Hypertension artérielle permanente essentielle :
Définitions et revue hémodynamique, clinique et thérapeutique

Alexandre Vallée¹, Michel E. Safar¹, Jacques Blacher¹

¹ Centre de Diagnostic et de Thérapeutique, Hôpital Hôtel-Dieu, AP-HP, Université Paris Descartes, 1 place du Parvis de Notre-Dame, 75004, Paris, France

Auteur correspondant : Jacques Blacher ; Centre de Diagnostic et de Thérapeutique, Hôpital Hôtel-Dieu, AP-HP, Université Paris Descartes, 1 place du Parvis de Notre-Dame, 75004, Paris, France ; Email : jacques.blacher@aphp.fr

Nombre de signes : 29 812 espaces compris

Fincancement : aucun

5 points forts :

- *L'hypertension artérielle est une maladie chronique qui touche plus de 25% de la population française adulte.*
- *L'augmentation des résistances périphériques combinée à un débit cardiaque normal est une caractéristique très particulière de l'hypertension artérielle*
- *L'augmentation de la résistance des artéioles reste une donnée importante de l'hypertension artérielle tandis que l'étude de la rigidité des gros troncs artériels reste encore mal explorée.*
- *Le vieillissement artériel prématuré est une caractéristique majeure des patients hypertendus*
- *La mesure de la vitesse de l'onde de pouls (VOP) a été établie comme l'un des facteurs prédictifs indépendant majeurs des événements cardiovasculaires dans l'hypertension artérielle*
- Arterial hypertension is a chronic disease that affects more than 25% of the French adult population
- Increased peripheral resistance combined with normal cardiac output is a special feature of arterial hypertension
- The increase in the resistance of arterioles remains an important feature of arterial hypertension while the study of the rigidity of large arterials trunks remains poorly explored
- Pulse wave velocity (PWV) measurement has been established as one of the major independent predictors of cardiovascular events in arterial hypertension

Introduction

La mortalité cardiovasculaire représente une des premières causes de décès dans le monde. Selon le rapport de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), en 2013, les maladies cardiovasculaires seraient responsables de 17 millions de décès par an dans le monde, soit près d'un tiers de la mortalité totale. Sur ce chiffre, 9,4 millions de morts par an sont imputables aux complications de l'hypertension artérielle (HTA) [1]. En mortalité globale,

l'HTA apparait comme étant un facteur de risque majeur (13%), suivi par le tabac (9%), l'hypercholestérolémie (8%), la malnutrition (7%) et enfin les maladies sexuellement transmissibles (5-6%) [2]. En 2008, environ 40% des personnes de plus de 25 ans dans le monde présentaient une HTA diagnostiquée ; alors que le nombre d'hypertendus était de 600 millions en 1980 il dépasse désormais 1 milliard de nos jours. Dans l'ensemble, les pays riches présentaient une prévalence de l'HTA de 35% de la population adulte contre 40% pour les pays en voie de développement. La forte prévalence de l'HTA est due à la croissance démographique, au vieillissement mais aussi aux nombreux facteurs de risque comportementaux, tels qu'une mauvaise alimentation, l'alcool, la sédentarité, la surcharge pondérale, l'obésité et l'exposition à un stress permanent. Les complications de l'HTA sont d'autant plus graves que les personnes concernées présentent de nombreux facteurs de risque, qui accroissent leurs probabilités d'être sujet à un accident cardiaque ou vasculaire cérébral ou d'une insuffisance rénale, tels que le tabagisme, l'obésité, l'hypercholestérolémie et le diabète de type 2.

En 2018, l'étude ESTEBAN (Etude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition), menée en France entre 2014 et 2016, s'est intéressée à un échantillon national de 3021 adultes de 18 à 74 ans, échantillon représentatif de la population française. La prévalence de l'HTA en France était de 30,6% (36,5% pour les hommes et 25,1% chez les femmes, $P=0.0001$) avec une augmentation significative avec l'âge passant de 6,3% chez les 18-34 ans à 67,8% chez les sujets de 65-74 ans. Alors que 84% des personnes déclaraient avoir eu une mesure de la pression artérielle, seulement 55% des hypertendus avaient connaissance de leur maladie. Ainsi, indépendamment de la connaissance de la pathologie, seul 47,3% [45,1-54,8] des hypertendus étaient traités et parmi eux seulement 55,0% étaient contrôlés (41,4% des hommes contre 60,1% des femmes). Enfin, même si depuis 2006 la prévalence, le niveau de connaissance et le contrôle tensionnel sont restés stables, il ressort que la proportion de femmes traitées a diminué de façon importante ($P=0.008$) [3].

