

Université de Montréal

Étude sur la relation entre l'hypertension artérielle et une inflammation subclinique : signature inflammatoire spécifique chez des participants âgés en fonction de la pression artérielle et d'un traitement antihypertenseur

Par

Eric Mukunku Katuvuidi

Département de Pharmacologie, Faculté de Médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Maîtrise

en Pharmacologie, option Pharmacologie Clinique

Avril 2022

© Eric Mukunku Katuvuidi, 2022

Université de Montréal

Département de Pharmacologie, Faculté de Médecine

Ce mémoire intitulé

Étude sur la relation entre l'hypertension artérielle et une inflammation subclinique : signature inflammatoire spécifique chez des participants âgés en fonction de la pression artérielle et d'un traitement antihypertenseur

Présenté par

Eric Mukunku Katuvuidi

A été évalué(e) par un jury composé des personnes suivantes

Daniel Gagnon

Président-rapporteur

Hélène Girouard

Directeur de recherche

Marc Servant

Membre du jury

Résumé

L'hypertension artérielle est une affection chronique liée à l'âge et caractérisée par une inflammation subclinique. Des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine (IL)-17A, l'IL-22, IL-21, IL-23, IL-6, TNF α et IL-1 β ont été associées à une augmentation de la pression artérielle. Cependant, il n'est pas clair à quel stade du développement de l'hypertension, la production de ces cytokines augmente et si les traitements actuels de l'hypertension normalisent les cytokines plasmatiques pro-inflammatoires. L'objectif de ce projet était de connaître le profil plasmatique des cytokines dans notre cohorte et d'identifier quelles cytokines spécifiques sont en corrélation avec la pression artérielle systolique et diastolique chez les participants âgés hypertendus traités, hypertendus non traités et préhypertendus par rapport aux sujets normotendus.

Pour ce faire, nous avons sélectionné soixante et dix participants âgés de 60 à 75 ans (normotendus n=27 incluant les préhypertendus PAS de 24h \geq 120mmHg (n= 13), et autres normotendus PAS de 24h < 120 mmHg (n= 14) ; hypertendus n= 43 incluant les traités n=28 et les non traités n=15). La pression artérielle ambulatoire a été monitorée pendant 24 heures et les taux de cytokines plasmatiques telles que l'IL-17A, IL-22, IL-23, IL-21, IL-6, IL-1 β , TNF α , ont été déterminés par la technique *Luminex xMAP*. Les données ont été analysées par corrélation non paramétrique contrôlée pour l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle ainsi que les concentrations de calcium et de créatinine plasmatiques.

Chez les participants hypertendus non traités, le niveau plasmatique d'IL-17A est élevé (8,14 pg/mL \pm 9,78 pg/mL) comparativement aux traités (2,36 pg/mL \pm 2,82 pg/mL) (p=0,03). L'IL-23

est corrélé positivement avec la pression artérielle diastolique de 24h ($r=0,347$; $p=0,03$) chez les hypertendus. On retrouve aussi une corrélation positive entre l'IL-23 et la pression artérielle diastolique de 24h ($r=0,652$; $p=0,04$) chez les participants non traités uniquement. Il n'y a pas des signatures inflammatoires spécifiques aux normotendus, bien que les préhypertendus montrent un niveau plasmatique d'IL-21 élevé ($16,44\text{pg/mL} \pm 13,76 \text{ pg/mL}$) comparativement aux normotendus avec pression artérielle systolique inférieure à 120 mmHg ($8,14\text{pg/mL} \pm 10,70 \text{ pg/mL}$) ($p = 0,05$).

En conclusion, les participants hypertendus non traités et préhypertendus présentent une signature inflammatoire spécifique. Ces résultats suggèrent un effet bénéfique des traitements antihypertenseurs sur l'inflammation et que l'absence de traitement est associée à une signature inflammatoire spécifique. Des futures études avec des cohortes plus importantes seront nécessaires pour identifier dans différents groupes d'individus des biomarqueurs et des cibles inflammatoires afin de développer des traitements personnalisés.

Mots clés : hypertension, préhypertension, signature, inflammation, interleukine, cytokine.

Abstract

Hypertension is a chronic age-related condition characterized by subclinical inflammation. Pro-inflammatory cytokines such as interleukin (IL) -17A, IL-22, IL-21, IL-23, IL-6, TNF α and IL-1 β have been associated with an increased blood pressure. However, it is not clear at which stage of the hypertension development the production of these cytokines increases and whether current treatments for hypertension normalize pro-inflammatory plasma cytokines. The objective of this project was to identify the plasma profile of cytokines in our cohort and to identify which specific cytokines correlate with systolic and diastolic blood pressures in prehypertensive or hypertensive elderly treated or not for hypertension compared to the normotensive participants.

We thus selected seventy participants aged 60 to 75 years, which were divided into two main groups: normotensives n = 27 including prehypertensives with a 24h-SBP \geq 120mmHg (n= 13) and other normotensives with a 24h-SBP < 120 mmHg (n= 14) participants; and hypertensive n=43 including treated n = 28 and untreated n = 15 participants. Ambulatory blood pressure was monitored for 24 hours and the levels of plasma cytokines such as IL-17A, IL-22, IL-23, IL-21, IL-6, IL-1 β , TNF α , were determined by the Luminex xMAP technique. Data were analyzed by nonparametric correlations controlled for age, sex, body mass index and plasma calcium and creatinine concentrations.

In untreated hypertensive participants, the plasma level of IL-17A is elevated (8,14 pg/mL \pm 9,78 pg/mL) compared to treated participants (2,36 pg/mL \pm 2,82 pg/mL) (p=0,03). IL-23 is positively correlated with the 24-hour diastolic blood pressure in hypertensives (r=0,347 ; p= 0,03). A

positive correlation between IL-23 and 24-hour diastolic blood pressure ($r=0,652$; $p=0,04$) is also observed in untreated participants only. There is no specific inflammatory signature for normotensives, although prehypertensives show an elevated plasma level of IL-21 ($16,44\text{pg/mL} \pm 13,76 \text{ pg/mL}$) compared to normotensives with systolic blood pressure below 120 mmHg ($8,14\text{pg/mL} \pm 10,70 \text{ pg/mL}$) ($p = 0,05$).

In conclusion, untreated hypertensive and prehypertensive participants exhibit a specific inflammatory signature. These results suggest a beneficial effect of antihypertensive treatments on inflammation and that the absence of treatment is associated with a specific inflammatory signature. Future studies with larger cohorts will be needed to identify biomarkers and inflammatory targets in different groups of individuals in order to develop personalized treatments.

Keywords: hypertension, prehypertensive, signature, inflammation, interleukin, cytokine.

Table des matières

Résumé	5
Abstract.....	7
Table des matières.....	9
Liste des tableaux	13
Liste des figures.	15
Liste des sigles et abréviations.....	17
Remerciements.....	23
PREMIÈRE PARTIE : INTRODUCTION	25
Chapitre 1 – L’hypertension artérielle	25
1.1. Généralités.....	25
1.2. Mesure de la pression artérielle.	29
1.3. Diagnostic de l’hypertension artérielle.....	32
1.4. Prise en charge de l’hypertension artérielle	38
Chap. 2. Hypertension artérielle, Immunité et Inflammation	43
2.1. Introduction	43
2.2. Hypertension et immunité innée.....	47
2.3. Hypertension et immunité acquise.....	49
2.4. SRAA et inflammation	54
2.5. L’axe IL-17A, IL-22 et IL-23	55
2.6. Limitations cliniques actuelles du traitement de l’hypertension.....	57
HYPOTHESES ET OBJECTIFS.....	59
DEUXIEME PARTIE : ARTICLE (NON PUBLIÉ)	61

Abstract.....	62
Introduction	64
Materials and methods.....	65
Study participants	65
Blood pressure measurements	66
Determination of cytokines, creatinine, and calcium concentrations	67
Statistical analysis	67
Results.....	68
Baseline characteristics of participants	68
Plasma cytokines.....	68
Correlation between level plasma cytokines and blood pressures though groups	69
DISCUSSION	69
CONCLUSION	74
BIBLIOGRAPHIE	76
Figure legends.....	81
TROISIEME PARTIE	91
Chap.1. DISCUSSION	91
Cytokines plasmatiques et hypertension artérielle	91
Association entre l'absence de traitement antihypertenseur et la présence d'une signature inflammatoire spécifique	94
Préhypertension et profil inflammatoire spécifique.....	97
Perspectives.....	98
CONCLUSION.	101
Références bibliographiques.	103

Annexes 119

Liste des tableaux

Tableau 1 - Seuils et cibles thérapeutiques basé sur le risque cardiovasculaire	36
---	----

Liste des figures.

