

Pression artérielle chez les patients drépanocytaires homozygotes

Blood pressure in homozygous sickle cell patients

L. FOUCAN⁽¹⁾, I. GENEVIER⁽¹⁾, J. BANGOU⁽¹⁾, M. ÉTIENNE-JULAN⁽²⁾, C. LE TURDU⁽²⁾,
L. R. SALMI⁽³⁾.

(1) Département d'Information Médicale et de Santé Publique, Centre Hospitalier Universitaire, Pointe-à-Pitre, 97159 Guadeloupe (*Tirés à part* : L. Foucan).

(2) Centre Caribéen de la Drépanocytose Guy Mèrault, Pointe-à-Pitre, Guadeloupe.

(3) Institut de Santé Publique, d'Épidémiologie et de Développement, Université Victor-Segalen Bordeaux 2, France.

Background: Relative hypotension has been reported in sickle cell patients. The aim of this study was to compare blood pressure in patients with SS disease and subjects with normal hemoglobin genotype AA and to assess whether the same clinical, biological and socio-demographic variables are associated to the mean arterial pressure in patients with sickle cell disease and normal subjects.

Method: Blood pressure was measured with a standardized automated oscillometric method in 88 SS patients et 88 AA control subjects seen in the University Hospital of Pointe-à-Pitre (Guadeloupe). A multiple linear regression analysis for mean arterial pressure was done including type of hemoglobin (forced variable), age, sex, body mass index, pulse rate, hemoglobin concentration and interaction terms between type of hemoglobin and other variables. A regression was also fitted separately for each population. A downward stepwise strategy was used to simplify the models.

Results : The two groups were similar for age, height and gender ratio and pulse rate. Mean arterial pressure was significantly lower in sickle cell patients (81.6 mmHg in SS patients vs 89.9 mmHg in AA subjects, $p < 10^{-4}$). The final model included type of hemoglobin, age, sex, body mass index, pulse rate and an interaction between type of hemoglobin and age (global $F = 22.04$, adjusted $R^2 = 42\%$). The separate models indicated that sex was associated with mean arterial pressure only in patients with sickle cell disease and that age and hemoglobin concentration was associated with mean arterial pressure only in normal subjects.

Conclusion: Blood pressure determinants are not similar in the two populations. The effect of age, especially, is not the same in patients with sickle cell disease and in normal subjects. These results confirm that specific patho-physiological models should be defined in sickle cell disease.

Sickle cell disease. Blood pressure. Linear regression analysis

Position du problème : Plusieurs études ont montré l'existence d'une hypotension relative chez les patients drépanocytaires. Les objectifs de ce travail étaient de comparer la pression artérielle chez des patients drépanocytaires SS et des sujets normaux AA, et d'évaluer si les mêmes variables cliniques, biologiques et socio-biographiques étaient associées au niveau de pression artérielle dans ces deux populations.

Méthode : La pression artérielle a été mesurée avec une méthode oscillométrique automatique et standardisée chez 88 patients drépanocytaires (hémoglobine de type SS) et 88 sujets normaux (hémoglobine de type AA) vus au Centre Hospitalier Universitaire de Pointe-à-Pitre (Guadeloupe). Une régression linéaire multiple de la pression artérielle moyenne (PAM) a été réalisée prenant en compte le type d'hémoglobine (variable forcée), l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, le pouls, le taux d'hémoglobine et des termes d'interaction entre type d'hémoglobine et les autres variables. Une régression a aussi été réalisée pour chaque population. Une stratégie de simplification pas-à-pas descendante a été utilisée pour simplifier les modèles.

Résultats : Les groupes étaient similaires en ce qui concerne l'âge, la taille, la répartition par sexe et le pouls. La pression artérielle était significativement plus basse chez les patients drépanocytaires (pour la PAM : 81,6 mmHg chez les patients SS et 89,9 mmHg chez les sujets AA, $p < 10^{-4}$). Le modèle final comprenait le type d'hémoglobine, l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, le pouls et un terme d'interaction entre le type d'hémoglobine et l'âge (F global = 22,04, R^2 ajusté = 42 %). Une modélisation séparée dans les deux groupes indiquait que le sexe n'était associé à la PAM que chez les drépanocytaires SS et que l'âge et le taux d'hémoglobine n'étaient associés à la PAM que chez les sujets normaux.

