

# Hypertension artérielle: ce qui a changé en 2022

Pr GRÉGOIRE WUERZNER<sup>a</sup>, Pre BELÉN PONTE<sup>b</sup> et Pre ANTOINETTE PECHÈRE-BERTSCHI<sup>b</sup>

Rev Med Suisse 2023; 19: 221-4 | DOI: 10.53738/REVMED.2023.19.812.221

**Notre article résumant les études marquantes de l'année écoulée met l'accent sur la difficulté à contrôler la pression artérielle (PA) chez les hypertendus. De plus, il aborde certains facteurs comme la température et le sodium pouvant influencer la PA, les cibles chez les patientes hypertendues enceintes et l'utilité d'une prise vespérale d'un antihypertenseur. Finalement, une stratégie visant le blocage de l'endothéline est présentée dans l'hypertension résistante.**

## Hypertension: what's new in 2022

*Our article summarizing the most important studies of the past year emphasizes the difficulty of controlling blood pressure (BP) in hypertensive patients. In addition, it discusses factors such as temperature and sodium that may influence BP, proposes new targets in pregnant hypertensive patients, and challenges the usefulness of taking an antihypertensive drug nightly. Finally, a strategy targeting endothelin blockade in resistant hypertension is presented.*

## ÉPIDÉMIOLOGIE: CONTRÔLE DE LA TENSION ARTÉRIELLE AU TRAVERS DU TEMPS

En 2021, nous avons déjà eu une idée de l'épidémiologie mondiale du contrôle tensionnel avec la démonstration d'une augmentation globale en nombre absolu des cas d'hypertension artérielle (HTA): 626 millions de femmes et 652 millions d'hommes.<sup>1</sup> Cet article montrait également qu'il y avait davantage d'hommes non diagnostiqués et de personnes non contrôlées, surtout chez les femmes et dans les pays à bas revenus. Le journal *Hypertension* a publié en 2022 un article revoyant le contrôle tensionnel chez les adultes des États-Unis depuis 2009 jusqu'en 2020 en utilisant la définition classique de la HTA:  $\geq 140/90$  mmHg.<sup>2</sup> L'étude sépare son analyse en 3 périodes: 2009-2012, 2013-2016 et 2017-2020. Pendant ces 3 périodes, la prévalence ajustée pour l'âge de la HTA reste globalement stable en passant de 31,5 à 32 et 32,9%, respectivement. Comme attendu, la prévalence reste plus importante chez les hommes que chez les femmes et dans les groupes d'âge plus avancés: 73 à 76,8% pour les  $\geq 75$  ans, 63,9 à 64,1% pour les 65 à 74 ans, 40 à 43,6% pour les 45 à 64 ans et 9,2 à 10,1% pour les 18-44 ans, respectivement. Lorsqu'on regarde par ethnie, il ressort que les Asiatiques non hispaniques et les

Hispaniques ont, contrairement aux autres populations, une augmentation significative de la prévalence de la HTA. Le contrôle de la pression artérielle (PA) semble toutefois être moins bon au cours du temps, puisqu'il passe de 52,8% en 2009-2012 à 48,2% de 2017-2020 (p trend: 0,034). Cela est essentiellement en lien avec un moins bon contrôle chez les personnes de  $\geq 75$  ans, les femmes et les Noirs non hispaniques (p trend:  $< 0,02$ ). En analysant uniquement les patients hypertendus sous traitement, on retrouve un moins bon contrôle dans les mêmes groupes, même si la différence n'est pas aussi significative.

Cette étude est importante, car elle montre que même si la prévalence globale de la HTA ne semble pas avoir changé, il faut être vigilant dans certains groupes plus à risque d'être mal contrôlés. Toutefois, il faut souligner des limitations, comme le fait que la mesure de la pression soit faite lors d'une seule visite et que le mauvais contrôle ait pu être surestimé par ce biais, avec l'ignorance aussi de la HTA de la blouse blanche. De plus, l'excellent éditorial souligne que l'étude s'est arrêtée en 2020 en raison de la pandémie et que, par conséquent, le dernier cycle était plus de 2 ans que de 4 comme les cycles précédents.<sup>3</sup> Enfin, selon des données précédentes de *Medicare*, *Medicaid* et même commerciales, il semblerait que le nombre de HTA contrôlées était plutôt en amélioration avant le Covid et que, suite à l'apparition de cette pandémie, la situation se serait détériorée en relation avec une diminution de 50% des visites médicales, mais aussi des prescriptions d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion et d'anticalciques.<sup>4</sup>

