

LA VARIABILITÉ TENSIONNELLE : UTILE, FUTILE OU POTENTIELLEMENT DANGEREUSE ?

HUART J (1, 2), GROSCH S (1), KRZESINSKI J-M (1)

RÉSUMÉ : La variabilité tensionnelle est habituellement un processus physiologique adaptatif permettant une perfusion optimale des organes internes en tout temps et en toute situation clinique. Cette variabilité peut néanmoins être excessive, ce qui est associé à un mauvais pronostic cardiovasculaire et rénal, mais aussi neurologique. Une variabilité tensionnelle excessive peut également être responsable d'une symptomatologie gênante chez certains patients. Les différents types de variabilité tensionnelle, leurs causes et conséquences ainsi que la manière de mieux la contrôler seront discutés dans cet article.

MOTS-CLÉS : *Pression artérielle - Variabilité de la pression artérielle - Maladie cardiovasculaire - Maladie rénale - Événements neurologiques*

BLOOD PRESSURE VARIABILITY : USEFUL, TRIVIAL OR POTENTIALLY DANGEROUS ?

SUMMARY : Usually, blood pressure variability is an adaptive physiological process allowing optimal perfusion of internal organs every time and in every clinical situation. This variability may nevertheless be excessive and then be associated with a poor cardiovascular and renal but also neurological prognosis. An excess in blood pressure variability may also be responsible for unpleasant symptoms in some patients. The different types of blood pressure variability, their causes and consequences as well as the mean to improve its control will be discussed in this article.

KEYWORDS : *Blood pressure - Blood pressure variability - Cardiovascular disease - Renal disease - Neurological events*

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle (HTA), ou élévation de la pression artérielle (PA) au-delà d'un certain seuil (en Europe, 140/90 mmHg), est un facteur de risque cardiovasculaire (CV) majeur et un problème de santé publique mondial (1). Elle résulte d'une perte du contrôle physiologique du niveau normal de PA. Cette PA est un phénomène pulsatile en lien avec la contraction cardiaque, l'état de la rigidité des grosses artères ainsi que les résistances vasculaires des petites artères et artéioles. Les valeurs de PA systolique et diastolique, la PA moyenne (PA diastolique plus 1/3 de la différence entre PA systolique et diastolique), la pression pulsée (différence entre PA systolique et diastolique), et la vitesse de l'onde de pouls (proportionnelle à la rigidité des grosses artères) sont des paramètres dont la majoration a été associée à un mauvais pronostic CV (1, 2). Le risque CV s'élève avec le niveau moyen de PA et la correction d'une HTA réduit ce risque.

Le contrôle de la PA répond au principe d'homéostasie. Le niveau de PA varie continuellement de manière physiologique, permettant de nous adapter aux situations de la vie. La variabilité (ou labilité) de la PA (oscillations de la PA au cours du temps) est la résultante de l'interaction complexe entre plusieurs mécanismes comprenant les effets cardiaques et vasculaires

induits par le système nerveux autonome via les récepteurs cardio-pulmonaires et les récepteurs artériels (baroréflexe), l'influence de certaines hormones et peptides (angiotensine, catécholamines, opioïdes, vasopressine...), de facteurs mécaniques (notamment liés à la respiration), de facteurs comportementaux (activité physique et mentale) et environnementaux (sel, tabac, caféine, émotions...). La variabilité tensionnelle a également tendance à augmenter avec l'âge et la rigidité artérielle (3). Cette variabilité a fait l'objet d'un précédent article dans cette revue (4).

Mais qu'a-t-on appris de nouveau depuis ?

Il est bien admis que c'est le niveau de PA moyen plus que la variabilité de la PA qui a l'impact le plus net sur le risque CV, comme rappelé dans une étude dans la population générale avec un suivi de 12 ans (5). Cependant, la variabilité tensionnelle a aussi un rôle à jouer dans le pronostic CV des patients, notamment les plus jeunes et pour des niveaux pathologiques moins élevés de PA (6). Faut-il donc s'inquiéter face à une PA très labile et comment gérer cette situation ?

Certains paramètres tensionnels bien caractérisés sont, en réalité, liés à cette variabilité tensionnelle tels que l'absence d'une chute de PA suffisante la nuit, qui est appelée le «non-dipping» et a été associée à un plus mauvais pronostic CV, de même qu'une majoration trop importante du pic de PA matinal, le «morning surge» (7-9). Selon certaines études, une variabilité tensionnelle accrue semble également avoir un impact négatif sur le plan CV ainsi que sur le plan neurologique et il conviendrait donc, lors du traitement des patients hypertendus,

(1) Service de Néphrologie, CHU Liège, Belgique.

(2) Unité de Recherche cardio-vasculaire, GIGA, ULiège, Belgique.

de, non seulement s'attacher à diminuer leurs valeurs de PA moyennes, mais également de réduire au moins, normaliser au mieux, cette variabilité tensionnelle (10). Une meilleure compréhension de ce phénomène est, dès lors, primordiale afin, notamment, de mettre au point de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Une variabilité tensionnelle excessive peut également causer des symptômes mal caractérisés chez certains patients tels que les lipothymies, voire des pertes de connaissance brèves, les amenant ainsi à consulter. Associer ces symptômes à une labilité tensionnelle accrue n'est pas toujours chose aisée.

