



La variabilité tensionnelle: un nouveau facteur de risque cardiovasculaire?

Antoinette Pechère-Bertschi

Unité d'Hypertension

Hôpitaux Universitaires Genève



SHG

SSI

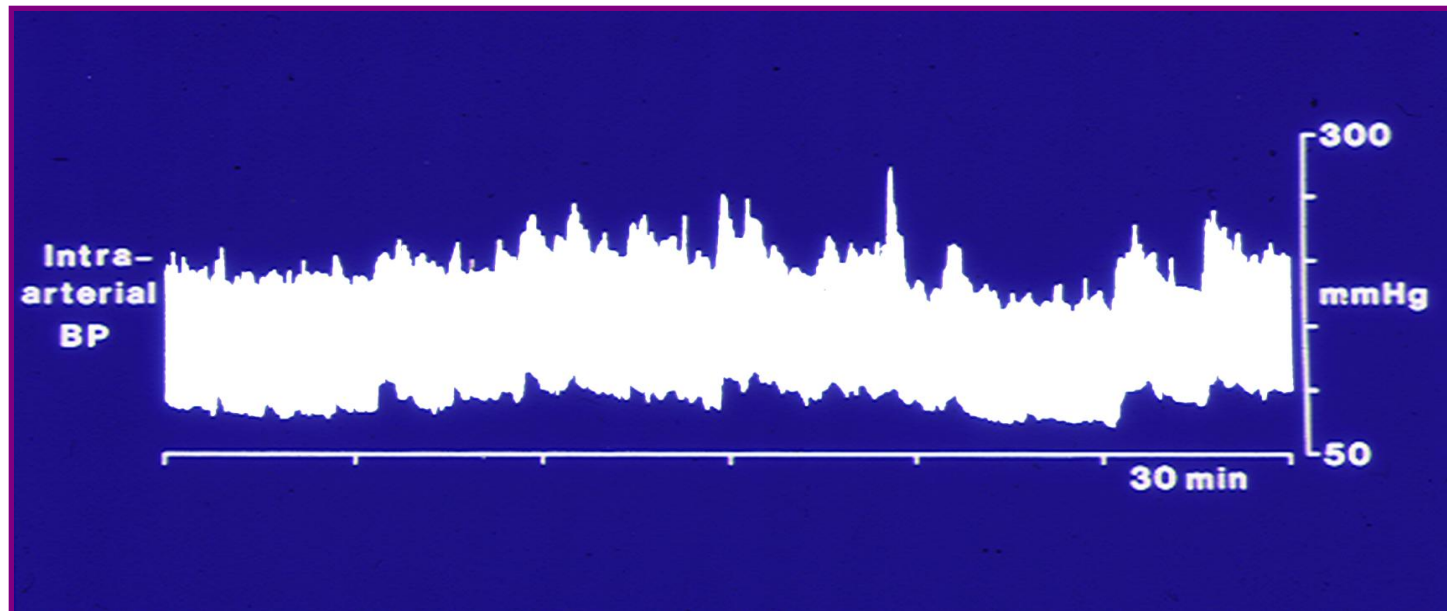
SSH

Introduction

- Bien que l'HTA soit le FRCV traitable le plus prévalent, responsable de 50% du risque CV, les mécanismes par lesquels elle entraîne une atteinte d'organe ou un accident CV sont mal définis.
- Dans les études cliniques, on prend en compte la pression artérielle **usuelle** (= « vraie »).
- La variabilité de la PA clinique, la pression maximale, l'effet des classes thérapeutiques sur ces paramètres ont été peu étudiés.
- Les guidelines ne recommandent pas de traiter une **HTA épisodique**, ni de se soucier de **la variabilité résiduelle** d'une visite à l'autre.
- La variabilité est considérée comme un obstacle à une bonne lecture tensionnelle, plutôt qu'un paramètre d'intérêt.

Pression artérielle: variable continue et non statique

- Varie à chaque battement cardiaque (mesure intra-artérielle invasive)
- Minute-to-minute, heure-to-heure. Jour/nuit
- Mesures répétées: régression vers la moyenne, acclimatation à la procédure



La variabilité de la pression artérielle: bruit de fond? ou nouvelle cible du traitement antihypertenseur ? Quel est le « bon » phénotype ?

