

Mesure ambulatoire de la pression artérielle et essais thérapeutiques

M. Andréjak*, J.M. Mallion**, R. Asmar***, N.G. Chau****, R. de Gaudemaris**,
M. Drici⁽¹⁾, D. Herpin⁽²⁾ et P. Poncelet⁽³⁾

Summary

Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Clinical Trials.

Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) is now widely used for the assessment of antihypertensive drugs. This procedure may be used in phase II studies in dose-ranging evaluations as well as in phase III in order to assess the drug efficacy in the patient's natural environment. The increase in the reproducibility related to the repetition of blood pressure measurements by ambulatory monitoring may improve the accuracy of the trial and minimize the numbers of subjects required. Placebo fails to lower ambulatory blood pressure in almost all studies. Nevertheless, placebo is always necessary in clinical studies with ABPM at least for the pre-inclusion phase and in order to study the peak-trough ratio. This ratio may be accurately assessed by ABPM. Finally, ABPM may be useful to rule out "white coat" responders, who are not really hypertensive patients. *Arch Mal Cœur* 1995; 88 : 1175-8.

L'efficacité d'un médicament antihypertenseur telle qu'elle peut être évaluée au cours de son développement repose sur la mesure de la pression artérielle. La mesure clinique conventionnelle (méthode auscultatoire) est la méthode d'évaluation de référence. Néanmoins, cette méthode peut poser des problèmes liés à la variabilité du niveau de pression, à l'existence de rythmes « chronobiologiques » et à la rythmicité de la prise médicamenteuse imposant de tenir compte de façon très précise des heures de mesure de la pression artérielle, de celles des prises médicamenteuses, à l'influence du médecin qui mesure la pression artérielle... Pour ces raisons et du fait d'une plus grande précision, la mesure ambulatoire de la

pression artérielle (MAPA) est de plus en plus largement proposée dans l'évaluation clinique des médicaments antihypertenseurs.

Il n'existe à notre connaissance aucune recommandation précisant la place de cette technique et ses modalités d'utilisation. Ainsi, pour la *Food and Drug Administration* (FDA), la MAPA n'est pas, en l'absence de validation de sa signification pronostique, indispensable à l'heure actuelle pour l'évaluation des médicaments antihypertenseurs. Le présent texte fait état des réflexions menées sur ce sujet au sein du Groupe de l'évaluation et de la mesure de la Société française d'hypertension artérielle.

MOTS CLÉS : mesure ambulatoire de la pression artérielle, hypertension, essais thérapeutiques, effet placebo, rapport pic-vallée.

Écrit avec la collaboration des membres du groupe d'évaluation et de la mesure de la Société française d'hypertension artérielle : J.L. André, P. Battistella, M. Chaignon, B. Chamontin, X. Chanudet, D. Conté, F. Galinier, P. Gosse, J. Guédon, A. Horny, C. Le Pailleur, N. Malafosse, J.P. Siché, P. Tcherdakoff, B. Vaisse, Y. Weiss.

(*) Service de pharmacologie clinique, CHU hôpital Sud, 80054 Amiens Cedex 1.

(**) Service de médecine interne et cardiologie, CHU de Grenoble, BP 217, 38043 Grenoble Cedex 09.

(***) Service de médecine 1, hôpital Broussais, 96, rue Didot, 75014 Paris.

(****) Centre de bio-informatique, Université Paris VII, 2, Place Jussieu, 75251 Paris Cedex 05.

(1) Centre de Pharmacologie Clinique, Faculté de médecine, 06107 Nice.

(2) Service de cardiologie B, CHU, 86021 Poitiers Cedex.

(3) Clinique médico-chirurgicale Darcy, 62256 Henin-Beaumont Cedex.

(Tirés à part : Dr M. Andréjak).

