

Hypertension artérielle

Dr MAXIME BERNEY^a, Dr GRÉGOIRE WUERZNER^a, Dre BELEN PONTE^b et Pre ANTOINETTE PECHÈRE-BERTSCHI^b

Rev Med Suisse 2021; 17: 192-5

De nos jours, la moitié des sujets hypertendus traités n'atteint pas les cibles tensionnelles idéales. De nouvelles approches pourraient aider comme la création d'un réseau multidisciplinaire entre patient, médecin, pharmacien, avec les bénéfices d'une télésurveillance sur le contrôle tensionnel et sur les issues cardiovasculaires. Un abaissement tensionnel trop marqué après un AVC hémorragique, même en cas de valeurs supérieures à 220 mm Hg, est délétère. L'amélioration des techniques de dénervation rénale, avec l'élargissement de ses indications, va compléter l'arsenal de prise en charge. La femme enceinte hypertendue transmet les valeurs tensionnelles à sa descendance, menant à une prévention plus précoce. Enfin, la variabilité tensionnelle d'une visite médicale à l'autre grève passablement le risque cognitif et de démence des malades hypertendus.

Hypertension: nouveautés 2020

Nowadays, hardly half of treated patients do not reach ideal blood pressure targets. New approaches could help, such as the creation of a multidisciplinary network of patients, doctors, pharmacists, with the favorable effects of telemonitoring on blood pressure control and cardiovascular outcomes. An excessive fall of blood pressure (BP) after a hemorrhagic stroke, when systolic BP is superior to 220 mm Hg, is deleterious. Improvement of renal denervation techniques, along with indications expansion, will complete the arsenal of care. Hypertensive pregnant women transmit BP values to their offsprings, leading to earlier prevention. Finally, visit-to-visit BP variability puts a considerable strain on the cognitive risk and dementia of hypertensive people.

TÉLÉSURVEILLANCE ET PHARMACIENS: UNE AIDE DANS L'HYPERTENSION NON CONTRÔLÉE?

L'hypertension artérielle (HTA) non contrôlée est considérée comme le premier facteur de risque modifiable ayant un impact sur la mortalité de toute cause ainsi que sur la mortalité d'origine cardiovasculaire (CV).¹ Malgré des traitements antihypertenseurs efficaces, on estime actuellement qu'environ la moitié des patients hypertendus traités ont une pression supérieure aux cibles. C'est pourquoi, de nouvelles stratégies de prise en charge comme la télésurveillance ou la prise en charge multidisciplinaire (par une infirmière ou un pharmacien) ont été testées. Ces études ont montré qu'un suivi des patients par des pharmaciens recevant les mesures ambulatoires de pression artérielle (PA) par télésurveillance permettrait un meilleur contrôle tensionnel en comparaison à un suivi habituel par le médecin traitant seul.^{2,3} Toutefois, les

données manquent sur l'impact de ces interventions sur les événements CV au long cours ainsi que sur les coûts de la santé.

C'est dans ce contexte que Margolis et coll. ont exploré les effets CV à moyen terme dans une étude multicentrique menée dans 16 cliniques et incluant 450 patients présentant une HTA non contrôlée. Les participants ont été randomisés en 2 groupes: 222 patients dans le groupe contrôle avec une prise en charge standard de l'HTA par le médecin traitant, versus 228 dans le groupe intervention avec des mesures hebdomadaires de la PA (6 mesures) envoyées par télésurveillance à un pharmacien. Celui-ci pouvait, selon un protocole préétabli, modifier le traitement antihypertenseur si les cibles tensionnelles n'étaient pas atteintes toutes les 2 semaines. L'intervention par le pharmacien s'est poursuivie pendant 12 mois et le suivi des patients a duré 5 ans. Si la baisse de pression initiale à 6 et 12 mois (-10,7 mm Hg et -9,7 mm Hg, respectivement) était plus marquée dans le groupe intervention, il n'y avait plus de différence entre les 2 groupes à la fin de l'étude. Les événements CV (infarctus du myocarde, AVC, insuffisance cardiaque et revascularisation coronaire) présentaient uniquement une tendance à être moins fréquents dans le groupe intervention comparé au groupe standard, avec une incidence d'événements CV composite à 5,3 versus 10,4% dans le groupe standard (Odds Ratio (OR): 0,48; intervalle de confiance (IC) 95%: 0,22-1,08; p = 0,08).

