre de l'hypertension artérielle (HTA), une sensibilité au placebo a été constamment observée depuis les premières observations de Goldring, rapportées par Bienenfeld *et al.*³ Cependant, parmi les nombreuses études sur l'HTA légère ou modérée, seules quelques-

Résumé

L'effet placebo L'utilisation du placebo a permis de démontrer, à l'aide d'essais thérapeutiques contrôlés, que, chez l'hypertendu, l'abaissement de pression artérielle sous médicament est associé à une réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire. Alors que le placebo abaisse clairement les niveaux de pression artérielle systolique et diastolique (à des degrés variables selon la méthode de mesure utilisée), il ne paraît pas avoir d'effet significatif sur la pression pulsée, qui représente la différence entre les pressions systolique et diastolique.

Des mécanismes centraux L'absence d'effet du placebo sur la pression pulsée, démontré par des études contrôlées, suggère l'action de mécanismes centraux (notamment bulbares) communs à l'effet placebo et au contrôle du couplage neurogène entre le cœur et les artères de gros calibre.

En pratique Comme la pression pulsée est, à partir de 60 ans, un facteur majeur de prédiction de l'infarctus du myocarde, ces résultats suggèrent de mieux étudier les modifications de la pression pulsée au cours d'essais thérapeutiques cardiovasculaires contrôlés, notamment dans les populations de sujets âgés.

unes peuvent être utilisées pour une évaluation de l'effet placebo, soit parce que l'analyse de l'effet antihypertenseur du placebo en est l'objectif principal, soit parce qu'il s'agit d'études contrôlées *versus* placebo dans lesquelles les données du groupe placebo sont bien précises. Notons, en particulier, que les essais thérapeutiques des années 1960 évaluant l'efficacité médicamenteuse *versus* placebo dans l'HTA sévère ont rapidement été arrêtées en raison du bénéfice majeur apporté par le traitement médicamenteux⁴.

À la faveur de travaux personnels et de données de la littérature, nous avons cherché à étudier l'effet placebo sur la pression artérielle en fonction de la méthode de mesure utilisée, et surtout du paramètre mesuré: pression artérielle systolique (PAS), diastolique (PAD) pression artérielle moyenne (PAM) ou pression pulsée (PP).

Effet placebo et pressions artérielles systolique et diastolique

Dans le cadre de la mesure conventionnelle sphygmomanométrique de la pression artérielle, l'effet placebo sur la PAS et la PAD est une donnée essentielle de la sémiologie clinique de tout patient hypertendu. Il en est de même de l'effet sur la PAM, calculée habituellement selon l'équation $(PAS + 2PAD)/3$.

Dans plusieurs études cliniques évaluant l'effet antihypertenseur de certains médicaments, administrés seuls ou en association, il a été noté un effet placebo important allant de 25 à 40 %^{5,8}, distinct de la régression vers la moyenne et de l'évolution spontanée de la maladie. Cet effet est progressif et survient quel que soit le protocole institué, notamment mono ou plurithérapie. L'effet placebo est d'autant plus marqué que les sujets sont plus âgés. Il est plus prononcé pour la PAS que pour la PAD.

En outre, plusieurs études ayant utilisé la mesure ambulatoire de la pression artérielle (Mapa) ont suggéré que l'effet placebo est nettement réduit, voire inexistant, avec cette méthode d'évaluation de la pression artérielle, par comparaison avec l'effet placebo obtenu en utilisant la mesure sphygmomanométrique de la pression artérielle^{9,15}. La plupart des études décrivent, en dépit d'une absence d'effet placebo sur la moyenne des mesures des 24 heures, une réduction de la pression artérielle ambulatoire sous placebo, au moins durant les premières heures de la période d'enregistrement et la période diurne (2 à 8 heures, selon les études)^{9,11}. Un tel effet du placebo a été observé davantage sur la PAS que sur la PAD, sans modification significative de la fréquence cardiaque^{9,15}. Toutefois, bien que la Mapa semble présenter une moindre sensibilité à l'effet placebo, il n'apparaît pas possible d'affirmer l'absence totale de cet effet lors de l'utilisation de cette

méthode de mesure^{11,12}, plus particulièrement chez les sujets âgés¹⁴. Ainsi, le placebo abaisse la PAS et la PAD, mais cet effet est influencé par la méthode de mesure utilisée.