Figure 1 - Algorithme de diagnostic de l'hypertension artérielle, adaptée à partir de (47).	34
Figure 2- Schéma montrant les différents facteurs intervenant dans l'interaction immunité-inflammation-hypertension.....	47
Figure 3 - Image montrant les différentes parties du récepteur et les effets post-récepteurs de l'IL-23, pris à partir de (118), avec approbation du journal	53
Figure 4 - Schéma adapté de (126) montrant l'implication des cytokines IL-23, IL-21, IL-6, IL-1 β et TGF β dans la production d'IL-17A et d'IL-22.....	56

Liste des sigles et abréviations

ACC: Collège Américain de Cardiologie

ACCORD: Action pour Contrôler le Risque Cardiovasculaire dans le Diabète

AHA: Association Américaine du Cœur

ALTITUDE: Essai d'Aliskiren dans le Diabète de type 2 à l'aide des paramètres cardio-rénaux

ADH: Hormone Antidiurétique

Ang II : Angiotensine II

AQUARIUS : Étude Quantitative sur l'échographie intravasculaire de regression de l'athérosclérose d'Aliskiren

ARA II : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II

ASCOT: Essais Anglo-Scandinaves sur les Résultats Cardiaques

ASPREE: l'Aspirine dans la Réduction des Événements chez des Personnes âgées

AT1: Récepteur de l'Angiotensine II de Type 1

AT2: Récepteur de l'Angiotensine II de Type 2

CD : Cellules Dendritiques

CD4+: Cluster de Différenciation 4

CD8+: Cluster de Différenciation 8

CONSENSUS: Étude de la Nouvelle Coopérative Scandinave de l'Énalapril

CPA: Cellule Présentatrice d'Antigène

CRISPR-Cas9 : Courtes Répétitions Palindromiques Groupées et Régulièrement Espacées Associée à la Protéine 9

DAMPS: Motifs moléculaires associés au danger

DOCA : acétate de désoxycorticostérone

ENaC : Canal sodique épithélial

ESC: Société Européenne de Cardiologie

ESH: Société Européenne de l'hypertension

GWAS : Étude d'association Pangénomique

hsCRP: Protéine C réactive de haute sensibilité

IDNT: Essai sur la néphropathie diabétique de l'irbésartan

IECA : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine

IL : Interleukine

TNF α : Facteur de nécrose tumorale *alpha*

HOPE: Évaluation de la prévention des résultats cardiaques

HOT: Étude sur le traitement optimal de l'hypertension

LIFE: Intervention du Losartan pour la réduction du critère d'évaluation dans l'étude de l'hypertension

LOC : Lésions d'organes cibles

MAPA : Monitoring ambulatoire de la pression artérielle

MPAC: Mesure de la pression artérielle en clinique

MPAC-OS: Mesure de la pression artérielle en clinique oscillométrique en série

MPAD: Mesure de la pression artérielle à domicile.

MCP-1 : Protéine chimiotactique des monocytes-1

MCV: Maladies cardiovasculaires

MRFIT: Essais d'intervention sur plusieurs facteurs de risque

NADPH: Nicotinamide adénine di nucléotide phosphate

NF- κ B: Facteur nucléaire kappa B

NO: Monoxyde d'azote

NLRP3 : Domaine d'oligomérisation de liaison aux nucléotides, répétition riche en leucine et domaine pyrine contenant la protéine 3

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Pression artérielle

PAS : Pression artérielle systolique

PAD : Pression artérielle diastolique

PAMP : Motifs moléculaires associées aux agents pathogènes

RAG : Gène activateur de la recombinaison

RANTES : Réglementé lors de l'activation, cellule T normale exprimée et sécrétée

ROS : les espèces réactives de l'oxygène

SPRINT: Essai interventionnel sur la pression artérielle systolique

SRAA : Système rénine angiotensine aldostérone

TGF- β : Facteur de croissance transformant β

Th: Lymphocytes T auxiliaires

TLR: Récepteur de type toll

Treg: Lymphocyte T régulateur

VCAM : Protéine d'adhérence des cellules vasculaires-1

A mes parents, Ferdinand KATUVUIDI DIA NDAKI et Marceline BASUAMINA NSOMPI,

Aux membres de ma famille

Au Programme Canadien de Bourses de la Francophonie (PCBF)

Toute ma reconnaissance et gratitude

Remerciements

Premièrement je remercie mon seigneur Jésus-Christ, pour ses bontés illimitées dans ma vie, qui m'ont permis de pouvoir parfaire cette maîtrise avec réussite.

Un grand hommage au professeure Hélène Girouard, ma directrice de recherche, pour sa patience, son accompagnement et soutien immense dans mon parcours. Je veux qu'elle trouve ici toute ma reconnaissance et une profonde gratitude pour m'avoir accepté dans son laboratoire ainsi que le temps consacré à mon égard, malgré ses multiples occupations. J'ai été marqué positivement par ses valeurs humaines, morales, ainsi que son dévouement scientifique avec une recherche permanente de l'excellence. Ces qualités m'ont servi de modèle et de repère dans cette voie tortueuse de la recherche scientifique.

Je tiens à remercier les autres membres de jury de ce présent mémoire Drs Daniel Gagnon, Marc Servant, pour leurs analyses, commentaires et apports importants dans le but de perfectionner le présent travail. Daignez accepter mes sentiments de profond respect et gratitude.

Je remercie également tous les membres du laboratoire de pharmacologie cérébrovasculaire à l'instar de Diane Vallerand, Adriàn Noriega de la Colina, Jessica Youwakim, Atef Badji et Violaine Hubert, pour des moments agréables passer ensemble ainsi que les partages des connaissances durant les différentes réunions de laboratoires.

Je ne saurai finir ce récit sans oublier ma famille biologique à savoir Papa Ferdinand KATUVUIDI DIA NDAKI, Maman Marceline BASUAMINA NSOMPI, mon frère Jim KATUVUIDI MAKANI et mes 2 sœurs Holga KATUVUIDI NTETE et Gloria KATUVUIDI MATUTALA. Leur soutien a été d'un immense apport malgré la distance qui nous sépare. Je vous témoigne mon amour.

Une reconnaissance du fond du cœur à mes amis pour leur support tant moral que psychologique : Emmanuelle KABONGO ODIA, Shadrac KINGAMBO, Alphonse KAMUNGA, MOUSSAVOU BUMBA Dorval, Imamiah MONNEY.

Je remercie particulièrement le Programme Canadien de Bourses de la Francophonie (PCBF) pour la bourse et l'opportunité qu'ils m'ont offert de poursuivre une maîtrise au Canada, et aussi au Centre de Recherche de l'Institut de Gériatrie de Montréal (CRIUGM) pour l'aide financière offert à ma personne.

PREMIÈRE PARTIE : INTRODUCTION

Chapitre 1 – L’hypertension artérielle

1.1. Généralités.

L’hypertension artérielle reste à ce jour un problème de santé publique à cause de sa morbi-mortalité élevée à travers le monde (1). Près de 1 milliard de personnes sont hypertendues selon l’OMS (Organisation mondiale de la santé) (1). Des chiffres élevés qui démontrent l’importance de ce facteur de risque cardiovasculaire, qui implique un coût socio-économique très important (2, 3). Elle constitue un facteur de risque important dans le développement de plusieurs autres maladies cardiovasculaires, d’où son célèbre surnom de « *tueur silencieux* » (4). Elle n’épargne aucune partie du monde, non seulement les pays développés mais aussi des pays en voie de développement (5). En termes de morbidité, elle constitue le plus grand facteur de risque de l’ensemble des maladies (6) et a été aussi responsable d’environ 10 millions de morts ces dernières années (7). Sa prévalence augmente avec l’âge, et de mauvaises habitudes de vie peuvent accélérer ce processus (8-10).