En médecine cardiovasculaire, la pression-artérielle (PA) est un sujet de grande importance pratique, ceci depuis l'origine de son écoulement, qui est le ventricule gauche du cœur (dont la sortie est pulsatile), jusqu'aux tissus périphériques (dont le débit est quasiment continu). Ainsi l'arbre artériel agit doublement, à la fois par sa fonction de conduit, et aussi comme on le verra, par sa fonction d'amortissement. La plupart des interactions du cœur, de l'arbre artériel et des organes perfusés sont évalués sur la base de PA, mesurée par un tensiomètre, celui-ci placé arbitrairement au niveau de l'artère humérale [4]. Les patients

hypertendus présentent ainsi un risque accru de développer un évènement coronarien [5], ceci de façon corrélée avec l'augmentation de la PAS et de la PAD (Risque Relatif de 3,7 pour la PAS et de 2,8 pour la PAD), notamment chez les personnes âgées [6]. De même, une augmentation prolongée de 10 mmHg de la PAD augmente le risque cérébrovasculaire de 56% et de 37% l'ischémie coronaire [6].

Dans ce contexte, il est important de noter que les étiologies de l'hypertensions artérielle dite « essentielle » excluent trois des principales causes d'hypertension que sont le phéochromocytome, l'hyperaldostérionisme primaire et l'hypertension réno-vasculaire. En effet, chez les patients hypertendus « essentiels », il existe un équilibre entre apport sodique et excrétion urinaire sodique. Secondairement, l'activité rénine plasmatique et l'aldostérone mesurée restent dans les normes dans les cas d'hypertension artérielle dite « essentielle ».

L'objectif de cet article est de définir l'aspect classique de l'HTA, et ceci dans sa variété la plus fréquente, dite permanente et essentielle. Il est ainsi important de définir cette affection pour ensuite décrire les caractéristiques hémodynamiques dominantes, impliquant à la fois le débit cardiaque et les résistances vasculaires, le statut des gros troncs artériels et des réflexions d'ondes ; et enfin de présenter les principaux aspects cliniques et thérapeutiques qui caractérisent cette pathologie chronique.

L'hypertension artérielle permanente essentielle et ses définitions

La définition de l'HTA est basée sur 2 paramètres tensionnels mesurés en position couchée ou assise : la pression artérielle systolique (PAS) ≥ 140 mmHg et / ou la pression artérielle diastolique (PAD) ≥ 90 mmHg, selon les recommandations européennes de 2018 [7]. Cette anomalie est constatée de manière permanente, c'est à dire observée de façon constante à des examens successifs chez des sujets non traités. Après réduction tensionnelle obtenue en utilisant différents médicaments antihypertenseurs, de nombreux résultats scientifiques ont largement démontré ces dernières années que, sous traitement médicamenteux, une réduction significative de la morbidité et de la mortalité était observée. Enfin, après un bilan préalable, souvent effectué en ambulatoire, il est prouvé que l'HTA peut être considérée essentielle, car non associée à une autre pathologie (essentiellement phéochromocytome, hyperaldostérionisme primaire, Cushing, et sténose artérielle rénale) [8].

Compte tenu de ces définitions, notons qu'il est actuellement bien établi que les caractéristiques de l'HTA sont basées exclusivement sur l'utilisation de deux points particuliers de la courbe de la pression artérielle, PAS et PAD. Ces deux mesures sont dérivées arbitrairement de la distribution gaussienne des chiffres tensionnels dans de larges

populations et aussi de mesures sélectivement obtenues au niveau d'un vaisseau de l'avant-bras de topographie particulière : l'artère humérale [8]. Par conséquent, toute discussion avant instauration d'un traitement antihypertenseur devrait tenir compte de la possibilité de nouvelles approches innovantes, en particulier de celles qui se concentreraient sur l'analyse de la totalité de la courbe de pression artérielle, ou bien de valeurs différentes de la PAS ou la PAD, telles qu'elles sont mesurées actuellement.

Ces nombreuses problématiques amènent à penser que les mesures de PA peuvent encore largement être discutées, notamment en tenant compte des scores de prédiction du risque cardiovasculaire (CV). Ainsi, diverses études indiquent que, dans de grandes populations, notamment âgées, le risque CV mesuré est positivement corrélé à PAS, mais aussi que pour une valeur donnée de PAS, ce risque CV est également plus élevé lorsque la PAD est plus basse. Il faut donc noter que cet aspect bi-axial est une notion importante à considérer dans la pratique clinique de l'hypertension (**Figure 1**).