Même si cette étude était de nature exploratoire et manquait de puissance, elle suggère que la baisse de pression supplémentaire induite par une prise en charge hors cabinet pourrait avoir des effets majeurs sur les événements CV, mais également sur les coûts. Des études prospectives avec la puissance nécessaire pour démontrer la supériorité de cette approche seront nécessaires.

QUELLE CIBLE TENSIONNELLE OPTIMALE EN PHASE AIGÜE D'UN AVC HÉMORRAGIQUE?

Les recommandations de l'American Heart Association (AHA) et de l'American Stroke Association (ASA) concernant la prise en charge aiguë d'une hémorragie intracérébrale (HIC) spontanée chez des patients présentant une pression artérielle systolique (PAS) entre 150 et 220 mm Hg au moment du diagnostic suggèrent qu'une réduction rapide de la PAS à 140 mm Hg est sûre (niveau d'évidence IA) et améliore le devenir fonctionnel des patients.⁴ Toutefois, les évidences sont peu nombreuses chez les sujets qui se présentent avec une HIC et une PAS extrêmement élevée (PAS > 220 mm Hg). Une analyse post-hoc de l'étude randomisée contrôlée ATACH-II (Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage II) met en garde contre des cibles trop basses dans ce sous-groupe de patients.⁵

^aService de néphrologie et hypertension, CHUV, 1011 Lausanne, ^bService de néphrologie et hypertension, HUG, 1211 Genève 14
maxime.berney@chuv.ch | gregoire.wuerzner@chuv.ch | belen.ponte@hcuge.ch
antoINETTE.pechere@hcuge.ch

Qureshi et coll. ont ainsi comparé l'effet d'une cible de PAS «intensive» (soit 110 à 139 mm Hg) versus une cible considérée «standard» (soit 140 à 179 mm Hg) chez 228 patients qui se présentaient avec une HIC aiguë et une PAS initiale supérieure à 220 mm Hg. Un traitement de nicardipine intraveineux était entrepris dans les 4,5 heures après le diagnostic et poursuivi durant les 24 premières heures. Le critère de jugement primaire était la mortalité ou l'incapacité sévère évaluée à 90 jours, sur un score 4 à 6 selon l'échelle de Rankin modifiée. Les critères de jugement supplémentaires étaient la détérioration de l'état neurologique, l'expansion de l'hématome intracérébral dans les 24 heures et les effets indésirables sur la fonction rénale. Les résultats ont montré que la détérioration neurologique dans les premières 24 heures était plus fréquente chez les patients traités de manière intensive (15,5 vs 6,8%; risque relatif (RR): 2,28; $p = 0,04$). La mortalité ou l'incapacité sévère à 90 jours était similaire entre les 2 groupes (39,0 vs 38,4%; RR: 1,02; $p = 0,92$). Il n'y avait pas de différence dans le degré d'expansion de l'hématome intracérébral (13,8 vs 15,8%; RR: 0,87; $p = 0,67$). Les effets indésirables sur la fonction rénale étaient plus fréquents dans le groupe traité de manière intensive (13,6 vs 4,2%; RR: 3,22; $p = 0,01$).

Ces résultats incitent donc à une réduction prudente de la PA chez les patients avec HIC et des PAS à l'entrée très élevées (> 220 mm Hg).

SODIUM-GLUCOSE DE TYPE 2: UNE NOUVELLE CIBLE POUR LE CONTRÔLE DE LA TENSION ARTÉRIELLE?