Les données issues des essais thérapeutiques contrôlés effectués sur de larges populations fournissent de nombreux arguments en faveur de l'existence d'un effet du placebo dans l'HTA16-19. Cet effet placebo se limite à l'abaissement de la PA mais n'influence jamais le degré de réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire, objectif principal de ces essais. Ainsi, une méta-analyse effectuée par MacMahon et al.18 a montré, pour les travaux ayant utilisé le placebo comme groupe contrôle, une réduction moyenne de la PAD (l'effet placebo étant soustrait) allant jusqu'à 6 mm Hg, ainsi rendue responsable de la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire. Aucune étude de ce type n'a été réalisée sur la PAS. La plupart des études portant sur l'intérêt du traitement de l'HTA légère ou modérée dans la prévention de la morbi-mortalité cardiovasculaire ont montré la nécessité d'une période de suivi relativement longue pour mettre en évidence des différences significatives entre les groupes recevant une thérapie médicamenteuse et ceux recevant un placebo16-19. À cet égard, les études australiennes19 indiquent que trois années ont été nécessaires pour observer une différence de 30 % entre le groupe recevant le traitement actif et le groupe contrôle sous placebo, quant à la prévention des complications cardiovasculaires. Cependant, environ 80 % des patients du groupe placebo, y compris ceux qui avaient une PAD entre 95 et 109 mm Hg à l'inclusion, ont gardé une PAD < 100 mm Hg pendant les 3 ans de l'étude. Ainsi, d'après les résultats des essais thérapeutiques contrôlés, les indications authentiques du traitement anti-hypertenseur ne devraient s'adresser logiquement qu'à des patients à la fois hypertendus et

non placebo-répondeurs. Cependant, recommandations et conférences de consensus portant sur le traitement anti-hypertenseur indiquent rarement cette limitation et ne décrivent pas dans quelles variétés de populations d'hypertendus un traitement préalable au placebo pourrait être particulièrement indiqué. C'est dire combien il serait important de considérer de nouveaux paramètres mécaniques peu sensibles au placebo mais distincts de la PAS et de la PAD, dans le cadre du traitement de la maladie hypertensive.

Effet placebo et pression pulsée

L'existence d'un effet thérapeutique - l'abaissement de la pression artérielle -, imputable à un produit considéré comme pharmacologiquement "inerte" - le placebo -, conduit à s'interroger sur les mécanismes d'action de cet effet placebo. Notre étude comparant, chez des hypertendus de moyenne gravité dans un état stable, l'absence de traitement d'une part, et l'effet placebo sur la PAS, PAD, PAM et PP d'autre part, a récemment donné des informations sur le mécanisme d'action de l'effet placebo²⁰. La technique d'étude utilisée a été celle du régime croisé ("crossing-over"), chaque période ayant chez chaque patient une durée de 1 mois et comportant des mesures sphygmomanométriques et ambulatoires de la pression artérielle. Quelle que soit la méthode de mesure utilisée, la PP a été calculée comme la différence entre PAS et PAD.

Les résultats sont de deux types. Tout d'abord, l'absence de tout traitement (et la régression vers la moyenne qui l'accompagne) n'a pratiquement pas d'effet sur la pression artérielle de la population étudiée et se distingue clairement de l'effet placebo: celui-ci s'accompagne d'une baisse significative de la PAS, de la PAD et de la PAM, mais ni de la PP ni de la fréquence cardiaque

