

I Revues générales

Hypertension artérielle et dépression

RÉSUMÉ : L'hypertension artérielle (HTA) et la dépression correspondent à deux pathologies extrêmement fréquentes en médecine générale, si ce n'est les deux plus fréquentes et l'HTA est le diagnostic le plus fréquent en médecine cardiovasculaire (CV). Tout praticien, et notamment tout cardiologue, est donc fréquemment confronté à des patients présentant à la fois une HTA et une dépression. Même si ces deux maladies sont clairement indépendantes et font appel à des mécanismes physiopathologiques distincts, certaines études récentes leur trouvent quelques similitudes notamment dans l'inflammation de bas grade et/ou dans l'implication du système rénine-angiotensine-aldostérone. Rappelons également que les médicaments d'une de ces pathologies peuvent théoriquement interagir avec l'autre. C'est le cas pour certains antidépresseurs qui peuvent se compliquer d'HTA mais cela semble, d'après les données récentes de la littérature, être moins fréquent pour les antihypertenseurs et notamment pour les bêtabloquants, longtemps incriminés dans les troubles de l'humeur mais qui paraissent finalement peu impliqués.



J. BLACHER¹, V. OLIE², C. LEMOGNE³

¹ Unité hypertension artérielle, soins et thérapeutiques cardiovasculaires, Centre de diagnostic et de thérapeutique, Hôtel-Dieu, PARIS.

² Santé Publique France, SAINT MAURICE.

³ Service de psychiatrie, Hôtel-Dieu, PARIS.

D'après les dernières estimations, l'HTA concernerait près de 17 millions d'adultes en France [1] et près de 4 % de la population française aurait présenté un épisode dépressif caractérisé selon les données françaises de l'enquête de santé européenne EHIS de 2019. Près d'une personne sur dix en France aurait même pu avoir vécu un épisode dépressif au cours de l'année précédente [2, 3]. De plus, depuis la crise sanitaire liée à la Covid-19, plusieurs rapports font état d'une augmentation de l'incidence de la dépression, notamment chez les jeunes adultes et chez les adolescents [2].

En épidémiologie, l'association de deux pathologies répandues est donc fréquente aussi, même en cas de complète indépendance entre ces deux pathologies. Néanmoins, avant de parler de simple association fortuite liée exclusivement à la fréquence des deux pathologies, il importe de pouvoir répondre à toute une série de questions liant potentiellement ces deux pathologies. Nous

verrons alors que les relations entre HTA et dépression peuvent ne pas être que fortuites.

Existe-t-il des comportements ou des facteurs de risque communs à la survenue des deux pathologies ?

Les spécialistes de l'HTA savent bien que cette pathologie est plus fréquente chez les sujets en situation de surcharge pondérale ou d'obésité et chez les sujets sédentaires. Par ailleurs, la consommation chronique d'alcool majeure indiscutablement le risque d'HTA [4].

Parallèlement, la dépression est associée à des troubles du comportement alimentaire donc à des anomalies pondérales, à une augmentation des comportements addictifs, notamment concernant l'alcool et une réduction de l'activité physique chez les patients dépressifs. La plupart de ces associations est bidirectionnelle mais, quelle que soit leur

direction, il en résulte que ces comportements sont liés aux deux pathologies rendant leur association plus fréquente que le voudrait l'association purement statistique.

Existe-t-il des mécanismes physiopathologiques communs pouvant expliquer les deux pathologies ?

Concernant l'HTA, la littérature est extrêmement riche sur les hypothèses physiopathologiques. Elles sont multiples, de nombreux systèmes de régulation étant impliqués dans le niveau de pression artérielle au niveau individuel (**fig. 1**). Il n'en reste pas moins que cette complexité masque une large incompréhension des mécanismes, comme en témoigne la difficulté de prédiction de l'efficacité de telle ou telle classe d'antihypertenseurs chez tel ou tel patient hypertendu. L'HTA essentielle est une pathologie dont les mécanismes sont multifactoriels, partiellement mal connus.