Données physiopathologiques : niveau de débit cardiaque et résistance vasculaire

Une corrélation a été établie entre des mesures cliniques d'hypertension [9] et les résultats d'une étude invasive bien établie de l'hémodynamique CV, le modèle de Guyton [10]. L'objectif de cette étude était d'évaluer les effets à long terme de l'expansion rapide et aiguë du volume sanguin. Des mesures hémodynamiques répétées ont été effectuées dans de grandes populations de sujets normotendus et hypertendus [9]. Ces études ont conclu que le niveau de débit cardiaque de base était de valeur normale chez les patients hypertendus [4]. Malgré un volume intravasculaire normal ou même réduit chez ces patients [4], plusieurs mécanismes cardiovasculaires seraient susceptibles d'intervenir et de maintenir une valeur normale du débit cardiaque. Les équations de Guyton ont été adaptées à ces situations cliniques, permettant ainsi de définir les facteurs caractérisant ces paramètres hémodynamiques [9]. Ces travaux, comparés entre les sujets normotendus et hypertendus, ont montré que les sujets hypertendus disposaient de données modifiées concernant les niveaux de résistance périphérique artérielle, de changements vasculaires de structure, d'élasticité veineuses et artérielles, et aussi de fonction endothéliale [9]. La combinaison de ces modifications aboutit à la définition d'une condition très particulière : l'HTA. Des variations d'élasticité artérielle sont également observées indépendamment des niveaux de PA [11], que ce soit en présence ou absence d'autres facteurs de risques cardiovasculaires tels que le vieillissement, l'obésité, le diabète de type 2, le syndrome métabolique, et l'insuffisance rénale chronique [4]. Notamment, les variations d'élasticité artérielle observées chez l'homme

semblent être significativement corrélées à la présence d'une dysfonction endothéliale [12].

L'augmentation des résistances périphériques combinée à un débit cardiaque normal est une caractéristique très particulière de l'HTA. Cette augmentation est principalement observée dans les petits vaisseaux sanguins, en particulier dans les artères entre 150-300 micromètres de diamètre mais aussi dans des artérioles de 50 à 150 micromètres de diamètre. Comme cela est indiqué dans de nombreux aspects de l'hypertension, qu'elle soit expérimentale ou clinique [4,8], le diamètre de la lumière est réduit, la paroi du vaisseau est épaissie, et le rapport épaisseur pariétale/lumière du vaisseau augmente. De plus, le rétrécissement de la lumière du vaisseau s'accompagne d'une augmentation de la pression transmurale (Loi de Laplace), et ce quelle que soit la résistance initiale des artères. La raréfaction des artérioles est corrélée à une réduction de l'amplitude vasomotrice, ceci en lien avec la réduction des diamètres des lumières des vaisseaux. L'augmentation de la résistance des artérioles reste une donnée majeure de l'hypertension artérielle tandis que l'étude de la rigidité des gros troncs artériels reste encore mal explorée.

Le modèle de Windkessel fournit une évaluation précise de la mesure dans laquelle les grosses artères ajustent instantanément le volume de sang éjecté des ventricules. Un débit cardiaque adéquat en vue d'une perfusion optimale des organes périphériques et des tissus, est possible en raison du stockage du volume vasculaire au cours de chaque systole, mais aussi de la restitution de ce même volume lors de la diastole. Cependant, le modèle Windkessel est une représentation non « propagatrice » de la circulation artérielle et l'équation de Moens-Korteweg semble être une approche plus adaptée à cette question, tenant compte à la fois des phénomènes de propagation et de vitesse d'écoulement. Étant donné que les ondes d'impulsions sont connues pour se déplacer plus rapidement dans les artères plus rigides, il a été suggéré en 1980 que, chez les humains, la vitesse de l'onde de pouls (VOP) pourrait fournir un aperçu plus fiable de la rigidité artérielle que le modèle Windkessel. La VOP est typiquement mesurée par portions longitudinales au sein des grosses artères, notamment entre la carotide et des artères fémorales considérées comme à peu près rectilignes [13] (**Figure 2**). Une VOP élevée, associée habituellement à une augmentation du diamètre pulsatile, a été identifiée comme étant une caractéristique importante de l'hypertension artérielle. La mesure de la VOP a d'ailleurs été établie comme l'un des facteurs prédictifs indépendant majeurs des événements CV dans l'HTA [14].

Dans un premier temps, la rigidité artérielle a été principalement attribuée à des protéines de matrice extracellulaire. Cependant, la recherche fondamentale sur les potentiels déterminants cellulaires et/ou moléculaires de la rigidification artérielle a élargi ce concept et

de nouvelles protéines sont susceptibles de réguler les interactions de contractilité des cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV) aux protéines de la matrice extracellulaire, via le rôle des adhérences focales [15,16] (**figure 3**). Cette approche implique des interactions dynamiques actine / myosine avec des G-protéines et des voies de signalisation contrôlant la plasticité des CMLV. Ceci est obtenu par l'intermédiaire de facteurs de transcription et de croissances, tels que le facteur de réponse sérique (SRF) ou l'axe myocardin [15]. Le rôle central de la plasticité des CMLV est observée principalement dans la calcification artérielle où le passage d'un état contractile à un phénotype sécréteur est médié par un procédé similaire à celui de la formation des os [16].

