

## Billet du mois

# L'hypertension artérielle est-elle encore ce qu'elle était ? Première partie

*“Aucun problème ne peut être résolu sans changer le niveau de conscience qui l'a engendré.”*

~ Albert Einstein



**F. DIÉVERT**  
ELSAN clinique Villette, DUNKERQUE.

**P**lusieurs études parues en 2021 devraient contribuer à modifier les concepts relatifs à la prise en charge des chiffres tensionnels et des pratiques qui en découlent. Parmi ces études, deux sont des méta-analyses provenant de l'école d'Oxford, en Angleterre, la troisième est un essai thérapeutique contrôlé conduit en Chine, l'étude STEP.

L'apport de ces études doit être envisagé dans le contexte historique ayant conduit à créer le terme et le concept d'hypertension artérielle (HTA). Aussi, pour rendre compte de cet apport, un premier billet sera consacré à un rappel historique concernant l'apparition de la notion d'HTA et un second, à paraître dans le prochain numéro de *Réalités Cardiologiques*, présentera les données les plus récentes concernant l'HTA, et surtout les données publiées en 2021 avec leurs implications potentielles.

Ce premier billet vous invite donc à un certain parcours de la causalité en médecine.

### ■ La pression artérielle comme marqueur de risque

Depuis qu'il a été possible de mesurer la pression artérielle (PA) chez l'homme grâce aux travaux de Poiseuille en 1828 mais surtout de Riva-Rocci en 1896 et de Korotkoff en 1905, il a été constaté que les chiffres tensionnels pouvaient être très différents d'un individu à l'autre. Que faire et comment comprendre cette constatation ? Parmi les réflexions induites qui en découlèrent, deux ont prédominé dans les premières décennies du xx<sup>e</sup> siècle :

**>>>** La première a été pragmatique. Ce fut celle des compagnies d'assurance qui ont établi une corrélation entre la valeur des chiffres tensionnels et le pronostic vital, conduisant probablement à moduler les cotisations d'assurance en fonction de la valeur des chiffres tensionnels.

**>>>** La seconde a été académique et plus sinueuse car faisant appel à diverses données et concepts.

En colligeant les données d'observation obtenues dans les pays industrialisés, il avait été constaté une diminution relative des décès de cause infectieuse et une augmentation relative des décès dus à des maladies alors dénommées dégénératives : les cancers

## Billet du mois

et les maladies cardiovasculaires (CV). Le concept formulé ultérieurement pour rendre compte de cette observation est celui de **transition épidémiologique**. Il rend compte qu'un certain type de maladies devenait prédominant, traduisant une inversion des principales causes de décès, les maladies infectieuses jusqu'alors dominantes cédaient la place aux maladies dégénératives. Plus encore, le problème posé était que la cause des maladies dégénératives n'était pas un microorganisme, et n'était pas connue et ne semblait pas identifiable.

Ces dernières réflexions rendent compte d'un état d'esprit scientifique propre à la fin du xix<sup>e</sup> siècle et consécutif aux travaux de Robert Koch qui avaient conduit à formuler des arguments de **causalité** pour établir qu'un microorganisme donné est la cause d'une maladie infectieuse donnée (*voir encadré*). Cette approche renforçait la pensée dominante selon laquelle une maladie doit avoir une cause précise et identifiable, voire une cause unique. Mais la cause des maladies dégénératives n'était pas identifiable, ces maladies échappaient au modèle.

### Le modèle de causalité de Robert Koch

Robert Koch (1843-1910) a élaboré en 1884 des critères qu'il a précisés en 1890, critères dénommés postulat de Henlé-Koch, correspondant aux maladies moncausales dont l'exemple paradigmatic est la maladie due à un microorganisme :

- le microorganisme doit toujours être présent dans le tissu malade dans tous les cas d'une maladie spécifique, et seulement dans ces cas-là, et sous la forme et dans la disposition caractéristique de la maladie en question : c'est le critère d'univocité ;
- le microorganisme doit pouvoir être isolé de l'organisme hôte et cultivé en laboratoire : ce sont les critères d'isolabilité et de reproductibilité ;
- il doit être possible d'infecter un organisme en lui inoculant le microorganisme développé en culture : c'est le critère d'identité des effets.