(tableau 1). Ce résultat est indépendant de la méthode de mesure utilisée et se voit aussi bien avec les mesures sphygmomanométriques et ambulatoires de la pression artérielle. La PP étant la différence entre la PAS et la PAD, l'absence de modification de la PP sous placebo paraît due à une baisse parallèle de la PAS et de la PAD sous placebo, ce qui suggère un ajustement des systèmes de contrôle de la PAS et de la PAD sous placebo. Pour comprendre ce mécanisme physiopathologique, il faut se rappeler que toute courbe de pression artérielle peut se diviser en deux différentes composantes²¹: une composante statique, la PAM, influencée uniquement par le débit cardiaque et les résistances vasculaires périphériques (c'est-à-dire l'état des artérioles), et une composante pulsatile, la PP, influencée par l'éjection ventriculaire, la rigidité des gros troncs artériels et l'état des ondes de réflexion (c'est-à-dire l'état des artères proximales de gros calibre). Dans le travail considéré, le placebo a affecté de façon significative la PAS, la PAD et la PAM, mais pas la PP. D'autres études plus récentes ont observé des résultats

semblables, montrant une dissociation entre les effets du placebo sur la PAM et la PP²²⁻²⁴. Pour la compréhension de cette donnée, il faut rappeler que la PAM reste identique tout le long du circuit artériel, alors que la PP se propage à une vitesse donnée (la vitesse de l'onde du pouls) depuis les artères centrales jusqu'aux artères périphériques en augmentant d'amplitude, en raison de l'augmentation progressive de la rigidité des gros troncs vasculaires et de la sommation des ondes de réflexion le long du système artériel. Plus particulièrement, l'augmentation de la PP depuis la pression télédiastolique jusqu'au pic systolique de pression distend les récepteurs sino-carotidiens et baro-aortiques, lesquels répercutent ces signaux vers le bulbe.

La réponse bulbair modifie alors les paramètres hémodynamiques au niveau du cœur (fréquence cardiaque), des gros troncs artériels (rigidité) et des artérioles résistives (vaso-constriction)²¹. Le fait que, sous placebo, la PAM s'abaisse, implique donc soit une baisse de débit cardiaque, soit une vasodilatation artériolaire, soit une combinai-

son de ces deux facteurs^{25,26}. Le fait que, sous placebo, la PP ne soit pas modifiée implique une réponse bulbair particulière, maintenant constante le couplage entre le cœur et les gros troncs artériels. Cette possibilité de dissociation des systèmes de contrôle bulbair sous placebo va de pair avec deux autres observations.

D'une part, la fréquence cardiaque, dont le contrôle central est bulbair et supra-bulbair et porte sur l'équilibre entre les systèmes sympathique et parasympathique, est peu modifiée par l'effet placebo. D'autre part, parmi les traitements antihypertenseurs agissant sur la pression artérielle, c'est la clonidine (dont le mécanisme central est principalement bulbair) qui, pour une PAM donnée, a l'effet le plus important à court terme sur la PP²⁷. Finalement, l'absence d'effet placebo sur la PP est en accord avec les théories faisant jouer un rôle important aux mécanismes centraux dans l'effet placebo, comme cela semble être observé dans le cadre de la physiopathologie de l'effet placebo dans le traitement de la douleur²⁸⁻³⁰.

Tableau 1

Pression artérielle sphygmomanométrique et ambulatoire

Valeurs moyennes et variations (delta à partir des valeurs basales) après 1 mois sans traitement et après 1 mois de traitement par placebo²⁰

Pression artérielle	Base (B)	Absence de traitement (A)	Placebo (P)	Delta (A - B)	Delta (P - B)
Conventionnelle					
PAS (mm Hg)	148,9 ± 12,2	146,7 ± 14,5	142,4 ± 15,7	-2,2 ± 10,5	-6,5 ± 11,1†
PAD (mm Hg)	97,9 ± 6,5	97,6 ± 9,5	92,9 ± 11,3	-0,3 ± 8,2	-5 ± 8,4†
PAM (mm Hg)	115,0 ± 6,1	114 ± 10	109,3 ± 11,2	-1,1 ± 7,0	-5,7 ± 8,4†
PP (mm Hg)	51,0 ± 13,3	49,0 ± 13,5	49,5 ± 13,3	-2 ± 12,3	-1,5 ± 9,9
FC (b/min)	72,6 ± 10,6	72,6 ± 11,3	71,6 ± 10	0 ± 8,2	-1,0 ± 8,6
Ambulatoire (24 h)					
PAS (mm Hg)	134,5 ± 10,1	134,9 ± 10,7	131,7 ± 12,4	+0,3 ± 7,5	-2,9 ± 6,2*
PAD (mm Hg)	87,4 ± 8,6	87,9 ± 9,1	85,4 ± 8,5	+0,4 ± 6,2	-2,1 ± 6,3
PAM (mm Hg)	103,2 ± 7,5	103,5 ± 8,5	100,7 ± 8,6*	+0,3 ± 6,1	-2,6 ± 5,5
PP (mm Hg)	47,1 ± 11	47,1 ± 9,6	46,4 ± 10,7	0 ± 5,1	-0,7 ± 6,6
FC (b/min)	74,9 ± 10,1	73,7 ± 8,7	73,1 ± 9,8	-1,2 ± 5,5	-1,8 ± 4,8