Concernant la dépression, en dépit d'une hétérogénéité importante en matière d'expression symptomatique et possiblement de physiopathologie, hormis

les dépressions secondaires aux effets biologiques directs d'une substance, la nosographie psychiatrique reconnaît principalement deux formes dont le traitement diffère radicalement : les dépressions survenant dans le cadre d'un trouble bipolaire, c'est-à-dire chez un patient ayant des antécédents d'épisodes maniaques ou hypomaniaques, et les dépressions isolées ou survenant dans le cadre d'un trouble dépressif récurrent. Là aussi, même si ces dernières décennies ont été riches en découvertes concernant la physiopathologie de la dépression, celle-ci reste très imparfaitement connue. Nous n'avons pas la présomption d'imaginer des mécanismes physiopathologiques communs entre l'HTA et/ou l'une ou l'autre forme de dépression [5].

Néanmoins, même si, à l'évidence, ces deux pathologies n'ont pas beaucoup de mécanismes physiopathologiques communs, on retrouve dans la littérature deux hypothèses communes :

– la première concerne l'inflammation de bas grade qui a été retrouvée associée à la fois à l'HTA et à la dépression. Bien entendu, cela n'a rien de spécifique puisqu'on sait que beaucoup de maladies CV et de facteurs de risque CV sont asso-

ciés à une inflammation de bas grade, même si la problématique de la causalité reste entière. L'hypothèse de mécanismes communs pourrait être intéressante en cas de réversibilité. L'inflammation de bas grade est accessible à différentes thérapeutiques. Y aurait-il une amélioration potentielle de la dépression et/ou de l'HTA par ces thérapeutiques ? En ce qui concerne la dépression, l'efficacité d'un traitement antidépresseur classique est associée à une réduction de l'inflammation de bas grade tandis que l'adjonction d'un AINS à un traitement antidépresseur, en cas de réponse insuffisante, a montré des résultats intéressants. Ce champ reste à explorer mais certaines données épidémiologiques sont assez convaincantes [6-8] ;

– la seconde hypothèse de mécanismes communs concerne le système rénine-angiotensine-aldostérone. Bien entendu, l'implication de ce système dans l'HTA n'est plus à prouver mais il semblerait que sa modulation pourrait agir sur l'inflammation du système nerveux central et réguler la réponse au stress. Là encore, sachant que certains bloqueurs de ce système peuvent avoir des effets anti-inflammatoires, cette hypothèse de mécanismes communs pourrait ouvrir la voie à des thérapeutiques agissant sur ces deux pathologies. Ce sont des hypothèses très initiales. Beaucoup de travaux sont encore nécessaires avant de pouvoir espérer les effets "adverses" de certains antihypertenseurs [9-11].

L'HTA majore-t-elle le risque de dépression ?

L'annonce d'une maladie chronique "incurable" peut bien entendu constituer un facteur déclenchant de dépression. L'HTA est souvent la première maladie chronique des patients. Cela peut faire disparaître un éventuel sentiment d'invulnérabilité, et peut faire craindre toute une série de complications cardiaques, vasculaires, cérébrales ou rénales. Cela peut polariser certaines personnalités

