

Enregistrement ambulatoire de la pression artérielle lors d'un traitement par le perindopril

Effets sur la pression systolique et implications hémodynamiques

par J.Ph. SANTONI, R.G. ASMAR, J.G. BIZOT-ESPIARD et M. SAFAR*

Les effets du perindopril sur le niveau tensionnel des 24 heures ont été évalués à l'aide d'enregistrements ambulatoires chez 21 patients (âge moyen : 48 ± 2 ans) ayant une hypertension artérielle essentielle légère à modérée. Au terme d'un traitement de 3 mois par le perindopril (4 à 8 mg en prise unique quotidienne), la comparaison par analyse de variance des moyennes des pressions artérielles sur l'ensemble des 24 heures montre, par rapport au niveau initial, un abaissement significatif pour la PAS (144 ± 3 à 133 ± 3 mmHg, $p < 0,01$) et pour la PAD (95 ± 2 à 87 ± 2 mmHg, $p < 0,01$). L'abaissement est plus important pendant la période diurne (7 heures à 22 heures) que pendant la période nocturne. Une attention particulière a été portée à la réduction de la pression systolique en raison de sa relation avec la compliance artérielle. La PAS et la PAD enregistrées en ambulatoire avant et après traitement sont significativement corrélées (respectivement $r = 0,82$ et $0,76$; $p < 0,001$). Le calcul des pentes correspondantes et leur comparaison indiquent que pour un niveau donné de PAD, la PAS a une valeur plus basse après traitement qu'avant. Cet effet est à rapprocher de l'augmentation de compliance artérielle qui a été rapportée par ailleurs, après traitement par le perindopril.

MOTS CLÉS : hypertension artérielle, perindopril, mesure ambulatoire de la pression artérielle.

L'hypertension artérielle s'accompagne de modifications à la fois fonctionnelles et structurales du cœur et des vaisseaux. Son traitement a pour but la prévention de la morbidité et de la mortalité qui sont associées à l'augmentation de pression artérielle [9]. Jusqu'à présent il a été montré que les traitements antihypertenseurs, en abaissant la pression artérielle, réduisent l'incidence des complications « mécaniques » de l'hypertension, accidents vasculaires cérébraux, insuffisance cardiaque congestive, mais ne modifient pas la fréquence des complications ischémiques coronaires [11, 12]. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine non seulement abaissent la pression artérielle mais permettent une réduction de l'hypertrophie cardiaque [7] ainsi qu'une augmentation du diamètre et de la compliance des artères de gros calibre [3]. Il a été montré de longue date que des mesures multiples de la pression artérielle fournissent un indice prédictif des risques cardio-vasculaires liés à l'hypertension meilleur que celui lié aux mesures occasionnelles [17]. Les valeurs obtenues par des enregistrements répétés de la pression artérielle sont mieux corrélées que celles des

mesures uniques aux lésions des organes cibles de l'hypertension, reins, vaisseaux et cœur notamment [5, 14]. Cette meilleure corrélation a également été observée avec les paramètres hémodynamiques reflétant l'état des artères de gros diamètre [2].

Dans ce travail, les effets du perindopril sur le niveau tensionnel des 24 heures ont été évalués chez des patients ayant une hypertension essentielle légère à modérée, au moyen d'enregistrements ambulatoires de la pression artérielle, au terme d'un traitement de 3 mois. De plus, dans la mesure où la diminution de compliance artérielle observée chez l'hypertendu entraîne une majoration de la pression systolique [15], une attention particulière a été accordée à l'étude des effets respectifs du médicament sur la pression systolique et la pression diastolique.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Patients

L'essai a concerné 21 patients (18 hommes, 3 femmes) ayant une hypertension artérielle essentielle. Leurs caractéristiques démographiques étaient les suivantes : âge moyen 48 ± 2 ans (± 1 erreur standard à la moyenne), poids 74 ± 2 kg et taille 172 ± 2 cm. Tous les patients avaient interrompu leur traitement antihy-

(*) Centre de diagnostic de l'hôpital Broussais, 96, rue Didot, 75014 Paris, France.

(Tirés à part : M. SAFAR).