## CONTRÔLER SA CONSOMMATION DE SEL PAR UNE APPLICATION?

La réduction de la consommation sodée est l'une des mesures pour mieux contrôler la pression sans traitement pharmacologique.<sup>5</sup> Les Chinois font preuve d'imagination quand il s'agit de réduire leur consommation de sel, clairement plus importante que dans le reste du monde. Après avoir proposé l'utilisation de cuillères spéciales pour cuisiner et réduire la consommation sodée à 2 g,<sup>6</sup> ils publient une étude dans le *British Medical Journal* avec une application sur smartphone.<sup>7</sup> Celle-ci a un but éducatif et permet de délivrer un programme d'éducation en utilisant une approche enfants-parents. Il s'agit d'une étude par cluster, randomisée et contrôlée, avec l'attribution d'un bras intervention ou contrôle par écoles à un ratio de 1:1. Elle a inclus 592 enfants, dont 52% de garçons, issus de 54 écoles primaires de 3 provinces de Chine, soit environ 11 enfants par école âgés de  $8,6 \pm 0,4$  ans. Parmi les membres de la famille, 1184 adultes ont été inclus. Il y avait ainsi dans le groupe intervention 297 enfants et 594 adultes

<sup>a</sup> Service de néphrologie et hypertension, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, <sup>b</sup> Service de néphrologie et hypertension, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14

gregoire.wuerzner@chuv.ch | belen.ponte@hcuge.ch | antoinette.pechere@hcuge.ch

provenant de 27 écoles. La consommation sodée a été mesurée sur des urines de 24 heures initialement et à 1 an. L'objectif primaire était la différence à 1 an entre les 2 groupes en consommation sodée sur les urines de 24 heures. L'objectif secondaire était la différence entre la PA systolique (PAS) des 2 groupes mesurée à 3 reprises. Initialement, la consommation quotidienne moyenne était similaire entre les 2 groupes mais plus importante évidemment chez les adultes que chez les enfants: 10 g pour les adultes et 5,5 à 5,6 g pour les enfants. La consommation en sel augmente durant l'étude chez les enfants dans les 2 groupes, mais de façon moins importante dans le groupe intervention avec un effet non significatif de l'intervention: -0,25 g/jour (IC 95%: de -0,61 à 0,12). Néanmoins, on constate chez les adultes une réduction de la consommation dans les 2 groupes, mais plus importante dans le groupe intervention: -0,82 (IC 95%: de -1,24 à -0,40). L'effet sur la PAS n'était pas différent chez les enfants entre les 2 groupes mais une différence était observée chez les parents en faveur du groupe intervention: -1,64 mmHg (IC 95%: de -3,01 à -0,27; p: 0,02). Une application éducative donnée aux enfants permettrait donc de réduire la consommation sodée et la PA chez les parents.

Évidemment la baisse de PA engendrée semble mineure, mais on parle ici de population générale et pas de patients hypertendus, chez lesquels l'effet attendu serait plus important. Cela est du reste confirmé par une analyse de sous-groupe post-hoc dans l'étude. De plus, une baisse même mineure de la PA pourrait entraîner une réduction du risque CV (cardiovasculaire). L'absence d'effet sur les enfants est probablement en relation avec une consommation de sel initiale plus basse, des snacks plus fréquents et l'accès limité au smartphone des parents sur lequel était installée l'application.

Cette étude confirme donc l'intérêt par différentes méthodes de diminuer la consommation en sel, en tout cas chez les adultes chinois.

## ÉTUDE CHAP, TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION MODÉRÉE CHRONIQUE AU COURS DE LA GROSSESSE<sup>8</sup>