DÉFINITIONS DE LA VARIABILITÉ TENSIONNELLE

La variabilité tensionnelle peut être mesurée de manière invasive, en intra-artériel, comme de manière non invasive, au niveau central (pression centrale aortique) ou plus souvent brachial. Il en existe 5 types différents en fonction de la période de temps durant laquelle elle est étudiée (3). On distingue ainsi :

- *La variabilité à long terme.* Elle désigne la variabilité tensionnelle d'un individu sur une période de plusieurs semaines, voire de plusieurs mois ou années, comme celle liée aux variations saisonnières de la PA.

- *La variabilité à moyen terme.* Elle correspond à la variabilité tensionnelle d'un individu d'un jour à l'autre. Elle est influencée par le traitement antihypertenseur et l'observance à ce dernier.

- *La variabilité à court terme.* Elle étudie la variabilité tensionnelle d'un patient sur une période de 24 heures. Elle est influencée par la compliance vasculaire artérielle liée inversement à la rigidité artérielle et par les rythmes circadiens.

- *La variabilité à très court terme.* Elle tient compte de la variabilité sur une courte période de 15 à 20 minutes (influence du stress, de la compliance artérielle).

- *La variabilité de battement à battement («within beat»).* Elle est influencée par le rythme cardiaque, la mécanique thoracique liée à la respiration, l'activité du baroréflexe et sa réponse (à savoir un retard dans la correction instantanée d'une variation autour de la cible tensionnelle).

MÉTHODES DIAGNOSTIQUES DE LA VARIABILITÉ TENSIONNELLE

L'étude des variabilités tensionnelles à long terme repose sur la mesure de la PA au cabinet de consultation et représente donc la variabilité d'une consultation à l'autre. La réalisation par le patient d'automesures tensionnelles (AMT) au domicile permet l'étude de la variabilité tensionnelle à moyen terme. L'étude de la variabilité tensionnelle à court terme repose sur le monitoring ou holter ambulatoire de la PA de 24h (MAPA 24h) (11). Les études de la variabilité tensionnelle à très court terme et, *a fortiori*, de battement à battement, nécessitent une mesure en continu de la pression artérielle, ce qui peut se faire en intra-artériel (aux soins intensifs, par exemple) ou via un monitoring hémodynamique continu non invasif comme le système de mesure de la PA en continu au bout du doigt avec le Finapres® ou Finometer®. De nombreuses nouvelles méthodes de mesure de la PA en continu de manière non invasive, les «cufless devices», sont en train de voir le jour et pourraient, dès lors, permettre une analyse plus accessible de cette variabilité tensionnelle à très court terme. Ces appareillages pourraient également permettre l'étude des autres types de variabilités (à court, moyen et long termes). Des études de validation de ces dispositifs sont attendues prochainement (12).

De nombreux index ont été développés pour pouvoir quantifier cette variabilité tensionnelle. Ils diffèrent en fonction du type de variabilité que l'on souhaite mesurer :

- La variabilité à très court terme (dont celle de battement à battement) mais également celle à court terme peuvent être évaluées par des index de fréquence (indices spectraux mesurés par des techniques plus sophistiquées d'analyse spectrale ainsi que la variabilité résiduelle obtenue en soustrayant de la variabilité des 24h, les composants cycliques les plus lents, via une analyse de Fourier).

- Les variabilités à court, moyen et long termes peuvent être évaluées par des index de dispersion (écart-type, coefficient de variation, variation indépendante de la moyenne et l'écart-type de 24h pondéré qui, lui, ne sert donc qu'à évaluer la variabilité à court terme), ainsi que par des index de séquence (variabilité moyenne réelle, l'écart-type pondéré par intervalle et le taux horaire des fluctuations de la PA qui, lui, ne convient pas à la mesure de la variabilité à court terme).

- Les variabilités à court et moyen termes peuvent être également évaluées par des index

d'instabilité (intervalle entre PA maximale et minimale, le pic des PA maximales, la moyenne des PA minimales) (3).

L'utilisation préférentielle de l'un de ces index n'a pas encore été recommandée et il convient, à l'heure actuelle, d'utiliser ceux avec le plus haut niveau de preuves. Les index à préférer, selon une méta-analyse récente (11), sont surtout ceux de dispersion et de séquence comprenant l'analyse de l'écart-type, du coefficient de variation, de la variation indépendante de la moyenne et de la variabilité réelle moyenne. Tous ces index donnent des résultats assez similaires en termes de pronostic CV. L'écart-type apparaît être à privilégier pour la variabilité à long et moyen termes. La variabilité moyenne réelle ou l'écart-type de 24h pondéré sont, quant à eux, à préférer pour la variabilité à court terme analysée sur un MAPA de 24h. L'écart-type pondéré correspond en fait à l'écart-type moyen de jour et l'écart-type moyen de nuit corrigés pour les durées respectives de jour et de nuit (3). Il semblerait que la variabilité de nuit analysée via l'écart-type de la PA systolique et de la PA diastolique de nuit soit supérieure à la variabilité de jour dans la prédiction des événements et de la mortalité CV, mais cela doit encore être confirmé (13). La variabilité tensionnelle est, cependant, directement corrélée aux niveaux moyens de PA et un ajustement via le calcul du coefficient de variation (écart-type de PA multiplié par cent à diviser par la moyenne des PA) ou de la variation indépendante de la moyenne, est à envi-

sager également (3). Le calcul du ratio PA de nuit/PA de jour pour l'évaluation du profil nocturne de la PA (chute nocturne normale de PA de plus de 10 % de la PA de jour dite «dipping» *versus* le «non-dipping» lorsque cela n'est pas observé) ainsi que le calcul de la montée de PA en fin de nuit avant le réveil, appelée «morning surge», font également partie de cette mesure de la variabilité tensionnelle, mais s'attachent à des patterns spécifiques de cette dernière plutôt qu'à la quantifier de manière générale (12).