Aussi, l’accroissement des populations ainsi que leur vieillissement sont des facteurs d’augmentation de la prévalence de ce fléau mondial (11). Sa prévalence grandissante fait de l’hypertension artérielle une des causes de décès d’origine cardiovasculaire, d’infarctus du myocarde et d’accident vasculaire cérébral (12). Cette grande prévalence

s'associe au fait que le pourcentage des personnes hypertendues non contrôlées continue de grimper, augmentant ainsi la mortalité associée à cette condition (13). Ce manque de contrôle provoque l'apparition de plusieurs complications telles qu'une rétinopathie hypertensive, des lésions vasculaires cérébrales provoquant un déclin cognitif, des atteintes cardiaques et rénales (14). Aussi il a été démontré qu'après une dizaine d'années, une augmentation de 20 mmHg et 10 mmHg au-dessus de 115/75 mmHg de pression artérielle systolique et diastolique double le risque de mort d'une cardiopathie ischémique et d'un accident vasculaire cérébral (12, 13).

Plusieurs causes (15, 16) ont été citées afin d'expliquer le manque de contrôle de la pression artérielle des patients hypertendus. Parmi lesquels, la pression artérielle mesurée incorrectement en clinique (17) qui ne permet pas l'atteinte des cibles tensionnelles attendues. D'autres facteurs sont aussi cités à savoir le syndrome du sarrau blanc (18), où la pression artérielle est élevée en clinique comparativement aux valeurs à domicile (18, 19), ainsi qu'une inertie thérapeutique (20). Celle-ci se définit par un manque de changement du régime thérapeutique de la part du professionnel de santé essentiellement le médecin, lorsque les objectifs tensionnels ne sont pas atteints (20). Dans ce cadre du non-contrôle tensionnel, on peut citer également l'hypertension résistante et réfractaire, comme des facteurs importants (14, 21). L'hypertension résistante consiste au non-contrôle de la pression artérielle malgré l'emploi d'au moins 3 antihypertenseurs dont un diurétique (18) tandis que l'hypertension réfractaire quant à elle, est constatée lorsque la pression artérielle demeure non contrôlée malgré l'emploi d'au moins 6 médicaments pendant plus de 6 mois de traitement (15, 22). En outre,

l'inobservance thérapeutique joue un rôle non négligeable dans le non-contrôle de l'hypertension artérielle (23, 24). Ce déficit de contrôle de la pression artérielle survient dans un contexte où des nouvelles drogues anti hypertensives sont en développement, et d'autres déjà sur le marché (25). Ce phénomène augmente ainsi le cout de traitement de l'hypertension à près de 45 milliards de dollars dans certains pays comme les États-Unis (4).

Des récentes études ont démontré une composante génétique dans la susceptibilité de développer une hypertension artérielle, ainsi que pour l'apparition des lésions d'organes cibles (26). Certains gènes ont été incriminés dans l'hypertension artérielle (27). Ces gènes codent pour divers éléments intervenants dans la pathogenèse de l'hypertension artérielle telle que le système sympathique, le système rénine angiotensine aldostérone et le système immunitaire (28-31). Le séquençage d'ARN de monocytes a permis d'identifier 60 transcrits différemment exprimés entre sujets normotendus et sujets hypertendus (32). La plupart de ces gènes exprimés chez les participants hypertendus étaient reliés à des cytokines proinflammatoires de l'inflammasome tel que l'IL-1 β et IL-18 (32). Le niveau plasmatique d'IL-1 β était élevé avec une expression élevée en récepteur d'IL-18 (32).

La génétique travaille en combinaison avec certains facteurs de risque. Une interaction a été trouvée entre l'expression de certains gènes avec les styles de vie à risque telles que l'obésité (33-35). Aussi, certaines influences environnementales en combinaison avec certains gènes ont été citées dans la survenue de l'hypertension artérielle essentielle (33,

35). À l'instar des facteurs ethniques, qui ont été cités dans une étude démontrant l'existence des gènes de susceptibilité à l'hypertension artérielle sur le chromosome 2 chez les couples afro-américains (33). Le sodium joue un rôle important dans l'hypertension artérielle, son transporteur ENaC a été rattaché à une expression génique liée à une hypertension d'origine génétique (35).

Certains autres gènes polymorphiques dans l'hypertension artérielle ont été identifiés par une étude GWAS (27). Ces gènes étaient associés à certains composants du système immunitaire, telle que le complexe majeur d'histocompatibilité (27). Cette même étude a évoqué la possibilité d'utiliser la technologie CRISPR-Cas9, en vue de supprimer des variants polymorphiques reliés à l'hypertension artérielle (15, 27). Parmi les gènes reliés à l'hypertension artérielle, on peut citer le gène SH2B3, dont la mutation rs3184504, un SNP non synonyme de l'exon 3 caractérisé par la substitution de l'arginine par le tryptophane, a été associé à une activité pro-inflammatoire et hypertensive (15, 36).

Par ailleurs, une composante inflammatoire a été évoquée dans la pathogenèse de l'hypertension artérielle (37, 38). Cette affirmation a fait suite à plusieurs études expérimentales (37, 39) ainsi qu'à un lien entre la pression artérielle et certains marqueurs d'inflammation notamment l'IL-17A, l'IL-22, l'IL-23, l'IL-21, l'IL-6, l'IL-1 β et le TNF α chez l'humain (15, 40-43).

Cependant, le seuil de pression artérielle définissant l'hypertension a aussi été remis en cause ces dernières années (14). On estime qu'une grande majorité des personnes présentent une pression artérielle systolique supérieure à 115/75 mmHg (44). Une méta-

analyse a trouvé qu'à partir de 115/75 mmHg, la pression artérielle est associée à une mortalité cardiovasculaire et cérébrovasculaire, sans pourtant définir un seuil de pression artérielle de survenu de ces évènements (5, 12). Bien que ces niveaux de pression artérielle soient considérés comme optimaux, une surveillance s'avère utile afin d'éviter la survenue des complications cardiovasculaires et d'en réduire les coûts de traitement (44). Aussi, un intervalle de pression artérielle systolique entre 120 et 139 mmHg est appelé préhypertension selon Hypertension Canada (14, 22, 44, 45) et a été attaché à un fardeau épidémiologique important (14, 45). Aux États-unis, l'AHA/ACC (Association Américaine du Cœur/ Collège Américain de Cardiologie) ne considère pas le terme préhypertension mais utilise plutôt l'expression « *elevated Blood Pressure* »(4), pour des pression systoliques allant de 120-129 mmHg et/ou diastoliques inférieures à 80 mmHg (4). Une autre étude américaine MRFIT (Essais d'intervention sur plusieurs facteurs de risque) (46) a démontré qu'à partir de 120 mmHg, la pression artérielle augmente la mortalité liée à la maladie coronarienne (46). Ces différences d'approches de classification constituent également un défi dans la perspective de bien identifier le début de la maladie et donc les personnes devant recevoir un traitement antihypertenseur. Dans notre étude, les groupes sont identifiés selon les recommandations émises par Hypertension Canada.

1.2. Mesure de la pression artérielle.

La mesure de la pression artérielle est une étape capitale dans le diagnostic de l'hypertension artérielle, car lorsqu'elle est mal réalisée, elle affecte de facto le diagnostic.

Un bon diagnostic ainsi qu'une approche thérapeutique adéquate dépendent de l'exactitude de la mesure de la pression artérielle (14).

Jadis, cette pression était mesurée par des techniques invasives. À l'instar de Stephen Hales, qui a pu mesurer la pression artérielle d'une jument en introduisant un cathétère dans l'artère fémorale. C'est seulement vers 1855 que les techniques de mesure non invasive de pression artérielle ont vu le jour par un médecin allemand Karl Von Vierordt, en détectant indirectement le pouls radial. Et puis est venu le sphygmomanomètre par Nicolaï Korotkoff, qui est utilisé présentement et a permis de mesurer une pression artérielle utilisable en clinique (47).

Dans les années passées, le diagnostic de l'hypertension artérielle dépendait essentiellement de la pression artérielle diastolique(48). Actuellement, les pressions systoliques et diastoliques sont considérées (49). C'est dans ce cadre qu'il a été démontré que la pression artérielle systolique ainsi que la pression pulsée peuvent prédire l'apparition des complications cardiovasculaires comparées à la pression artérielle diastolique chez les personnes avancées en âge (48).