Les bénéfices et la sécurité du traitement de la HTA chronique modérée (< 160/100 mmHg) au cours de la grossesse sont incertains. On ne sait pas si abaisser la PA à des valeurs < 140/90 mmHg diminue l'incidence des issues maternelles défavorables au cours de la grossesse sans compromettre la croissance foetale. En avril 2022, *The New England Journal of Medicine* a publié une étude importante qui définit les cibles tensionnelles à atteindre au cours de la grossesse chez des femmes présentant une HTA chronique. 2048 femmes ont été incluses dans cet essai multicentrique et randomisé. Ces patientes enceintes de moins de 23 semaines d'aménorrhée (SA) ont été randomisées pour recevoir un traitement antihypertenseur tel qu'utilisé en première ligne dans la grossesse, soit principalement le labétalol, ou un anticalcique (groupe avec traitement actif), ou à ne pas recevoir de traitement médicamenteux, sauf si une HTA sévère définie par une PAS  $\geq$  160 mmHg ou une pression diastolique (PAD)  $\geq$  105 mmHg devait se développer (groupe contrôle). L'objectif primaire de l'étude était composé des prééclampsies (PE) sévères, des

accouchements déclenchés pour raisons médicales avant 35 SA, des ruptures placentaires et des décès foetaux ou néonataux. L'objectif «sécurité» de l'étude analysait le risque de survenue d'un petit poids de naissance pour l'âge gestationnel (PPAG) du nouveau-né, soit < au 10<sup>e</sup> percentile. L'issue secondaire était composée des complications néonatales maternelles sévères, des PE et des accouchements prématurés. Les résultats montrent que la survenue du critère de jugement primaire de l'étude était plus basse dans le groupe recevant le traitement actif, comparé au groupe contrôle ne le recevant pas, soit respectivement 30,2 versus 37%, pour un rapport de risque ajusté (RRa) de 0,82 (IC 95%: 0,74-0,92; p: < 0,001). Cela était observé sans conséquence fâcheuse pour l'enfant à naître, car le pourcentage de bébés avec PPAG < 10<sup>e</sup> percentile était de 11,2% dans le groupe traitement actif et de 10,4% dans le groupe contrôle (RRa: 1,04; IC 95%: 0,82-1,31; p: 0,76). Les complications maternelles (2,1 et 2,8%) et foetales (2,0 et 2,6%) n'étaient pas différentes entre les 2 groupes (respectivement groupe traité versus groupe contrôle). L'incidence des PE dans les 2 groupes était de 24,4 et de 31,1% respectivement (RRa: 0,79; IC 95%: 0,69-0,89). Ces résultats sont importants et rassurants, car ils démontrent que la cible tensionnelle des femmes hypertendues chroniques enceintes peut être ramenée à < 140/90 mmHg, sans effets délétères chez l'enfant à naître, avec une réduction significative de complications sévères chez elles. Ces résultats ont le potentiel de changer et d'uniformiser les recommandations internationales, car actuellement les valeurs tensionnelles cibles de ces patientes diffèrent selon les sociétés savantes.

## SOIR OU MATIN: QUAND FAUT-IL PRENDRE SON TRAITEMENT ANTIHYPERTENSEUR?

En 2020, parut l'étude HYGIA, démontrant une diminution de 45% des événements CV lorsque le traitement antihypertenseur était pris le soir comparé au matin, chez 19000 patients hypertendus.<sup>9</sup> Malheureusement, cette étude a fait l'objet de grandes réserves en raison d'in vraisemblances dans les méthodes et les résultats, certains scientifiques demandant même à ce que l'étude soit rétractée. Ainsi, on ne sait toujours pas si le *moment* de la prise de la pilule est important pour réduire le risque CV. Il y avait un rationnel pertinent à l'étude de cette question, puisque la PA ne descend pas la nuit chez un pourcentage élevé de patients et que la pression nocturne est un excellent facteur pronostique du taux d'événements CV. Ainsi, si l'effet maximal des médicaments antihypertenseurs survient la nuit, on aurait pu s'attendre à une réduction des événements CV. L'étude TIME, parue en octobre 2022 dans la revue *The Lancet*, a évalué le taux d'événements CV, en comparant le traitement antihypertenseur pris le soir ou le matin. 21 104 patients prenant au moins un médicament antihypertenseur ont été inclus via des registres anglais, l'étude étant soutenue par la British Heart Foundation.<sup>10</sup> Le critère d'évaluation principal était composé du taux d'hospitalisation pour infarctus du myocarde ou d'AVC non mortels, ou un décès d'origine CV. 10 503 participants ont été randomisés à prendre leur traitement le soir et 10 601 patients ont gardé leur prise matinale. L'âge moyen était de 65 ans, 58% des participants étaient des hommes, 91% étaient Caucasiens. Le suivi a été de 5,2 ans. L'objectif primaire est survenu chez 3,4% des participants assignés à prendre leur thérapie le soir