Du concept "la maladie ne se développe pas sans l'agent microbien", ou condition nécessaire, il a été extrapolé et envisagé que "l'agent microbien est la seule et unique cause de la maladie". La condition "présence de l'agent microbien" était donc aussi la condition suffisante pour que la maladie apparaisse.

Au début du xx<sup>e</sup> siècle, la force de ce paradigme allait être remise en question. Et ce, notamment, lorsqu'il fut isolé du *mycobacterium tuberculosis*, ou bacille de Koch, ou agent causal de la tuberculose chez des personnes n'ayant aucun signe objectif de tuberculose, c'est-à-dire lorsqu'il fut isolé des porteurs sains. D'autres facteurs furent alors identifiés comme favorisant le développement d'une tuberculose chez des personnes porteuses du bacille comme, par exemple, le fait d'être sous-alimenté, d'être alcoolique puis, plus tard, comme le fait d'avoir une diminution ou une altération de l'immunité. De nos jours, on ajoute selon les maladies infectieuses d'autres critères, comme le terrain génétique par exemple. C'est ainsi le cas d'un certain pourcentage de personnes contaminées par le virus du sida qui ne développent jamais la maladie : elles ont un terrain génétique qui empêche le développement de celui-ci, comme par exemple une mutation d'un gène, un variant naturel du gène *CCR5*, le variant *CCR5 Δ32*, qui empêche que le virus de l'immunodéficience humaine entre dans les lymphocytes CD4 et l'empêche ainsi de provoquer une immunodéficience, c'est-à-dire le sida.

De "nécessaire et suffisante", la présence du microbe comme agent causal d'une maladie passa donc au statut de "nécessaire mais pas suffisante".

Présence du microbe ne signifie donc pas développement de la maladie qui lui est spécifique. Et donc l'éradication du microbe par un médicament anti-infectieux pourrait n'avoir aucune utilité chez certaines personnes. De ce fait, si ce médicament a des effets toxiques, même rares, traiter ces personnes au prétexte qu'elles sont porteuses du microbe les expose au risque éventuel du traitement, sans contrepartie en matière d'efficacité.

Si certaines maladies, comme les cancers et les maladies cardiovasculaires, ont rapidement été décrites comme des maladies multifactorielles, force fut donc aussi de reconnaître que des maladies supposées moncausales comme les maladies infectieuses étaient aussi des maladies plurifactorielles.

Comment faire pour trouver la ou les cause(s) potentielle(s) de ces maladies ?

Et ce n'est pas en allant de la maladie vers sa cause, mais plutôt en allant d'une cause, alors méconnue en tant que telle, vers la maladie que cette approche finaliste allait trouver un support.

Ici, un élément important est, comme dit plus avant, le fait qu'il était devenu possible de mesurer régulièrement la pression artérielle et c'est donc en considérant le cas d'une cause potentielle encore méconnue des maladies CV, la PA, qu'il fut découvert une relation de cause à effet entre un facteur et les maladies CV. La démarche fut longue à aboutir car la mise en route de l'étude décisive fut retardée par la survenue de la deuxième guerre mondiale. Revenons donc à la période précédant cette étude. Dans les milieux académiques, il avait été constaté qu'une élévation de PA est souvent associée à la défaillance d'un organe vital tel le cœur, le rein ou le cerveau. Cela avait soulevé trois hypothèses explicatives :

>>> L'élévation de la PA est un marqueur, un épiphénomène, témoin de la défaillance de l'organe : et pour autant que l'on puisse le faire, elle ne justifie donc pas d'être modifiée par un traitement pharmacologique ou autre, ce qui, traduit avec les idées actuelles, signifie qu'elle ne justifierait pas de traitement spécifique.

>>> L'élévation de la PA est un mécanisme adaptatif et utile car elle est une conséquence de la défaillance de l'organe, permettant de lui assurer un débit de perfusion suffisant : elle ne devrait donc surtout pas être diminuée, voire même et potentiellement, être majorée. Elle est donc un marqueur mais qui, ici, n'est pas un épiphénomène.

