REVUES GÉNÉRALES
Hypertension artérielle

Variabilité tensionnelle intervisite : signification pronostique

RÉSUMÉ : L'hypertension artérielle est un facteur de risque cardiovasculaire majeur et touche près d'un tiers des adultes en Europe. Le contrôle tensionnel est basé sur le niveau de pression artérielle systolique moyen, estimé à partir d'une série de mesures réalisées sur plusieurs semaines. Cette répétition des mesures permet de limiter la prise en charge d'une fausse hypertension artérielle de consultation (effet "blouse blanche"). Les valeurs élevées épisodiques de pression artérielle sont considérées comme un bruit de fond qu'il faut limiter. Les analyses post-hoc de P. Rothwell et son équipe réhabilitent ce bruit de fond ; elles attirent l'attention sur l'importance de la variabilité tensionnelle à long terme sur le risque résiduel des patients traités et sur la différence d'efficacité des différents antihypertenseurs. En effet, les travaux de P. Rothwell suggèrent un risque élevé d'accident vasculaire cérébral lorsque la variabilité tensionnelle est importante. Il semble exister également un risque résiduel plus élevé si le traitement antihypertenseur diminue peu cette variabilité. Enfin, les valeurs de pression artérielle systolique les plus élevées semblent aussi être corrélées à un surrisque d'événements cérébrovasculaires.

→ C. LY, M. SAFAR, D. AGNOLETTI, J. BLACHER
Université Paris-Descartes, Centre de Diagnostic et de Thérapeutique, Unité Hypertension artérielle, Prévention et Thérapeutique cardiovasculaire, Hôpital Hôtel-Dieu, PARIS.

L'hypertension artérielle (HTA) est le principal pourvoyeur d'accident vasculaire cérébral (AVC) [1]. Ce facteur de risque est modifiable par des traitements. L'indication de débuter un traitement dépend du niveau de pression artérielle systolique (PAS) moyen, obtenu sur plusieurs mesures, et du risque global du patient. Le choix du traitement dépend de l'histoire médicale du patient. Les dernières recommandations ne font pas de préférence de classe en termes de choix pour la protection cérébrale, l'essentiel étant le contrôle tensionnel [2].

La publication d'études comme ASCOT-BPLA ont montré un effet de classe dans la protection cérébrale. En effet, la randomisation de deux groupes thérapeutiques – amlodipine ± perindopril et aténolol ± diurétiques thiazidiques – a montré une meilleure efficacité de l'amlodipine à niveau tensionnel égal [3]. Cet effet de classe a soulevé beaucoup de questions, remettant en cause le rôle du niveau de pression artériel systolique moyen. Un autre paramètre pourrait mieux refléter le niveau de risque résiduel d'un patient que la PAS moyenne, la variabilité tensionnelle intervisite. Ce sont les travaux de P. Rothwell et son équipe qui ont souligné le fort potentiel de ce paramètre.

Les travaux de P. Rothwell et son équipe

L'étude de plusieurs cohortes de patients ayant fait un accident ischémique transitoire (AIT) a permis de s'orienter vers d'autres paramètres que la PAS moyenne. Ces paramètres sont les valeurs de PAS les plus élevées, la variabilité intervisite et la variabilité intervisite résiduelle sous traitement [4].

En faisant des analyses post-hoc sur quatre études randomisées (l'UK-TIA,

POINTS FORTS

- La variabilité tensionnelle intervisite semble être un marqueur intéressant de risque cardiovasculaire.
- Elle expliquerait une certaine différence de classe des traitements antihypertenseurs dans la prévention cardiovasculaire. Plus la variabilité sous traitement reste élevée, plus le risque semble élevé.
- Les valeurs les plus importantes de pression artérielle systolique semblent aussi avoir leur importance dans l'évaluation du risque cardiovasculaire.

l'étude européenne *Stroke Prevention Study*, la Deutsche TIA et l'étude ASCOT-BPLA), il semblerait exister un lien fort entre la variabilité tensionnelle intervisite, ou la valeur maximale de la pression systolique, ou encore la variabilité intervisite résiduelle sous traitement en relation avec le risque d'AVC [5].

En s'intéressant plus particulièrement à ASCOT-BPLA, où 19 257 patients hypertendus de 40 à 79 ans ont été randomisés à un bras amlodipine ± perindopril ou à un bras aténolol ± bendrofluméthiazide, on constate :

>>> La variabilité intervisite de la PA systolique semble plus performante pour prédire le risque d'AVC. Elle est indépendante de la PAS moyenne, du sexe, du traitement antihypertenseur, de la fréquence cardiaque et de sa variabilité.

>>> Les valeurs de PAS maximales prédisent également le risque d'AVC (par rapport au premier décile) indépendamment de la PA systolique moyenne, et ce d'autant plus que le patient est jeune.

>>> La variabilité de la PA diastolique est moins prédictive que ne l'est la variabilité de la PA systolique.