Diabète et HTA coexistent fréquemment, avec 40 à 50% des patients présentant une HTA lors du diagnostic d'un diabète de type 2 (DT2). Les agonistes des récepteurs du Glucagon-like Peptide 1 (aGLP-1) et les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2), utilisés comme antidiabétiques oraux durant cette dernière décennie, ont démontré en plus apporter un bénéfice sur le plan CV avec une réduction du risque des événements CV majeurs et de la mortalité. Une méta-analyse récente démontre un effet similaire des 2 classes de médicaments, avec une réduction significative surtout chez les patients avec atteinte athéromateuse CV.⁶ Dans cette étude, les iSGLT2 avaient un effet plus marqué que les aGLP-1 pour prévenir les hospitalisations en raison d'une insuffisance cardiaque et la progression de la maladie rénale chronique. Ces bénéfices ont été confirmés dans d'autres études multicentriques, chez des patients avec et sans insuffisance cardiaque, atteinte rénale, ou diabète.⁷ Bien que la PA n'ait pas été analysée dans cette étude, une partie de l'effet bénéfique des iSGLT2 est certainement liée à la baisse de la PA indépendante du contrôle de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), y compris chez les patients avec atteinte rénale.⁸

La récente méta-analyse de Yan et coll. s'intéresse justement à l'effet des iSGLT2 et des aGLP-1 sur la PA, en plus des autres aspects CV et rénaux chez les patients avec DT2.⁹ L'effet anti-hypertenseur était examiné avec des profils ambulatoires de 24 heures (24hPA) sur le court terme dans de petites études

placebo-contrôlées ou avec la PA en clinique sur le long terme dans des études randomisées, placebo-contrôlées en double aveugle, de grande taille.

Pour la mesure de 24 heures, seules 2 études utilisant le liraglutide comme aGLP-1 ont montré des résultats discordants: la 24hPA systolique diminuait dans l'une de façon significative, de -5,7 mm Hg (IC 95%: de -9,8 à -1,7) à 5 semaines; mais elle augmentait dans l'autre à 3 semaines, de manière significative pour la 24hPA diastolique cette fois de +3,8 mm Hg (IC 95%: 1,3-6,3). Pour les iSGLT2, 7 études avec un suivi de 4 à 24 semaines ont pu être analysées ($n = 2238$) dont 6 sur 7 confirmaient une baisse de la 24hPA systolique avec un effet moyen de -4,4 mm Hg (IC 95%: de -5,5 à -3,4), tandis que 5 sur 6 montraient une baisse également de la 24hPA diastolique moyenne de -1,9 mm Hg (IC 95%: de -2,6 à -1,2). Concernant la mesure clinique, 5 études avec aGLP-1 montraient une baisse de la PA systolique moyenne de -1,6 mm Hg (IC 95%: de -2,4 à -0,8). Les données de PA diastolique en clinique étaient disponibles dans 3 études sur 5 sans montrer d'effet significatif (IC 95%: de -3,4 à +1,6 mm Hg). Les 5 études avec iSGLT2 montraient une diminution plus importante de la PA systolique, avec une moyenne à -2,5 mm Hg (IC 95%: de -3,2 à -1,9) avec 3 études rapportant également une baisse de PA diastolique à -0,60 mm Hg en clinique (IC 95%: de -0,63 à -0,58).

Cette étude confirme donc une diminution du risque CV et rénal avec les aGLP-1 et les iSGLT2; les bénéfices des iSGLT2 sont plus marqués sur l'atteinte rénale et l'insuffisance cardiaque, en relation avec une baisse plus importante de la PA. Dans cette méta-analyse incluant essentiellement des hommes, blancs et diabétiques, il s'agit évidemment de voir si ces résultats peuvent être généralisés.

LA DÉNERVATION RÉNALE RENAÎT-ELLE DE SES CENDRES?