Les adhérences focales sont un processus dynamique impliquant à la fois la fibronectine, les intégrines, le talin intracellulaire et la vinculine lié aux filaments F-actine (**Figure 2**). Les protéines y subissent des changements en réponse aux forces mécaniques contribuant ainsi à leur conversion en signaux biochimiques cellulaires [17]. Dans un processus d'ECM rigide, les adhérences focales se renforcent à travers la vinculine qui se lie à talin pour constituer un complexe de capture en vue d'allonger leur durée de vie. L'hypothèse actuelle est que la formation de liaisons actine/myosine joue un rôle majeur dans le processus de rigidité artérielle. Dinardo et al. ont montré que les CMLV de l'aorte thoracique présentaient des cellules d'adhérences focales plus petites que celles de l'artère fémorale [18]. Ainsi, que l'hypertension soit la cause ou la conséquence de la rigidité artérielle, il est important de considérer désormais le rôle de l'ensemble de l'arbre artériel (petites et grosses artères) dans l'étude de l'hypertension artérielle [19].

L'onde générée par le cœur est partiellement réfléchiée sur des sites de réflexion, constitués par les bifurcations artérielles, les résistances périphériques, les disparités de calibre artériel et les plaques athéroscléreuses. Ces ondes de réflexion viennent se superposer à l'onde de pression générée par le cœur, ce qui est bénéfique si le retour des ondes survient en diastole (sujet jeune), et délétère s'il survient en systole, car l'augmentation de la pression diastolique participe à la perfusion coronaire, alors que l'augmentation de la pression systolique s'accompagne d'une surcharge de travail ventriculaire. Ainsi, la pression et le débit sont tous deux exprimés par la même mesure. Les ondes réfléchies retournent au cœur à la même vitesse que les ondes allant vers la périphérie. La somme des ondes antéro et rétrogrades produit ce qu'on appelle l'onde « observée ». Toutefois, si aucune réflexion ne se produit, les ondes de pression et de débit sont similaires dans leur forme. Les ondes de réflexion sont donc la raison pour laquelle les ondes de pression et de débit diffèrent dans

leurs aspects. L'effet Windkessel repose sur les propriétés élastiques de l'aorte qui agit comme une chambre « tampon ». L'élasticité des parois artérielles permet aux ondes de pression de se refléter et de s'écouler de manière rétrograde. Bien que l'effet Windkessel persiste en présence de l'HTA, la résistance vasculaire est soumise à des changements adaptatifs en vue d'assurer le même niveau de pression « sortie » qu'à des sujets témoins. Cet effet ne peut être maintenu lors de grandes rigidités artérielles que par une augmentation de la PAS et une diminution de la PAD (exprimée par la notion d'amplification de pression pulsée), qui à son tour va exacerber le risque cardiovasculaire. Rigidification importante de l'aorte avec amplification de la VOP et augmentation des ondes périphériques de réflexions vont augmenter la PAS mais aussi la post-charge et conduire ainsi à une hypertrophie du ventricule gauche.

Hypertension artérielle, diabète de type 2 et vieillissement prématuré

L'hypertension artérielle se caractérise, avec l'âge, par une variation progressive et très particulière de la courbe de PA, associant une PAS plus élevée et une PAD plus basse, toutes deux étant des manifestations cliniques d'une rigidité artérielle accrue [20]. Cet aspect est clairement montré dans l'étude DESIR (données d'une étude épidémiologique sur le syndrome de résistance à l'insuline), qui a recruté 4293 volontaires non diabétiques et diabétiques de type 2 (hommes et femmes, âgés de 30 à 65 ans). Les participants de cette étude ont subi des examens tous les 3 ans sur une période totale de 9 ans. Les objectifs de l'étude ont porté principalement sur les relations à long terme entre l'âge (sans distinction de sexe) et des changements de PAS, PAD et de PP (pression pulsée). Les niveaux de PAS ont augmenté de façon significative avec l'âge, et étaient plus élevés chez les hommes que chez les femmes, mais les changements de PAD étaient plus difficiles à évaluer. Dans un premier temps la PAS et la PAD variaient dans les mêmes conditions quel que soit le sexe, pour atteindre un pic autour de l'âge de 45. Par la suite cependant, les changements de PAD étaient moins notables, et étaient même significativement négatifs chez les individus au-delà de l'âge de 60 ans. Ainsi, la pression pulsée (PP), qui est la différence entre la PAS et la PAD, augmente avec l'âge et est considérée comme un facteur prédictif significatif du risque CV.

Parce qu'une PP augmentée peut être influencée par le développement d'une insuffisance cardiaque associée, la mesure de rigidité aortique a également été utilisée comme un marqueur plus approprié des dommages vasculaires que la simple mesure de PP. Une plus grande rigidité aortique peut alors être associée à une diminution de la PAD, comme cela a été indiqué plus haut. Ainsi, à partir de l'évaluation non invasive de la vitesse de l'onde de pouls (VOP) entre l'artère carotidienne et l'artère fémorale, la notion de rigidité aortique a été

montrée comme étant constamment plus élevée chez les patients hypertendus diabétiques que chez les sujets hypertendus non diabétiques [21]. Cet aspect a été observé à même niveau moyen de PA dans les deux groupes étudiés. La notion de rigidité artérielle peut donc être positivement corrélée non seulement au risque cardiovasculaire global et à long terme, mais aussi à la durée d'évolution du diabète. De plus, l'augmentation induite par l'âge de la VOP favorise le développement de calcifications artérielles et des molécules adhérentes chez ces patients [22]. Enfin, il est important de noter que la rigidité artérielle est cliniquement associée à plusieurs déterminants tels que l'âge, la fréquence cardiaque, et la PA moyenne, tant chez les sujets hypertendus diabétiques que non diabétiques. Cependant, chez les patients hypertendus diabétiques, la rigidité artérielle est également associée à la durée du diabète et surtout à la présence d'un traitement à l'insuline, considéré alors comme un facteur particulièrement important à considérer chez l'hypertendu.