>>> L'élévation de la PA est la cause de la défaillance de l'organe : étant un facteur causal potentiel, survenant donc préalablement à l'atteinte de l'organe,

sa diminution pourrait potentiellement prévenir la défaillance de l'organe et elle devrait donc être diminuée préalablement afin d'éviter une telle défaillance. Le concept de facteur de risque n'était pas encore formulé mais on voit qu'il était en gestation avec cette hypothèse. Il restait à envisager, pour aboutir à la formulation de ce concept, que l'élévation de PA n'était pas le seul facteur corrélé à la défaillance de l'organe car, si tel avait été le cas, il aurait été plus adapté de dire que la pression artérielle élevée était le facteur causal de la maladie et non un facteur de risque. Enfin, cette troisième hypothèse pouvait être vérifiée de deux façons potentielles : par une étude d'observation, c'est-à-dire en suivant des personnes ayant une élévation de la PA afin d'évaluer si elles développent plus fréquemment une défaillance organique que celles ayant des niveaux pressionnels plus bas, ou par une étude d'intervention, conduisant à diminuer la PA lorsqu'elle est élevée afin de juger si, par rapport à laisser la PA élevée, il est possible de prévenir une défaillance d'un organe cible ou l'aggravation de cette défaillance. La logique voudrait que les études répondant au premier modèle soient conduites avant celles répondant au deuxième modèle. Ce fut presque le cas, bien qu'il y eut une période de chevauchement entre l'aboutissement des études répondant au premier modèle et le début de celles répondant au deuxième.

Pour le monde académique, c'est l'étude de Framingham, étude répondant au premier modèle et débutée en septembre 1948, qui allait permettre de trancher ce débat entre les trois principales hypothèses citées. Son principe fut d'effectuer une étude prospective chez des sujets initialement sains, après avoir mesuré diverses données dont notamment la PA, puis d'analyser s'il existe une corrélation entre les données initialement mesurées et la survenue d'un événement clinique ou d'une maladie. C'est le principe d'une étude prospective de cohorte.

L'étude de Framingham allait rapidement montrer qu'il existe une corrélation entre la valeur des chiffres de PA initiaux et la survenue de diverses maladies CV, faisant alors parler de marqueur de risque et non, improprement à ce stade de l'évaluation, de facteur de risque.

Pour mémoire, un marqueur est un paramètre corrélé à la survenue ou à la présence d'une maladie. Un marqueur de risque devient un facteur de risque s'il a pu être démontré que sa modification change dans un sens jugé favorable le risque de survenue de la maladie. L'étude de Framingham posait un problème : il n'y avait pas que la PA qui était corrélée au risque de survenue des maladies CV, mais aussi et notamment divers paramètres lipidiques et le tabagisme. Les maladies CV n'avaient donc potentiellement pas une cause unique, mais étaient corrélées à des marqueurs multiples, et ce, de façon proportionnelle à l'ampleur d'exposition à ces facteurs. Ces maladies échappaient donc bien au modèle classique de Koch.

Parallèlement à la conduite de l'étude de Framingham, divers traitements pharmacologiques permettant de diminuer la PA furent développés, tels les ganglioplégiques, les réserpiniques, les diurétiques puis les bêtabloquants au milieu des années 1960. Il devenait donc possible d'évaluer si la baisse de PA, chez des patients ayant des chiffres tensionnels élevés, permet d'améliorer le pronostic en diminuant l'incidence des maladies CV corrélée à ces chiffres.

Et ainsi débute l'ère des essais thérapeutiques contrôlés qui allaient permettre de formuler le concept d'hypertension artérielle.