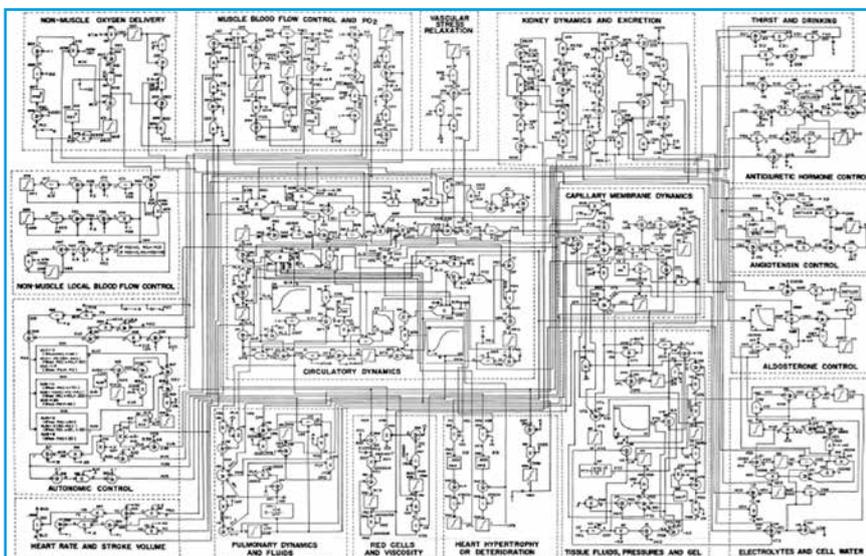


Fig. 1 : Mécanismes impliqués dans l'HTA (d'après Guyton AC et coll. 1972).

I Revues générales

sur leur finitude. Pour ces raisons, les recommandations françaises insistent sur la nécessité d'une annonce transparente qui doit être réalisée au mieux par le médecin qui connaît le mieux le patient, souvent le médecin traitant [3]. Cette annonce doit donner toutes les informations médicales et scientifiques avec les éléments positifs, les éléments négatifs et aussi la projection sur l'avenir. Il n'en reste pas moins que certains patients vivent très mal l'annonce de cette maladie chronique avec différents comportements qui sont en général assez délétères pour la prise en charge et le contrôle de cette HTA (déli, refus, minimisation...).

Par ailleurs, les complications de l'HTA, qu'elles soient cardiaques, cérébrales ou rénales, peuvent, elles aussi, majorer le risque de dépression, surtout en cas de handicap ou de séquelles (AVC, démence...). Mais, même sans AVC identifié, une entité discutée depuis longtemps, bien qu'encore non admise dans la nosographie psychiatrique, est la dépression dite "vasculaire". Elle se caractérise par un début tardif, classiquement par un premier épisode dépressif après l'âge de 60 ans chez une personne sans antécédent psychiatrique, une apathie l'emportant sur la tristesse, des troubles cognitifs plus marqués, une résistance aux antidépresseurs et un risque augmenté d'évolution vers une démence. Par ailleurs, les anomalies de la substance blanche observées sur l'imagerie cérébrale sont associées à la prévalence des troubles dépressifs chez le sujet âgé. Cependant, l'épidémiologie ne montre pas de façon convaincante une association entre HTA et survenue ultérieure d'une dépression.

La dépression majeure-t-elle le risque d'HTA ?

Il y a, dans la littérature, de très nombreux rapports montrant que les patients dépressifs ont des niveaux tensionnels inférieurs aux patients non déprimés ;

de multiples rapports révèlent que les niveaux tensionnels sont supérieurs et d'autres, aussi nombreux que les niveaux tensionnels, sont équivalents [5, 6]. Certains travaux montrent simultanément une association de la dépression avec des chiffres de pression artérielle plus bas mais un risque plus élevé de développer une HTA. De fait, une méta-analyse d'études prospectives suggère une association entre dépression et survenue d'une HTA [12]. Dans le cadre de l'étude Constances, nous avons montré que ces relations entre dépression et niveau de pression artérielle pouvaient être modulées par le contexte socioéconomique [13].

Par ailleurs, même s'il n'existe pas d'hypothèse forte faisant intervenir les mécanismes physiopathologiques de la dépression sur la régulation de la pression artérielle, il ne faut pas oublier que les patients déprimés vont plus fréquemment que les autres avoir des comportements influençant le niveau de pression artérielle :

- troubles du comportement alimentaire (l'anorexie avec une perte de poids fera baisser les chiffres de pression artérielle, la prise de poids l'augmentera) ;
- conduites addictives concernant notamment l'alcool (qui augmenteront les chiffres de pression artérielle le plus souvent) ;
- moins bonne observance des traitements chroniques, notamment antihypertenseurs ;
- augmentation de la sédentarité agissant là aussi sur l'augmentation des chiffres de la pression artérielle.