± 1 déviation standard ; *P < 0,05 vs base ; † P < 0,01 vs base

Asmar et al. *Am J Hypotens* 2001.

Sur le plan pratique

Le fait que la PP soit peu sensible au placebo ne doit pas être minimisé. De nombreuses études ont montré qu'à partir de 50 ans, la PP est un facteur majeur de risque cardiovasculaire (plus important que la PAS ou la PAD), notamment d'infarctus du myocarde, même chez les sujets devenus normotendus grâce à un traitement antihypertenseur efficace³¹.

En effet, un sujet dont la PAS est ≤ 140 mm Hg et la PAD ≤ 90 mm Hg peut avoir une PP ≥ 65 mm Hg, cette valeur étant la valeur-seuil pour le risque d'infarctus du myo-

carde (en terme épidémiologique). Par ailleurs, il convient, chez le sujet âgé, de mieux évaluer l'effet placebo sur la PP.

Une absence totale (est-ce possible?) de réponse de la PP au placebo dans cette population pourrait conduire à simplifier les essais thérapeutiques contrôlés chez ces sujets, pour lesquels les données objectives sur le risque cardiovasculaire et son traitement manquent souvent. Dans cette population, le facteur de risque cardiovasculaire principal n'est pas la PAS ou la PAD, mais plutôt la rigidité artérielle, dont la PP est une expression indirecte³².

Conclusion

Ce travail a montré qu'en matière d'hypertension artérielle, l'effet du placebo sur la pression artérielle peut être dissocié. Alors que la PAS, la PAD et la PAM s'abaissent sous placebo, la PP y est peu sensible. Ce phénomène suggère un rôle du placebo sur les mécanismes bulbaires de régulation de la pression artérielle. Ces résultats peuvent avoir un impact important dans la mesure où la PP apparaît actuellement comme un facteur majeur et indépendant de prédiction du risque cardio-vasculaire et notamment de l'infarctus du myocarde. ■