Le **Tableau I** reprend les différentes catégories de variabilité tensionnelle et leurs techniques de mesure.

Certaines symptomatologies telles que les lipothymies sont fréquemment mises sur le compte d'une variabilité tensionnelle excessive, mais ceci n'est pas toujours évident à prouver au vu des délais parfois très courts endéans lesquels la modification des paramètres tensionnels s'opère, la rendant indétectable sur les MAPA de 24h. Actuellement, l'étude non invasive de cette variabilité à très court terme par des techniques comme le Finapres® est habituellement réservée aux cas extrêmes, comme les syncopes, en étant en général couplée à un «tilt test», ce qui permet d'aider au diagnostic des syncopes vasovagales, des neuropathies autonomes ainsi que de l'hypotension orthostatique (14, 15). La validation future des «cuffless devices» pourrait permettre de rendre plus accessible l'évaluation de cette variabilité à très court terme.

Tableau I. Définitions et mesures de la variabilité tensionnelle

Type de variabilité	Intervalle de temps	Mesures	Index
Long terme	Semaines-années D'une consultation à l'autre	Mesure de la PA en consultation «Cuffless devices»	Index de dispersion Index de séquence
Moyen terme	D'un jour à l'autre	AMT «Cuffless devices»	Index de dispersion Index de séquence Index d'instabilité
Court terme	24 heures	MAPA «Cuffless devices»	Index de dispersion Index de séquence Index d'instabilité Index de fréquence
Très court terme	15-20 minutes	Mesure continue de la PA invasive ou non invasive «Cuffless devices»	Index de fréquence
Battement à battement	Moins d'une seconde	Mesure continue de la PA invasive ou non invasive «Cuffless devices»	Index de fréquence

AMT : automesures tensionnelles. MAPA : Monitoring Ambulatoire de la Pression Artérielle sur 24h.
PA : pression artérielle

En ce qui concerne le cas de l'hypotension orthostatique, fréquemment rencontrée chez la personne âgée notamment, le diagnostic peut être posé en consultation lorsque les PA systolique et diastolique chutent respectivement d'au moins 20 mmHg et 10 mmHg endéans les trois premières minutes de la mise en station debout. Cette condition est associée à une mortalité et une morbidité accrues et doit être recherchée en consultation, en prêtant une attention toute particulière aux patients âgés ou potentiellement atteints d'une neuropathie autonome notée, par exemple, chez les patients diabétiques ou parkinsoniens (16). L'hypotension postprandiale existe également, survient aussi préférentiellement chez le sujet âgé, diabétique ou atteint du syndrome de Parkinson et relève des mêmes mécanismes et complications. Elle se diagnostique en observant une baisse de la PA systolique assise ou couchée jusqu'à 20 mmHg dans les 2h après un repas surtout riche en glucides (17).

CAUSES ET DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Les processus physiologiques à l'origine de la variabilité tensionnelle sont complexes et non encore parfaitement élucidés. Les causes principales sont reprises dans la **Figure 1**. Les fluctuations dans les chiffres de PA peuvent être divisées en deux grandes catégories : les fluctuations non caractérisées (déterminées de manière hasardeuse ou erratique) et celles bien caractérisées. Ces dernières sont liées à des variations dans les rythmes biologiques (respiration, système orthosympathique, hormones,...) ainsi qu'à des facteurs comportementaux ou émotionnels et comprennent des fluctuations de PA rythmiques qui se répètent toutes les 3 à 10 secondes ou parfois plus lentement, ainsi que le «dipping» nocturne, le «dipping» durant les siestes, la chute de la PA en période postprandiale, le «morning surge» et les variations saisonnières (3).

Plusieurs pathologies influençant ces différents systèmes peuvent, dès lors, également s'accompagner d'une variabilité tensionnelle accrue comme c'est le cas notamment dans les anomalies fonctionnelles (déjà simplement liées au stress et à l'anxiété) ou organiques du système nerveux autonome. Parmi ces dernières, on distingue, d'une part, les dysautonomies primitives, comme dans la maladie de Parkinson, l'insuffisance primaire du système nerveux autonome, ou encore, l'atrophie multisystématisée (syndrome de Shy-Drager) et, d'autre part, les dysautonomies secondaires,

comme dans le diabète et l'insuffisance rénale chronique, par exemple (18). On note également le cas extrême du phéochromocytome où la sécrétion accrue de catécholamines entraîne des variations extrêmes de la PA des patients qui expérimentent des hausses tensionnelles sévères accompagnées de céphalées, de sudations et de palpitations, ainsi que des épisodes de lipothymies (19). L'efficacité du traitement anti-hypertenseur ainsi que l'observance au traitement peuvent influencer la variabilité à moyen et long termes en même temps que les valeurs moyennes de PA lors de la mesure tensionnelle. La compliance artérielle (inverse de la rigidité des grosses artères) est aussi un facteur très important influençant les variabilités à court, moyen et long termes (3). Le microbiote intestinal et ses métabolites ont également été récemment associés à la variabilité tensionnelle, notamment au «morning surge» (20). L'état du baroréflexe est aussi capital dans le contrôle de cette variabilité. Il tend à s'altérer avec l'âge et la présence d'une athérosclérose carotidienne ou, parfois plus précocement déjà, en présence d'une dysfonction endothéliale favorisée par les facteurs de risque CV (21).