En ce qui concerne la méthode de mesure de la pression artérielle, l'emploi des mesures hors clinique est de plus en plus préconisé. La méthode de choix actuelle est celle du monitoring ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) (50), qui consiste en la pose d'un dispositif que porte le patient pendant 24 h et qui prend automatiquement la pression artérielle toutes les 20 ou 30 minutes (50, 51). Le protocole standard édité par Hypertension Canada recommande un minimum de 20 et 7 prises de pressions artérielles

pendant la journée et la nuit (22). Le MAPA de 24 h a de multiples avantages, notamment d'éviter le syndrome de la blouse blanche ou sarrau blanc ainsi qu'une hypertension masquée (19, 52, 53). En outre, le MAPA peut fournir des informations supplémentaires pour guider la prise en charge et le traitement médicamenteux de l'hypertension en fournissant des données sur les variations de la pression artérielle durant la journée (50).

Une fois réalisé, le MAPA fournit des données pour la pression artérielle de 24 h, diurne et nocturne, permettant de poser le diagnostic de l'hypertension artérielle (49). Un seuil \geq 130/80 mmHg ou 135/85 mmHg pour les pressions artérielles de 24 h, diurne est nécessaire pour poser le diagnostic de l'hypertension artérielle (22). En outre, il permet également de déceler une anomalie de pression artérielle durant la nuit. Physiologiquement pendant ce moment, on doit avoir une baisse de 10 à 20 % de pression artérielle (54). Certains patients n'ont pas cette diminution de pression artérielle et sont dénommés *non-dippers* (54). Cette anomalie expose à un risque accru des complications cardiovasculaires telles qu'une hypertrophie ventriculaire gauche, des lésions lacunaires cérébrales, une atteinte rénale avec microalbuminurie chez les patients hypertendus et diabétiques (55).

Cette procédure de mesure de la pression artérielle peut être réalisée une fois ou être répétée pour vérifier l'efficacité d'un traitement antihypertenseur (50). Mais aussi chez des patients avec une hypertension résistante ou présentant des facteurs de risque cardiovasculaire élevé avec atteintes d'organes cibles (50).

Plusieurs études ont démontré un impact positif du MAPA dans le traitement de l'hypertension artérielle (56, 57). Dans une récente étude (58), son utilisation a permis à environ 30 % des patients d'atteindre leurs cibles tensionnelles comparées à 12 % pour ceux ayant utilisé la mesure de pression artérielle en clinique (58). Elle permet d'opérer des changements dans le schéma thérapeutique et de la décision du démarrage du traitement pharmacologique (50). Une autre étude réalisée en Espagne a pu démontrer que le MAPA permet de traiter les personnes qui sont réellement hypertendues, en diminuant de ce fait les risques d'un traitement inadéquat de la pression artérielle (57). Un bon rapport coût/bénéfice représente un des autres avantages du MAPA sur le plan pharmacoéconomique (59).

En dehors du MAPA, un autre de type de mesure de la pression artérielle hors clinique peut être utilisé, il s'agit de la mesure de la pression artérielle à domicile (MPAD). C'est dans ce type de mesure que le patient assure une autosurveillance de sa pression artérielle à domicile. Le rythme recommandé est de prélever la pression artérielle à 2 reprises le matin et le soir pendant 7 jours (49).

1.3. Diagnostic de l'hypertension artérielle

Le diagnostic est posé après un cheminement logique et selon des lignes directrices. Au Canada, Hypertension Canada est l'organe chargé d'établir des règles de diagnostic, de suivi ainsi que de la prise en charge de l'hypertension artérielle (22).

Au départ, une évaluation clinique s'avère indispensable pour mesurer la pression artérielle, mais aussi pour rechercher des lésions d'organes cibles en réalisant certains

bilans biologiques et radiologiques (49). Parmi les bilans biologiques demandés, on a la glycémie à jeun et/ou hémoglobine glyquée, analyse des urines, l'ionogramme sanguin et urinaire, un lipidogramme, les examens de la fonction rénale (urée, créatinine) (49). Un électrocardiogramme est aussi recommandé afin de détecter de possibles complications cardiaques (49). Les résultats de ces bilans permettront d'évaluer le risque cardiovasculaire en utilisant certains modèles de calcul, et déterminer le seuil et cible thérapeutique du patient (49).

Au cours de l'évaluation, le diagnostic est directement posé chez les patients présentant certains signes d'urgences hypertensives. Il peut s'agir d'une pression artérielle supérieure ou égale à 180/100 mmHg, une vision floue, des céphalées, voire une perte de conscience (22). Le même jour de la visite médicale, si les patients ne présentent pas ces symptômes d'urgences hypertensives, ils doivent nécessairement subir 2 mesures de la pression artérielle, l'une en clinique et l'autre hors clinique. Sans symptômes d'urgences hypertensives, les diabétiques ayant une pression artérielle en clinique $\geq 130/80$ mmHg et des mesures de la pression artérielle hors clinique élevées sont considérés comme patients hypertendus (14, 49).

En cas de non-diabétiques, le diagnostic est posé lorsque d'une part la mesure de la pression artérielle en clinique – oscillométrique en série (MPAC-OS) est $\geq 135/85$ mm Hg et la mesure de pression artérielle en clinique (MPAC) $\geq 140/90$ mmHg. D'autre part, les mesures de la pression artérielle hors clinique sont élevées (49)(figure 1).

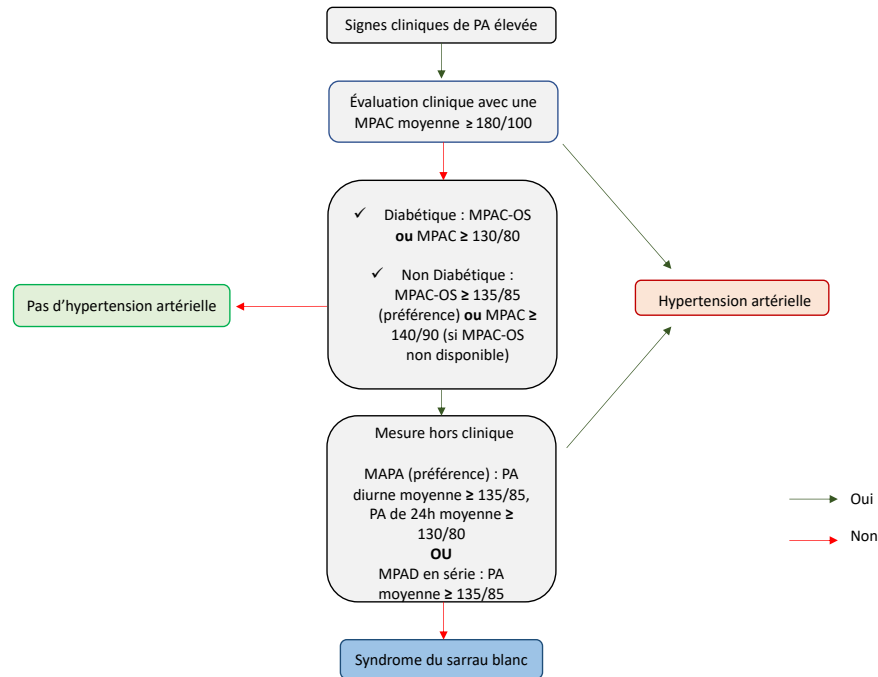


Figure 1. – Algorithme de diagnostic de l’hypertension artérielle, adaptée à partir de (47).

Une fois que la personne consultée est diagnostiquée comme un patient hypertendu, il faut le classer selon un stade de prise en charge avec des objectifs de pressions artérielles. Pour ce faire, Hypertension Canada classe les patients dans différents stades en tenant compte du risque cardiovasculaire (49). Cette procédure permet de dégager les différents seuils de pression artérielle au-dessus desquels un traitement pharmacologique est recommandé ainsi que les cibles de pression artérielle à atteindre comme objectif (49) (Tableau 1).