### Les tout premiers essais d'intervention

Une première série d'études a été conduite indépendamment de la conceptualisation des facteurs de risque

et a concerné ce que nous ne connaissons quasiment plus, une maladie particulière qualifiée d'hypertension maligne dont le pronostic est très rapidement défavorable car grevée d'un risque majeur d'insuffisance rénale aiguë, d'hémorragie cérébrale ou d'encéphalopathie hypertensive conduisant au décès. C'est dans cette "réelle maladie hypertensive" que furent proposées les premières mesures ayant pour objectif de diminuer la PA : sympathectomie dorsolombaire ou molécules ganglioplégiques.

Les comparaisons non randomisées de patients traités de la sorte et de patients non traités montrèrent une survie nettement plus prolongée chez les patients traités, conduisant à admettre, sans qu'il y ait nécessité de recourir à des essais thérapeutiques contrôlés, que cette maladie devait être traitée par une diminution significative de la pression artérielle.

### La pression artérielle comme facteur de risque cardiovasculaire

Une deuxième série d'études s'est déroulée des années 1950 à la fin des années 1980 et allait contribuer à faire passer la PA du statut de marqueur à celui de facteur de risque CV.

Ainsi, à partir des années 1950, ont été conduits plusieurs essais thérapeutiques contrôlés dont l'objectif était d'évaluer s'il y a un bénéfice clinique à diminuer la PA avec un traitement pharmacologique.

Ici, il est possible de distinguer deux sous-séries d'essais thérapeutiques :

>>> Une première comprend 4 essais dont les résultats ont été publiés entre 1954 et 1973, effectués chez des patients ayant une élévation très importante de la PA, ayant inclus un faible nombre de patients plutôt jeunes (47 à 55 ans en moyenne) et ayant principalement évalué des ganglioplégiques, des antihypertenseurs centraux et des diurétiques.

## Billet du mois

Ces essais ont individuellement colligé un nombre d'événements cliniques relativement faible, mais suffisant pour que la synthèse de ces études aux nombreuses limites permette de conclure que :

- il existe un bénéfice global à diminuer des chiffres élevés de PA ;
- ce bénéfice est essentiellement le fait d'une réduction du risque d'insuffisance cardiaque et d'une réduction du risque d'AVC ;
- il n'a pas été possible de mettre en évidence un bénéfice clinique chez les femmes.

>>> Une seconde sous-série a compris 7 essais qui, au total, ont permis d'enrôler 24 249 patients ayant des chiffres de PA moins élevés que dans la première sous-série. Leur apport a été résumé dans une méta-analyse parue en 1990.

### Les deux premières méta-analyses de référence

Toute cette histoire, si l'on peut s'exprimer ainsi, allait être synthétisée par la publication dans un même numéro du *Lancet* en 1990 de deux méta-analyses que l'on peut qualifier de majeures dans l'histoire de ce qui était devenu l'hypertension artérielle. Ces deux méta-analyses ont été les premières à quantifier l'augmentation moyenne du risque CV associée à une augmentation donnée des chiffres de PA et à quantifier le bénéfice CV associé à une diminution de ces chiffres par une action thérapeutique.

>>> La première méta-analyse a évalué la relation entre valeur de la pression artérielle diastolique (PAD) et risque d'événements CV. Elle a été conduite sur les données individuelles de 420 000 patients inclus dans 9 études de cohorte prospectives (le modèle de l'étude de Framingham ayant conduit à en pratiquer plusieurs autres), avec un suivi de 6 à 25 ans, ce qui a permis de colliger 4 260 décès coronaires, 4 856 événements coronaires et 843 AVC dont 599 fatals. Elle a montré qu'il existe une relation

log-linéaire entre la PAD et le risque d'AVC et d'événements coronaires, sans seuil, plus forte pour les AVC que pour les événements coronaires. Ainsi, pour toute élévation de 5 à 6 mmHg de PAD, le risque d'AVC augmente de 34 % et celui d'événements coronaire de 21 %.

>>> La seconde méta-analyse a évalué s'il y a un bénéfice clinique à diminuer la PA en matière de risque d'événements CV et à évaluer si l'ampleur de ce bénéfice est prévisible d'après les données des études d'observation. Elle a inclus les données de 36 908 patients inclus dans 14 essais thérapeutiques contrôlés publiés entre 1965 et 1989 et évaluant des traitements médicamenteux anti-hypertenseurs.