Conclusion : Les variables associées à la pression artérielle ne sont pas identiques dans les deux populations. L'effet de l'âge, notamment, n'est pas le même chez les sujets drépanocytaires SS que chez les sujets normaux AA. Les résultats confirment l'importance de définir des modèles physiopathologiques spécifiques à la maladie drépanocytaire.

Drépanocytose. Pression artérielle. Régression linéaire multiple

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle est un problème majeur de santé publique en Guadeloupe où sa prévalence a été estimée à environ 23 % dans la population générale. Cependant, cette forte prévalence n'est pas retrouvée chez les patients drépanocytaires [1]. Plusieurs études ont montré que la pression artérielle est significativement plus basse à l'état basal chez ces patients que chez des témoins [1-4]. Pour expliquer ce phénomène plusieurs hypothèses ont été formulées : une réduction des résistances vasculaires périphériques [5] associée à l'anémie, une excrétion excessive de sel par le rein [6] ou une stimulation de la production des prostaglandines rénales [7]. Plus récemment, le jeune âge [4] ou le faible poids des patients [3] ont été avancés comme les paramètres responsables de cette plus faible pression artérielle. Les études réalisées sur la pression artérielle portent sur toutes les tranches d'âge avec des techniques de mesure différentes, utilisant un sphygmomanomètre à mercure [2,4,8] ou un dynamap [3]. Une méthode d'enregistrement automatique de la pression artérielle appliquée de manière standardisée à tous les patients pourrait améliorer la validité des résultats.

Dans une population de patients drépanocytaires adultes homozygotes SS et une population de sujets adultes avec une hémoglobine normale AA, nous avons étudié le rôle de certaines variables, plus particulièrement l'âge et l'indice de masse corporelle, pour tenter d'expliquer les différences de pression artérielle entre les deux populations.

MÉTHODES

POPULATION ÉTUDIÉE

Une étude transversale a été menée en 1996 et 1997 au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Pointe-à-Pitre en Guadeloupe. Les patients drépanocytaires étaient régulièrement suivis au CHU et au Centre de la drépanocytose. Ils étaient inclus dans l'étude si : 1) ils étaient âgés de 18 ans ou plus ; 2) le diagnostic de l'hémoglobinopathie était basé sur des données cliniques et biologiques incluant l'électrophorèse de l'hémoglobine ; 3) ils étaient à l'état basal, défini comme un état stable à distance de tout épisode critique et de toute transfusion sanguine. Les sujets témoins avec une hémoglobine normale AA ont été recrutés après consentement éclairé dans une consultation d'orthopédie du CHU et parmi le personnel hospitalier (un tiers des témoins). Ils ont été sélectionnés dans des tranches d'âge identiques à celles des patients drépanocytaires.

Les critères d'exclusion étaient : 1) l'existence d'une hypertension artérielle connue ($PA > 160 / 95$), d'un diabète, d'une maladie rénale, d'une maladie cardio-vasculaire ou systémique ; 2) l'existence d'un traitement anti-hypertenseur ou diurétique.

VARIABLES MESURÉES

Les pressions artérielles ont été mesurées au niveau du bras droit avec un brassard approprié et enregistrées en position demi-assise avec une méthode oscillométrique automatique (dynamap) après 5 minutes de repos. Les pressions artérielles systolique (PAS), diastolique (PAD) et moyenne (PAM), et le pouls étaient notés. Les valeurs retenues correspondaient à la moyenne de 3 mesures prises avec un intervalle de temps de 5 minutes.

La taille et le poids étaient aussi notés et l'indice de masse corporelle ($\text{poids}/\text{taille}^2$) était calculé. Le taux d'hémoglobine, l'hématocrite et la créatininémie étaient déterminés à partir d'un échantillon de sang veineux. Tous les sujets de l'étude ont eu une électrophorèse de l'hémoglobine.