Certains traitements antihypertenseurs modulent-ils le risque de dépression ?

Encore une fois, par la fréquence des deux maladies, de nombreux hypertendus vont être déprimés. Fort heureusement, en France, la majorité des hypertendus sont traités, entraînant fréquemment une dépression ; néanmoins,

l'imputabilité du traitement de l'HTA en matière de survenue d'une dépression ne peut pas se limiter à la simple observation de l'association. Depuis plusieurs décennies, certaines classes d'antihypertenseurs sont suspectées de favoriser des syndromes dépressifs, comme on peut le lire dans les mentions légales de certains antihypertenseurs (bêtabloquants et vieux antihypertenseurs d'action centrale).

L'avènement des bases de données médico-administratives a permis la réalisation d'études épidémiologiques extrêmement puissantes pouvant augmenter fortement les suspicions d'imputabilité et le niveau de preuves de l'implication de telle ou telle classe d'antihypertenseurs sur la survenue d'une dépression. On peut en particulier augmenter le niveau d'exigence sur le diagnostic de dépression en traçant, soit l'introduction des traitements antidépresseurs, soit les hospitalisations, avec comme motif principal la dépression sévère.

Certaines études récentes ont utilisé cette méthodologie d'analyse et les résultats publiés sont tout à fait étonnants [6, 14, 15]. Parmi ces différentes études, celle de Kessing *et al.* apparaît comme particulièrement instructive. Elle se base sur les données médico-administratives de toute la population danoise et s'est intéressée aux liens entre la délivrance des différentes classes ou molécules d'antihypertenseurs, leur posologie et durée de prescription et la survenue d'une dépression. Les auteurs ont analysé les données de 4 millions de sujets entre les années 2005 et 2015 leur donnant une puissance d'analyse très élevée. Ils ont ainsi pu mettre en évidence une augmentation du risque de dépression chez les individus recevant un ou deux antihypertenseurs, comparés à ceux n'en recevant aucun. Le risque de dépression chez ces individus était aussi élevé que pour des patients porteurs de maladies cardiaques ou de maladies cérébrovasculaires. Les résultats de cette étude mettaient également en évidence que le

POINTS FORTS

- L'HTA et la dépression sont deux pathologies très fréquentes en France et dans le monde.
- Une consultation d'information et d'annonce lors du diagnostic de l'HTA permet de transmettre toutes les informations médicales et scientifiques pertinentes et éviter fantasmes et infox.
- Les patients hypertendus et déprimés sont moins observants que les patients hypertendus non déprimés.
- Sur le plan thérapeutique, ne pas hésiter à examiner le rôle d'un antidépresseur en cas de déstabilisation du profil tensionnel, surtout si c'est un médicament de la famille des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ou le bupropion. Dans ce cas, une analyse pluriprofessionnelle du rapport bénéfice/risque de cette prescription est nécessaire.

risque de dépression variait en fonction de la classe d'antihypertenseur délivrée. Ainsi, les bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone et les antagonistes calciques étaient associés à un moindre risque de dépression que les diurétiques. Idem pour les bêtabloquants. Parmi ces différentes classes, huit molécules sont ressorties comme pouvant réduire le risque de dépression : l'énalapril, le ramipril, l'amlodipine, le vérapamil, le propranolol, l'aténolol, le bisoprolol et le carvedilol.