Certaines lignes directrices notamment ceux de la Société européenne de cardiologie et de la Société européenne d’hypertension (ESC/ESH) ainsi qu’Hypertension Canada recommande de baisser la pression artérielle en dessous des seuils préalablement établis

c'est-à-dire < 140/90 mm Hg en cas de risque cardiovasculaire modérée (14, 60). Cette approche a démontré des bénéfices dans la réduction des complications liées à l'hypertension artérielle (61).

Les détails sont dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 - Seuils et cibles thérapeutiques basé sur le risque cardiovasculaire

	Seuils de PA		Cibles thérapeutiques	
	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Patients à risque élevé	≥ 130	N/A	< 120	N/A
Patients avec diabète sucrée	≥ 130	≥ 80	< 130	< 80
Patients avec risque modéré ou élevé (LOC ou facteurs de risque de MCV)	≥ 140	≥ 90	< 140	< 90
Patients à risque faible (Pas de LOC ou facteurs de risque de MCV)	≥ 160	≥ 100	< 140	< 90

LOC : lésion d'organes cibles, MCV : maladies cardiovasculaires, PAS : pression artérielle systolique, PAD : pression artérielle diastolique, * Seuil et cible de pression artérielle selon MPAC-OS. Tableau adaptée à partir de (22)

Un patient est considéré comme ayant un risque élevé lorsqu'il a un risque global de survenue d'évènements cardiovasculaire sur 10 ans supérieur ou égale à 15 %, ou une atteinte cardiaque clinique ou infraclinique. Il doit avoir un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) entre 20 et 59 ml/min/1,73 m², et une protéinurie inférieure à 1 g par jour suggestif d'une maladie rénale chronique. En outre, on parle d'un risque modéré lorsque le risque global de survenue d'évènements cardiovasculaires sur 10 ans se situe entre 10 à 14%. Lorsque ce risque global est inférieur à 10% , on parle d'un risque faible.

Cependant, l'étude SPRINT (Essai interventionnel sur la pression artérielle systolique) est venu remettre en question le niveau de ciblage tensionnel visant à empêcher la survenue des évènements cardiovasculaires (62). Ce constat a été observé après avoir inclus 9361 patients hypertendus non diabétiques ayant un haut risque cardiovasculaire dans 2 groupes. Le premier groupe était composé des patients avec un ciblage de pression artérielle systolique inférieure à 120 mmHg recevant un traitement intensif et le second groupe comprenait les patients avec une pression systolique inférieure à 140 mmHg de cible et recevant un régime thérapeutique standard. Les résultats finaux ont démontré que les patients avec une cible tensionnelle inférieure à 120 mmHg avaient un faible taux significatif de survenue des évènements cardiovasculaires mortels ou non mortels (62). Ces bénéfices ont été également constatés chez les personnes âgées de 75 ans et plus inclus dans le groupe de traitement intensif (63, 64). Néanmoins, chez les personnes âgées, une certaine prudence est requise dans l'abaissement des chiffres tensionnels, car pouvant provoquer notamment une syncope (65). Les bénéfices de baisser la pression artérielle en dessous de cette cible ont également été vu dans l'étude HOT (Étude sur le traitement optimal de l'hypertension) (66).

La réalisation de cette étude SPRINT a été motivée par le souci de pouvoir déterminer un seuil de pression artérielle systolique en dessous duquel la survenue des évènements cardiovasculaires sont amoindries (62). Aussi, on note une augmentation du risque cardiovasculaire à partir d'une pression artérielle systolique supérieur à 115 mmHg (22, 62), avec un accroissement linéaire de la mortalité d'origine cardiovasculaire à chaque 20/10 mmHg au-dessus de ce seuil (63).

En revanche, l'étude ACCORD (Action pour Contrôler le Risque Cardiovasculaire dans le Diabète), contenant des patients hypertendus diabétiques, n'a pas démontré des bénéfices cardiovasculaires d'un traitement intensif avec cible tensionnelle inférieure à 120 mmHg comparativement au suivi tensionnel standard (67). Cependant, on reproche à l'étude ACCORD d'avoir une faible puissance statistique (68). Une méta-analyse comparant des patients hypertendus diabétiques ayant un régime intensif d'une part et d'autre part un régime standard, n'a pas non plus démontré des différences significatives entre ces groupes (69).

Par ailleurs, Schrier et coll. a démontré chez les patients hypertendus ayant une polykystose rénale autosomique dominante, qu'un contrôle rigoureux de l'hypertension artérielle c'est-à-dire une cible tensionnelle inférieure à 120/80 mmHg a un effet important sur la baisse de l'indice de masse ventriculaire gauche comparativement à une cible tensionnelle inférieure à 140/90 mmHg (70). La même équipe a refait une autre étude incluant le même type de patients, avec cette fois ci un seuil de pression artérielle systolique inférieure à 110 mmHg comme groupe intensif, comparativement à une cible standard de 120/70 à 130/80 mmHg (71). Les résultats ont démontré une baisse significative de l'indice de masse ventriculaire gauche, une augmentation lente du volume rénal ainsi qu'une diminution de l'albuminurie pour le groupe avec contrôle intensif (71).

1.4. Prise en charge de l'hypertension artérielle

La prise en charge de l'hypertension artérielle se réalise essentiellement en 2 volets, la première est non pharmacologique et la seconde pharmacologique.

Les mesures non pharmacologiques correspondent essentiellement aux changements de comportements liés à la santé (22) pour lesquels on peut citer la perte de poids (22), la pratique régulière d'exercice physique (22), l'absence de prise de tabac (22), une restriction de la prise d'alcool (22, 72), et une baisse d'apports sodiques ajoutés (10, 22, 73). On évoque également certaines thérapies de relaxation pour prévenir ou diminuer une augmentation de la pression artérielle liée au stress (74, 75). L'efficacité de ces mesures a été démontrée dans la prévention ainsi que dans la prise en charge proprement dite de l'hypertension artérielle (22, 72, 73, 76).

En ce qui concerne les mesures pharmacologiques, l'utilisation d'une association de médicaments antihypertenseurs en monocomprimé (AMCU), c'est-à-dire un mélange de plusieurs drogues antihypertensives de différentes classes pharmacologiques en un seul comprimé dans le but d'augmenter la compliance au traitement (22). Certaines familles d'antihypertenseurs sont recommandées en première ligne à savoir : les diurétiques thiazidiques à longue durée d'action, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II, les antagonistes du récepteur AT1 de l'angiotensine II, les bloqueurs de canaux calciques, ainsi que les bêtabloquants (77-79). On peut recourir à une bi ou trithérapie voire même une quadrithérapie lorsqu'une monothérapie ne permet pas d'atteindre la cible thérapeutique (14).

D'autres médicaments sont utilisés comme complément du traitement antihypertenseur proprement dit dans le cadre de la protection vasculaire (22). C'est dans cette optique que les statines sont employées chez les patients hypertendus, surtout chez ceux qui ont

une pathologie athéroscléreuse évolutive ainsi que certains autres facteurs de risque cardiovasculaire (80). Outre les statines, il y a aussi l'aspirine à faible dose qui était utilisée chez les patients hypertendus (66). Précédemment recommandée chez les patients âgés de 50 ans ou plus dans la prévention primaire des maladies cardiovasculaires, l'aspirine a été enlevée des lignes directrices après les résultats de l'étude HOT (66). Cette étude a démontré que chez les participants âgés de 50 à 80 ans, l'aspirine a augmenté de 74% le risque de survenue d'une hémorragie majeure de type gastro-intestinale et cérébrale chez les patients hypertendus (22, 66). Cependant, la même étude, l'aspirine a démontré des effets bénéfiques sur la survenue d'infarctus du myocarde et la mortalité cardiovasculaire (66). L'étude ASPREE (l'Aspirine dans la Réduction des Événements chez des Personnes âgées) a confirmé cet effet d'hémorragie excessive associée cette fois-ci à une faible efficacité de l'aspirine, en terme de réduction de la mortalité cardiovasculaire (81-83).

Lorsqu'on n'a toujours pas atteint la pression artérielle cible chez un patient prenant au moins 3 antihypertenseurs à des doses optimales dont un diurétique, c'est alors qu'on parle d'une hypertension résistante (22). Cette situation requiert de vérifier l'observance du traitement du patient. On recherche également d'autres causes secondaires de l'hypertension artérielle. Des ajouts de certains médicaments comme des épargneurs potassiques (spironolactone, eplerenone, amiloride), ou des alpha1-bloquants (doxazosine), pourraient être utiles afin d'atteindre la cible tensionnelle optimale (84, 85).