Elle a montré que la différence moyenne de PA entre les groupes comparés a été de 5 à 6 mmHg pour la PAD et de 10 à 12 mmHg pour la pression artérielle systolique (PAS) et que la réduction relative du risque d'AVC a été de 42 % (IC95 % : 33-50 %), sans hétérogénéité significative entre les essais et que la réduction relative du risque d'événements coronaires a été de 14 % (IC95 % : 4-22).

Pour une même différence de PA, les études épidémiologiques faisaient espérer une réduction de 35 à 40 % du risque d'AVC et de 20 à 25 % du risque d'événements coronaires et, de ce fait, il a pu être conclu que, sous traitement, la réduction du risque d'AVC (42 %) est conforme à celle attendue (35 à 40 %) alors que celle du risque d'événements coronaires (14 %) est moindre que celle attendue (20 à 25 %) d'après les données des études d'observation. En parallèle, il n'a pas été enregistré de modification significative du risque de décès non CV alors qu'il a été mis en évidence une réduction significative du risque de décès CV de 21 % (IC95 % : 11-30).

Ces deux méta-analyses complémentaires ont marqué un tournant dans la façon de percevoir la valeur à accorder aux chiffres tensionnels. Elles ont

confirmé qu'il existe une relation arithmétique graduelle entre la valeur des chiffres de PAD et le risque d'AVC et celui d'IDM avec une pente de relation plus forte pour l'AVC que pour l'IDM. Cette relation, en coordonnées géométriques, est log-linéaire : en d'autres termes, pour chaque variation fixe et absolue de chiffres de PAD, le risque d'AVC ou d'IDM augmente d'une valeur relative fixe. Chaque fois que la PAD est supérieure de 5 mmHg, quel que soit le niveau de base, le risque d'AVC est supérieur de 34 % et le risque d'IDM est supérieur de 21 %. L'influence du marqueur de risque était alors clairement quantifiée.

Elles ont démontré que le traitement anti-hypertenseur réduit significativement le risque d'AVC et avec une ampleur conforme à ce que laissait prévoir la baisse de PAD, et réduit aussi significativement le risque coronaire mais avec une réduction de risque inférieure à celle attendue.

La pression artérielle est donc bien un facteur de risque d'AVC mais aussi, dans une mesure moindre, car l'inversion de risque est imparfaite, un facteur de risque d'IDM. Dès lors, il ne faisait plus aucun doute qu'il faut diminuer la PA afin de réduire le risque d'AVC et d'IDM. On comprend en quoi ces travaux ont contribué à conforter le concept de facteur de risque cardiovasculaire.

Plus encore, compte tenu des valeurs des chiffres tensionnels observées dans la population et de la possibilité de diminuer le risque induit par leur élévation, la pression artérielle devait être considérée comme un problème majeur de santé publique.

### Deux décennies de confirmation et de précision

Les deux décennies qui suivirent ont été marquées par :

- la réalisation de nombreux autres essais thérapeutiques contrôlés, éva-

luant des traitements pharmacologiques soit contre placebo, soit contre d'autres traitements pharmacologiques;

– l'évaluation du traitement pharmacologique dans certaines catégories de patients comme les sujets âgés, ceux ayant une élévation isolée de la pression artérielle systolique...;

– la réalisation de nombreuses méta-analyses et l'analyse de nombreux sous-groupes et critères secondaires ou tertiaires à partir des essais thérapeutiques contrôlés;

– la poursuite d'études d'observation longitudinales;

– l'évaluation de l'apport pronostique de la mesure répétée de la pression artérielle, hors cabinet médical, et donc l'évaluation de l'automesure et de la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA).

Quoi qu'il en soit des développements, cette histoire rend compte que deux notions majeures ou concepts sur lesquels repose une grande partie de la pra-

tique cardiologique ont pu être élaborés dans la deuxième moitié du xx<sup>e</sup> siècle : le concept de facteur de risque et celui d'hypertension artérielle.

---

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants: honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires: Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ménarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.