Bien entendu, comme dans toutes les études épidémiologiques, la mise en évidence d'une association statistique ne signifie pas que cette association soit causale ; néanmoins, les investigateurs ont pris énormément de précautions sur le plan analytique pour prendre en compte un maximum de facteurs confondants. Ils ont en particulier exclu tous les patients qui avaient déjà reçu des antihypertenseurs (même plusieurs années avant leur inclusion dans l'étude) ou déjà eu un diagnostic de dépression (même plusieurs décennies avant l'inclusion dans l'étude). Le biais de causalité inverse est donc extrêmement réduit. Dans leur discussion, les auteurs insistent sur d'éventuels mécanismes physiopathologiques liant notamment

le système rénine-angiotensine-aldostérone à l'inflammation, en particulier la neuro-inflammation et l'effet de son antagonisme sur l'expression de certains neuromédiateurs. Dans leurs perspectives, les auteurs proposent de privilégier ces huit classes d'antihypertenseurs ayant un effet favorable sur le risque de dépression chez les patients à risque (antécédents de dépression, patients anxieux et patients porteurs d'une histoire familiale de dépression). Ne vont-ils pas un peu vite en besogne ?

Certains traitements antidépresseurs modulent-ils le risque d'HTA ?

Calvi *et al.* ont publié récemment une revue de la littérature. Leur recherche bibliographique, aux critères de sélection classiques, a ressorti 232 publications, dont les résultats importants sont à prendre en considération par les cliniciens [16]. Ils rappellent qu'il peut y avoir des interactions médicamenteuses entre certains antidépresseurs et d'anciens antihypertenseurs, principalement la prazosine, la clonidine (de moins en moins utilisés) ou des bêtabloquants. Ils reviennent également sur des

effets adverses de certains antidépresseurs sur le système CV avec parfois des bradycardies ou des tachycardies, plus souvent de l'hypotension orthostatique et parfois même des complications à type d'HTA. Les classes d'antidépresseurs les plus impliquées sont les inhibiteurs non sélectifs des monoamines oxydases (IMAO). Mais comme ils sont de moins en moins utilisés, cette information n'est plus très intéressante sur le plan opérationnel. Les tricycliques génèrent à la fois de l'HTA et de l'hypotension orthostatique comme les médicaments de la famille des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (venlafaxine, desvenlafaxine, duloxetine, milnacipran, levomilnacipran). Enfin, le bupropion utilisé en France pour le traitement de la dépression, pour le sevrage tabagique ou encore pour le traitement des troubles de déficit de l'attention avec hyperactivité, est lui aussi impliqué dans une éventuelle augmentation des chiffres de pression artérielle. Il convient donc de rester vigilant et de ne pas oublier de chercher un "potentiel coupable" lorsqu'on observe une augmentation des chiffres de pression artérielle inexpliquée chez nos patients.

Aspects opérationnels pour le cardiologue/hypertensiologue

Sur un plan purement pratique, on peut émettre quelques recommandations :
 – tout d'abord réaliser, ainsi que le recommande la Société Française d'Hypertension Artérielle, une consultation d'information et d'annonce lors du diagnostic de l'HTA afin de transmettre toutes les informations médicales et scientifiques pertinentes et éviter les fantasmes et autres infox ;
 – comme toujours, nous ne suspectons pas suffisamment souvent les problèmes d'observance de nos patients. Les patients hypertendus et déprimés sont probablement moins observants que les patients hypertendus non déprimés [17] ; en cas d'association des deux pathologies, une vigilance accrue s'impose.

I Revues générales

Cela suppose en amont d'être attentif à la présence éventuelle d'une dépression comorbide ;

– sur le plan thérapeutique, ne pas hésiter à examiner le rôle d'un antidépresseur en cas de déstabilisation du profil tensionnel, surtout si c'est un médicament de la famille des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ou le bupropion. Dans ce cas, une analyse pluriprofessionnelle du rapport bénéfice/risque de cette prescription est nécessaire.