Abréviations : PA : pression artérielle ; PAD : pression artérielle diastolique ; PAS : pression artérielle systolique.

pertenseur au moins 3 semaines avant l'entrée dans l'essai. L'hypertension était définie par la présence, au terme d'un traitement par placebo de 4 semaines, d'une pression artérielle diastolique mesurée au manomètre à mercure, en position couchée, égale ou supérieure à 95 mmHg. Le caractère essentiel de l'hypertension était déterminé au moyen d'un examen clinique et biologique approfondi, décrit par ailleurs [1]. Les patients porteurs d'une insuffisance cardiaque congestive, d'une insuffisance coronaire ou d'une autre maladie artérielle occlusive, d'une valvulopathie ou d'une atteinte neurologique étaient exclus de l'essai.

Protocole de l'étude

Après avoir obtenu des informations détaillées concernant l'étude et avoir fourni leur consentement, les patients sélectionnés ont reçu un placebo pendant 4 semaines. Au terme de cette période, ils ont été revus en consultation entre 9 heures et 10 heures du matin. Ils ont été inclus définitivement dans l'étude si leur pression artérielle diastolique, mesurée au manomètre à mercure était comprise entre 95 et 114 mmHg. Après un premier enregistrement en ambulatoire de la PA des 24 heures, les patients ont reçu le perindopril (4 mg/jour en une prise) pendant 6 semaines. La dose a été portée à 8 mg/jour en une prise pour les 6 semaines suivantes lorsque la PAD en position couchée (manomètre à mercure) était supérieure à 90 mmHg. Dix patients ont reçu 4 mg/jour de perindopril pendant les 3 mois de l'étude, les 11 autres recevant 8 mg/jour pendant les 6 dernières semaines. Le traitement était pris chaque matin vers 8 heures avant le petit déjeuner.

Méthodes de mesure de la pression artérielle

Manomètre à mercure : la pression artérielle a été mesurée au manomètre à mercure à la fin de la période placebo et au terme de 6 et 12 semaines de traitement. Pour chaque patient, la moyenne de 3 mesures faites après 10 minutes de repos en position couchée a été prise en compte à chacun de ces temps, pour la pression systolique (phase I de Korotkoff) et la pression diastolique (phase V de Korotkoff).

Enregistrements automatiques sur 24 heures : ils ont été effectués à la fin de la période placebo initiale et à la fin des 12 semaines de traitement actif, par une méthode non invasive, à l'aide d'un appareil de type Spacelabs 5200 [8]. La pression artérielle et la fréquence cardiaque ont été enregistrées sur une période de 24 heures, toutes les 15 minutes de 6 heures à minuit et toutes les 30 minutes de minuit à 6 heures. Pendant les enregistrements, les patients conservaient un emploi du temps normal, activité professionnelle diurne et retour à domicile le soir. En cas de défaillance de la méthode auscultatoire, la pression artérielle était mesurée par méthode oscillométrique, bien que moins bien corrélée avec les mesures faites au manomètre à mercure [2]. Les valeurs aberrantes — définies par une augmenta-

tion ou une diminution de plus de 50 mmHg de la pression systolique ou de la pression diastolique, sans modification de la fréquence cardiaque, ou par une pression différentielle inférieure à 10 mmHg — ont été éliminées. En raison de l'activité différente des patients le jour et la nuit, chaque enregistrement a été divisé en une période diurne (de 7 heures à 22 heures) et une période nocturne (de 22 heures à 7 heures).

Analyses statistiques

Les valeurs moyennes de pression artérielle mesurées au manomètre à mercure et de fréquence cardiaque mesurées au pouls radial ont été comparées avant et après traitement par une analyse de variance à 2 facteurs croisés.

Pour les valeurs de pression artérielle ambulatoire, les moyennes des mesures de pression artérielle systolique, diastolique et de fréquence cardiaque ont été calculées indépendamment pour chaque période définie : période diurne (7 heures à 22 heures), période nocturne (22 heures à 7 heures) et totalité des 24 heures. Les moyennes horaires de ces paramètres ont également été calculées pour chaque période. La comparaison des différents paramètres ainsi obtenus par l'enregistrement ambulatoire a été effectuée [16, 18] :

- par une analyse de variance à 2 facteurs croisés pour la comparaison des moyennes des 24 heures,
- par une analyse de variance à 3 facteurs croisés visite \times heure \times patient pour les moyennes horaires des périodes diurne et nocturne.