Le vieillissement artériel prématuré est une caractéristique des patients hypertendus, en particulier chez les sujets porteurs d'une insuffisance rénale avancée. Celui-ci est généralement associé à une rigidité artérielle marquée et couplée à une augmentation notable du diamètre de l'aorte abdominale terminale [23]. Les variations de la VOP peuvent être détectées avant l'apparition manifeste de la maladie cardiovasculaire. La VOP aortique est un facteur prédictif indépendant toutes causes confondues de la mortalité cardiovasculaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale, mais aussi chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale chronique, d'hypertension, et même dans la population générale. En tant que telle, cette VOP diffère sensiblement des changements mineurs de la VOP observés chez les patients atteints d'hypertension légère à modérée. La rigidité aortique provoque un retour rapide des ondes réfléchies de la PA, élève la PA systolique aortique et la PP, réduit la pression de perfusion coronaire, le gradient de rigidité artérielle, les propriétés de réflexion de l'arbre artériel, et surtout elle réduit l'efficacité de la microcirculation. Certains médicaments antihypertenseurs, tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) qui atténuent la rigidité aortique, exercent des effets favorables, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale dont ils améliorent la survie. Les IEC, et aussi les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine, ralentissent également la progression de la rigidité aortique chez les patients hypertendus présentant des stades avancés de la maladie rénale chronique. Cependant, aucune de ces classes thérapeutiques n'est susceptible de réduire réellement le remodelage de l'artère carotide et sa dilatation, qui sont habituellement associés aux événements cardiovasculaires. Les variations de la géométrie (taille et épaisseur

de paroi) de l'aorte fournissent des informations pronostiques similaires à celle de la VOP aortique et les deux techniques de mesure doivent donc être évaluées. Les variations de la géométrie de l'aorte peuvent révéler un dysfonctionnement micro-vasculaire et apparaître comme des indicateurs fiables de la mortalité cardiovasculaire. Les recherches futures devraient donc donner un aperçu plus clair des différents effets des agents pharmacologiques sur l'hémodynamique et propriétés structurales des artères, en particulier chez les patients hémodialysés et / ou après une transplantation rénale. Karras et al [24] ont démontré que la transplantation rénale, via donneurs vivants, est associée à une inversion de la rigidification aortique ainsi qu'à une normalisation du remodelage de la carotide.

Hypertension artérielle, morbi-mortalité et thérapeutiques actuelles

De nos jours, le traitement médical de l'hypertension artérielle implique souvent un blocage de l'angiotensine, des antagonistes calciques et/ou de leur association, aussi bien chez les sujets plus jeunes que plus âgés [25]. De faibles doses de diurétiques thiazidiques et/ou de spironolactone peuvent être potentiellement associées. Les bêtabloquants sont d'un intérêt majeur en présence d'une insuffisance coronarienne concomitante. Les médicaments impliquant les récepteurs alpha (comme la prazosine) peuvent aider à un traitement anti hypertenseur mais aussi favoriser l'hypotension orthostatique.

Les recommandations habituelles du traitement de l'HTA formulent que l'objectif tensionnel, y compris chez le diabétique et l'insuffisant rénal, est d'obtenir une PAS comprise entre 130 et 139 mmHg et une PAD < 90 mmHg. Toutefois, des objectifs plus ambitieux peuvent être proposés chez certains patients, ceci après avis spécialisé [26]. Concernant les recommandations de la Société Européenne d'Hypertension (ESH), il est défini un niveau de PA dit « normal haut » puis la description de trois grades de l'HTA [7] (**Figure 4**). La décision de traiter se fait en référence à un tableau à double entrée indiquant à la fois, le niveau tensionnel et le nombre des facteurs de risque présents ou d'atteinte d'organes cibles, d'insuffisance rénale chronique ou de diabète selon le statut du patient. Ce schéma thérapeutique souligne l'intérêt d'inclure dans la décision de traiter le niveau spécifique du facteur de risque considéré, en l'occurrence le niveau de PA, et l'estimation du risque cardiovasculaire global. Ce constat repose sur les résultats d'essais cliniques réalisés chez des patients dits à « haut risque cardiovasculaire », pour lesquels il a été montré que la prescription d'une statine ou d'un bloqueur du système rénine-angiotensine (SRA) réduisait significativement la survenue de complications cardiovasculaires. Ainsi la catégorisation d'un patient au sein des sujets à haut risque cardiovasculaire doit donc déboucher sur la

prescription des médicaments ayant fait la preuve de leur capacité à réduire le risque cardiovasculaire global, ceci en dehors de la seule présence ou non d'une HTA (exemple : un bloqueur du système rénine-angiotensine).