Pression
artérielle
moyenne

HTA effort

Variabilité

HTA
blouse
blanche

Pression
pulsée

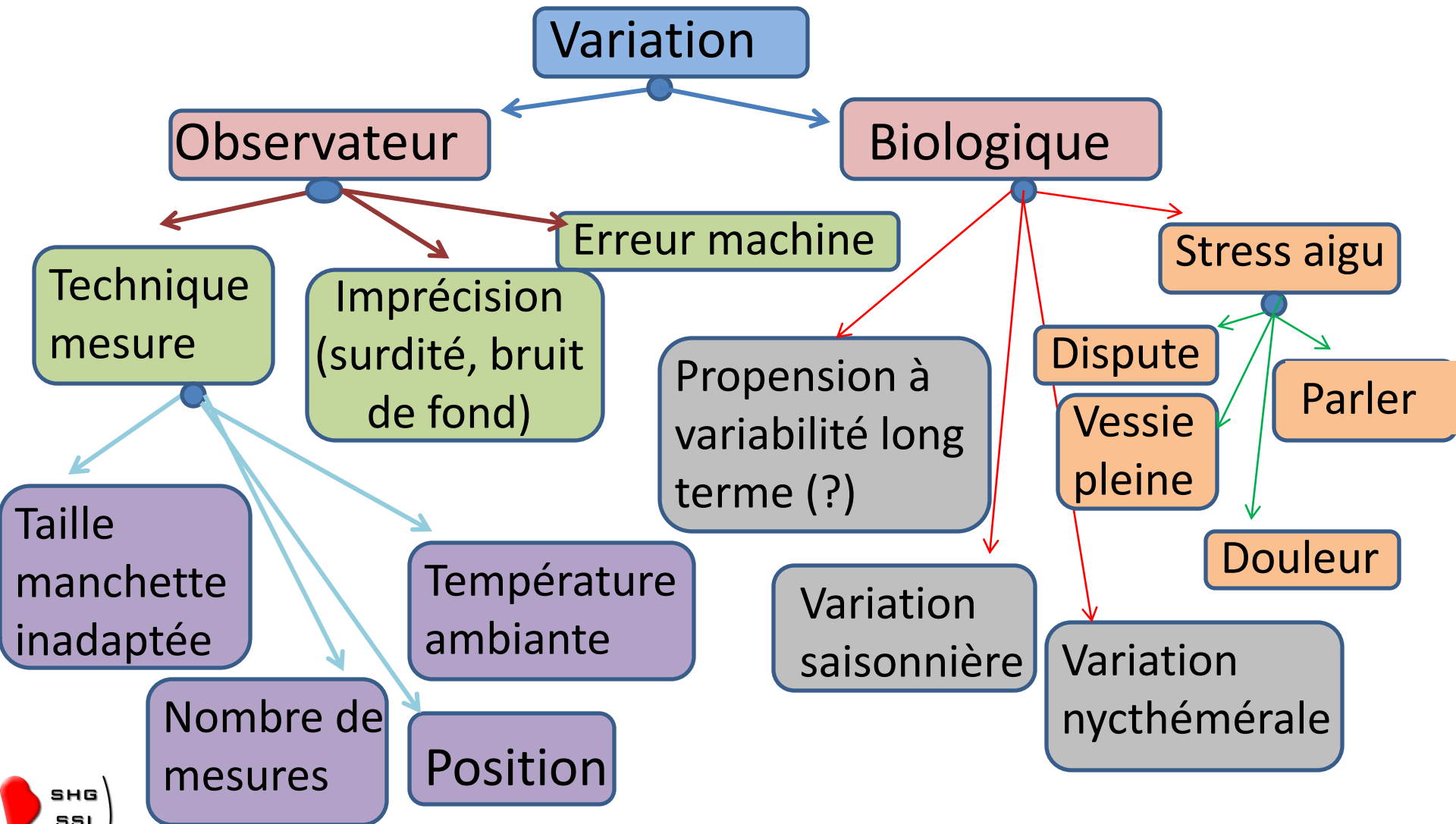
HTA
masquée

Orthostatisme

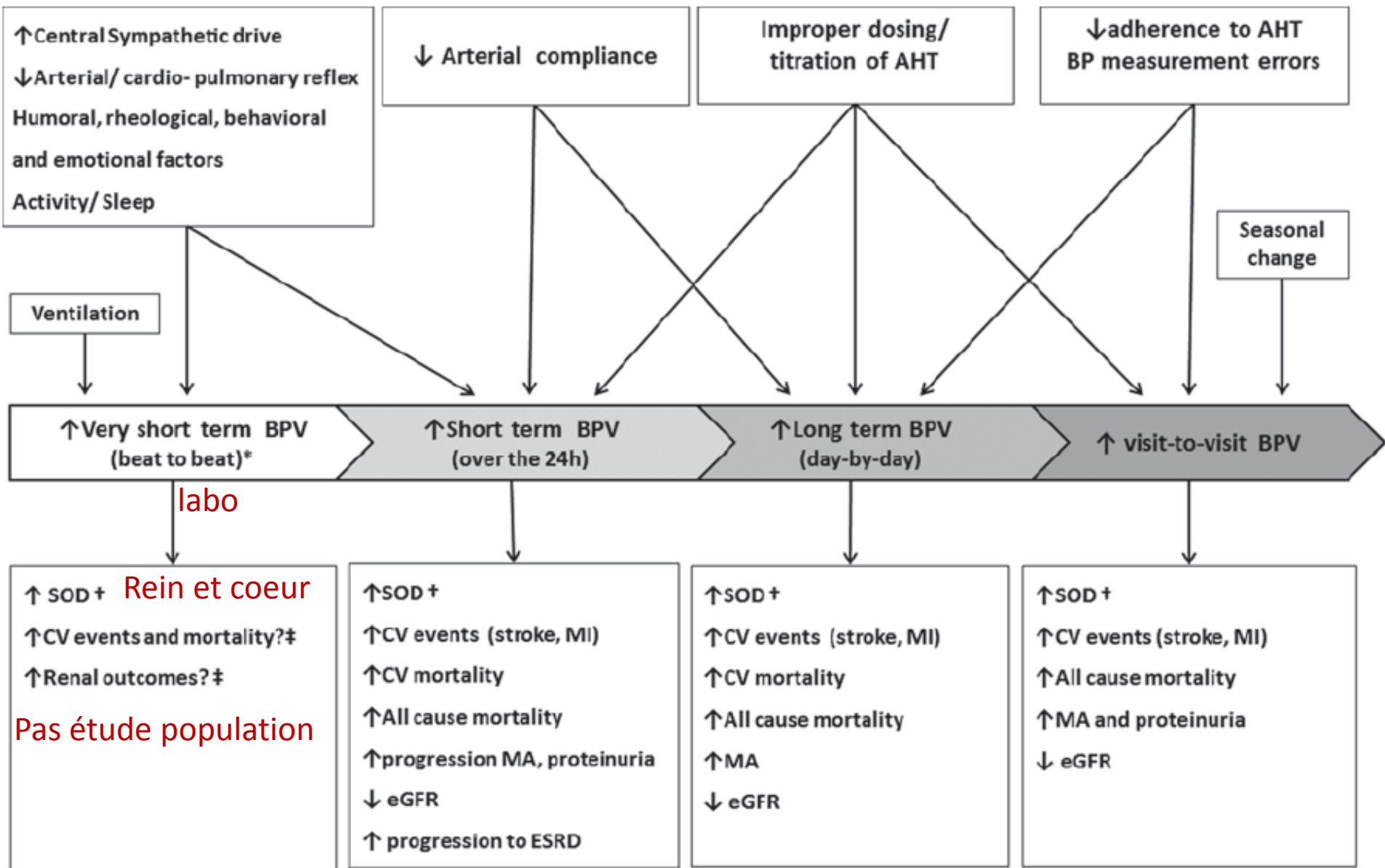
Pression
artérielle
nocturne

Pression
centrale

Sources de variabilité tensionnelle



Stresseurs à court terme, **instabilité**: variabilité



Parati et al, Blood Pressure, 2013; juin, Early Online: 1–10

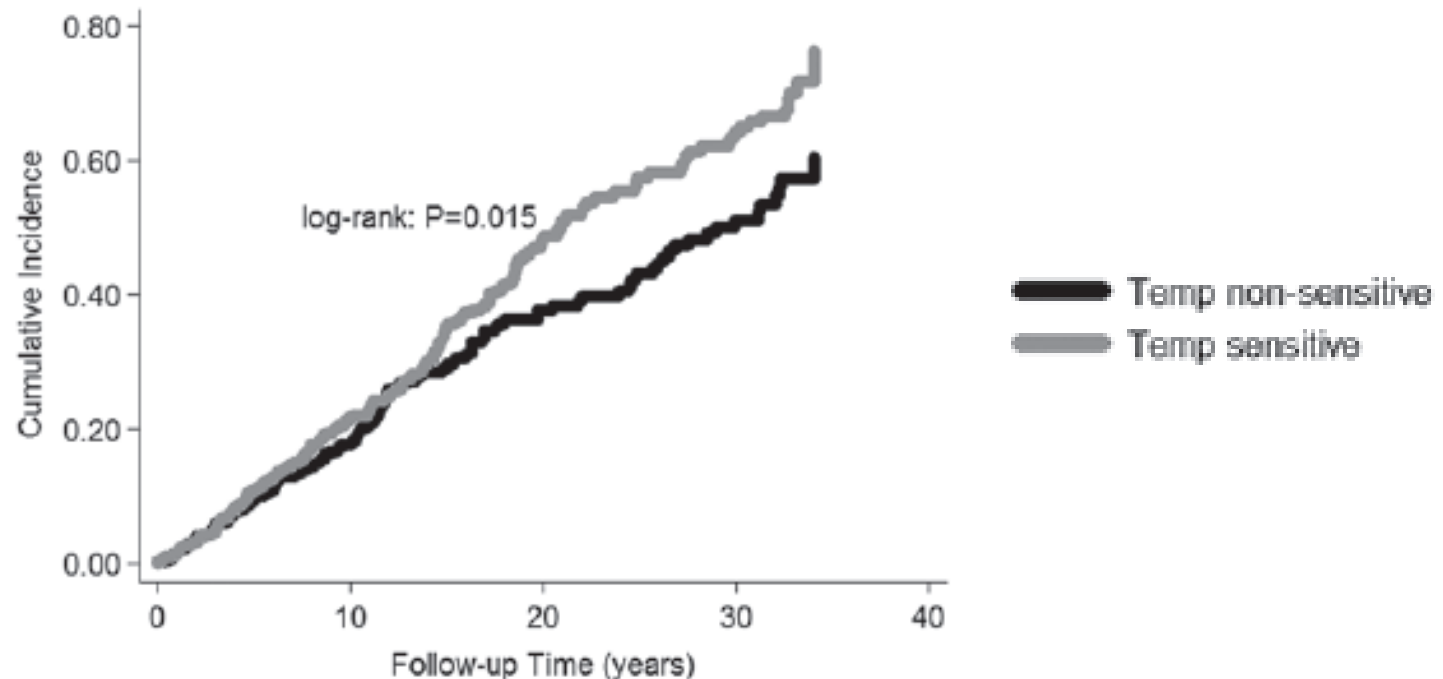
SOD: Subclinical organ damage; AHT Antihypertensive treatment



Variabilité **saisonnière**: sensibilité de la pression artérielle à **la température extérieure**

- Cohorte n=16'000 (Ecosse), 51 ans, en surpoids, > 169 000 visites, suivi 35 ans, météo mensuelle.
- Suivi longitudinal de la PA, association avec température, pluie, soleil, gel.
- Calcul des changements de PA selon des quartiles et écarts de température, **mortalité**.
- Résultats: **les sujets « sensibles à la température » ont une mortalité augmentée (1.35 [95% CI, 1.06 – 1.71]; P =0.01) et une TA plus élevée ds le suivi (1.85 [95% CI, 0.24 – 3.46]; P =0.02)**