INTÉRÊT GÉNÉRAL DE LA MÉTHODE

La place de la MAPA dépend du type d'essai réalisé et il convient de séparer deux situations très différentes : les essais de phase II où la MAPA permet de décrire au mieux l'effet de différentes doses du médicament sur la pression artérielle en fonction du temps en ambulatoire c'est-à-dire un patient dans les conditions habituelles d'activité et les essais de phase III ou essais thérapeutiques proprement dits où le rôle de la MAPA dans l'appréciation de l'efficacité vient directement en concurrence avec celui des mesures cliniques qui, du fait de leur validation pronostique, sont les seules retenues jusqu'à maintenant.

En première approche, plaident en faveur de la MAPA :

– une meilleure définition du niveau moyen de la pression artérielle ;

- une reproductibilité accrue ;
- la prise en compte de la réaction d'alarme « effet blouse blanche » ;
- des mesures nombreuses sur un temps prolongé ;
- des possibilités d'activité pendant l'enregistrement ;
- une commodité de réalisation.

Plusieurs aspects généraux concernant l'utilisation de la MAPA au cours des essais cliniques de médicaments antihypertenseurs, tant au cours de la phase II que de la phase III de leur développement, peuvent être envisagés.

MAPA et puissance statistique

L'un des intérêts le plus souvent mis en avant en faveur de la MAPA est l'accroissement de puissance statistique conféré par la répétition des mesures chez un même patient. La reproductibilité de la valeur moyenne sur un enregistrement augmente progressivement en fonction du nombre des mesures. La déviation standard de la différence entre différentes valeurs moyennes de pression artérielle diastolique passe d'environ 10 mmHg pour des mesures cliniques à environ 5 mmHg pour la MAPA. Il en résulterait une réduction nette du nombre de patients nécessaire pour mettre en évidence une baisse donnée de pression artérielle, si l'on s'en tient à ce seul critère [1]. Comme la MAPA permet de diviser par 2 environ la variabilité, le nombre des sujets nécessaires dans les essais peut être divisé par 4. Ce point a été confirmé par de nombreuses études dans la littérature. Des données contradictoires existent cependant. Ainsi dans l'étude Syst-Eur, Staessen et coll. [2] rapportent que le même nombre de patients est nécessaire pour mettre en évidence une réduction de 13/8 mmHg en moyenne par la méthode clinique et de 9/5 par la méthode ambulatoire.

Utilisation du placebo

De nombreuses études comparant deux MAPA, l'une avant, l'autre après prise d'un placebo, ne retrouvent pas de modification du niveau moyen de pression artérielle des 24 heures alors qu'une baisse significative est observée avec la méthode clinique. Dans une étude récente menée selon une méthode rigoureuse en essai croisé, Asmar et coll. confirment ce résultat. Après une période de présélection, 34 hypertendus légers à modérés ont reçu pendant un mois soit du placebo soit aucun traitement puis étaient soumis à la séquence inverse. Dans cette étude, sur l'ensemble des hypertendus étudiés, un effet placebo était objectivé avec la méthode clinique alors qu'il n'était pas retrouvé avec la MAPA. Une telle méthodologie permet d'affirmer que l'effet observé est bien lié à l'effet propre du placebo et non à un effet de « familiarisation » lié à la répétition des mesures.

Des données récentes provenant de l'étude Sys-Eur qui concerne l'hypertension systolique du patient âgé suggèrent qu'à long terme après un an, un effet placebo modeste (2,4 mmHg portant sur la seule pression systolique) peut être objectivé [3]. Ces données demandent à être confirmées.

Il est donc reconnu que l'intensité de l'effet placebo, au moins celui observé à court terme, est atténué. Le recours au placebo reste néanmoins nécessaire pour plusieurs raisons :

- à la phase de pré-inclusion pour éliminer les placebo-répondeurs (à la méthode clinique) ;
- il permet de tenir compte de l'effet temps, pour avoir un niveau de référence surtout dans les études comparant des doses différentes ;
- il doit être pris en compte dans la détermination du rapport vallée-pic.