Les recommandations françaises (**Tableau 1**) reposent sur la notion que cinq classes d'antihypertenseurs sont à prescrire en première intention chez l'hypertendu, à savoir : diurétiques thiazidiques, bêtabloquants, inhibiteurs calciques de type dihydropyridine de longue durée d'action, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (sartans) [26]. Dans le cadre d'une non-efficacité de l'objectif tensionnel par la monothérapie, il est recommandé d'associer deux principes actifs préférentiellement en un seul comprimé (bithérapie fixe). Le médecin peut associer les médicaments entre eux, selon leurs éventuelles interactions. La Haute Autorité de Santé recommande de ne pas associer deux bloqueurs du SRA et rappelle que l'association bêtabloquant-diurétique augmente le risque de diabète. Dans les recommandations de la Société Française d'Hypertension Artérielle (SFHTA), en cas d'HTA non contrôlée à six mois, il est recommandé de vérifier la prescription d'une trithérapie anti-hypertensive à posologie optimale comprenant un bloqueur du SRA, un diurétique thiazidique et un antagoniste calcique. Ces trois classes d'antihypertenseurs sont celles que la plupart des recommandations conseillent d'associer entre elles en troisième intention.

Notons que la majorité des éléments de preuve relatifs aux risques d'hypertension et aux avantages de l'abaissement de la PA sont dérivés de simples extrapolations des données issues de populations jeunes. À titre d'exemple, des études telles que HYVET (hypertendus > 80 ans) et SPRINT [27] ont eu tendance à inclure des populations relativement « saines », ayant exclu les sujets « fragiles » tels que ceux qui présentaient un déclin cognitif cliniquement significatif et une démence ; ceux ayant plusieurs maladies CV avec d'autres comorbidités, ou encore les patients résidant en milieu gériatrique. Des études récentes ont, en fait, montré une relation non significative (voir même négative) entre abaissement de la PA et effets indésirables chez les personnes les plus âgées sous antihypertenseurs, particulièrement ceux présentant un déclin cognitif et des facteurs de comorbidités [28]. Dans ces populations, les faibles niveaux de PAS reflètent principalement les comorbidités liées à l'âge et des conditions telles que la malnutrition, la déshydratation ou la fragilité. En revanche, chez les personnes relativement jeunes, les faibles niveaux de PAS pourraient principalement refléter une rigidité artérielle plus faible mais aussi un meilleur état vasculaire. Ainsi, dans certains cas particuliers, l'abaissement de la PAS via des antihypertenseurs pourrait contribuer à augmenter la comorbidité et la mortalité au lieu de les réduire. Ainsi, des essais contrôlés

sont nécessaires pour évaluer l'état fonctionnel, la qualité de vie et les comorbidités associées à ces patients âgés dans le cadre d'une prise en charge de leur hypertension.

Un dernier aspect de l'HTA est à considérer sur le long terme de son traitement : le développement de calcifications artérielles observées dans les travaux cliniques. Ce processus est similaire à celui observé pour la formation des os et indique un changement du phénotype des CMLV, d'un schéma contractile à un schéma sécrétoire [29]. En effet, de nombreuses études expérimentales ont récemment montré des similitudes entre le développement des os et leur minéralisation, et la formation de calcifications artérielles. Ce processus est généralement régi par un équilibre entre différents facteurs qui peuvent favoriser ou inhiber la calcification via des voies métaboliques osseuses. A cet effet, cibler les processus impliqués dans les processus de calcification vasculaire pourrait être une voie thérapeutique intéressante dans le cadre de l'HTA.

Conclusion

L'hypertension artérielle est une maladie chronique qui touche plus de 25% de la population française adulte. Cette maladie « silencieuse » est d'autant plus grave car elle engendre de nombreuses complications chez les personnes présentant de nombreux facteurs de risque, qui accroissent leurs probabilités d'être sujet à un accident cardiaque ou vasculaire cérébral ou d'une insuffisance rénale, tels que le tabagisme, l'obésité, l'hypercholestérolémie et le diabète de type 2. Le vieillissement artériel prématuré (ou encore rigidité artérielle) est une caractéristique des patients hypertendus. Cette rigidité artérielle peut être évaluée cliniquement par la mesure de la vitesse de l'onde de pouls (VOP) entre artère carotide et artère fémorale. Les variations de la VOP peuvent être détectées avant l'apparition manifeste de la maladie cardiovasculaire. Une VOP élevée, associée habituellement à une augmentation du diamètre pulsatile, a été identifiée comme étant une caractéristique importante de l'hypertension artérielle. Elle apparaît comme un facteur précoce et prédictif indépendant d'évènements cardiovasculaires chez les patients hypertendus. Sa mesure en pratique clinique courante pourrait être généralisée en vue de prévenir les complications liées à l'HTA.