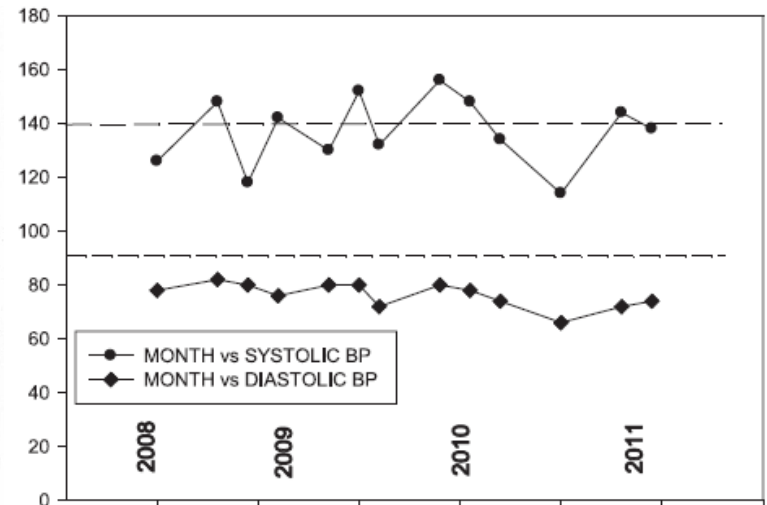
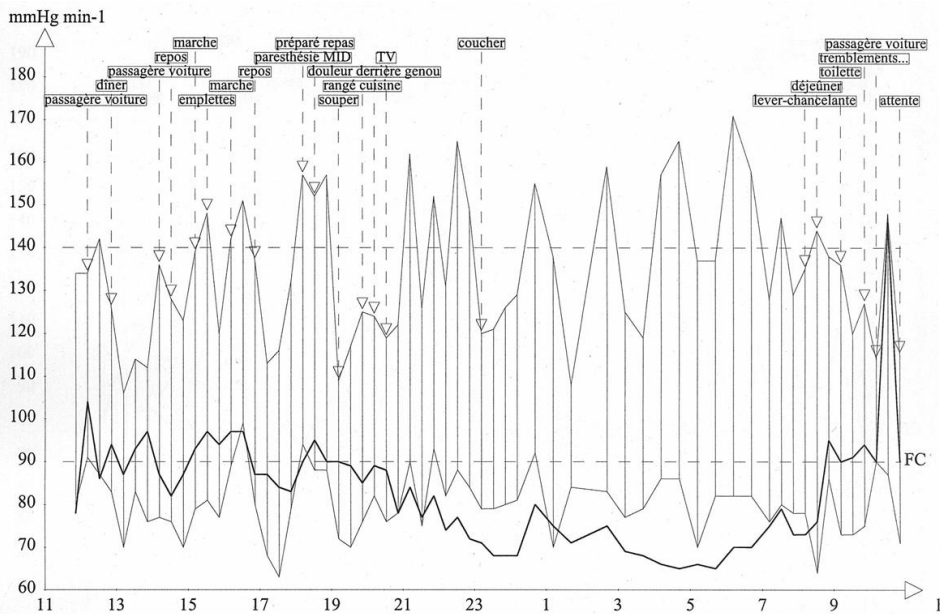
Courbes de Kaplan-Meier de mortalité en relation avec la pression systolique en réponse à la température



L'effet de la température sur la PA diffère d'un individu à l'autre. Les sujets « température-sensibles » ont une PA plus élevée et un pronostic plus sombre. L'exposition au froid augmente endothéline-A qui génère une vasoconstriction thermorégulatoire.

Comment mesurer la variabilité

- Minute-minute: recherche: analyse spectrale, mesure invasive
- **Intra-visite**: plusieurs mesures cliniques au cours d'une consultation
- VVV: visit-to-visit variabilité
- MAPA, déviation standard, coefficient de variation, weighted variation



Au long terme

Pour apprécier la variabilité

MAPA

Automesure

utilisation complémentaire et non compétitive

Evaluation initiale
Information extensive sur le
profil nyctéméral
Meilleure stratification du
risque CV

suivi au long terme
de tous les sujets

Mesure clinique

Standard; limitations: estimation imprécise de la
« vraie charge tensionnelle », prédiction sous-
optimale du risque CV, **variabilité**

Automesure à domicile

- Grand nombre de valeurs sur de longues périodes de temps
- Bonne reproductibilité , faible déviation standard des différences entre les mesures répétées (6.9/4.7 mmHg) comparé à la mesure clinique (11.0/6.6 mmHg) et la MAPA (8.3/5.6 mmHg)

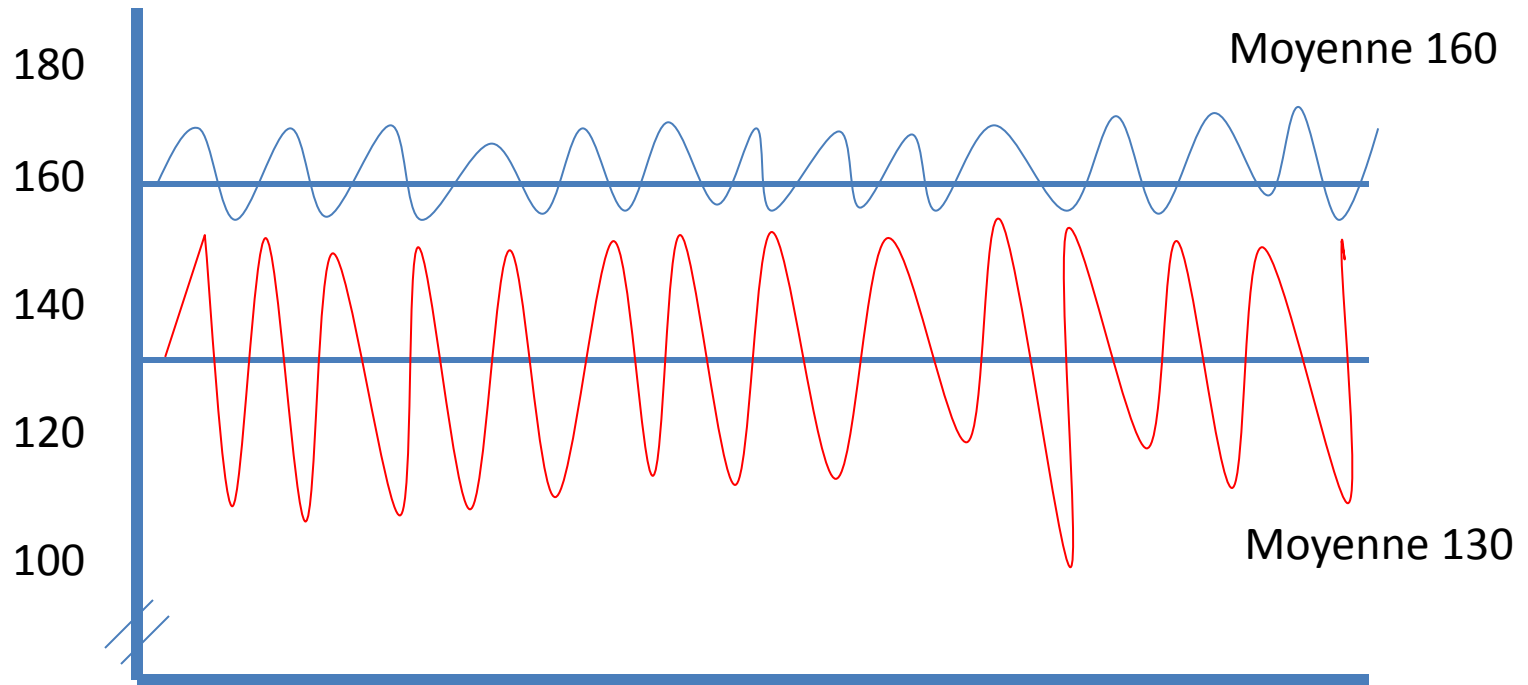
Comparaison MAPA/automesure

Paramètre	MAPA	Automesure
Valeur pronostique cardiaque, rénale, cérébrale	++++	+++
Détection blouse blanche	+++	++
HTA masquée	+++	++(+)
Rythme circadien, tension nocturne	++++	-
Pic matinal	++++	++
Variabilité	++++	+(+++)
Monitoring du traitement	+	++++
Coût	+++	+
Implication du patient	+	+++
Education du patient	+	+++



Le swing tensionnel n'est pas qu'un « bruit de fond »,
ni un simple obstacle à la juste appréciation de la TA

PA (mmHg)