Dans le but de rechercher une modification éventuelle, après traitement par perindopril, de la relation entre les pressions systolique et diastolique enregistrées en ambulatoire, les coefficients de corrélation entre ces 2 paramètres ont été calculés avant et après traitement. Comme ces corrélations peuvent être dépendantes du facteur heure, les coefficients de corrélation partielle, en ajustant sur l'heure, ont été déterminés pour l'étude de la corrélation pression systolique — pression diastolique. La significativité de ces coefficients de corrélation a été testée avant et après traitement et les pentes correspondantes ont été calculées et comparées à l'aide d'un test t de Student.

Pour tous les calculs statistiques effectués, le seuil de significativité requis était de 5 p. 100 ($p < 0,05$).

RÉSULTATS

Pression artérielle au manomètre à mercure

La pression artérielle est significativement abaissée au terme des 12 semaines de traitement par le perindopril : la pression systolique en position couchée diminue de 169 ± 3 mmHg à 148 ± 3 mmHg ($p < 0,01$) ; la pression diastolique en position couchée diminue de 105 ± 1 mmHg à 93 ± 3 mmHg ($p < 0,01$). La fré-

quence cardiaque ne varie pas de façon significative après 3 mois de traitement.

Enregistrements ambulatoires de la pression artérielle

Les courbes obtenues pour l'ensemble des patients mettent en évidence que le rythme nyctéméral de la pression artérielle est conservé après 3 mois de traitement par le perindopril, alors que le niveau tensionnel moyen pour la période des 24 heures est significativement abaissé (fig. 1) : la pression systolique diminue de 144 ± 3 mmHg à 133 ± 3 mmHg ($p < 0,01$) et la pression diastolique diminue de 95 ± 2 mmHg à 87 ± 2 mmHg ($p < 0,01$). L'abaissement de la pres-

sion artérielle est également significatif pendant la période diurne pour la pression systolique (151 ± 3 mmHg versus 137 ± 3 mmHg ; $p < 0,01$) et la pression diastolique (100 ± 3 mmHg versus 91 ± 2 mmHg ; $p < 0,01$). Pendant la période nocturne, où le niveau initial de pression artérielle est inférieur à celui de la période diurne, la diminution n'atteint pas la significativité : la pression systolique varie de 128 ± 4 mmHg à 122 ± 3 mmHg ($p = 0,07$) et la pression diastolique de 84 ± 3 mmHg à 80 ± 2 mmHg ($p = 0,09$). La fréquence cardiaque enregistrée en ambulatoire n'est modifiée significativement au terme de l'essai pour aucune des périodes considérées.