>>> La variabilité intravisite, quant à elle, n'est pas prédictive d'AVC ou de variabilité intervisite. Les patients avec PA systolique élevée de manière isolée avaient un risque d'AVC plus élevé que les patients avec HTA stable (13,7 % *vs* 4,5 % ; p = 0,003) en dépit d'une PA systolique moyenne plus basse (158 mmHg *vs* 167 mmHg ; p = 0,001) [6].

Cette efficacité classe dépendante sur la variabilité tensionnelle a été étudiée dans une méta-analyse réalisée par la même équipe. Les auteurs ont repris les PA à l'entrée et au cours du suivi, recueillies dans 389 essais. Elle est moins importante sous anticalciques (0,81 ; p > 0.001) et thiazidiques (0,87 ; p = 0,007) que sous IEC (1,08 ; p = 0,008), ARA2 (1,16 ; p = 0,002) et bêtabloquants (1,17 ; p = 0,0007), où elle augmente. Les groupes avec une faible variabilité tensionnelle faisaient également moins d'AVC. L'association entre AVC et variabilité tensionnelle est plus forte après ajustement sur la PA systolique moyenne [7].

Ces résultats suggèrent un effet classe sur la variabilité tensionnelle. Mais dans cette méta-analyse, il s'agit de la variabilité interindividuelle à savoir celle du groupe et non de la variabilité individuelle intervisite à proprement parler. Ces deux variables sont certes corrélées mais ne sont pas interchangeables.

Variabilité intervisite : un concept innovant

L'ensemble des travaux de P. Rothwell révèle plusieurs points importants :
– la variabilité intervisite de la PA systolique semble être un bon marqueur de risque d'AVC et d'événements coronariens, et ce indépendamment de la PA systolique moyenne ;
– une variabilité intervisite résiduelle élevée chez des patients traités et les valeurs élevées isolées de PA systolique ont un moins bon pronostic que l'HTA stabilisée, à même niveau de PAS moyenne.

Ces données pourraient modifier la pratique quotidienne pour le diagnostic, le traitement et le suivi des patients hypertendus.

Les limites des travaux de P. Rothwell

Une partie de la variabilité observée dans ces études peut être liée à un défaut d'observance thérapeutique et/ou à un défaut de mesures (non standardisé dans UK-TIA et Deutsche TIA, peu de mesures dans ASCOT-BPLA). Par ailleurs, dans ASCOT-BPLA, il ne s'agit pas d'une comparaison *stricto sensu* aténolol *versus* amlodipine puisque, dans chaque groupe, les médecins pouvaient ajouter soit un inhibiteur de l'enzyme de conversion, soit un thiazidique pour optimiser la baisse de la PA. De plus, il s'agit d'analyses post-hoc qui suggèrent un lien entre AVC et variabilité. Le lien de cause à effet reste à déterminer.

Depuis, d'autres études confirment un effet différent des différentes classes antihypertensives sur la variabilité tensionnelle [8]. De plus, on parle de concept innovant, mais cette variabilité a déjà été étudiée dans des études prospectives [9]. Enfin, variabilité intervisite et rigidité artérielle partagent des déterminants communs, et on peut se demander si cette variabilité n'est pas un simple reflet de la rigidité artérielle.

Revues Générales
Hypertension artérielle

Conclusion

Les analyses post-hoc d'essais randomisés dans la prévention des AVC a mis en évidence d'autres paramètres susceptibles d'améliorer la prise en charge des patients hypertendus : variabilité tensionnelle intervisite, valeurs maximales de la PAS, variabilité tensionnelle intervisite résiduelle.

Ces analyses ont plusieurs intérêts :
– elles retrouvent un lien fort entre ces trois paramètres et le risque d'AVC ;
– elles expliquent la différence de classe en matière de protection cérébrale à niveau de PAS équivalente ;
– elles ouvrent la voie de la recherche vers d'autres paramètres que la PAS, pour améliorer la prise en charge des patients hypertendus. Néanmoins, la PAS moyenne garde sa place de leader puisque le lien de causalité reste à prouver.

Bibliographie

1. LAWES CM, VANDER HOORN S, RODGERS A. International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*, 2008;371:1513-1518.
2. HAS, Haute Autorité de Santé : prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. 2005.
3. DAHLÖF B, SEVER PS, POULTER NR *et al.* ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2005;366:895-906.
4. ROTHWELL PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet*, 2010;375:938-948.
5. ROTHWELL PM, HOWARD SC, DOLAN E *et al.* Pronostic significance of visit-to-visit variability, maximal systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*, 2010;375:895-905.
6. ROTHWELL PM, HOWARD SC, DOLAN E *et al.* ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol*, 2010;9:469-480.
7. WEBB AJ, FISCHER U, MEHTA Z *et al.* Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke : a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2010;375:906-915.
8. ZHANG Y, AGNOLETTI D, SAFAR ME *et al.* Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability : The Natrilix SR Versus Candesartan and Amlodipine in the Reduction of Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients (X-Cellent) study. *Hypertension*, 2011;58:155-160.
9. ARMITAGE P, FOX W, ROSE GA *et al.* The variability of measurements of casual blood pressure. II. Survey experience. *Clin Sci*, 1966;30:337-344.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.