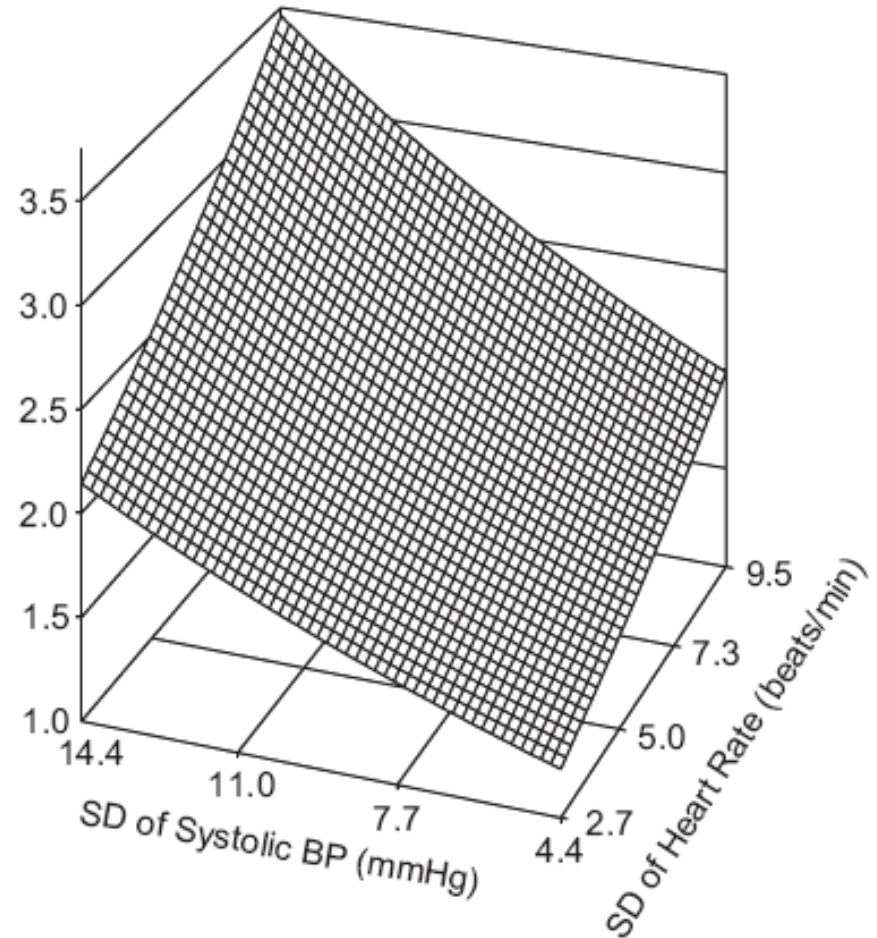
Ce phénotype avec PA moyenne 130 mmHg grève davantage le
risque CV qu'une PA plus haute avec moins de variations
tensionnelles



Day-by-Day Variability of Blood Pressure and Heart Rate at Home as a Novel Predictor of Prognosis : The Ohasama Study

Risque absolu à 10 ans de mortalité CV

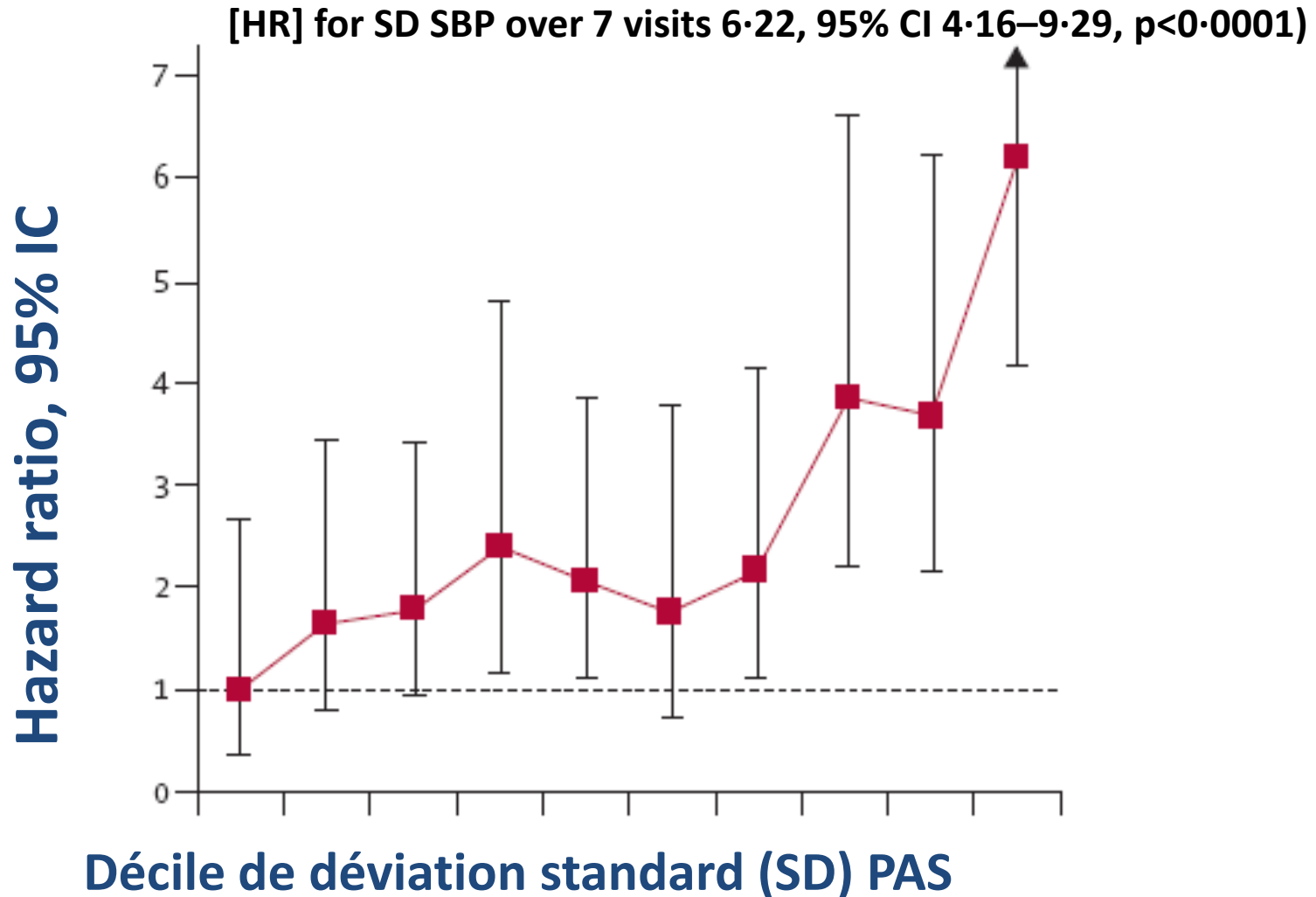
- La variabilité d'un jour à l'autre (day-by-day) de la pression systolique et de la fréquence cardiaque ajoute à la stratification du risque basée sur de simples moyennes en automesure
- Lien entre variabilité et outcomes n'implique pas une relation de cause à effet.



Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension

- Risque d'AVC en relation avec la variabilité « visit-to-visit » (VVV), exprimée par la déviation standard
- Patients avec AVC transitoire (UK-TIA) et HTA tt (ASCOT-BPLA)
- VVV de la PA systolique prédit très fortement l'AVC, **indépendamment de PAS moyenne.**
- La pression systolique maximale prédit mieux que la pression systolique moyenne.
- Une HTA « stable » a un meilleur pronostic

Risque d'AVC ultérieur selon la variabilité de la pression artérielle « visit-to-visit » (UK_TIA TRIAL)