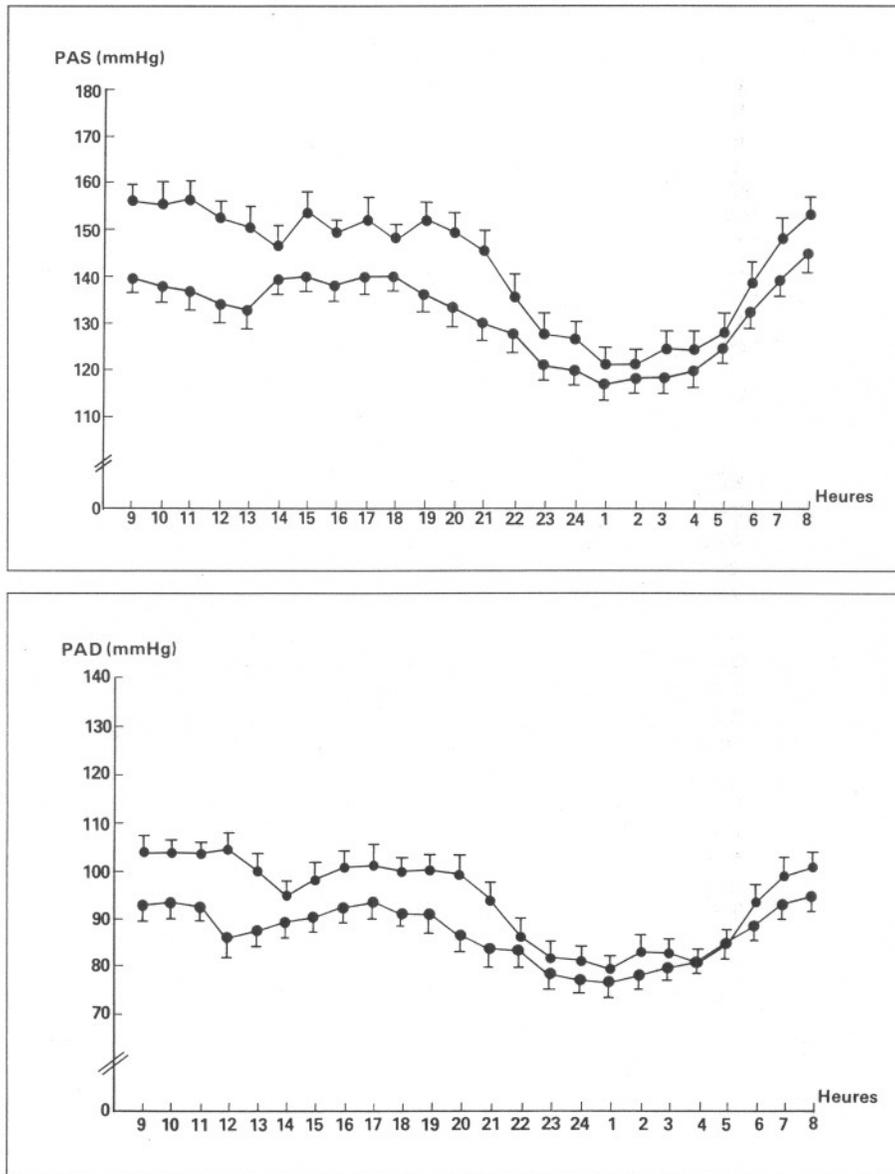


FIG. 1 - Enregistrements ambulatoires de la PA avant (—) et après (---) perindopril. Sur l'ensemble des 24 heures, la baisse des pressions systolique et diastolique est significative ($p < 0,01$), ainsi que pendant la période diurne (7h - 22 h ; $p < 0,01$). Pendant la période nocturne, la baisse de PA n'atteint pas la significativité.

La relation entre la pression systolique et la pression diastolique enregistrées en ambulatoire sur une période de 24 heures est établie par le calcul des coefficients de corrélation partielle, avant et après traitement par le perindopril (fig. 2). Les coefficients de corrélation ainsi obtenus après ajustement sur l'heure, avant ($r_0 = 0,82$) et après ($r_3 = 0,76$) traitement indiquent

l'existence d'une liaison significative ($p < 0,001$) dans les 2 cas. Le calcul des pentes correspondantes et leur comparaison avant et après traitement indiquent que pour un niveau donné de pression diastolique, la pression systolique a une valeur plus basse après traitement qu'avant traitement par le perindopril (fig. 2).