CONSÉQUENCES

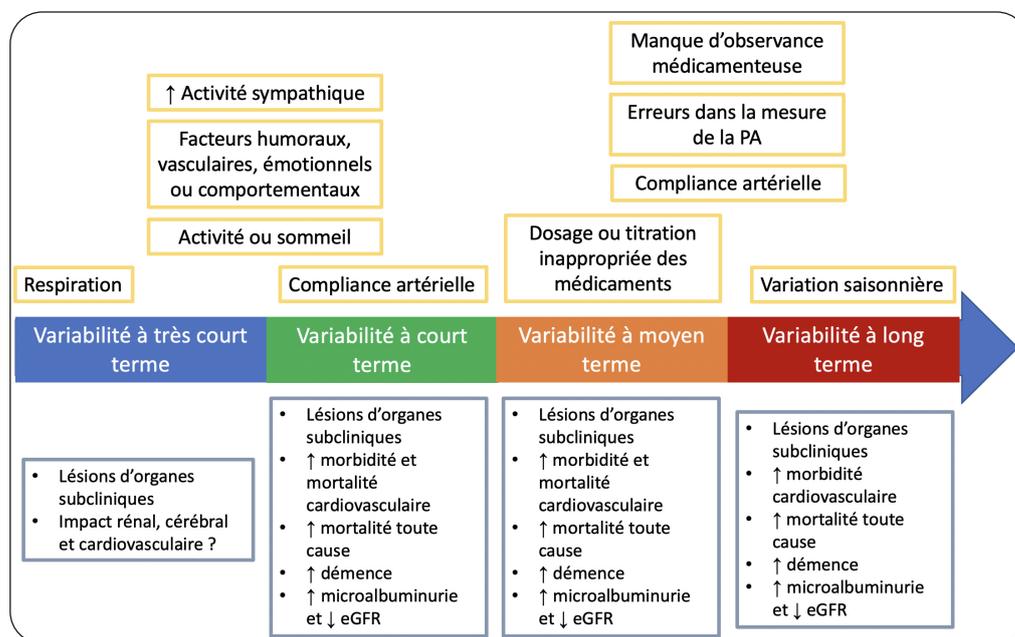
Les conséquences potentielles d'une variabilité tensionnelle excessive sont reprises dans la **Figure 1**.

CONSÉQUENCES CV ET GÉNÉRALES

En 2020, une analyse *post hoc* de l'étude ASPREE (ASPIrin in Reducing Events in the Elderly) a été réalisée afin d'analyser l'influence de la variabilité tensionnelle à long terme (de consultation à consultation) dans une cohorte de patients de plus de 70 ans indemnes d'antécédents CV au début du suivi. Cette étude a montré un risque accru d'événements CV, d'accidents cérébrovasculaires (AVC) ischémiques, d'hospitalisations pour décompensation cardiaque ou de mortalité toute cause chez les patients avec une variabilité tensionnelle plus élevée malgré l'absence d'antécédents au préalable. Ce risque semblait d'autant plus élevé que les patients avaient une HTA non contrôlée (22).

Une méta-analyse (11) a montré une association, indépendante des niveaux de PA moyens, entre une majoration de la variabilité de la PA systolique à long terme (mesurée au cabinet de consultation) et la mortalité toute cause, la mortalité, les événements CV, la maladie

Figure 1. Causes et conséquences des différents types de variabilité tensionnelle. Adaptée d'après Parati et coll. (3)



PA: pression artérielle. eGFR: taux de filtration glomérulaire estimé

coronarienne et les AVC ischémiques. Une variabilité de la PA systolique de jour à moyen terme (AMT), mais aussi à court terme (MAPA de 24h), a également été associée à la mortalité toute cause dans cette méta-analyse (11). D'autres méta-analyses vont également dans ce sens (23, 24).

Une étude réalisée en 2014 a montré que l'écart-type de la PA de nuit sur un MAPA de 24h \geq à 12,2 mmHg pour la PA systolique et \geq 7,9 mmHg pour la PA diastolique était un prédicteur indépendant de la mortalité toute cause (majoration du risque de 59 % pour la systolique et de 77 % pour la diastolique), de la mortalité cardiovasculaire (majoration du risque de 55 % pour la systolique et de 132 % pour la diastolique) et des événements CV (majoration du risque de 41 % pour la systolique et de 48 % pour la diastolique). La variabilité de nuit était significativement associée à l'âge, à l'index de masse corporelle, au tabac, à l'existence d'un diabète et aux valeurs moyennes de PA de nuit. La variabilité de jour n'est, par contre, pas ressortie comme un prédicteur indépendant de ces différents éléments dans cette étude (13). L'ajout de la variabilité tensionnelle dans les modèles d'évaluation du risque CV à long terme chez les patients hypertendus permet donc éga-

lement de mieux catégoriser ces patients (13), surtout lorsqu'ils sont traités (25).

En ce qui concerne la variabilité de la PA de 24h, celle de la PA diastolique semble davantage liée aux événements rénaux et CV chez l'adulte d'âge moyen tandis que la variabilité de la PA, systolique des 24h semble avoir davantage d'impact chez les patients âgés. L'élévation de la variabilité de la PA systolique pourrait refléter la rigidité artérielle qui se majore avec l'âge tandis que l'élévation de la variabilité de la PA diastolique aurait une toute autre physiopathologie fondée davantage sur des dysfonctions du système nerveux autonome, avec une majoration de l'activité orthosympathique, ainsi que sur des altérations de l'endothélium vasculaire (3).