Une habitude à la technique peut être détectée entre deux MAPA successives par une baisse du niveau tensionnel au cours des premières heures mais sans que cela n'ait d'influence significative sur le niveau moyen des 24 heures [4].

Recommandations générales

Certaines recommandations générales peuvent être formulées quant à la réalisation pratique de la MAPA au cours des essais thérapeutiques :

- la standardisation de l'heure d'installation de l'appareillage en utilisant de préférence toujours le même appareil (numéroté) pour un malade donné, idéalement posé par la même personne ;
- le type d'appareil homologué en fonction des critères de la *British Hypertension Society* et/ou de l'*American Association for the Advancement of Medical Instrumentation* ;
- la vérification des appareils lors de leur pose à la recherche d'une dérive dans l'exactitude des mesures (détection d'une différence systématique entre mesures cliniques et MAPA) ;
- le nombre de mesures défini dans le protocole, de préférence 4 mesures/h en gardant la même périodicité jour et nuit ;
- la durée de l'enregistrement : 24 heures englobant la ou les prises médicamenteuses ;
- l'enregistrement réalisé un jour d'activité habituelle du patient.

D'une façon générale, il convient de respecter les instructions contenues dans les recommandations formulées par le Groupe de la mesure pour la réalisation pratique de la MAPA [5].

Éléments d'analyse

Il est souhaitable de ne retirer que les valeurs indiscutablement aberrantes (définies systématiquement dans le protocole) car non physiologiques ou impos-

sibles du fait des limites techniques de l'appareil. Ce point doit être clairement précisé car, d'un protocole à l'autre de rejet des valeurs jugées aberrantes, le nombre des valeurs rejetées peut varier dans de larges proportions.

Quelle que soit leur définition, le rejet des valeurs aberrantes a en fait en pratique peu d'influence sur la moyenne des pressions mais influence fortement sa déviation standard.

Il est de plus très important de définir à partir de combien de valeurs manquantes l'enregistrement est inexploitable. Cette notion doit être bien définie au préalable dans le protocole, par exemple :

- la nécessité d'une mesure au moins toutes les 30 minutes ;
- la tolérance éventuelle de deux tranches horaires manquante, non consécutives.

Enfin, le pourcentage acceptable de mesures ayant abouti sur la totalité de l'enregistrement doit avoir été défini au préalable dans le protocole.

Analyse des données

Valeurs moyennes : 24 heures ou la subdivision :

- soit jour-nuit (7 h-22 h ; 22 h-7 h par exemple) ;
- soit veille-repos, les périodes étant définies par rapport au lever et au coucher ;
- soit ensembles de tranches horaires définis au préalable (en fait, la reproductibilité est d'autant plus grande que l'intervalle de temps pris en compte est prolongé).

Le nombre de répondeurs selon des critères définis à l'avance. Une analyse de l'effet du médicament peut être réalisée dans le sous-groupe des patients répondeurs dans le but non pas d'évaluation de l'efficacité thérapeutique mais dans celui de sa caractérisation. Il peut ainsi être proposé en fonction du médicament étudié un degré d'abaissement tensionnel sur un intervalle donné (englobant la zone d'activité pharmacologique maximale) qui permet de parler de patient répondeur.

La conservation du rythme des 24 heures.

L'appréciation de l'importance des fluctuations de l'effet antihypertenseur en déterminant le rapport effet plancher (*trough*) mesuré avant une nouvelle administration divisé par l'effet maximal (*peak*) établi sur l'évolution des chiffres tensionnels après ajustement à une courbe placebo. Ce rapport doit être supérieur à 50 % selon les propositions de recommandations établies par la FDA [6]. Ce rapport a été initialement proposé pour être déterminé par la méthode conventionnelle. La MAPA présente des intérêts évidents en particulier en ce qui concerne la détermination du moment du pic. La variabilité des activités entre deux enregistrements nécessite que, pour chaque courbe, des techniques appropriées de lissage (par exemple en utilisant les transformées de Fourier) soient utilisées.