Références

- Beecher K. The powerful placebo. *JAMA* 1955; 159: 1602-6.
- Harrington A. The placebo effect: An interdisciplinary Exploration. 1997, Mass: Harvard University Press: Cambridge.
- Bienenfeld L, Frishman W, Glasser S. The placebo effect in cardiovascular disease. *Am Heart J* 1996; 132: 1207-21.
- Collins R, Peto R, Mac Mahon S et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-38.
- Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC. Department of Veteran affairs single therapy of hypertension study. Revised figures and new data. *Am J Hypertens* 1995; 8: 189-92.
- Yodfat Y, Cristal N. A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled study of isradipine and methyldopa as monotherapy or in combination with captopril in the treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 1993; 6 (suppl II): 575-615.
- Prager G, Klein P, Schmitt M, Prager M. Antihypertensive efficacy of cilazapril 2.5 and 5.0 mg once-daily versus placebo on office blood pressure and 24-hour blood pressure profile. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24 (suppl 3): S93-S99.
- Schoenberger JA and For the Losartan Research Group. Losartan with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension. *J Hypertens* 1995; 13 (suppl 1): S43-S47.
- Mancia G, Parati G, Ravaglia A, Villani A, Zanchetti A. Lack of placebo effect on ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 1995; 8: 311-15.
- Mutti A, Trazzi S, Omboni S, Parati G, Mancia G. Effect of placebo on 24-hour non-invasive ambulatory blood pressure. *J Hypertens* 1991; 9: 361-4.
- Paran E, Landau-Salzberg M, Kobrin Y, Viskoper R. Effect of placebo on office and on 24 hour noninvasive ambulatory blood pressure measurements. *J Hum Hypertens* 1993; 7: 567-70.
- Mallion JM, Asmar R, Ambrosioni E et al. Through-to-peak ratio of indapamide 1.5 mg sustained-release coated tablets assessed by ambulatory blood pressure monitoring. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1996; 89: 27-38.
- Sassano P, Chatellier G, Corvol P, Menard J. Influence of observer's expectation on the placebo effect in blood pressure trials. *Curr Ther Res* 1987; 41: 304-12.
- Staessen JA, Thijs L, Clement D et al. and On behalf of the SYST-EUR investigators. Ambulatory pressure decreases on long-term placebo treatment in older patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1994; 12: 1035-9.
- Chau NP, Chanudet X, Mestivier D, Nguyen G. Le placebo est-il nécessaire dans un essai clinique sur la pression artérielle ambulatoire? *Arch Mal Coeur Vaiss* 1993;
- World Health Organization-International Society of Hypertension. Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-83.
- Veteran'S Administration Cooperative Study Group On Antihypertensive Agents. Effects of treatment in morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mmHg. *J Am Med Assoc* 1967; 202: 1028.
- MacMahon SW, Cutler JA, Furberg CD, Payne GH. The effect of drug treatment for hypertension on morbidity and mortality from cardiovascular disease: a review of randomized controlled trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1986; 29 (suppl 1): 99-118.
- The Management Committee of the Australian National High Blood Pressure Study. Prognostic factors in the treatment of mild hypertension. *Circulation* 1984; 69: 668-76.
- Asmar R, Safar M, Queneau P. Evaluation of the placebo effect and reproducibility of blood pressure measurement in hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14: 546-52.
- Nichols WW O'Rourke M. McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, experimental and clinical principles, in Fourth Edition. 1998, Arnold E. London, Sydney, Auckland. p. 54-113, 201-222, 284-292, 347-401.
- Asmar R, Lacourcière Y, and on behalf of the Candesartan diltiazem in Hypertension Ambulatory Measurement of Blood pressure (CHAMP) Study Investigators. A new approach to assessing antihypertensive therapy: effect of treatment on pulse pressure. *J Hypertens* 2000; 18: 1683-90.
- Safar ME, Rudnichi A, Asmar R. Drug treatment of hypertension: the reduction of pulse pressure does not necessarily parallel that of systolic and diastolic blood pressure. *J Hypertens* 2000; 18: 1159-63.
- Safar ME, Muers MG, Leenen F, Asmar R. Gender influence on the dose-ranging of a low dose perindopril-indapamide combination in hypertension: effect on systolic and pulse pressure. *J Hypertens* 2002. In press.
- Packer M. The placebo effect in heart failure. *Am Heart J* 1990; 120: 1579-82.
- Archer TP, Leier CV. Placebo treatment in congestive heart failure. *Cardiology* 1992; 81: 125-33.
- Cushman WC, Materson BJ, Williams DW, Reda DJ, and for the Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Pulse pressure changes with six classes of antihypertensive agents in a randomized controlled trial. *Hypertension* 2001; 38: 953-7.
- Turner JA, Deyo RA, Loeser JD, Von Korff M, Fordyce WE. The importance of the placebo effects in pain treatment and research. *JAMA* 1994; 271: 1609-14.
- Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* 1978; 2: 654-7.
- Hersh EV, Ochs H, Quinn P, Macafee K, Cooper S. Narcotic receptor blockade and its effect on the analgesic response to placebo and ibuprofen after oral surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75: 539-46.
- Safar ME. Systolic blood pressure, pulse pressure and arterial stiffness as cardiovascular risk factors. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 257-61.
- Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects > 70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 2046-50.

Ce travail a été réalisé dans le service de Médecine interne-Thérapeutique du CHU de Saint-Étienne. Le Dr Asmar était professeur associé de thérapeutique durant l'année universitaire 1997-1998 à la Faculté de Saint-Étienne.

Remerciements

Cette étude a été réalisée avec l'aide de l'Inserm, de l'association Claude Bernard et du GPH-CV. Nous remercions M^{me} Anne Safar de son aide.