Une étude toute récente (26) a constaté que, chez les personnes normotendues chez qui un MAPA a été mis en place, une variabilité de PA accrue était associée à des anomalies de la microcirculation (notamment au niveau rétinien) et anticipait le développement ultérieur d'une HTA. Chez les patients hypertendus non traités, la variabilité de PA accrue mesurée lors de ce MAPA n'était plus en relation significative avec une atteinte de la microcirculation, mais bien avec des lésions des grosses artères,

appréciées par la mesure de la vitesse d'onde de pouls et l'épaisseur intima-média au niveau carotidien, avec un risque CV majoré.

CONSÉQUENCES SUR LE CERVEAU

En ce qui concerne l'influence potentielle de la variabilité tensionnelle sur le cerveau, des variabilités tensionnelles accrues à court, moyen et long termes ont toutes trois été associées à des lésions cérébrales au sein de la substance blanche (27-30) ainsi qu'à une incidence plus élevée de démence et de dysfonction cognitive (27, 31-36). Dans l'étude de Crichton et coll. (34), cette association était présente chez les patients avec une HTA insuffisamment contrôlée par le traitement antihypertenseur et non chez ceux avec une HTA contrôlée, alors que les niveaux moyens de PA étaient, quant à eux, des prédicteurs faibles de l'état cognitif du patient. Dans l'étude de Yoo et coll. (35), on notait un effet dose-réponse avec une incidence de démence d'autant plus élevée que la variabilité tensionnelle à long terme était élevée. Il est cependant difficile, dans cette association, de déterminer si la variabilité tensionnelle a des effets délétères sur le cerveau, via des moments d'hypoperfusion transitoire notamment, ou si ce sont les altérations au sein de certaines voies neuronales causées par la démence qui entraînent une variabilité tensionnelle accrue. Des études interventionnelles sont encore nécessaires afin d'évaluer l'effet protecteur potentiel sur le risque de démence d'une diminution de la variabilité tensionnelle. Quoi qu'il en soit, une attention particulière doit être accordée aux patients avec une variabilité tensionnelle élevée avec, notamment, la réalisation d'évaluations neurologiques régulières (27, 33).

La variabilité de PA (étudiée battement par battement par la technique du Finapres®), sur un suivi de 5,8 ans, expose en tout cas à un risque de récurrence d'AVC. Cette variabilité augmente avec l'âge (liée à la baisse de compliance artérielle approchée par la vitesse d'onde de pouls carotido-fémorale), mais aussi avec le niveau de pression centrale aortique mesurée par la technique du SphygmoCor® (37).

CONSÉQUENCES SUR LE REIN

Une étude, menée sur 30 ans dans une cohorte de patients suivis de l'enfance à l'âge adulte, a montré qu'une variabilité tensionnelle à long terme accrue a été associée à une majoration des lésions rénales subcliniques, comme la présence d'une microalbuminurie anormale chez ces patients à l'âge adulte et ce, indépendamment des niveaux moyens de PA (38). En

ce qui concerne cette relation entre la variabilité de la PA et la maladie rénale chronique, il a été montré que la variabilité de la PA systolique se majorait en parallèle à la dégradation de la fonction rénale. Ceci n'a pas été retrouvé pour la variabilité de la PA diastolique, ce qui est potentiellement explicable par l'implication de la rigidité artérielle dans la maladie rénale chronique ainsi que par la présence d'une population souvent plus âgée affectée par cette pathologie (39). La majoration de la variabilité tensionnelle dans la maladie rénale chronique peut être expliquée également par de nombreux autres facteurs tels que des perturbations dans la régulation de la volémie et de l'excrétion du sodium ainsi qu'une activation du système orthosympathique. Cette variabilité tensionnelle accrue consécutive à l'altération de la fonction rénale peut également à son tour participer au développement et à la progression de la maladie rénale chronique, notamment en altérant le baroréflexe, créant ainsi un véritable cercle vicieux (40).

APPROCHES THÉRAPEUTIQUES

La variabilité tensionnelle a tendance à être accrue chez le patient hypertendu par rapport à l'individu normotendu, même si la variabilité tensionnelle est également un facteur de mauvais pronostic CV chez ce dernier (3). L'abaissement des valeurs de PA moyenne chez un individu tend à diminuer également sa variabilité tensionnelle. Le traitement antihypertenseur a, dès lors, un impact positif en réduisant les valeurs moyennes de PA bien entendu, mais également en diminuant la variabilité tensionnelle.

Peut-on espérer avoir un impact supérieur sur la variabilité tensionnelle avec certaines familles d'antihypertenseurs ?

À l'heure actuelle, il n'apparaît pas de manière formelle que certains antihypertenseurs soient plus efficaces que d'autres pour diminuer cette variabilité tensionnelle (3). Cependant certaines tendances existent.

Pour les diurétiques, une étude observationnelle menée chez les patients atteints de maladie rénale chronique, à divers stades de gravité, a confirmé que la variabilité de la PA, estimée par le coefficient de variation de la PA systolique, augmentait proportionnellement le risque de morbi-mortalité et ce, quel que soit le stade de sévérité de l'atteinte rénale au départ. Remarquons que chez les patients diabétiques, la variabilité tensionnelle n'ajoutait que peu au risque de morbi-mortalité CV induit par le diabète et l'HTA. Si le risque CV évoluait de

pair avec la variabilité tensionnelle, il n'y avait cependant pas plus de progression de la maladie rénale vers les formes nécessitant la dialyse chez les patients avec un niveau élevé ou très élevé de variabilité tensionnelle. Dans cette étude, les patients traités par diurétiques ne présentaient pas une variabilité tensionnelle plus réduite que celle attendue avec la baisse de PA. Cependant, pour les patients classés dans les quintiles les plus élevés de variabilité, la prescription d'un diurétique (thiazide ou de l'anse de Henlé) réduisait le risque de complications CV quel que soit le grade de l'HTA au départ (41).