La dénervation des artères rénales (AR) a été proposée il y a quelques années comme stratégie thérapeutique additionnelle dans l'HTA résistante. Les études avaient toutefois rapporté une efficacité variable chez des patients sous traitement anti-hypertenseur, avec une interprétation des résultats compliquée par la variabilité des traitements: modifications de classe, doses et incapacité de prédire l'adhérence au traitement. En 2014, l'étude SYMPPLICITY HTN-3 utilisant une procédure factice comme contrôle du traitement par dénervation n'avait pas montré de différence entre les 2 groupes, mettant un frein à l'enthousiasme pour cette technique. Par la suite, des comités d'experts ont établi des recommandations sur la méthodologie et les participants à inclure dans le futur, afin d'éviter les biais reprochés aux précédentes études. La connaissance anatomique de l'innervation rénale sympathique a également progressé, suggérant que les segments plus distaux des AR devaient être visés. Cela a favorisé le développement de nouvelles générations d'appareils de dénervation avec multi-électrodes, hélicoïdales ou même à ultrason.¹⁰ De plus, alors qu'au départ la dénervation était étudiée dans l'HTA résistante, les études plus récentes se

tourment vers des hypertendus moins sévères avec ou sans traitement antihypertenseur.

L'étude SPYRAL-OFF MED Pivotal est une étude internationale multicentrique randomisée, contrôlée par procédure factice visant à évaluer l'efficacité de la dénervation rénale chez des patients sans traitement antihypertenseur.¹¹ Des patients de 20 à 80 ans, avec une PA systolique de 150 à 180 mm Hg et diastolique \geq 90 mm Hg en clinique, étaient randomisés pour une dénervation (n = 166) versus une procédure factice (n = 165). De plus, une 24hPA systolique de 140 à 170 mm Hg était également nécessaire. Les patients devaient arrêter leur traitement antihypertenseur. Les critères d'exclusion comprenaient l'existence d'une dysplasie fibromusculaire, une sténose des AR > 50% ou la présence d'un stent. Tous les patients ont donc eu une artériographie avant la randomisation pour confirmer la faisabilité de la procédure. Les sujets ayant déjà subi une dénervation étaient également exclus. Le critère de jugement primaire était un changement de la 24hPA systolique moyenne à 3 mois, ajusté pour la 24hPA systolique basale. Les critères de jugement secondaires incluaient les changements de PA et l'atteinte d'une PA cible < 140 mm Hg en clinique. À 3 mois, la différence entre les 2 groupes était pour la 24hPA systolique de -3,9 mm Hg (Bayesian 95% Credible Interval: -6,2 mm Hg; -1,6 mm Hg) et pour la PA systolique de -6,5 mm Hg en clinique (-9,6 mm Hg; -3,5 mm Hg), en faveur de la dénervation rénale. Dans le bras dénervation, les 24hPA systoliques et diastoliques étaient plus basses sur toute la durée des tracés jour et nuit par rapport aux valeurs initiales, alors qu'il n'y avait pas de différence chez les contrôles. À noter qu'il n'y a pas eu d'événements indésirables en lien avec les procédures.

Cet article souligne donc l'efficacité et la sécurité de la dénervation rénale avec les nouveaux outils ciblant plusieurs sites des AR et donne la perspective de proposer cette intervention à des patients n'ayant pas uniquement une HTA compliquée ou résistante. En effet, certains malades pourraient ainsi envisager cette thérapie plutôt que la prise d'un médicament. De façon plus générale, au vu de l'importance des nerfs sympathiques dans la pathogenèse de l'HTA, mais aussi dans l'atteinte cardiaque et rénale, se posera la question de généraliser la dénervation à d'autres pathologies une fois la meilleure et la plus sûre technique identifiée. De plus, il sera important d'identifier les facteurs prédictifs d'une bonne réponse et savoir si une réinnervation des AR est ultérieurement possible.¹²

L'HTA DURANT LA GROSSESSE INFLUENCE-T-ELLE LA PRESSION ARTÉRIELLE DES ENFANTS?