ANALYSE STATISTIQUE

Les valeurs moyennes des variables quantitatives ont été comparées chez les sujets SS et AA avec et sans l'hypothèse d'égalité des variances. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative. Une analyse par régression linéaire simple a été réalisée pour identifier les variables ayant une corrélation significative avec la pression artérielle moyenne. Une valeur de $p \leq 0,10$ était retenue pour identifier les variables à introduire dans le modèle de régression linéaire multiple initial. La modélisation s'est faite en deux étapes. Premièrement, un modèle comprenant la variable « type d'hémoglobine » (SS vs AA) et des termes d'interaction entre cette variable et les variables retenues initialement a été ajusté à l'ensemble des deux groupes. Deuxièmement, une régression a été réalisée séparément dans chaque groupe. En plus des variables significatives, nous avons introduit dans les modèles initiaux le sexe et le taux d'hémoglobine, décrits dans la littérature comme des variables ayant un rôle sur la pression artérielle [5, 9]. La méthode pas à pas descendante a été appliquée pour simplifier les modèles. Le test de Fisher indiquait si ces variables expliquaient globalement la PAM (F global). La probabilité retenue pour exclure les variables était $p > 0,10$.

RÉSULTATS

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS INCLUS

Cent soixante seize patients (88 SS et 88 AA) ont été inclus dans l'étude. Il y avait 47 femmes

et 41 hommes dans chaque groupe. L'âge moyen était de 31 ans (étendue 16 à 66 ans). Les deux groupes étaient similaires en ce qui concerne l'âge, la taille, la répartition par sexe et le pouls mais étaient significativement différents pour les autres paramètres (tableau I). Tous les patients avaient une créatininémie normale.

Une élévation modérée de la pression artérielle au-dessus de 140/90 (mais inférieure aux normes d'hypertension de l'OMS) était retrouvée chez 4 patients SS (4,5%) et 12 patients AA (14,7%). La pression artérielle était significativement plus basse chez les patients drépanocytaires pour les pressions systolique, diastolique et moyenne. La différence de PAM entre les deux groupes était retrouvée chez les hommes et chez les femmes.

VARIABLES ASSOCIÉES AU NIVEAU DE PRESSION ARTÉRIELLE

Une corrélation positive significative était notée pour la PAM avec l'âge, le poids et l'indice de masse corporelle chez les sujets SS et AA. Les coefficients de corrélation étaient plus élevés chez les patients AA que chez les patients SS (tableau II). Le coefficient de corrélation de la

TABLEAU I. — Caractéristiques des patients drépanocytaires homozygotes SS et des sujets ayant une hémoglobine normale AA, Guadeloupe.

| Variables | Groupes | | p |
|---------------------------------------|--------------|--------------|-----------|
| | SS (n = 88) | AA (n = 88) | |
| Âge (ans) | 31,3 (10,1) | 30,4 (11,0) | NS |
| Taille (cm) | 167,9 (8,2) | 170,0 (10,0) | NS |
| Poids (Kg) | 56,5 (9,0) | 67,7 (14,5) | 10^{-5} |
| IMC ^a (Kg/m ²) | 20,0 (2,7) | 23,4 (4,7) | 10^{-5} |
| Pouls (pulsations/mn) | 73,9 (12,2) | 72,4 (14,2) | NS |
| Pression artérielle (mm Hg) | | | |
| systolique | 118,3 (11,6) | 126,9 (13,2) | 10^{-4} |
| moyenne | 81,6 (8,7) | 89,9 (11,3) | 10^{-4} |
| diastolique | 61,8 (6,9) | 70,1 (10,8) | 10^{-5} |
| Taux d'hémoglobine (g/dl) | 8,7 (1,5) | 13,1 (1,9) | 10^{-6} |
| Hématocrite (%) | 25,3 (4,7) | 40,0 (7,7) | 10^{-6} |
| Créatininémie (μmol/l) | 69,5 (20,4) | 69,2 (19,4) | NS |