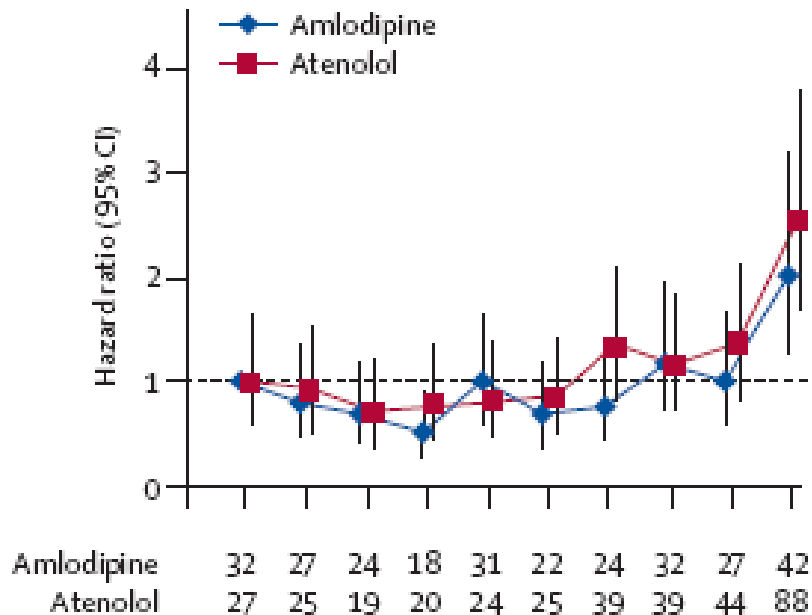


Rothwell, Lancet 2010; 375: 895–905

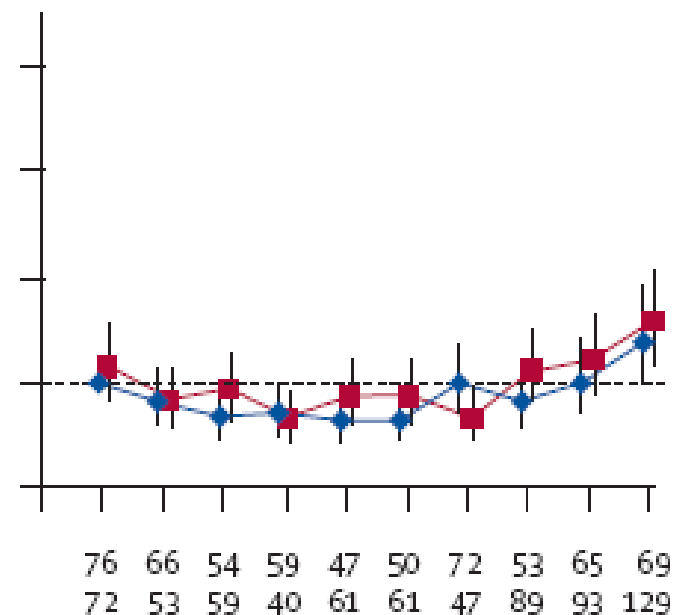


Impact de la pression artérielle moyenne systolique (décile) ASCOT-BPLA

Risque AVC

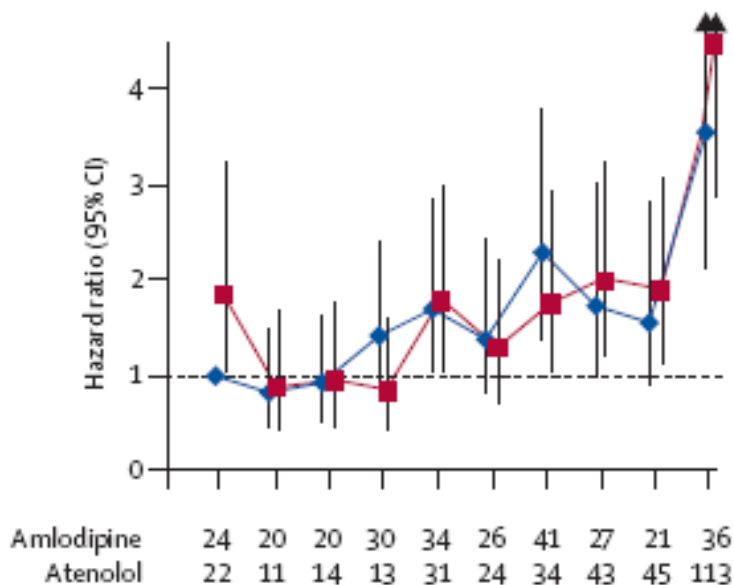


Risque événement coronarien

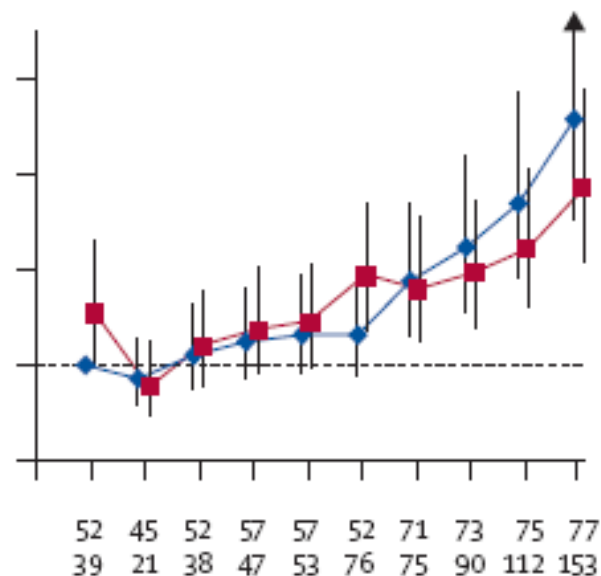


Impact de la **déviati**on standard de la pression artérielle moyenne systolique (décile) ASCOT-BPLA

Risque AVC

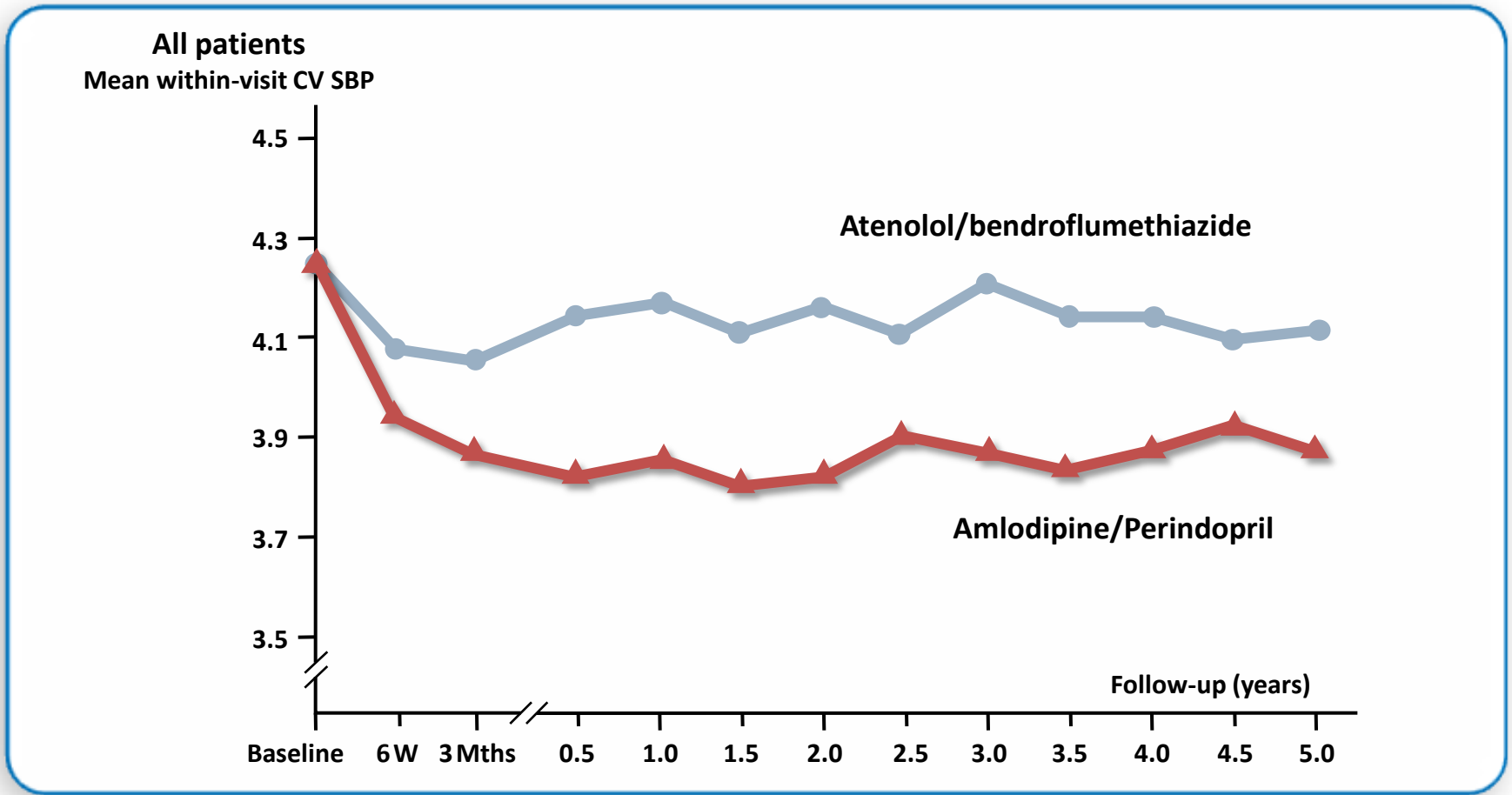


Risque événement coronarien



ASCOT-Variabilité:

Amlodipine/périndopril réduit la variabilité de la pression artérielle



CV = coefficient of variation (SD/mean)

Risque relatif (HR) pour AVC associé à variabilité de la pression artérielle: confirmé ds 4 cohortes post AVC/AIT

	UK-TIA aspirine	ASCOT-BPLA		ESPS-1**	Dutch TIA
		Aténolol- HCTZ	Amlodipine- périndopril		
DS PAS	4.8 (3.0-7.7)	4.3 (1.8-10.3)	4.4 (1.7-11.5)	1.8 (1.2-2.6)	3.4 (1.6-6.9)
CoV PAS	3.8 (2.5-5.7)	3.5 (1.6-7.9)	3.2 (1.3-8.0)	2.2 (1.5-3.2)	3.4 (1.6-7.1)
VIM PAS	3.2 (2.0-5.2)	4.0 (1.7-9.4)	3.8 (1.4-9.1)	1.9 (1.2-2.7)	1.8 (0.8-4.4)

La PAS moyenne prédit les AVC subséquents, mais la variabilité visit-to-visit est plus fortement prédictrice, après ajustement pour la PAS moyenne

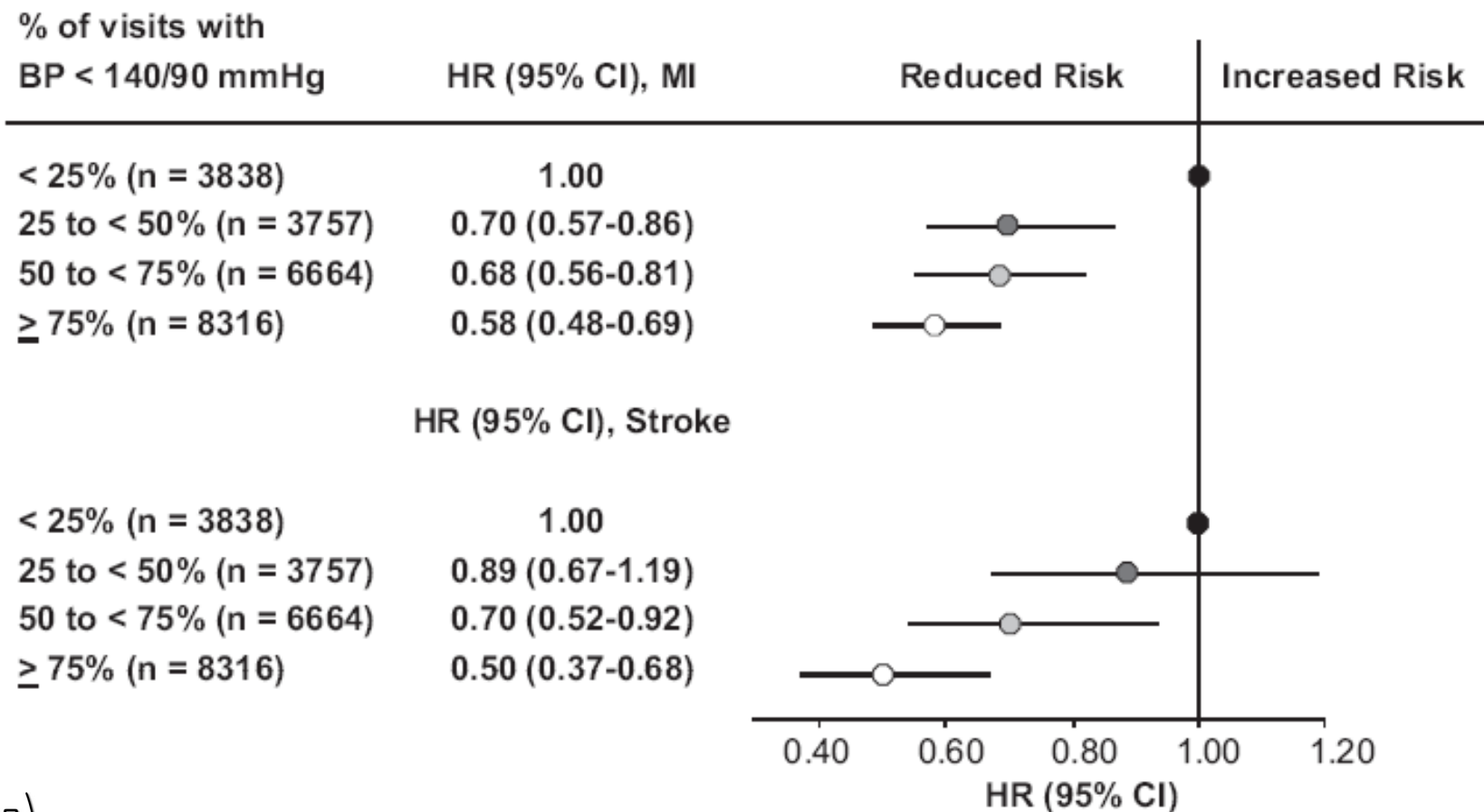


DS: déviation standard; PAS: pression artérielle systolique; CoV: coefficient de variation; VIM: variation indépendante de la moyenne; ESPS-1**: placebo

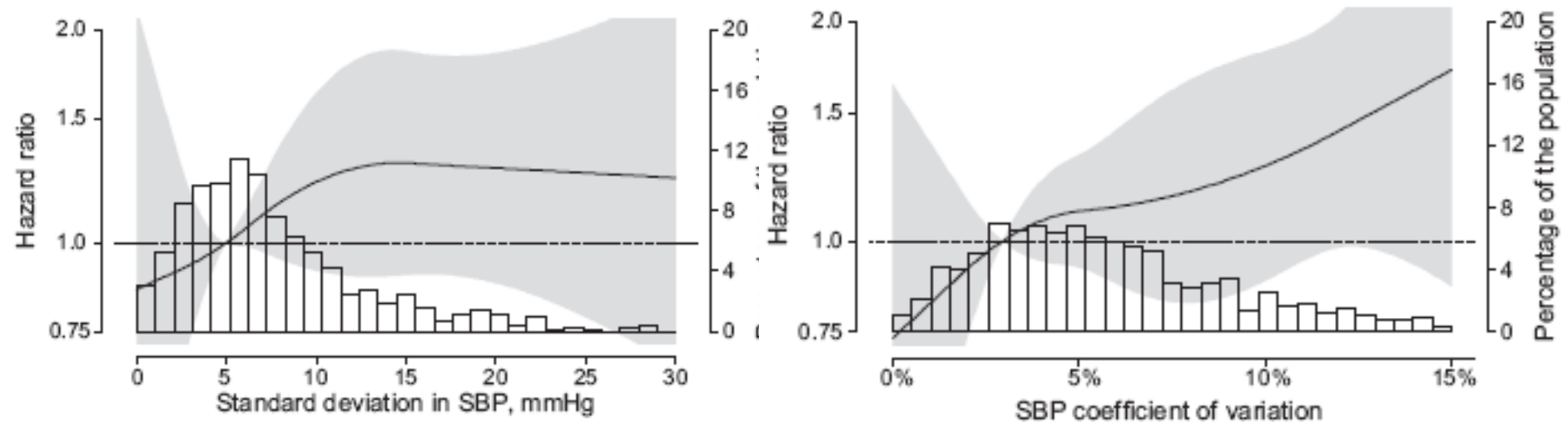
Variabilité de la pression artérielle

- La variabilité de la PA d'une visite à l'autre a une valeur pronostique
- Analyse rétrospective INVEST (International Verapamil-Trandolapril Study), N=23 000 hypertendus coronariens
- Pour une PA moyenne donnée, le risque CV (surtout d'AVC) était lié au % de visites au cours desquelles la PA systolique était contrôlée.