■ Conclusion

En médecine CV, une proportion non négligeable de nos patients est déprimée. Il faut prendre en considération cette dépression, et notamment savoir la dépister pour leur offrir un soin CV de qualité. Une attention toute particulière doit être portée à l'observance. Ces patients ont encore plus besoin que les autres de notre temps, de nos compétences et de notre énergie.

BIBLIOGRAPHIE

1. OLIÉ V, CHATIGNOUX E, BONALDI C *et al.* How to avoid overestimating the burden of hypertension in epidemiological studies? A new methodology to account for within-person variability of blood pressure. *Int J Epidemiol*, 2022 Jul 29;dyac152.
2. Direction de la recherche des études, de l'évaluation et des statistiques. Confinement du printemps 2020 : une hausse des syndromes dépressifs, surtout chez les 15-24 ans. Études et résultats, 2021.
3. LEON C, CHAN CHEE C, DU ROSCOËT E, le groupe Baromètre santé 2017. La dépression en France chez les 18-75 ans : résultats du Baromètre santé 2017. *Bull Epidemiol Hebd*, 2018;(32-33): 637-644.
4. BLACHER J, HALIMI JM, HANON O *et al.* Société française d'hypertension artérielle. Management of arterial hypertension in adults: 2013 guidelines of the French Society of Arterial Hypertension. *Presse Med*, 2013;42: 819-25.
5. HILDRUM B, MYKLETUN A, HOLMEN J *et al.* Effect of anxiety and depression on blood pressure: 11-year longitudinal population study. *Br J Psychiatry*, 2008; 193:108-113.
6. KESSING LV, RYTGAAARD HC, EKSTRØM CT *et al.* Antihypertensive drugs and risk of depression: a nationwide population-based study. *Hypertension*, 2020; 76:1263-1279.
7. TANASE DM, GOSAV EM, RADU S *et al.* Arterial hypertension and interleukins: potential therapeutic target or future diagnostic marker? *Int J Hypertens*, 2019;3159283.
8. OSIMO EF, BAXTER LJ, LEWIS G *et al.* Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels. *Psychol Med*, 2019;49:1958-1970.
9. GROVER MP, BALLOUZ S, MOHANASUNDARAM KA *et al.* Identification of novel therapeutics for complex diseases from genome-wide association data. *BMC Med Genomics*, 2014;7:S8.
10. ANNERBRINK K, JÖNSSON EG, OLSSON M *et al.* Associations between the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and monoamine metabolite concentrations in cerebrospinal fluid. *Psychiatry Res*, 2010; 179:231-234.
11. BROWNSTEIN DJ, SALAGRE E, KÖHLER C *et al.* Blockade of the angiotensin system improves mental health domain of quality of life: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Aust NZ J Psychiatry*, 2018;52:24-38.
12. MENG L, CHEN D, YANG Y *et al.* Depression increases the risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Hypertens*, 2012;30: 842-851.
13. VALLÉE A, WIERNIK E, KAB S *et al.* Association of depressive symptoms and socioeconomic status in determination of blood pressure levels and hypertension: The CONSTANCES population based study. *J Affect Disord*, 2021;279:282-291.
14. CAO YY, XIANG X, SONG J *et al.* Distinct effects of antihypertensives on depression in the real-world setting: a retrospective cohort study. *J Affect Disord*, 2019;259:386-391.
15. SHAW RJ, MACKAY D, PELL JP *et al.* The relationship between antihypertensive medications and mood disorders: analysis of linked healthcare data for 1.8 million patients [published online January 24, 2020]. *Psychol Med*, 2021; 51:1183-1191.
16. CALVI A, FISCHETTI I, VERZICCO I *et al.* Antidepressant drugs effects on blood pressure. *Front Cardiovasc Med*, 2021;8:704281.
17. EZE-NLIAM CM, THOMBS BD, LIMA BB *et al.* The association of depression with adherence to antihypertensive medications: a systematic review. *J Hypertens*, 2010;28:1785-95.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.