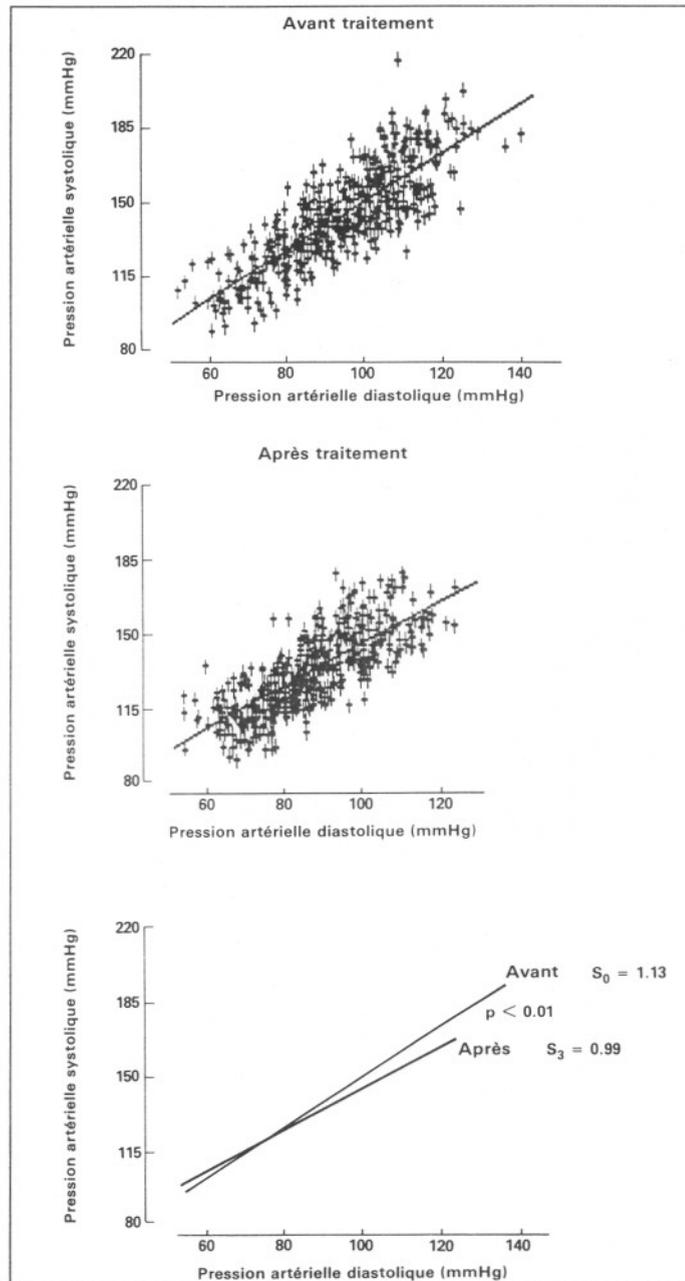


FIG. 2 - Corrélations partielles entre la PAS et la PAD avant (en haut) et après (en bas) perindopril. Le calcul et la comparaison des pentes correspondantes montrent qu'elles sont significativement différentes ($p < 0,01$).

DISCUSSION

L'effet antihypertenseur du perindopril a été apprécié lors d'un traitement à long terme, au moyen d'enregistrements en ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures. L'intérêt de cette méthode pour l'évaluation d'un effet thérapeutique vis-à-vis de l'hypertension artérielle a été démontré [4]. Le traitement par le perindopril administré en une prise quotidienne, s'accompagne d'un abaissement significatif de la pression artérielle sur le niveau moyen des 24 heures tant pour la pression systolique que pour la pression diastolique. Malgré le caractère non contrôlé de cet essai, il s'agit vraisemblablement d'un effet propre du traitement pour les raisons suivantes : d'une part la méthode des enregistrements ambulatoires de la pression artérielle élimine — au moins en partie — l'effet placebo observé lors des mesures tensionnelles au manomètre à mercure [6], d'autre part l'absence de parallélisme strict entre les courbes obtenues avant et après traitement n'est pas en faveur d'un simple effet lié au temps.

La diminution de pression artérielle observée après traitement est plus importante pendant la période diurne que pendant la période nocturne. Pendant la nuit, le niveau de pression artérielle à l'état basal, en l'absence de tout traitement, est plus bas que pendant la période d'activité diurne. Ceci pourrait expliquer l'abaissement de pression artérielle après traitement moins marqué la nuit que le jour, en accord avec la loi du niveau initial [13].

Un autre résultat important de cette étude est la mise en évidence d'un effet antihypertenseur du perindopril plus marqué pour la pression systolique que pour la diastolique. Les valeurs de pression systolique et diastolique enregistrées en ambulatoire sur 24 heures sont corrélées avant le traitement et après le traitement. Toutefois, les résultats observés indiquent que pour un niveau donné de pression diastolique, la pression systolique correspondante est plus basse après traitement qu'avant traitement. Ces données ont des implications hémodynamiques importantes. Alors que la pression artérielle diastolique est principalement dépendante du diamètre des artères de petit calibre, la pression systolique est sous la dépendance d'autres facteurs tels que la vitesse d'éjection du ventricule gauche et la compliance des gros troncs artériels [15]. Une augmentation de la compliance artérielle est susceptible d'entraîner une diminution plus importante, ou même sélective de la pression systolique chez l'hypertendu traité. La compliance artérielle est précisément augmentée après traitement chronique par le perindopril au cours de l'hypertension artérielle et cette augmentation semble être dépendante encore plus d'un effet propre du médicament lui-même, que de l'abaissement de la pression artérielle [3]. Il a même été montré que l'effet du perindopril s'accompagne chez le rat avec hypertension réno-vasculaire d'une amélioration de la structure de la paroi artérielle [10]. Ces possibilités d'amélioration de fonction et/ou de structure font penser qu'il pourrait être possible de réduire les complications de l'hypertension artérielle liées à l'ischémie des gros troncs artériels.