Risque relatif d'infarctus du myocarde et d'AVC selon le pourcentage de visites où la PA est contrôlée



Relation entre la variabilité de la PA systolique et la mortalité



Population générale, adultes de plus de 20 ans
NHANES III, 1988 to 1994 (n=956)



Association Between Annual Visit-to-Visit Blood Pressure Variability and Stroke in Postmenopausal Women : Data From the Women's Health Initiative

- N=58228 femmes (Women's Health Initiative)
- Mesure par la DS et régression linéaire de la PAS au cours des visites (SDreg).
- 997 AVC en 5.4 ans
- Résultats: chez les femmes postménopausées, **une grande variabilité inter visite est associée à un plus grand risque d'AVC, ischémique ou hémorragique, surtout dans les plus bas niveaux de pression artérielle**

Characteristics	Visit-to-Visit Variability of Systolic Blood Pressure Modeled as Quartiles				P Value for Trend
	Q1	Q2	Q3	Q4	
SD of systolic blood pressure, mm Hg	<6	6.0–8.9	9.0–12.9	≥13.0	...
Cases of stroke	150	212	260	375	...
Annualized %	0.20	0.26	0.32	0.49	...
Model	Hazard Ratio (95% CI)				P Value
Model 1†	1.00 (ref)	1.50 (1.11–2.03)	1.95 (1.46–2.60)	2.91 (2.19–3.86)	<0.001
Model 2‡	1.00 (ref)	1.39 (1.03–1.89)	1.52 (1.13–2.03)	1.72 (1.28–2.32)	<0.001
Model 3§	1.00 (ref)	1.08 (0.84–1.39)	1.26 (0.99–1.59)	1.46 (1.15–1.85)	<0.001

Visit-to-Visit Variability of Systolic Blood Pressure Modeled as a Continuous Variable (Per Each 5-mm Hg Increase)



Gène horloge centrale

Variabilité jour/nuit: Changement matinal

Rythme circadien

Stress orthostatique

Stress physique et psychologique

Activité sympathique

Système rénine-angiotensine

Pic matinal tensionnel

Spasme

Rupture plaque

Agrégation plaquettes ↑

PAI-1 ↑

Gène horloge périphérique

Groupe haut risque

Événement CV

Morning Surge in Blood Pressure as a Predictor of Silent and Clinical Cerebrovascular Disease in Elderly Hypertensives

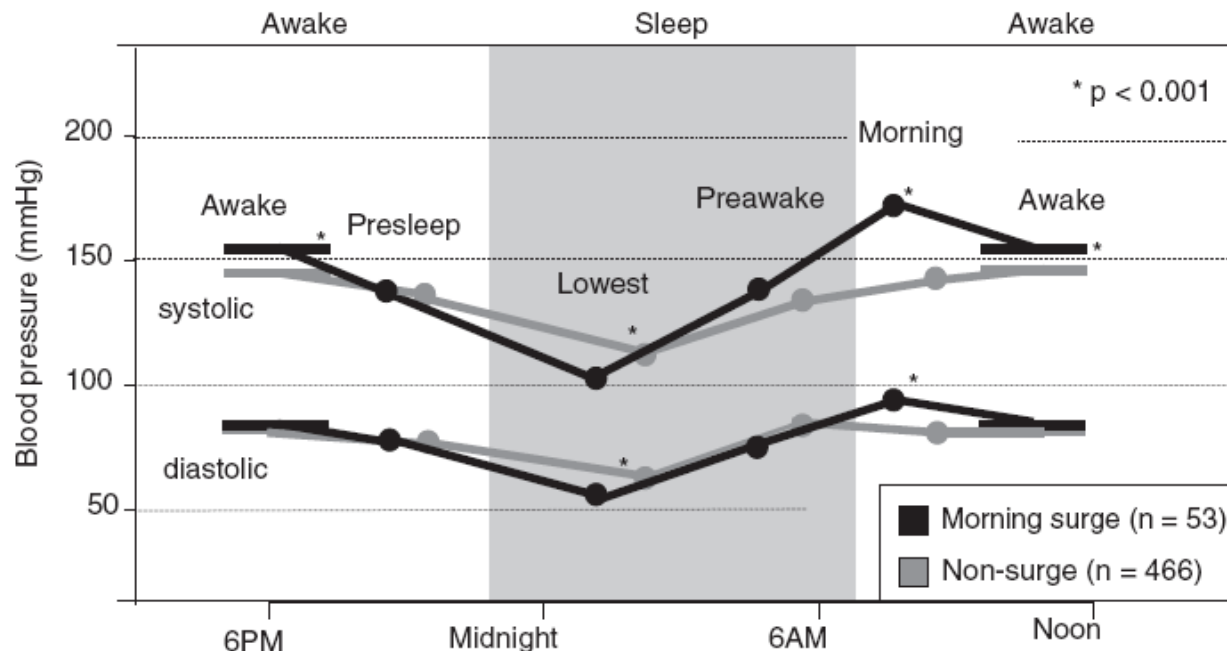
A Prospective Study

- **Pic matinal**: différence entre PAS moyenne 2 h après le lever et PAS moyenne pendant l'heure avec PA la plus basse durant le sommeil.
- N=519, IRM cérébrale (lacunes)
- **Pic matinal le + haut, (+55mmHg), prévalence élevée d'infarctus lacunaires(57% vs 33%, p 0.001) et AVC (19% vs 7.3%)**
- Pic matinal associé AVC indépendamment BP24h et dip nocturne.



Pic matinal (morning surge)

- (aussi après une sieste..)
- Pratiquement: automesure tôt le matin, et favoriser ou initier un tt de longue durée d'action

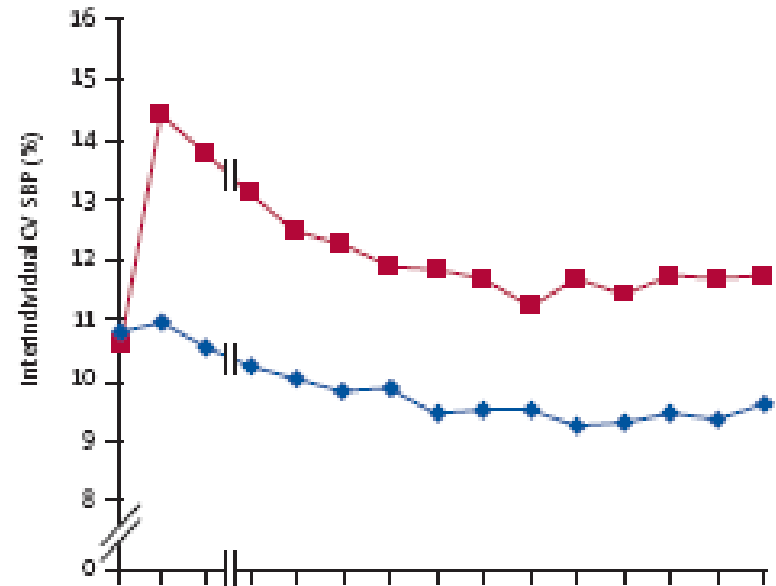
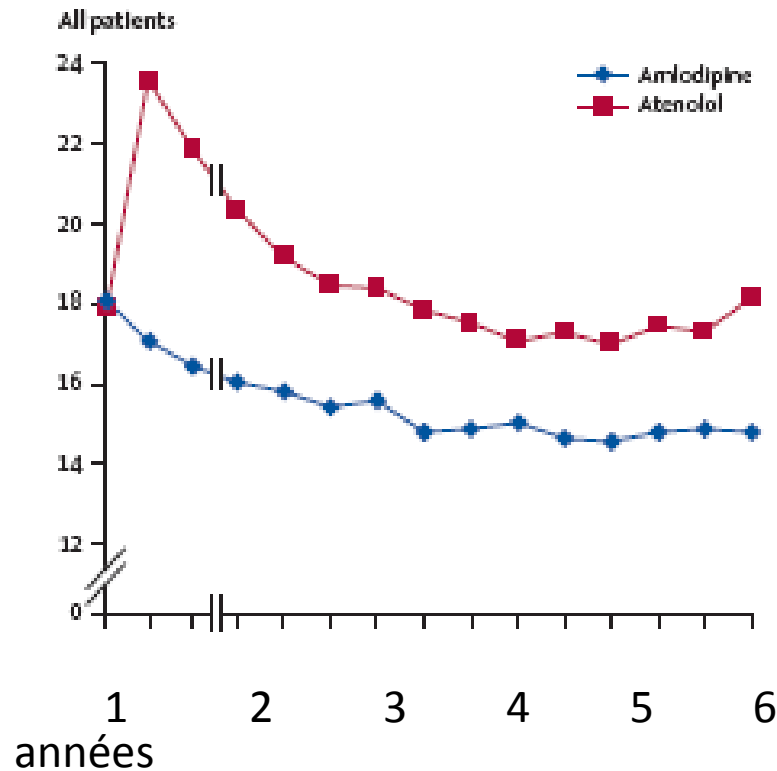