Ces 15 dernières années, de solides données scientifiques ont montré non seulement le poids des conséquences CV ultérieures d'une HTA se développant au cours d'une grossesse, mais aussi son influence sur la santé des adolescents et jeunes adultes issus de ces grossesses à risque, avec des différences selon le sexe de l'enfant.¹³

Dans une étude observationnelle danoise récente, la PA maternelle a été évaluée lors de 2434 grossesses, et chez

2217 enfants, au cours desquelles 10,2% des femmes ont développé une HTA gestationnelle ou une prééclampsie.¹⁴ Ce travail démontre que la hauteur de la PA maternelle prédit la PA des enfants jusqu'à l'âge de 5 ans. En effet, la PA des enfants âgés de 4 mois à 5 ans issus de grossesses hypertensives était significativement associée aux valeurs tensionnelles de la mère lors de la grossesse. Cela se vérifiait particulièrement pour les filles nées de mères hypertendues, avec à l'âge de 5 ans des PAS significativement plus élevées (différence moyenne \pm SEM (erreur type moyenne): $1,81 \pm 0,59$ et $2,11 \pm 0,59$ mm Hg, respectivement; $p < 0,01$), alors que les garçons avaient des PA diastoliques (PAD) significativement plus hautes à 5 ans (différence moyenne \pm SEM: $1,11 \pm 0,45$ et $1,03 \pm 0,45$, respectivement; $p < 0,05$), comparé aux enfants nés de femmes avec des pressions basses à normales lors de la grossesse. Bien que la taille de l'effet puisse sembler modeste, avec une différence de > 3,5 mm Hg, cela pourrait néanmoins profondément influencer la santé métabolique ultérieure.

Ces observations pourraient suggérer que la préhypertension et l'HTA décrites chez des enfants plus âgés issus de grossesses hypertensives pourraient de fait être présentes très tôt dans la vie, évoquant une programmation fœtale avec un effet direct transmis. Mais des facteurs génétiques et épigénétiques liés aux habitudes de vie, donc une influence indirecte, sont également possibles. À noter que ni les taux du facteur de croissance placentaire (PIGF), associés inversement à la charge tensionnelle maternelle au cours de la grossesse, ni ceux de Soluble Fms-like Tyrosine Kinase-1 (sFlt-1) (facteur antiangiogénique, défavorable au plan du développement d'une prééclampsie) ne permettent de prédire la PA des enfants dans l'étude citée. L'ensemble de ces observations encourage à surveiller étroitement les mères et les enfants nés de ces grossesses à haut risque, la PA tôt dans la vie étant un marqueur de santé CV et métabolique ultérieur, modifiable.¹⁵

LA VARIABILITÉ TENSIONNELLE PRÉDIT-ELLE LE DÉCLIN COGNITIF ET LA DÉMENCE?

L'influence de la variabilité tensionnelle sur les affections CV n'est pas nouvelle en soi, mais l'importance qu'on lui accorde, que cela soit sur un bref moment de mesure clinique ou d'automesure où l'on observe une diminution parfois spectaculaire en répétant l'évaluation, sur une période circadienne en mesure ambulatoire de 24 heures, ou à plus long terme, d'une visite médicale à l'autre, est actuellement considérée avec plus d'intérêt et émerge comme un phénotype tensionnel à risque.

Une étude de cohorte française (S.AGES) s'est intéressée à 3319 patients âgés de \geq 65 ans, ne se trouvant pas en établissement d'hébergement, suivis tous les 6 mois, pendant 3 ans.¹⁶ La variabilité de la PA a été évaluée non seulement par la déviation standard de la PA, mais aussi par d'autres calculs précis habituellement utilisés dans les études (coefficient de variation, variabilité réelle moyenne, variation successive, déviation standard résiduelle). Une augmentation de la variabilité de la PAS au cours du temps était associée significativement à un déclin cognitif, indépendamment de la PA

moyenne (augmentation ajustée de 1 déviation standard (DS) du coefficient de variation: β (SE) = -0,12 (0,06); $p = 0,04$). Des résultats de même ordre ont été rapportés avec la variabilité de la PAD et de la PA moyenne ($p < 0,001$). Parmi tous les sujets, 93 (2,8%) ont développé une démence. Une variabilité de la PAS était également associée à un risque augmenté de démence (augmentation ajustée de 1 DS du coefficient de variation: Hazard Ratio (HR) = 1,23 (IC 95%: 1,01-1,50; $p = 0,04$)). Des résultats similaires ont été trouvés pour la variabilité de la PAD et de la pression moyenne ($p < 0,01$). En revanche, aucune association avec la variabilité de la pression différentielle (pression pulsée) n'a été mise en évidence, après ajustement pour l'âge, peut-être parce que la variabilité de la pression pulsée traduit déjà des changements de PA et de la paroi artérielle liés à l'âge. Ces résultats sont confirmés également après des analyses de sensibilité excluant les patients avec fibrillation auriculaire et DT2.