(0,69 événement (IC 95%: 0,62-0,76) pour 100 patients/année) et chez 3,7% des patients randomisés à prendre leur thérapie le matin (0,72 événement (IC 95%: 0,65-0,79) pour 100 patients/année). Le risque non ajusté était de 0,95 (IC 95%: 0,83-1,10, p: 0,53). On peut donc conclure que la prise du traitement antihypertenseur le soir ne diffère pas de celle du matin en termes d'issues CV majeures. Cela se vérifie même dans la population diabétique qui présente souvent une HTA nocturne. Ainsi, on peut conseiller à nos patients de prendre leur traitement antihypertenseur régulier au moment qui leur convient le mieux, le plus en adéquation avec leur adhésion thérapeutique, et leur occasionnant le moins d'effets indésirables possibles.

### APROCITENTAN: NOUVELLE STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DANS L'HYPERTENSION RÉSISTANTE

La HTA résistante avérée est associée à un risque CV accru. La voie de l'endothéline n'est pour le moment pas ciblée lors de son traitement, bien qu'elle soit activée chez certains patients à risque de HTA résistante (obésité, diabète, maladie rénale chronique, syndrome d'apnées du sommeil). L'aprocitentan est un antagoniste double des récepteurs A et B de l'endothéline avec une longue demi-vie permettant son administration orale une fois par jour. Ce médicament a été utilisé dans l'étude PRECISION, dont l'objectif primaire était la réduction à 4 semaines de la PAS «unattended» au cabinet.<sup>11</sup> L'étude était multicentrique, randomisée, en double aveugle avec 3 groupes parallèles (placebo, aprocitentan 12,5 mg et aprocitentan 25 mg). Les patients inclus devaient présenter une PAS  $\geq$  140 mmHg malgré la prise de 3 antihypertenseurs, dont un diurétique. Cette triple thérapie était standardisée à une combinaison comprenant l'amlodipine, le valsartan et l'hydrochlorothiazide. Des 1965 individus évalués initialement, 730 ont été randomisés dans l'un des 3 bras. Après 4 semaines, la baisse supplémentaire par rapport au placebo était de 3,8 mmHg (IC 95%: 6,8-0,8 mmHg) pour la dose de 12,5 mg et de 3,7 mmHg (IC 95%: 6,7-0,8 mmHg) pour la dose de 25 mg. L'effet indésirable le plus fréquent était une rétention hydrosodée ou des œdèmes, dont l'incidence était de 9% (12,5 mg d'aprocitentan), 18% (25 mg d'aprocitentan) pendant les 4 semaines de traitement alors que les patients du groupe placebo n'en présentaient que 2%. L'effet à long terme de cette rétention hydrosodée est inconnu, mais doit être mise en perspective des mécanismes de rétention déjà présents chez ces patients.

Dans un contexte de HTA résistante, l'apparition d'une nouvelle molécule peut être saluée, même si l'une des clés du succès passe par une simplification du traitement et un suivi de l'adhésion thérapeutique.<sup>12</sup> Sa place face aux bloqueurs des récepteurs des minéralocorticoïdes ou à la dénervation rénale reste également à définir.

### LES HYPERTENDUS DOIVENT-ILS ENFILER LEURS MITAINES EN HIVER?

L'exposition au froid, qui peut entraîner une vasoconstriction, une augmentation des facteurs de coagulation et une viscosité sanguine augmentée, est associée à une mortalité CV augmentée.<sup>13</sup> La crise énergétique globale actuelle conduit à la mise en place de stratégie d'épargne comme la réduction de la température dans les ménages. Les effets sur la PA de ces mesures d'épargne énergétique ne sont cependant pas connus. Une équipe japonaise a investigué l'association avec la température cutanée et la PA ambulatoire.<sup>14</sup> En analysant de manière longitudinale des mesures ambulatoires de la PA de 48 heures dans une cohorte de 584 participants âgés (âge moyen: 71  $\pm$  7,5 ans), les investigateurs ont pu démontrer que plus la température cutanée était basse, plus la PA augmentait. Cela était particulièrement frappant pour la température distale par rapport à la température proximale et l'effet était également plus marqué le jour. Ainsi, de simples mesures de réchauffement des extrémités pourraient prévenir des élévations de la PA. En conclusion, équipez les patients de bonnes chaussettes et de mitaines.