Dans l'étude ASCOT («Anglo-Scandinavian Cardiovascular Outcomes Trial»), la combinaison amlodipine/périndopril s'est montrée supérieure à la combinaison aténolol/diurétique pour la protection contre les AVC ischémiques et ce, malgré des valeurs tensionnelles moyennes comparables dans les deux groupes. Il a été par ailleurs montré que l'aténolol majorait la variabilité tensionnelle tandis que l'amlodipine la diminuait, ce qui pourrait expliquer la supériorité de l'amlodipine dans cette étude (42). La combinaison amlodipine/périndopril s'est également montrée supérieure à la combinaison irbésartan/hydrochlorothiazide en termes de diminution de la variabilité tensionnelle alors que leurs résultats en termes de diminution de la PA en valeur absolue étaient équivalents (43). Les antagonistes calciques à longue durée d'action, plus que les diurétiques, semblent, dès lors, être les molécules à privilégier pour diminuer une variabilité tensionnelle accrue. Cela a été aussi observé chez l'animal avec, en parallèle, une diminution des lésions d'organes cibles (44). Ces données rejoignent, en outre, des données publiées dans une méta-analyse provenant de différentes études randomisées contrôlées chez l'homme (45).

Les médicaments antihypertenseurs d'une famille doivent néanmoins fréquemment être combinés à d'autres molécules appartenant à d'autres familles pour atteindre l'objectif tensionnel recommandé qui est primordial dans l'abaissement du risque, notamment CV, encouru par un patient hypertendu. Les traitements antihypertenseurs avec une longue durée d'action sont à privilégier de manière générale. Dans le bras d'une étude comprenant une population américaine (mais non dans le bras comprenant une population européenne), le telmisartan s'est montré très légèrement supérieur au valsartan pour diminuer la PA à la fin de la période d'action antihypertensive ainsi que la variabilité tensionnelle et le «morning surge» par un effet de durée d'action probablement légèrement plus important (46). Dans le même ordre d'idée, il convient

absolument de combattre les majorations de la variabilité tensionnelle d'origine iatrogène en évitant, notamment, l'utilisation d'antihypertenseurs à trop courte durée d'action, comme cela avait été observé il y a plusieurs années avec la nifédipine 10 mg en gélule que le patient devait croquer dans la bouche lors d'un pic tensionnel. L'effet hypotenseur était quasi immédiat avec baisse parfois spectaculaire de la PA, avec une majoration de la variabilité tensionnelle, mais aussi des risques de syncope, AVC ou infarctus du myocarde. Ce genre de traitement a été retiré de notre arsenal thérapeutique vu son danger. Le «smoothness index» (rapport entre la moyenne des 24 différences horaires de PA moyenne mesurées avant et après traitement lors de 2 MAPA et la déviation standard de cette moyenne) qui évalue l'efficacité du traitement antihypertenseur sur une période de 24 heures, est important à prendre en compte étant donné que plus cet index est élevé, plus la variabilité tensionnelle et les lésions des organes cibles de l'HTA diminuent. Rappelons aussi que l'amélioration de l'observance, mais aussi de la persistance (maintien du même traitement à long terme) au traitement antihypertenseur prescrit, est aussi capitale dans cette gestion de la variabilité tensionnelle (3).

À ce stade de l'analyse des données de la littérature, il est toutefois important de signaler que les différents phénotypes de variabilité tensionnelle étudiés en mesurant la PA au cabinet (variabilité à très long terme), par AMT (variabilité à long terme) ou par MAPA de 24h (variabilité à court terme) n'ont pas la même signification en termes de pronostic CV, et les sous-groupes qui bénéficieraient le plus de cette diminution de variabilité tensionnelle ne sont pas encore bien définis (3). Des études futures sont donc toujours nécessaires pour corrélérer de manière plus précise cette variabilité tensionnelle au risque CV afin de déterminer notamment la conduite à tenir devant une hyper-variabilité tensionnelle isolée chez un individu normotendu (d'autant plus s'il en est symptomatique) ou, de manière plus importante encore, chez un patient hypertendu dont la PA en valeur moyenne a été normalisée par un traitement.

En ce qui concerne les patients qui présentent une hypotension artérielle symptomatique à l'orthostatisme, les premiers conseils à appliquer sont d'ordre non médicamenteux (majoration de l'hydratation avant les périodes d'orthostatisme, décomposition du lever, port de bas de contention placés avant le lever, éviction de l'immobilité en station debout, croisement des jambes...) (47). Si un traitement médicamenteux s'avère nécessaire, il convient de se tourner

préférentiellement vers la fludrocortisone (si insuffisance surrénalienne) et/ou la midodrine (vasoconstricteur alpha-1 adrénergique, mais qui n'est malheureusement pas disponible en Belgique), tout en prenant garde à leurs effets secondaires. Il convient de garder à l'esprit que ces patients présentent également fréquemment une HTA en position couchée qui peut être délétère. Il est important, dès lors, de leur conseiller de dormir avec la tête du lit surélevée, de limiter la prise d'eau avant d'aller se coucher, d'éviter la prise d'anti-inflammatoire qui majore l'hypertension la nuit. Il faudra également vérifier si la prise de fludrocortisone proposée pour corriger l'hypotension diurne ne majore pas trop la PA nocturne. L'utilisation d'agents antihypertenseurs de plus courte durée d'action au coucher pourrait, dans ce cas particulier, être utile, mais il faut prendre garde au risque de chute lors des relevés nocturnes notamment. L'éviction de la prise de certains agents médicamenteux, comme certains antidépresseurs, psychotropes (neuroleptiques, notamment), vasodilatateurs, est, en théorie, importante chez de tels patients (18).