INTÉRÊTS SPÉCIFIQUES DE LA MAPA DANS LES ESSAIS DE PHASE II

Dans les études d'administration aiguë, la MAPA peut compléter les renseignements apportés par d'autres méthodes : méthodes automatiques non ambulatoires ou méthodes instantanées (ayant l'avantage d'une plus grande standardisation et d'une surveillance en milieu hospitalier).

L'établissement de la relation entre plusieurs doses d'un médicament et la baisse tensionnelle correspondante n'est possible qu'avec des mesures sensibles et reproductibles comme celles possibles avec la MAPA alors que des mesures cliniques même dans des conditions parfaitement standardisées ne permettent pas d'atteindre ce but [1]. Ainsi, la différence entre deux mesures réalisées par la méthode conventionnelle peut atteindre 19,7/12,3 mmHg même chez des patients habitués à l'environnement d'un centre d'investigation alors que la baisse tensionnelle moyenne sous traitement n'excède en général pas 18/10 mmHg [7]. Il est ainsi possible avec la MAPA de mettre en évidence une différence d'effet entre 2 doses dans des études où la mesure clinique ne pouvait le faire.

Des corrélations entre valeurs d'abaissement tensionnel et taux plasmatiques peuvent aussi être établies de façon plus fiable avec cette technique.

Enfin, l'un des intérêts majeurs de la MAPA est la possibilité dès la phase II de valider les formes destinées à une prise unique quotidienne (étude de la durée d'action antihypertensive) :

- prise unique ;
- prises sur plusieurs jours (pour obtention de l'état d'équilibre).

La MAPA peut enfin faciliter :

- la comparaison des effets observés après une première administration et des effets observés après une *n*^{ème} prise lors d'un traitement prolongé ;
- l'étude de l'évolution tensionnelle au sevrage d'un traitement antihypertenseur prolongé (recherche d'un éventuel effet rebond ou de la rémanence de l'effet tensionnel) [8] ;
- enfin, la comparaison et la validation de schémas d'administration (nombre et horaire des prises).

MAPA ET ESSAIS THÉRAPEUTIQUES DE PHASE III

MAPA et plans expérimentaux

Les deux principaux types de plans expérimentaux utilisables dans le cadre des essais thérapeutiques de phase III sont les essais croisés et les essais en groupes parallèles.

En ce qui concerne les essais croisés, certaines limitations peuvent être envisagées pour la MAPA. Cette technique ne résout pas le problème de l'effet rémanent d'une séquence thérapeutique sur la suivante. Des difficultés d'acceptation d'un nombre accru de MAPA pour un même patient peuvent être opposées (encore que 3 enregistrements successifs soient acceptables par les patients). Enfin, le risque de données inexploitablement augmente. Il suffit en effet qu'un des enregistrements soit déficient pour que la totalité de l'observation soit perdue.

Pour ces différentes raisons, les études en groupes parallèles restent privilégiées d'autant plus que le nombre des patients peut être réduit avec la MAPA.

Critères de sélection

Dans l'état actuel des données épidémiologiques et pronostiques, il apparaît impossible de proposer des données de la MAPA comme critères de sélection. En fait, 25 à 30 % des patients inclus dans les essais en fonction des critères OMS ont une MAPA normale ou peu élevée. Globalement, l'effet des médicaments antihypertenseurs est d'autant moins marqué que le niveau tensionnel initial est faible.

De plus, les effets des traitements antihypertenseurs peuvent être différents selon que la MAPA est initialement normale ou pathologique, le fait d'inclure des patients ayant une MAPA normale ayant pour conséquence de « diluer » l'effet antihypertenseur. Cela a été bien établi avec les antagonistes calciques où aucune baisse tensionnelle ne peut être objectivée par la MAPA si la moyenne des mesures tensionnelles sur 24 heures avant traitement est inférieure à 135/85 alors qu'une baisse des chiffres tensionnels peut être observée avec d'autres classes thérapeutiques comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion [9].