Cette étude a ses limites. Le Mini-Mental State est un test d'évaluation peu sensible, on ne peut exclure une causalité inverse: la variabilité tensionnelle est-elle la manifestation initiale d'un trouble cognitif ou sa cause? Néanmoins, la variabilité tensionnelle semble un marqueur assez solide du déclin cognitif.

Finalement, il n'est pas encore prouvé qu'agir sur la labilité tensionnelle, en promouvant l'adhésion au traitement, en favorisant les combinaisons thérapeutiques et les molécules de longue durée d'action, en prescrivant des anticalciques et diurétiques, classes plus à même d'agir sur la variabilité tensionnelle, et pourquoi pas l'exercice physique, permettent de prévenir ces complications centrales redoutées par tous.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

1 Yang Q, Cogswell ME, Flanders WD, et al. Trends in Cardiovascular Health Metrics and Associations With All-cause and CVD Mortality Among US Adults. *JAMA* 2012;307:1273-83.

2 *Margolis KL, Asche SE, Bergdall AR, et al. Effect of Home Blood Pressure Telemonitoring and Pharmacist Management on Blood Pressure Control: A Cluster Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2013;310:46-56.

3 Margolis KL, Asche SE, Dehmer SP, et al. Long-term Outcomes of the Effects of Home Blood Pressure Telemonitoring and Pharmacist Management on Blood Pressure Among Adults With Uncontrolled Hypertension: Follow-up of a Cluster Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2018;1:e181617.

4 *Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the

American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46:2032-60.

5 Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, et al. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. *N Engl J Med* 2016;375:1033-43.

6 Zelniker TA, Wiviott SD, Raz J, et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2019;139:2022-31.

7 **Zelniker TA, Braunwald E. Clinical Benefit of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:435-47.

8 Wilcox CS. Antihypertensive and Renal Mechanisms of SGLT2 (Sodium-Glucose Linked Transporter 2) Inhibitors. *Hypertension* 2020;75:894-901.

9 Yan C, Thijs L, Cao Y, et al. Opportunities of Antidiabetic Drugs in Cardiovascular Medicine: A Meta-Analysis and Perspectives for Trial Design. *Hypertension* 2020;76:420-31.

10 Lauder L, Azizi M, Kirtane AJ, Böhm M, Mahfoud F. Device-based Therapies for Arterial Hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:614-28.

11 Böhm M, Kario K, Kandzari DE, et al. Efficacy of Catheter-based Renal Denervation in the Absence of Antihypertensive Medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): A Multicentre, Randomised, Sham-controlled Trial. *Lancet* 2020;395:1444-51.

12 Kandzari DE, Mahfoud F, Bhatt DL, et al. Confounding Factors in Renal Denervation Trials: Revisiting Old and Identifying New Challenges in Trial Design of Device Therapies for Hypertension. *Hypertension* 2020;76:1410-7.

13 *Benschop L, Schalekamp-Timmermans S, Roeters van Lennep JE, et al.

Cardiovascular Risk Factors Track From Mother to Child. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009536.

14 *Birukov A, Herse F, Nielsen JH, et al. Blood Pressure and Angiogenic Markers in Pregnancy: Contributors to Pregnancy-Induced Hypertension and Offspring Cardiovascular Risk. *Hypertension* 2020;76:901-9.

15 Chen X, Wang Y. Tracking of Blood Pressure From Childhood to Adulthood: A Systematic Review and Meta-regression Analysis. *Circulation* 2008;117:3171-80.

16 Rouch L, Cestac P, Sallerin B, et al. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability Is Associated With Cognitive Decline and Incident Dementia: The SAGES Cohort. *Hypertension* 2020;76:1280-8.

* à lire

** à lire absolutement