CONCLUSION

La variabilité tensionnelle est importante dans l'homéostasie de la perfusion des organes. Elle ne doit cependant pas être considérée comme un épiphénomène ou bruit de fond à ignorer dans l'évaluation du risque apprécié à partir du niveau tensionnel moyen d'un individu. Que du contraire ! Si elle est excessive, elle augmente le risque CV et doit faire partie des paramètres à tenter de corriger lors de l'approche thérapeutique d'un patient, notamment lors de l'introduction d'un traitement antihypertenseur, au vu de son association à un mauvais pronostic général, cardiaque, rénal et neurologique. Toutefois, cette variabilité reste encore, à l'heure actuelle, difficile à appréhender en pratique clinique courante étant donné le manque de consensus concernant son évaluation, ses seuils de normalité et sa prise en charge. L'European Society of Hypertension (ESH) vient de publier un «position paper» très intéressant sur le sujet qui permet de commencer à pallier ces lacunes. Des questions ont été posées qui attendent des réponses à la lumière des recherches menées afin d'avoir une attitude scientifique claire dans la prise en charge de cette majoration de variabilité tensionnelle (48). Le développement de nouvelles technologies pour la mesure tensionnelle telles que les «cuffless devices», pourrait peut-être permettre, dans le futur, une mesure plus

précise, continue et confortable de cette variabilité tensionnelle. À l'heure actuelle, il semble raisonnable, devant une variabilité tensionnelle majorée chez le patient hypertendu, de privilégier l'emploi des molécules antihypertensives à longue durée d'action avec, peut-être, l'utilisation préférentielle des antagonistes calciques dihydropyridines. Il convient bien sûr également de vérifier que le contrôle du niveau de la PA est obtenu (tant le jour que la nuit). Rappelons que la prévention garde toute son importance et que prévenir une majoration inappropriée de cette variabilité passe par un parfait contrôle de tous les facteurs de risque CV, le suivi constant de règles hygiéno-diététiques individualisées à répéter à chaque consultation, ainsi que par l'évaluation régulière et le renforcement de l'observance thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Genest J. Progress in hypertension research: 1900-2000. *Hypertension* 2001;**38**:E13-8.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Blood Press* 2018;**27**:314-40.
3. Parati G, Stergiou GS, Dolan E, Bilo G. Blood pressure variability: clinical relevance and application. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018;**20**:1133-7.
4. Grosch S, Saint-Remy A, Krzesinski JM. Variabilité de la pression artérielle: curiosité naturelle ou phénomène à maîtriser? *Rev Med Liege* 2005;**60**:147-53.
5. Schutte R, Thijs L, Liu YP, et al. Within-subject blood pressure level—not variability—predicts fatal and nonfatal outcomes in a general population. *Hypertension* 2012;**60**:1138-47.
6. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010;**375**:895-905.
7. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988;**2**:397.
8. Sweiker R, Eber B, Schumacher M, et al. "Non-dipping" related to cardiovascular events in essential hypertensive patients. *Acta Med Austriaca* 1994;**21**:86-9.
9. Bilo G, Grillo A, Guida V, Parati G. Morning blood pressure surge: pathophysiology, clinical relevance and therapeutic aspects. *Integr Blood Press Control* 2018;**11**:47-56.
10. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol* 2013;**10**:143-55.
11. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;**354**:i4098.
12. Schutte AE, Kollias A, Stergiou GS. Blood pressure and its variability: classic and novel measurement techniques. *Nat Rev Cardiol* 2022;**19**:643-54.
13. Palatini P, Reboldi G, Beilin LJ, et al. Added predictive value of night-time blood pressure variability for cardiovascular events and mortality: the ambulatory blood pressure-international study. *Hypertension* 2014;**64**:487-93.
14. Scheen AJ, Geronooz I, Marchand M. Finapres®, une technique performante pour évaluer l'hypotension orthostatique, la neuropathie autonome et la syncope vaso-vagale. *Rev Med Liege* 2001;**56**:577-82.