Bibliographie

1. Asmar RG, Pannier B, Hogue C, Laurent S, Safavian A, Safar ME. Captopril and hydrochlorothiazide 24 hours ambulatory monitoring effects. *Br J Clin Pharmacol* 1987 ; 23 : 77-81s.
2. Asmar RG, Brunel PC, Pannier B, Lacolley PJ, Safar ME. Arterial distensibility and ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1988 ; 61 : 1066-70.
3. Asmar RG, Pannier B, Santoni JP et al. Reversion of cardiac hypertrophy and reduced arterial compliance after converting enzyme inhibition in essential hypertension. *Circulation* 1988 ; 78 : 941-50.
4. Berglund G, Faire U, Castenfors J et al. Monitoring 24 hours blood pressure in a drug trial. Evaluation of a non invasive device. *Hypertension* 1985 ; 7 : 688-94.
5. Devereux RB, Pickering TG, Harshfield GA et al. Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension : importance of blood pressure response to regularly recurring stress. *Circulation* 1983 ; 68 : 470-6.
6. Dupont AG, Van der Niepen P, Six RO. Placebo does not lower ambulatory blood pressure. *Br J Clin Pharmacol* 1987 ; 24 : 106-9.
7. Fouad FM, Tarazi RC. Restoration of cardiac function and structure by converting enzyme inhibition : possibilities and limitations of long-term treatment in hypertension and heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986 ; 8 (suppl 1) : 553-7.
8. Harshfield GA, Pickering TG, Blank S, Lindahl C, Stroud L, Laragh JH. Ambulatory blood pressure monitoring : recorders, applications and analyses. In : Weber MA, Drayer J. Ambulatory blood pressure monitoring. Darmstadt : Steinkopff, 1984 : 1-8.
9. 1988 Joint National Committee. The 1988 report of the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1988 ; 148 : 1023-38.
10. Levy BI, Michel JB, Salzmänn JL, Poitevin P, Safar ME, Camilleri JP. Effects of chronic inhibition of converting enzyme on mechanical and structural properties of arteries in rat renovascular hypertension. *Circ Res* 1988 ; 63 : 227-39.
11. Mac Mahon SW, Cutler JA, Furberg CD. The effects of drug treatment for hypertension on morbidity and mortality from cardiovascular disease : a review of randomized controlled trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1986 ; 29 (suppl) : 99-118.
12. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension : principal results. *Br Med J* 1985 ; 291 : 97-104.
13. Myers HA, Honig EL. Influence of initial resistance magnitude on response to vasomotor stimuli. *Am J Physiol* 1969 ; 216 : 1429-36.
14. Pessina AC, Palatini P, Sperti G et al. Evaluation of hypertension and related target organ damage by average day-time blood pressure. *Clin Exp Hypertens* 1985 ; A7 : 267-78.
15. Safar ME, Simon AC. Hemodynamics in systolic hypertension. In : Handbook of hypertension, vol 7 : pathophysiology of hypertension. Cardiovascular aspects. Zanchetti A, Tarazi RC. ed. Elsevier, 1986 : 225-41.
16. Sokal R, Rohlf J. Biometry, the principles of statistics in biological research. 2d ed. New York : Freeman WH and Co, 1981 : 321-400.
17. Sokolow M, Wergagar D, Keim HK, Hinman AT. Relationship between level of blood pressure measured casually and by portable recorders and severity of complications in essential hypertension. *Circulation* 1966 ; 34 : 279-98.
18. Winer BJ. Statistical principles in experimental design. New York : Mc graw-Hill ed., 1971 : 846-60.

Ambulatory recording of arterial pressure during treatment with perindopril : effects on systolic pressure and haemodynamic implications, by J.Ph. SANTONI, R.G. ASMAR, J.G. BIZOT-ESPIARD and M. SAFAR, Arch Mal Cœur 1989 ; 82 (1) : 51-6.

The effects of perindopril on the 24-hour arterial pressure levels were evaluated by ambulatory recording in 21 patients (mean age 48 ± 2 years) with mild to moderate hypertension. At the end of a 3 months treatment with perindopril (4 to 8 mg per day in one dose), comparison by variance analysis of the mean values of arterial pressure over 24 hours before and after treatment showed a significant decrease of SAP (from 144 ± 3 to 133 ± 3 mmHg, $p < 0.01$) and DAP (from 95 ± 2 to 87 ± 2 mmHg, $p < 0.01$). The fall in arterial pressures was more pronounced during daytime (7 a.m. to 10 p.m.) than at night. Particular attention was paid to the reduction of systolic pressure owing to its relation with arterial compliance. There was a significant correlation between ambulatory recordings of SAP and DAP before and after treatment ($r = 0.82$ and 0.76 respectively, $p < 0.001$). Calculation and comparison of the corresponding regression slope showed that for any given level of DAP, SAP was lower after than before treatment. This effect is related to the increase of arterial compliance observed after treatment with perindopril, as already reported by other authors.