Les valeurs sont données en moyenne (écart-type)

^aIMC : indice de masse corporelle

TABLEAU II. — Corrélations entre pression artérielle moyenne et diverses caractéristiques des sujets, chez les patients drépanocytaires homozygotes SS et les sujets ayant une hémoglobine normale AA, Guadeloupe.

| Variables | SS (n = 88) | | AA (n = 88) | |
|--------------------|-------------|------|-------------|-------|
| | r | p | r | p |
| Âge | 0,24 | 0,05 | 0,52 | 0,001 |
| Taille | 0,04 | NS | -0,03 | NS |
| Poids | 0,23 | 0,05 | 0,44 | 0,001 |
| IMC ^a | 0,27 | 0,01 | 0,50 | 0,001 |
| Taux d'hémoglobine | -0,01 | NS | 0,23 | 0,05 |
| Pouls | 0,29 | 0,01 | 0,18 | 0,10 |

^aIMC : indice de masse corporelle

PAM avec l'hémoglobine était positif et significatif chez les patients AA, et non significatif chez les patients SS. Il y avait une corrélation positive significative entre le pouls et la PAM chez les patients SS et proche de la signification chez les patients AA ($p = 0,10$). Tous les patients ont été inclus dans le modèle, les données étant complètes dans les deux groupes.

Le modèle de régression initial incluant les deux groupes comportait, outre le type d'hémoglobine, l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, le pouls, le taux d'hémoglobine et les termes d'interaction entre type d'hémoglobine et les autres variables. Dans le modèle final, le taux d'hémoglobine n'était plus significativement associé à la PAM (tableau III); l'interaction entre type d'hémoglobine et âge était statistiquement significative (F global = 22,04 ; $p < 10^{-4}$ et R^2 ajusté = 42%). La modélisation séparée dans les deux groupes (tableau III) indiquait que le sexe, l'indice de masse corporelle et le pouls étaient associés à la PAM chez les patients SS (F global = 8,15 ; $p < 10^{-4}$ et R^2 ajusté = 20%). Chez les sujets AA, l'âge, le taux d'hémoglobine, l'indice de masse corporelle et le pouls étaient associés à la PAM (F global = 16,10 ; $p < 10^{-4}$ et R^2 ajusté = 41%).

DISCUSSION

Notre étude réalisée avec une méthode de mesure de la pression artérielle automatique et standardisée chez tous les sujets, confirmait l'existence d'une pression artérielle plus basse

chez les patients drépanocytaires que chez les non drépanocytaires. L'analyse des facteurs associés à la PAM, par la mise en évidence d'un terme d'interaction significatif entre le type d'hémoglobine et l'âge, suggérait que les déterminants de la PAM ne sont pas les mêmes chez les sujets drépanocytaires SS que chez les sujets normaux. La modélisation séparée des deux groupes montrait que les paramètres analysés intervenaient de manière différente dans ces deux groupes.

Dans la plupart des études antérieures, la pression artérielle était relevée avec un sphygmomanomètre à mercure [2, 4, 8]. Dans une population importante, cette technique nécessite l'intervention de plusieurs observateurs. De plus, en l'absence de standardisation, les conditions d'enregistrement peuvent varier d'un patient à l'autre à l'intérieur d'une même étude. Il peut en résulter l'introduction d'un biais d'observation.

La répartition des sexes était identique et l'âge moyen était comparable dans les deux groupes mais l'indice de masse corporelle était significativement plus élevé chez les sujets normaux. Nous n'avons pas pu sélectionner dans les mêmes tranches d'âge des sujets à la fois de même sexe et de même poids puisque le faible poids est une caractéristique propre des patients drépanocytaires tout au long de leur vie [10].