15. Aponte-Becerra L, Novak P. Tilt test: a review. *J Clin Neurophysiol* 2021;**38**:279-86.
16. Joseph A, Wanono R, Flamant M, Vidal-Petiot E. Orthostatic hypotension: a review. *Nephrol Ther* 2017;**13**(Suppl 1):S55-67.
17. Jansen RWMM, Lipsitz LA. Postprandial hypotension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Ann Intern Med* 1995;**122**:286-95.
18. Grosch S, Maillot J, Krzesinski JM. Attitude à adopter devant une pression artérielle chroniquement basse. *Rev Med Liege* 2006;**61**:374-9.
19. Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, Neumann HP. Pheochromocytoma: presentation, diagnosis and treatment. *J Hypertens* 2006;**24**:2331-9.
20. Marques FZ, Dinakis E, Nakai M, et al. Hypertension association between the gut microbiome and their metabolites with human blood pressure variability. *Hypertension* 2022;**79**:1690-701.
21. Ziegler MG. Atherosclerosis and blood pressure variability. *Hypertension* 2018;**71**:403-5.
22. Ernst ME, Chowdhury EK, Beilin LJ, et al. Long-term blood pressure variability and risk of cardiovascular disease events among community-dwelling elderly. *Hypertension* 2020;**76**:1945-52.
23. Mena LJ, Felix VG, Melgarejo JD, Maestre GE. 24-hour blood pressure variability assessed by average real variability: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2017;**19**:e006895.
24. Wang J, Shi X, Ma C, et al. Visit-to-visit blood pressure variability is a risk factor for all-cause mortality and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2017;**35**:10-7.
25. Asayama K, Kikuya M, Schutte R, et al. Home blood pressure variability as cardiovascular risk factor in the population of Ohasama. *Hypertension* 2013;**61**:61-9.
26. Papadopoulou SL, Gkaliagkousi E, Dipla K, et al. Relationship of 24-h ambulatory blood pressure variability with micro and macrovascular parameters and hypertension status. *J Hypertens* 2023;**41**:74-82.
27. Palatini P. Day-by-day blood pressure variability cause or consequence of vascular brain injury? *Hypertension* 2014;**63**:1163-5.
28. Zhang B, Huo Y, Yang Z, et al. Day to day blood pressure variability associated with cerebral arterial dilation and white matter hyperintensity. *Hypertension* 2022;**79**:1455-65.
29. Tartaro A, Budassi S, Pascali D, et al. Correlation between computed tomography findings of leukoaraiosis and 24-hour blood pressure variability in elderly subjects. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1999;**8**:66-70.
30. Brickman AM, Reitz C, Luchsinger JA, et al. Long-term blood pressure fluctuation and cerebrovascular disease in an elderly cohort. *Arch Neurol* 2010;**67**:564-9.
31. Bellelli G, Pezzini A, Bianchetti A, et al. Increased blood pressure variability may be associated with cognitive decline in hypertensive elderly subjects with no dementia. *Arch Intern Med* 2002;**162**:483-4.
32. Matsumoto A, Satoh M, Kikuya M, et al. Day-to-day variability in home blood pressure is associated with cognitive decline: the Ohasama study. *Hypertension* 2014;**63**:1333-8.
33. Cunha PG, Stolarz-Skrzypek K, Persu A. Increased blood pressure variability may herald cognitive decline and dementia editorial. *Hypertension* 2020;**76**:1076-78.
34. Crichton GE, Elias MF, Dore GA, et al. Measurement-to-measurement blood pressure variability is related to cognitive performance: the Maine Syracuse study. *Hypertension* 2014;**64**:1094-101.
35. Yoo JE, Shin DW, Han K, et al. Blood pressure variability and the risk of dementia a nationwide cohort study dementia. *Hypertension* 2020;**75**:982-90.
36. Rouch L, Cestac P, Sallerin B, et al. Visit-to-visit blood pressure variability is associated with cognitive decline and incident dementia The S.AGES cohort. *Hypertension* 2020;**76**:1280-8.
37. Webb AJ, Lawson A, Wartolowska K, et al. Progression of beat-to-beat blood pressure variability despite best medical management. *Hypertension* 2021;**77**:193-201.
38. Wang Y, Zhao P, Chu C, et al. Associations of long-term visit-to-visit blood pressure variability with subclinical kidney damage and albuminuria in adulthood: a 30-year prospective cohort study. *Hypertension* 2022;**79**:1247-56.
39. Sarafidis PA, Ruilope LM, Loutradis C, et al. Blood pressure variability increases with advancing chronic kidney disease stage: a cross-sectional analysis of 16 546 hypertensive patients. *J Hypertens* 2018;**36**:1076-85.
40. Bilo G, Parati G. Blood pressure variability and kidney disease: another vicious circle? *J Hypertens* 2018;**36**:1019-21.
41. Gregg LP, Hedayati SS, Yang H, et al. Association of blood pressure variability and diuretics with cardiovascular events in patients with chronic kidney disease stages 1-5. *Hypertension* 2021;**77**:948-59.
42. Aalbers J. Reduced blood pressure variability in ASCOT-BPLA trial favours use of amlodipine/perindopril combination to reduce stroke risk. *Cardiovasc J Afr* 2010;**21**:115.
43. Poulter NR, Dolan E, Gupta AK, et al. Efficacy and safety of incremental dosing of a new single-pill formulation of perindopril and amlodipine in the management of hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs* 2019;**19**:313-23.
44. Liu JG, Xu LP, Chu ZX, et al. Contribution of blood pressure variability to the effect of nitrendipine on end-organ damage in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2003;**21**:1961-7.
45. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of anti-hypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;**375**:906-15.
46. White WB, Lacourciere Y, Davidai G. Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan on the circadian variation of blood pressure: impact on the early morning period. *Am J Hypertens* 2004;**17**:347-53.
47. Tyberghein M, Philips J-C, Krzesinski J-M, Scheen AJ. L'hypertension orthostatique : 2^{ème} partie. Epidémiologie, complications et traitements. *Rev Med Liege* 2013;**68**:163-70.
48. Parati G, Bilo G, Kollias A, et al. Blood pressure variability: methodological aspects, clinical relevance and practical indications for management - a European Society of Hypertension position paper. *J Hypertens* 2023;**41**:527-44.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Huart J, Service de Néphrologie, CHU Liège Belgique.
Email : Justine.huart@chuliege.be