En plus, d'autres alternatives thérapeutiques à savoir la dénervation rénale telles la thérapie d'activation du baroreflexe, la dénervation du corps carotidien, l'anastomose artérioveineuse centrale, la stimulation profonde du cerveau, ont été évoquées dans le cadre d'une hypertension résistante (86).

En tenant compte de l'implication d'un processus d'inflammation subclinique évidente dans la pathogénèse de l'hypertension artérielle (15, 38), l'ajout des médicaments anti-inflammatoires pourraient être utiles. En effet, certains anti-inflammatoires ont eu des effets bénéfiques chez des patients hypertendus et diabétiques âgés en moyenne de 61 ans (87), notamment le canakimumab, un anti-IL-1 β , à la dose de 150 mg de façon trimestrielle (87, 88). Ce médicament a eu des effets bénéfiques dans la prévention des événements cardiovasculaires (87). A cela, on peut ajouter d'autres anticorps anticytokiniques comme l'anti-IL-17, l'anti-17R (recepteur)A et l'anti-IL-21 (89, 90). Une étude expérimentale faite chez des rats uninephrectomisés ayant reçu préalablement du DOCA (acétate de désoxycorticostérone) avec une diète riche en sel a montré que l'administration d'anti-IL-17 est accompagnée d'une baisse de la pression artérielle (90). Également l'anti-17RA baisse la pression artérielle chez des patients psoriasiques (91). Quant à l'anti-IL-21, il a été testé chez des souris perfusées préalablement avec l'angiotensine II pendant 4 semaines, puis 100 μ g par injection d'anti-IL-21 durant 2 semaines a été administré (89). Ce traitement résulte en une baisse de la pression artérielle accompagnée par une résolution de l'inflammation vasculaire et de la dysfonction endothéliale (89). Aussi, certains immunosuppresseurs comme le mycophenolate mofétil montre des effets antihypertenseurs chez des souris avec lupus

érythémateux systémique (43, 92). L'aspirine à faible dose, exerce aussi grâce à son effet anti-inflammatoire, un effet bénéfique cardiovasculaire selon les résultats de l'étude HOT (66)

Chap. 2. Hypertension artérielle, Immunité et Inflammation

2.1. Introduction

Malgré le développement des différentes stratégies de prise en charge de l'hypertension artérielle, elle est encore accompagnée de multiples complications et d'atteintes d'organes cibles (44). Un processus inflammatoire a été cité dans la pathogenèse de l'hypertension et a été rattaché depuis il y a de cela plusieurs années à l'immunité (38). Ce processus immunitaire inclut des cellules de l'immunité innée et acquise aboutissant à un stress oxydatif avec des répercussions sur la pression artérielle (40). Une étude a démontré une infiltration des cellules de l'immunité acquise et innée à l'instar des lymphocytes T, monocytes et les macrophages respectivement au niveau des parois vasculaires sous l'influence d'une stimulation sympathique, de l'angiotensine II et de sel de DOCA (37). Ces cellules de l'immunité produisent des cytokines proinflammatoires qui entraînent des modifications structurales de la paroi des vaisseaux et des atteintes rénales (93). En outre, plusieurs études expérimentales ont démontré une augmentation de la pression artérielle avec un niveau plasmatique élevé d'IL-17, après une perfusion d'angiotensine II (93-95). Une augmentation de la réabsorption tubulaire de sodium par IL-17A a été évoquée comme mécanisme rénal de genèse de l'hypertension (96-98).

Les résultats des études précédemment citées corroborent avec les effets antihypertenseurs de médicaments anti-inflammatoires. Par exemple, chez les rats avec infarctus rénal, une immunosuppression étaient accompagnée d'un abaissement de la pression artérielle (99). En 1981, une biologiste américaine Adrienne Bendich a montré l'activité antihypertenseur du cyclophosphamide et d'une solution de sérum contre les thymocytes chez des rats hypertendus (100). Toutefois, ces résultats doivent leur essor au développement de l'immunologie avec l'identification d'une manière très spécifique des différents composants ou cellules de l'immunité innée et acquise, les 2 composants principaux du système immunitaire.

Plusieurs autres mécanismes ont été évoqués afin d'établir cette interaction entre l'hypertension, l'immunité et l'inflammation. Premièrement, l'infiltration des cytokines proinflammatoires telles que l'IL-1 β et le TNF α au niveau de l'hypothalamus, activent le SRAA cérébral et les nerfs du système nerveux sympathiques pouvant avoir un effet sur la pression artérielle (101). Deuxièmement, l'angiotensine II, et un état de stress chronique peuvent entraîner une inflammation vasculaire avec élévation de la pression artérielle (102). Une étude expérimentale a démontré que les souris normales avaient une légère augmentation de la pression artérielle suite à des changements de cage et à un stress de contention comparée aux souris RAG 1 $-/-$, et une administration d'angiotensine II augmentait cet effet (102). Celui-ci se réalise grâce à l'activation des lymphocytes T et de leurs accumulations au niveau des vaisseaux. Et puis, on a noté une restauration de la réponse hypertensive au stress chronique provoqué après réintroduction des lymphocytes T chez des souris RAG 1 $-/-$ (102).

D'autres mécanismes expliquant l'implication de l'inflammation dans l'hypertension ont évoqué l'action de l'inflammasome NLRP3 (Domaine d'oligomérisation de liaison aux nucléotides, répétition riche en leucine et domaine pyrine contenant la protéine 3) (103). On lui attribue un rôle central dans la chronicité de l'inflammation provoquant l'hypertension (103). Elle est stimulée par l'entremise d'autres substances comme l'angiotensine II, l'aldostérone, l'endothéline II et le sel (NaCl) (103). Une fois activée, cet inflammasome exerce des effets néfastes de remodelage des parois vasculaires et des perturbations rénales. Elle contient plusieurs composants notamment la cytokine IL-1 β (103). L'augmentation de l'expression de l'IL-1 β a été retrouvée dans certains polymorphismes génétiques de l'inflammasome NLRP3 (32, 104).

En outre, un élément important qui relie l'immunité, l'inflammation dans la survenue de l'hypertension artérielle est la dysfonction endothéliale (figure 2). Les premières études expérimentales ont montré cette relation physiopathologique. L'une a démontré dans un modèle d'hypertension induit par l'administration de l'angiotensine II, que les souris déficientes en cellules T et B avaient un faible effet de remodelage vasculaire ainsi que du stress oxydatif. L'administration de cellules T et non des cellules B a renversé ces effets (38). La dysfonction endothéliale est considérée comme un facteur prédictif dans la survenue des événements cardiovasculaires (105). Elle est un déséquilibre entre les facteurs vasodilatateurs principalement le monoxyde d'azote (NO) et vasoconstricteurs comme l'angiotensine II, et l'endothéline présente dans l'endothélium vasculaire (105, 106). Ce déséquilibre en défaveur des facteurs vasodilatateurs est accompagné d'une

vasoconstriction ainsi que de la survenue des processus pro-inflammatoires, pro-thrombotiques et de la prolifération des muscles lisses vasculaires (105, 107).

Des facteurs locaux à l'instar des forces cisaillements vasculaire peuvent exercer une influence sur la santé endothéliale (108). Dans l'hypertension artérielle, la dysfonction endothéliale est impliquée dans la pathogénèse par l'entremise de l'angiotensine II, l'endotheline-1 et l'aldostérone (106). En se fixant au niveau de son récepteur AT1, l'angiotensine II augmente l'expression génique du facteur de transcription pro-inflammatoire NF- κ B libérant ainsi les cytokines pro-inflammatoires à l'instar de l'IL-17A, IL-6 (94, 109, 110). L'angiotensine II active aussi la NADPH oxydase, qui à son tour produit des espèces réactives d'oxygène principalement l'anion superoxyde créant ainsi un stress oxydatif (110). L'anion superoxyde entraîne une inflammation vasculaire en augmentant la production des molécules d'adhésions comme le VCAM, et des chimiokines responsables de l'infiltration des cellules de l'immunité dans la paroi vasculaire. Les cellules de l'immunité se retrouvant au niveau de la paroi produisent des médiateurs de l'inflammation et des cytokines pro-inflammatoires. Les cytokines pro-inflammatoires produites comme l'IL-17A pérennisent ce processus de stress oxydatif en augmentant la production des chimiokines chimiotactiques (MCP-1, RANTES, CXCL1 et CXCL8) et d'autres cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α , IL-1 β et l'IFN γ (111). La stimulation de la production du PAI-1 par l'angiotensine II est à la base de son effet prothrombotique (112). Au regard de ce qui suit, nous pouvons constater que les cytokines pro-inflammatoires sont impliquées dans la dysfonction endothéliale et peuvent être considérées comme l'une des stigmates cellulaires.