Nous avons trouvé une corrélation positive significative entre la PAM et le taux d'hémoglobine chez les patients AA. Alors qu'une corrélation faible et non significative était retrouvée

TABLEAU III. — Effet de diverses variables cliniques, biologiques et socio-biographiques sur le niveau de pression artérielle moyenne, chez les patients drépanocytaires SS et les sujets ayant une hémoglobine normale AA, Guadeloupe. Résultats de la régression linéaire multiple.

| Paramètres | Population totale | | Drépanocytaires SS | | Sujets normaux AA | |
|---|-------------------|-----------|--------------------|----------------------|-------------------|-------------|
| | Coefficient b | F partiel | Coefficient b | IC 95 % ^a | Coefficient b | IC 95 % |
| Constante | 52,33 | | 43,92 | 26,98-60,85 | 32,63 | 13,93-51,33 |
| Indice de masse corporelle (Kg/m ²) | 0,75 | 16,63 | 1,13 | 0,50-1,76 | 0,81 | 0,34-1,29 |
| Pouls (/10 pulsations) | 1,96 | 15,97 | 2,87 | 1,14-4,30 | 1,36 | -0,03-2,75 |
| Taux d'hémoglobine (g/dl) | — | — | — | — | 1,27 | 0,29-2,25 |
| Age (/10 ans) | 4,01 | 20,00 | — | — | 3,92 | 1,98-5,86 |
| Sexe (homme/femme) | 4,17 | 10,42 | 4,05 | 0,53-7,56 | — | — |
| Type d'hémoglobine (SS / AA) | 2,71 | 0,48 | NA | NA | NA | NA |
| Type d'hémoglobine * âge | -0,29 | 5,70 | NA | NA | NA | NA |

^a Intervalle de confiance à 95%

NA : ne s'applique pas

chez les patients SS. Des résultats identiques chez les patients SS avaient déjà été notés dans certaines tranches d'âge dans deux autres études [7,8]. Classiquement, l'anémie est associée à une réduction des résistances vasculaires périphériques, une vaso-dilatation périphérique, une réduction de la viscosité sanguine et à une baisse de la pression artérielle [9,11]. Mais, la chronicité de l'anémie au cours de la maladie drépanocytaire, l'augmentation de la viscosité sanguine liée aux globules rouges falciformés, la désaturation caractéristique du sang artériel chez ces patients, influencent probablement la réponse du système cardio-vasculaire [9]. Des études plus ciblées pourraient permettre d'expliquer ces différences de corrélation entre taux d'hémoglobine et PAM dans les deux populations.

L'analyse simple a aussi mis en évidence des corrélations plus fortes pour la PAM avec l'âge, le poids et l'indice de masse corporelle chez les sujets AA. Dans l'étude réalisée chez des adolescents à la Jamaïque [3], les auteurs notaient que les différences de pression artérielle entre les

groupes n'étaient plus significatives après ajustement sur le poids. Il concluait que la pression artérielle plus basse chez les patients SS était attribuable à leur plus faible poids et qu'aucun mécanisme supplémentaire ne devait être recherché. Dans l'étude réalisée au Nigeria chez des enfants SS, AS et AA, la régression multiple prenant en compte l'âge, le génotype, l'indice de masse corporelle et le sexe ne retenait que l'âge comme facteur indépendant de la pression artérielle [4].

Pour tester notre hypothèse que les déterminants de la PAM sont différents chez les patients drépanocytaires et chez des sujets normaux, il était nécessaire d'effectuer des tests statistiques d'interaction. La modélisation réalisée sur l'ensemble des sujets (sujets SS et AA) a ainsi mis en évidence l'existence d'une interaction avec l'âge. L'analyse séparée des sujets drépanocytaires SS et des sujets normaux AA, a permis d'illustrer cette interaction en objectivant l'absence de relation de la PAM avec l'âge chez les patients drépanocytaires SS. L'indice de

masse corporelle était significativement associé à la PAM dans les deux populations et, pour une augmentation de cet indice de un kg/m², l'augmentation de la PAM était de 1,13 mmHg chez les patients SS et de 0,81 mmHg chez les sujets AA. Le modèle était aussi plus fiable et la part de la variance expliquée plus forte chez les sujets normaux que chez les sujets drépanocytaires.