Malgré ces données, il paraît souhaitable d'inclure les patients sur la base de mesures de pression artérielle réalisées selon la méthode conventionnelle et avec les critères de l'OMS. Par contre, il est possible de prévoir dans l'analyse à côté de l'évaluation de toute la population, une évaluation séparée selon le caractère « normal » ou pathologique de la MAPA initiale. Cette analyse doit être prévue explicitement dans le protocole.

Il n'existe pas de valeurs de normalité qui aient pu être définies. Il faut donc prendre en compte des valeurs de référence. Les valeurs proposées par Staessen et coll. ont l'avantage d'être tirées de l'analyse d'études réalisées avec différents moniteurs et

dans des populations très variées d'où une meilleure représentativité. Elles sont donc généralement retenues. Elles sont pour la totalité des 24 heures de 139/87, pour la période d'activité 146/91 et pour la période de repos de 127/79 [10].

CONCLUSION

La MAPA apporte des éléments que n'apporte pas la mesure clinique : mesures multiples réalisées chez un patient ambulatoire dans les conditions de l'activité quotidienne des patients. Elle supprime les biais liés à l'observateur qui peuvent altérer de façon considérable la précision de la mesure. Elle atténue l'effet blouse blanche et s'affranchit ainsi d'un facteur important d'incertitudes dans les mesures. Elle a, enfin, l'avantage de fournir des données objectives aisément vérifiables, garant d'une grande fiabilité des données (dans l'esprit des bonnes pratiques cliniques).

Références

1. Conway J, Coats A. Value of ambulatory monitoring in clinical pharmacology. *J Hypertens*. 1989 ; 7 (suppl 3) : S 29-S 32.
2. Staessen JA, Thijs L, Mancia G, Parati G, O'Brien E on the behalf of the Syst-Eur Investigators. Clinical trials with ambulatory blood pressure monitoring : fewer patients needed ? *Lancet* 1994 ; 344 : 1552-6.
3. Staessen JA, Thijs L, Clément D et al. Ambulatory pressure decreases on long-term placebo treatment in older patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertension* 1994 ; 12 : 1035-9.
4. Mutti E, Trazzi S, Omboni S et al. Effect of placebo on 24 h non-invasive ambulatory blood pressure. *J Hypertens* 1991 ; 9 : 361-4.
5. Poggi L, Mallion JM, Renucci JF et al. Mesure ambulatoire non invasive de la pression artérielle. Recommandations du groupe de la mesure de la Société française d'hypertension artérielle. *Arch Mal Cœur* 1993 ; 86 : 1137-42.
6. Meredith PA. Trough/peak ratios for antihypertensive agents. The issues in perspective. *Drugs* 1994 ; 48 : 661-6.
7. Conway J, Johnston J, Coats A, Somers V, Sleight P. The use of ambulatory blood pressure monitoring to improve the accuracy and reduce the number of subjects in clinical trials of antihypertensive agents. *J Hypertens* 1988 ; 6 : 111-6.
8. Asmar R, Hugues C, Safar M et al. Denatation of action of bisoprolol after cessation of a four weeks treatment and its influence on pulse wave velocity : a pilot study in hypertensive patient. *Eur Heart J* 1987 ; 8 (suppl M) : 115-20.
9. Herpin D, Vaisse B, Pitiot M et al. Comparison of angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists in the treatment of mild to moderate systemic hypertension according to baseline ambulatory blood pressure level. *Am J Cardiol* 1992 ; 69 : 923-6.
10. Staessen J, Fagard RH, Lijnen PJ, Thijs L, Van Hoof R, Amery AK. Mean and range of the ambulatory pressure in normotensive subjects from a meta-analysis of 23 studies. *Am J Cardiol* 1991 ; 67 : 723-7.