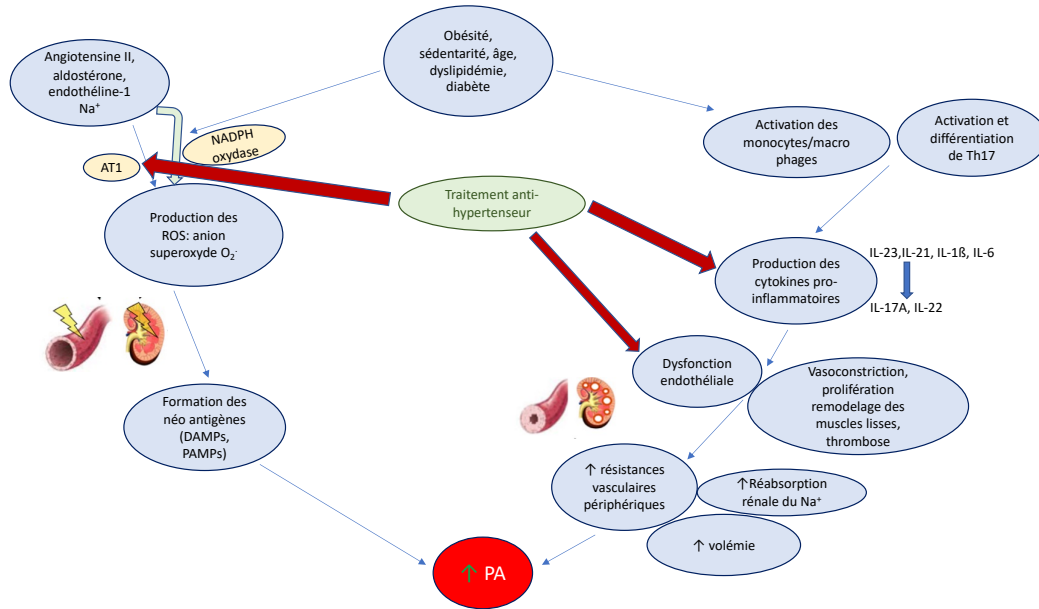


Figure 2. – Schéma montrant les différents facteurs intervenant dans l'interaction immunité-inflammation-hypertension.

2.2. Hypertension et immunité innée

Le système immunitaire non spécifique ou inné est considéré comme la barrière initiale contre tout corps étranger entrant dans l'organisme humain (113). Ce système se comporte comme un moyen de défense de première ligne, en faisant participer une gamme de cellules de l'organisme comme des cellules épithéliales, phagocytaires ainsi que le système du complément (113). Ces cellules agissent sans tenir compte de la nature et de la localisation du corps étranger. Afin de reconnaître ces corps étrangers comme le DAMPS (Motifs moléculaires associés au danger) et le PAMPs (Motifs moléculaires associés aux agents pathogènes), les cellules de l'immunité innée disposent au niveau de leur membrane plasmique un récepteur, appelée récepteur de type Toll (TLR) (114).

Les PAMPs/DAMPs cités dans l'hypertension artérielle sont les isoketals, principalement gamma-ketoaldehydes (115). On a aussi des microcristaux (104), la flagelline cytosolique des bactéries. La reconnaissance de ces corps étrangers entraîne une réaction inflammatoire avec une production de cytokines proinflammatoires, des prostaglandines, des radicaux libres tel l'anion superoxyde et le monoxyde d'azote (114). Cette réaction inflammatoire constitue un mécanisme physiologique important de protection de l'organisme, mais peut devenir pathologique (113). À titre d'exemple, plusieurs cellules de ce système à savoir les neutrophiles et les macrophages occasionnent des modifications de signalisation cellulaires et ont été citées dans certaines dysfonctions cardiaques et vasculaires (40). Le processus de remodelage de l'architecture musculaire lisse vasculaire et d'athérosclérose fait intervenir les macrophages et les monocytes (105).

Une étude a démontré qu'une activation des monocytes, mais aussi des cellules dendritiques par le sel (NaCl) était à la base d'une production des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 β , TNF α et l'IL-6 avec des dysfonctionnements endothéliales et formation de l'anion superoxyde vasculaire (39, 116). L'entrée du sel dans ces cellules de l'immunité innée est réalisée à travers le canal sodique épithéliale (ENaC) sensible à l'amiloride (117). Des polymorphismes de ce canal ont été associés à la sensibilité au sel et à l'hypertension artérielle (118).

En ce qui concerne le système du complément, le niveau plasmatique du facteur C3 a été rattachée à des lésions vasculaires et rénales conduisant à l'hypertension dans certaines études expérimentales (119).

2.3. Hypertension et immunité acquise

Il s'agit d'un type d'immunité qui est beaucoup plus spécifique que la forme innée, car elle est conçue pour lutter et détruire spécifiquement les antigènes extérieurs (113). Elle est assurée par des lymphocytes T et B en plus de la participation de certaines cellules du système immunitaire inné à savoir les monocytes et les macrophages (120). Celles-ci activent les lymphocytes T en jouant un rôle de cellule présentatrice d'antigènes (CPA). À ce rôle, on identifie aussi les cellules dendritiques et les lymphocytes B. À travers leurs complexes majeurs d'histocompatibilité (CMH), ces cellules présentent des petits fragments d'antigènes étrangers aux récepteurs TCR des lymphocytes T. Par la suite, on observe une transformation des lymphocytes T de leur forme naïve vers la forme activée ou effectrice, le CD80 (cluster de différenciation 80), CD86 et CD28 comme des facteurs de co-stimulation de cette relation entre CPA et lymphocytes T (113). Les lymphocytes T CD8+ sont activés par le complexe majeur d'histocompatibilité de classe 1 (CMH I), tandis que les lymphocytes T CD4+ ou Th (T helper) sont activés par le complexe majeur d'histocompatibilité de classe 2 (CMH II). Les lymphocytes Th se différencient sous l'influence des cytokines en Th1, Th2, Th17, Treg et aussi en cellules mémoires, permettant une réponse anamnestique à la prochaine exposition à l'antigène étranger (113). Les lymphocytes Th1 produisent l'interféron gamma (IFN-gamma), l'IL-4, IL-5, IL-13 par les Th2. Le plus récent lymphocyte effecteur, le Th17, quant à lui, sous l'influence d'IL-

21, IL-23, IL-6, IL-1 β ainsi que le TGF- β , produit les cytokines de la famille IL-17 et IL-22 (93, 121).

C'est dans ce cadre que Madhur et coll (94) ont montré la relation entre l'activité des lymphocytes Th17 avec l'hypertension. Par ces travaux, il a montré une augmentation des lymphocytes Th17 et l'IL-17 après administration de l'angiotensine II (94). L'IL-17 ainsi formée était impliqué dans la survenue et le maintien de l'hypertension (94). Il a été également trouvé qu'une diète riche en sel augmentait une production intestinale d'IL-17A(122). En effet, L'IL-17A est une cytokine proinflammatoire, considérée comme le chef de file de la famille d'IL-17, cette famille inclus en plus les isoformes B, C, D, E et F (111). Elle est citée dans la genèse de plusieurs maladies auto-immunes et cardiovasculaires comme l'hypertension et le développement de l'athérosclérose (123). C'est ainsi que son inhibition constitue une cible thérapeutique dans certaines maladies auto-immunes comme le psoriasis (121), et la spondylarthrite ankylosante (124). Dans la pratique clinique, ces maladies sont aussi traitées par des anticorps monoclonaux contre IL-17A (121, 124). Elle est produite principalement par les lymphocytes Th17, et secondairement par les lymphocytes gamma delta, les cellules dendritiques, les neutrophiles, et d'autres cellules inflammatoires activées (111). Une étude expérimentale faite chez des souris sauvages et d'autres dépourvus de récepteur TCR au niveau des lymphocytes $\gamma\delta$ a démontré que les lymphocytes $\gamma\delta$ sous l'influence de l'angiotensine II était impliqué dans la survenue des lésions vasculaires avec élévation de la pression artérielle systolique (125). L'IL-17A exerce un effet proinflammatoire en se fixant sur ses récepteurs ayant 2

sous unités, IL-17RA et IL-17RC. Elle induit la production d'autres cytokines proinflammatoires, des chimiokines, et des metalloprotéinases (98).