Les déterminants de l'hypotension relative chez les sujets SS ne sont pas tous connus. Des auteurs évoquent le rôle potentiel des anomalies vasculaires et rénales rencontrées chez les patients drépanocytaires. L'existence d'une hyposthénurie dès l'enfance est en effet connue chez ces patients. Une atteinte tubulaire avec perte de sel a aussi été décrite [12]. L'augmentation de la synthèse des prostaglandines (vasodilatrices) au niveau des parois vasculaires [5] et au niveau rénal [13] pourrait aussi contribuer à cette hypotension relative.

Dans cette population sélectionnée (absence d'hypertension), l'élévation modérée des pressions systolique/diastolique au dessus de 140/90 (et inférieure à 160/95) était plus fréquemment rencontrée chez les sujets AA. Il a été montré que cette tranche de pression artérielle considérée comme normale chez les sujets AA pourrait être associée à un risque accru de mortalité et de morbidité en rapport avec la survenue d'accidents vasculaires cérébraux chez les patients drépanocytaires [8, 14, 15]. Les auteurs de ces études recommandaient ainsi une surveillance régulière de la pression artérielle au cours de l'hémoglobinopathie.

Si notre étude ne permet pas de proposer une nouvelle définition des valeurs normales de la pression artérielle chez les patients drépanocytaires, elle conforte l'hypothèse de modèles physiopathologiques particuliers chez ces sujets et suggère qu'il est important d'explorer plus avant la notion d'hypotension relative.

RÉFÉRENCES

1. Johnson CS, Giorgio AJ. Arterial blood pressure in adults with sickle cell disease. *Arch Intern Med* 1981; 141: 891-3.
2. Grell GAC, Alleyne GAO, Serjeant GR. Blood pressure in adults with homozygous sickle cell disease. *Lancet* 1981; 2: 1166.
3. Homi J, Homi-Levee L, Gentles S, Thomas P, Serjeant G. Adolescent blood pressure in a cohort study of sickle cell disease. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1233-6.
4. Adams-Campbell LL, Nwankwo MU, Ukoli FA, Biu T. The sickle gene: a marker of blood pressure? *J Natl Med Assoc* 1993; 85: 385-7.
5. Hatch FE, Crowe LR, Miles DE, Young JP, Portner ME. Altered vascular reactivity in sickle hemoglobinopathy. A possible protective factor from hypertension. *Am J Hypertens* 1989; 2: 2-8.
6. Statius Van Eps LW, Pinedo-Veels C, de Vries GH, de Koning J. Nature of the concentrating defect in sickle cell nephropathy: microradiographic studies. *Lancet* 1970; 1: 450-2.
7. De Jong PE, Landman H, Statius Van Eps LW. Blood pressure in sickle disease. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1239-40.
8. Pegelow CH, Colangelo L, Steinberg M *et al.* Natural history of blood pressure in sickle cell anemia. *Am J Med* 1997; 102: 171-7.
9. Varat MA, Adolph RJ, Fowler NO. Cardiovascular effects of anemia. *Am Heart J* 1972; 83: 415-26.
10. Serjeant GR. Physical and sexual development. In: *Sickle cell disease*. New York, NY: Oxford University Press, 1985: 138-49.
11. Garcia DL, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Anemia lessens and its prevention with recombinant human erythropoietin worsens glomerular injury and hypertension in rats with reduced renal mass. *Proc Natl Acad Sci* 1988; 85: 6142-6.
12. Radcliff EG, Kochen JA, Finberg L. Hyponatremia in sickle cell disease: A renal salt-losing state. *J Pediatr* 1976; 88: 800-5.
13. De Jong PE, de Jong-van den Berg LTW, Donker AJM, Statius van Eps LW. The role of prostaglandins and renin in sickle-cell nephropathy. *Neth J Med* 1978; 21: 67-72.
14. Rodgers GP, Walker EC, Podgor MJ. Mortality in sickle cell disease. *N Eng J Med* 1994; 30: 1022.
15. Rodgers GP, Walker EC, Podgor MJ. Is «relative» hypertension a risk factor for vaso-occlusive complications in sickle cell disease? *Am J Med Sci* 1993; 305: 150-6.