### CONCLUSION

Ces études nous montrent que la lutte contre la HTA doit se poursuivre. Les cibles peuvent changer, en particulier dans des situations peu étudiées jusque-là. Heureusement, des nouvelles stratégies thérapeutiques pointent à l'avenir.

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

### IMPLICATIONS PRATIQUES

- Il faut veiller à baisser la pression artérielle chez tous les patients hypertendus sans oublier les populations dont le contrôle est moins bon récemment
- En cas d'hypertension au cours de la grossesse, la pression peut être abaissée sans risque supplémentaire pour la femme et l'enfant, mais avec des bénéfices clairs pour les femmes
- Chez les hypertendus, il n'y a pas de bénéfices cardiovasculaires supplémentaires à prescrire un hypertenseur la nuit
- Des programmes pédagogiques chez les enfants visant à réduire la consommation de sel peuvent avoir des effets bénéfiques indirects chez leurs parents
- L'aprocitentan pourrait devenir un médicament utile chez les patients avec une hypertension résistante
- En cas d'exposition à des températures basses, les extrémités devraient être couvertes

1 \*NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million

participants. *Lancet*. 2021 Sep 11;398(10304):957-80. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.

2 \*\*Muntner P, Miles MA, Jaeger BC, et al. Blood pressure control among US adults, 2009 to 2012 through 2017 to

2020. *Hypertension*. 2022 Sep;79(9):1971-80. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19222.

3 Egan BM. Hypertension control among US adults, 2009 to 2012 through 2017 to 2020, and the impact of Covid-19.

*Hypertension*. 2022 Sep;79(9):1981-83. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONIO-NAHA.122.19699.

4 Vaduganathan M, van Meijgaard J, Mehra MR, et al. Prescription fill patterns for commonly used drugs during the

- Covid-19 pandemic in the United States. *JAMA*. 2020 Jun 23;323(24):2524-6. DOI: 10.1001/jama.2020.9184.
- 5 Huang L, Trieu K, Yoshimura S, et al. Effect of dose and duration of reduction in dietary sodium on blood pressure levels: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2020 Feb 24;368:m315. DOI: 10.1136/bmj.m315.
- 6 Hou L, Guo X, Zhang J, et al. Associations between salt-restriction spoons and long-term changes in urinary Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ratios and blood pressure: findings from a population-based cohort. *J Am Heart Assoc*. 2020 Jul 21;9(14):e014897. DOI: 10.1161/JAHA.119.014897.
- 7 \*\*He FJ, Zhang P, Luo R, et al. App based education programme to reduce salt intake (AppSalt) in schoolchildren and their families in China: parallel, cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2022 Feb 9;376:e066982. DOI: 10.1136/bmj-2021-066982.
- 8 \*\*Tita AT, Szychowski JB, Boggess K, et al. Treatment for mild chronic hypertension during pregnancy. *N Engl J Med*. 2022 May 12;386(19):1781-92. DOI: 10.1056/NEJMoa2201295.
- 9 Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the hygia chronotherapy trial. *Eur Heart J*. 2020 Dec 21;41(48):4565-76. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz754.
- 10 \*\*MacKenzie IA, Rogers A, Poulter NR, et al. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. *Lancet*. 2022 Oct 22;400(10361):1417-25. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01786-X.
- 11 \*\*Schlaich MP, Bellet M, Weber MA, et al. Dual endothelin antagonist apocritentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet*. 2022 Dec 3;400(10367):1927-37. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02034-7.
- 12 Polychronopoulou E, Burnier M, Ehret G, et al. Assessment of a strategy combining ambulatory blood pressure, adherence monitoring and a standardised triple therapy in resistant hypertension. *Blood Press*. 2021 Dec;30(6):332-40. DOI: 10.1080/08037051.2021.1907174.
- 13 Gasparrini A, Guo Y, Hashizume M, et al. Mortality risk attributable to high and low ambient temperature: a multicountry observational study. *Lancet*. 2015 Jul 25;386(9991):369-75. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62114-0.
- 14 \*\*Tai Y, Obayashi K, Yamagami Y, et al. Inverse association of skin temperature with ambulatory blood pressure and the mediation of skin temperature in blood pressure responses to ambient temperature. *Hypertension*. 2022 Aug;79(8):1845-55. DOI: 10.1161/HYPERTENSION.122.19190.

\* à lire

\*\* à lire absolument