Kazuomi K et al. Circulation. 2003;107:1401

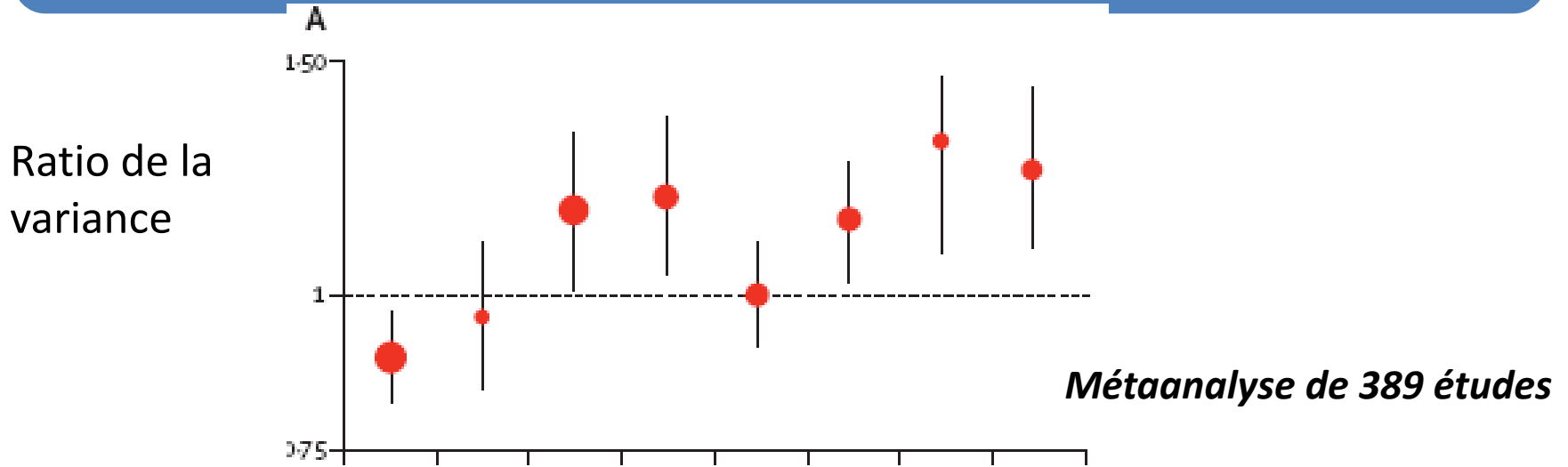


Comment « traiter » la variabilité tensionnelle ?

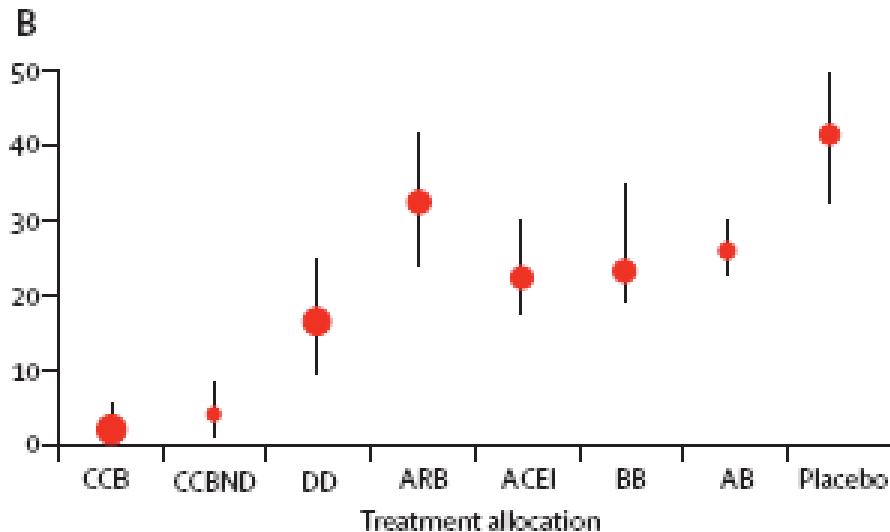
Déviatiun standard de la PAS



Effets de différentes classes thérapeutiques sur la variabilité de la pression artérielle systolique



Coefficient de variation de la TA



Traitement médicamenteux

- L'analyse de différentes classes thérapeutiques favorise les anti-calciques pour réduire cette variabilité (analyse post-hoc de RCT).
- Ainsi que certains diurétiques non-anse (indapamide).
- Synergie anti-calcique/ statine

Stratégies pour réduire la labilité tensionnelle

- **Yoga du rire:** Effects of Laughter yoga on Mood and HR Variability in Patients Awaiting Organ transplantation. *Altern Ther Health Med.* 2012;18(5):61
- **Marcher à la pause de midi:** Walks&work: rationale and study design to investigate walking at lunchtime in the workplace setting. *BMC Public Health.* 2012; 12: 550.
- **Dormir:** Cardiovascular effects of partial sleep deprivation in healthy volunteers. [J Appl Physiol.](#) 2012 Jul;113(2):232-6
- **Bouger encore et encore:** Diet and exercise training reduce blood pressure and improve autonomic modulation in women with prehypertension [Eur J Appl Physiol.](#) 2012 Sep;112(9):3369-78.

Effet de la dénervation rénale sur la variabilité

Table 3 | BP variability, instability, and mean levels of BP at baseline and 6 months after ablation.

	Systolic BP			Diastolic BP		
	Before renal denervation	6 months follow-up	<i>p</i> -Value	Before renal denervation	6 months follow-up	<i>p</i> -Value
BP VARIABILITY AND INSTABILITY (ABPM)						
Standard deviation, mmHg						
24h	16.9 ± 4.6	13.5 ± 2.5	0.003	11.2 ± 2.9	8.6 ± 1.9	0.007
Daytime (10 AM–8 PM)	15.1 ± 4.1	11.7 ± 2.1	0.005	10.7 ± 3.5	7.5 ± 1.3	0.010
Night-time (12 AM–6 AM)	12.7 ± 6.1	10.0 ± 4.4	0.365	9.1 ± 3.8	7.5 ± 3.1	0.175
Coefficient of variation	0.11 ± 0.03	0.09 ± 0.02	0.041	0.14 ± 0.03	0.11 ± 0.02	0.024
Maximum (24h), mmHg	190 ± 22	172 ± 20	<0.001	112 ± 25	98 ± 18	0.043
Δmax of consecutive readings (24h), mmHg	40 ± 15	28 ± 7	0.006	37 ± 11	20 ± 5	0.011
Maximum increase from 4 AM to 10 AM, mmHg	53 ± 19	40 ± 17	0.058	32 ± 20	25 ± 11	0.035
MEAN LEVELS (OFFICE AND ABPM)						
Office BP, mmHg	189 ± 23	158 ± 24	0.007	92 ± 15	88 ± 17	0.648
Mean ABPM, mmHg						
24h	149 ± 19	142 ± 18	0.086	82 ± 17	79 ± 15	0.167
Daytime (10 AM–8 PM)	155 ± 22	145 ± 22	0.083	85 ± 17	81 ± 16	0.206
Night-time (12 AM–6 AM)	137 ± 17	136 ± 16	0.966	74 ± 15	74 ± 14	0.781

11 patients, 69 ans, HTA résistante



Points clés

- Des données solides portant sur un grand nombre de participants de différents sous-groupes (population générale, femmes postménopausées, sujets à haut risque, DMII, y compris la prévention secondaire) ont démontré une association entre la variabilité de la pression artérielle d'une visite à l'autre et la morbidité cardiovasculaire, ainsi que l'atteinte d'organes cibles, et la démence.

Critiques

- La variabilité n'est que le reflet d'une mauvaise observance
- La variabilité à long terme ne reflète que des demi-vies différentes des médicaments
- La variabilité à long terme de la TA est en fait celle de la variabilité de la fréquence cardiaque
- L'étude CAFE montre qu'en fait c'est la pression centrale qui explique tout.
- La variabilité est plutôt un *surrogate du swing* entre TA extrêmes minimale et maximale
- Sans mécanisme clair.. on ne peut pas accepter cette association.. Et dans quel sens va-t-elle? (rigidité artérielle, dysfonction baroréflexe, inflammation)

Conclusions

- La variabilité de la PA d'une visite à l'autre prédit fortement l'AVC et les événements coronariens, indépendamment de la PAS moyenne clinique, ambulatoire diurne et la variabilité de 24 h.
- **La variabilité de la pression artérielle: un nouveau challenge (facteur de risque?) dans la prise en charge de l'HTA**
- Pour une prévention cardiovasculaire efficace, les médicaments anti-hypertensives doivent non seulement réduire la PA brachiale mais également la variabilité
- Vrai surtout pour la variabilité systolique du sujet jeune < 57 ans