Les dernières recommandations européennes (ESC/ESH 2018) maintiennent les valeurs normées de PAS = 140 mmHg et de PAD = 90 mmHg mais introduisent la question de l'instauration d'une bithérapie anti-hypertensive dès le stade 1 d'hypertension. Selon les dernières recommandations européennes, l'instauration d'une bithérapie permettrait une

meilleure observance thérapeutique avec un meilleur contrôle à un an tout en diminuant significativement le risque d'évènements cardiovasculaires [7].

Liens d'intérêt :

Alexandre Vallée et Michel E. Safar déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.
Jacques Blacher déclare : Pas de lien durable ou permanent des entreprises liées aux médicaments. Interventions ponctuelles en rapport avec des entreprises liées aux médicaments (essais cliniques, travaux scientifiques, comités scientifiques, rapports d'expertise, conférences, colloques, actions de formation, participation à divers symposia et congrès avec éventuelle prise en charge financière des déplacements/inscriptions/hébergements, activité de conseil, rédaction de brochures...) avec, le cas échéant, facturation d'honoraires (Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bouchara, Daiichi Sankyo, Egis, Ferring, Ipsen, Lilly, Le Quotidien du Médecin, Medtronic, Menarini, MSD, Novartis, Pharmalliance, Pierre Fabre, Pileje, Quantum genomics, Sanofi Aventis, Saint Jude, Servier, Takeda).

Références

- [1] Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Lond Engl* 2012;380:2224–60. doi:10.1016/S0140-6736(12)61766-8.
- [2] Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJL, Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet Lond Engl* 2002;360:1347–60. doi:10.1016/S0140-6736(02)11403-6.
- [3] Perrine A-L, Lecoiffre C, Blacher J, Olié V. L'hypertension artérielle en France: prévalence, traitement et contrôle en 2015 et évolution depuis 2006. *BEH* 2018;170–9.
- [4] Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107:2864–9. doi:10.1161/01.CIR.0000069826.36125.B4.
- [5] Dawber TR, Kannel WB, McNamara PM. THE PREDICTION OF CORONARY HEART DISEASE. *Trans Assoc Life Insur Med Dir Am* 1964;47:70–105.
- [6] Stamler J, Neaton JD, Wentworth DN. Blood pressure (systolic and diastolic) and risk of fatal coronary heart disease. *Hypertens Dallas Tex* 1979 1989;13:I2-12.
- [7] Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J n.d.*

- doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- [8] Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27:2588–605. doi:10.1093/eurheartj/ehl254.
- [9] Chau NP, Coleman TG, London GM, Safar ME. Meaning of the cardiac output-blood volume relationship in essential hypertension. *Am J Physiol* 1982;243:R318–328. doi:10.1152/ajpregu.1982.243.3.R318.
- [10] Guyton A. Arterial pressure and hypertension, Saunders: Philadelphia; 1980, p. 71–116, 293–334, 370–4.
- [11] Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:636–46. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.063.
- [12] Levy BI, Benessiano J, Poitevin P, Safar ME. Endothelium-dependent mechanical properties of the carotid artery in WKY and SHR. Role of angiotensin converting enzyme inhibition. *Circ Res* 1990;66:321–8.
- [13] Isnard RN, Pannier BM, Laurent S, London GM, Diebold B, Safar ME. Pulsatile diameter and elastic modulus of the aortic arch in essential hypertension: a noninvasive study. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:399–405.
- [14] Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertens Dallas Tex* 1979 2001;37:1236–41.
- [15] Lacolley P, Li Z, Challande P, Regnault V. SRF/myocardin: a novel molecular axis regulating vascular smooth muscle cell stiffening in hypertension. *Cardiovasc Res* 2017;113:120–2. doi:10.1093/cvr/cvw253.
- [16] Lacolley P, Regnault V, Segers P, Laurent S. Vascular Smooth Muscle Cells and Arterial Stiffening: Relevance in Development, Aging, and Disease. *Physiol Rev* 2017;97:1555–617. doi:10.1152/physrev.00003.2017.
- [17] Humphrey JD, Dufresne ER, Schwartz MA. Mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014;15:802–12. doi:10.1038/nrm3896.
- [18] Dinardo CL, Venturini G, Zhou EH, Watanabe IS, Campos LCG, Dariolli R, et al. Variation of mechanical properties and quantitative proteomics of VSMC along the arterial tree. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;306:H505–516. doi:10.1152/ajpheart.00655.2013.
- [19] Lacolley P, Regnault V, Avolio AP. Smooth muscle cell and arterial aging: basic and clinical aspects. *Cardiovasc Res* 2018;114:513–28. doi:10.1093/cvr/cvy009.
- [20] Safar ME, Balkau B, Lange C, Protogerou AD, Czernichow S, Blacher J, et al. Hypertension and vascular dynamics in men and women with metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:12–9. doi:10.1016/j.jacc.2012.01.088.
- [21] Vallée A, Yannoutsos A, Temmar M, Dreyfuss Tubiana C, Spinu I, Zhang Y, et al. Determinants of the aortic pulse wave velocity index in hypertensive and diabetic patients:

- 483 predictive and therapeutic implications. *J Hypertens* 2018.
 484 doi:10.1097/HJH.0000000000001828.
- 485 [22] Zhang Y, Safar ME, Iaria P, Lieber A, Peroz J, Protogerou AD, et al. Cardiac and
 486 arterial calcifications and all-cause mortality in the elderly: the PROTEGER Study.
 487 *Atherosclerosis* 2010;213:622–6. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.09.020.
- 488 [23] Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of
 489 aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999;99:2434–9.
- 490 [24] Karras A, Boutouyrie P, Briet M, Bozec E, Haymann J-P, Legendre C, et al. Reversal
 491 of Arterial Stiffness and Maladaptive Arterial Remodeling After Kidney Transplantation. *J*
 492 *Am Heart Assoc* 2017;6. doi:10.1161/JAHA.117.006078.
- 493 [25] Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment
 494 of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–98.
 495 doi:10.1056/NEJMoa0801369.
- 496 [26] Blacher J, Halimi J-M, Hanon O, Mourad J-J, Pathak A, Schnebert B, et al.
 497 [Management of arterial hypertension in adults: 2013 guidelines of the French Society of
 498 Arterial Hypertension]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2013;62:132–8.
 499 doi:10.1016/j.ancard.2013.04.009.
- 500 [27] Warwick J, Falaschetti E, Rockwood K, Mitnitski A, Thijs L, Beckett N, et al. No
 501 evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly
 502 people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the HYPertension in
 503 the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo-controlled study of
 504 antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over. *BMC Med* 2015;13:78.
 505 doi:10.1186/s12916-015-0328-1.
- 506 [28] Benetos A, Labat C, Rossignol P, Fay R, Rolland Y, Valbusa F, et al. Treatment With
 507 Multiple Blood Pressure Medications, Achieved Blood Pressure, and Mortality in Older
 508 Nursing Home Residents: The PARTAGE Study. *JAMA Intern Med* 2015;175:989–95.
 509 doi:10.1001/jamainternmed.2014.8012.
- 510 [29] Topouchian J, Labat C, Gautier S, Bäck M, Achimastos A, Blacher J, et al. Effects of
 511 metabolic syndrome on arterial function in different age groups: the Advanced Approach to
 512 Arterial Stiffness study. *J Hypertens* 2018;36:824–33. doi:10.1097/HJH.0000000000001631.
- 513
 514
 515
 516
 517
 518
 519
 520
 521
 522

523

524

525

526

527

528

529

530

531

532 **Figure 1** : Risque cardiovasculaire : relation avec les pressions systoliques et diastoliques

533

534 **Figure 2** : Présentation schématique de la détermination de la vitesse de l'onde de pouls
535 (VOP) sur la base des concepts Bramwell et Hill. La VOP est une vitesse, donc définie par le
536 rapport entre la distance (L) effectuée sur le temps (ΔT) mis par l'onde de pouls pour
537 parcourir cette distance (L).

538

539 **Figure 3** : Interaction de l'hypertension artérielle avec les gros et les petits vaisseaux artériels

540

541

542 **Figure 4** : Recommandations de prise en charge de l'hypertension artérielle en fonction du
543 niveau de pression artérielle selon l'ESC/ESH 2018. PA : pression artérielle ; CV :
544 cardiovasculaire

545

546

547 **Tableau 1** : Traitement de l'hypertension artérielle selon les recommandations françaises

548

Risque à deux de probabilité de survenue de l'évènement cardiovasculaire avec ajustement sur une thérapie active, le sexe, l'âge, les antécédents de complications cardiovasculaires, et le tabac dans un modèle de régression Cox pour l'étude (EWPHE, Syst-Eur et Syst-China)
Blacher et al. Arch. Int. Med. 2000;160, 1085

Vitesse de l'onde de pouls (VOP)

$$VOP = L / \Delta T$$

Distensibilité

$$D = (3,57 / VOP)^2$$

Tableau 1 : Traitement de l'hypertension artérielle selon les recommandations françaises

Traitement	
Première intention	Thiazides, bêtabloquants, INCA, bloqueurs du SRA
Deuxième intention	Combiner, sauf bloqueur du SRA ensemble. Précaution si bêtabloquants et diurétiques
Troisième intention	Bloqueurs du SRA + Thiazides + INCA
Diabétiques	Bloqueurs du SRA au stade de la microalbuminurie
Insuffisance rénale chronique	Bloqueurs du SRA

Les bêtabloquants sont moins efficaces que les autres classes pour la prévention des AVC, SRA : système rénine-angiotensine, INCA : inhibiteurs calciques de type dihydropyridine à durée d'action prolongée.