Cette cytokine a été associée à plusieurs effets négatifs au niveau vasculaire principalement par la production de l'anion superoxide et la diminution de la production du monoxyde d'azote (NO) (93). Ce dérèglement provoque des altérations structurelles de la paroi vasculaire avec remodelage hypertrophique responsable de l'augmentation de la pression artérielle. Elle augmente également la réabsorption tubulaire du sodium (95, 96).

Elle a des effets contradictoires, c'est-à-dire athérogène et aussi stabilisatrice, de la plaque d'athérome, dépendant de la présence simultanée avec d'autres cytokines (93). Une présence simultanée avec l'IL-10 confère à l'IL-17A un pouvoir athéroprotecteur, tandis que lorsqu'elle est sécrétée avec l'interféron gamma, elle est réellement athérogène(93). En plus, une forte expression des cytokines proinflammatoires tels l'IL-17A, et ses régulateurs positifs à savoir IL-21 et IL-23 se retrouve dans des plaques athéromateuses carotidiennes des patients ayant subi un accident ischémique transitoire, ou vasculaire cérébral (126). Le niveau plasmatique d'IL-21 et d'IL-23 sont cependant diminués après une thérapie combinée de statines et d'acide acétylsalicylique (111, 126).

L'IL-23, considérée comme un régulateur positif de l'IL-17 et de l'IL-22, a été également trouvé à des concentrations élevées chez des patients hypertendus (43). Elle est composée de 2 sous-unités p19 et p40 dont la première est spécifique à l'IL-23 et l'autre commune avec l'IL-12 (121). Elle est produite essentiellement par des macrophages et

des cellules dendritiques activées, mais aussi secondairement par des lymphocytes et des cellules endothéliales (121). Comme les récepteurs IL-23R et IL-12R β 1 se situent surtout au niveau des lymphocytes T CD4+, leur action s'articule principalement en promouvant la différenciation des lymphocytes TCD4+ en Th17(121, 127)(figure 3). L'IL-23 exerce également son effet proinflammatoire en diminuant la production de Treg par l'inhibition de son précurseur de transcription, le foxp3 (127). Son implication dans la pathogenèse des maladies telles que le psoriasis et les maladies intestinales chroniques inflammatoires a été démontrée par des approches thérapeutiques spécifiques (121). Néanmoins, le rôle de l'IL-23 dans l'hypertension artérielle reste à explorer (121, 127).

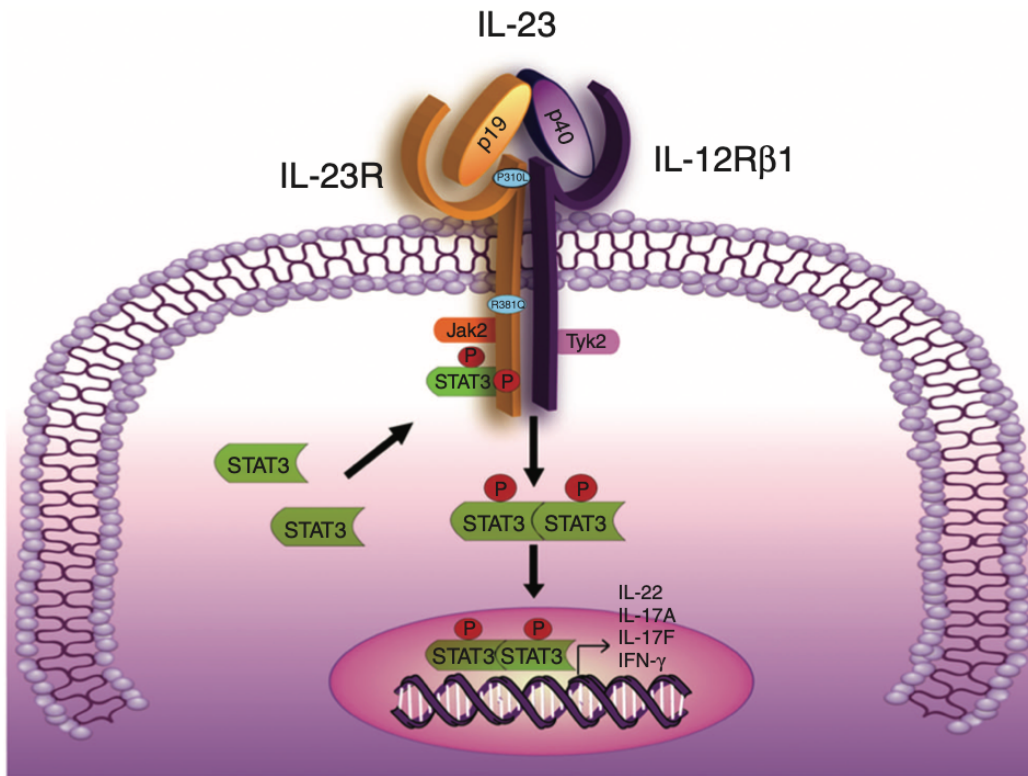


Figure 3. – Image montrant les différentes parties du récepteur et les effets post-récepteurs de l'IL-23, pris à partir de (118), avec approbation du journal

Le Treg a plutôt un effet immunosuppresseur indirectement via une cytokine anti-inflammatoire l'IL-10. Barhoumi et coll (128) ont démontré que l'administration des Tregs chez des souris adultes sous perfusion d'angiotensine II, diminue la pression artérielle en limitant l'activité de la NADPH oxydase, la rigidité artérielle et l'expression de molécules d'adhésion tout en améliorant la réponse endothéliale (128). Les Treg peuvent aussi exercer leur effet d'immunosuppression d'une manière directe en diminuant l'attraction entre les CPA et les lymphocytes Th (129).

2.4. SRAA et inflammation

L'implication du SRAA dans le processus inflammatoire pouvant conduire à l'hypertension artérielle a été démontré il y a plusieurs années (130, 131). C'est dans cette optique qu'il a été établi que l'angiotensine II module l'inflammation vasculaire en activant la NADPH oxydase de la média vasculaire (132). Par la suite, la production d'espèces réactives de l'oxygène, contrecarrent les effets vasodilatateurs du monoxyde d'azote. À titre d'illustration, une étude menée en 2007 par Guzik et coll (37) a montré que l'administration de l'angiotensine II chez des souris ne produisant pas de lymphocytes T et B c'est-à-dire RAG-1^{-/-} n'avaient pas occasionné une élévation de la pression artérielle. Mais cet effet était devenu réversible lorsqu'on a donné des lymphocytes T possédant des récepteurs AT1 et la NADPH oxydase à ces souris (37). Ces résultats ont été parmi les premiers à démontrer l'interaction entre le SRAA, le système immunitaire et la survenue de l'hypertension artérielle. Par la suite, Barbaro et coll (39) a démontré l'implication de la combinaison sodium, angiotensine II et les cellules inflammatoires dans le développement de l'hypertension artérielle. Il a démontré qu'un excès de sodium

accompagné d'une administration d'angiotensine II active les cellules dendritiques et entraîne l'hypertension artérielle. En effet, cet excès de sodium active les cellules dendritiques et la NADPH oxydase de celles-ci, produisant ainsi des radicaux libres comme l'anion superoxyde, ainsi que l'IL-1 β . A son tour, l'IL-1 β favorise la production de l'IL-17A en stimulant les cellules Th17 (39).

2.5. L'axe IL-17A, IL-22 et IL-23

L'IL-17A, chef de file des cytokines du groupe IL-17, et l'IL-22 sont tous les deux corrélés avec une élévation de la pression artérielle (41, 94). Elles sont produites par plusieurs cellules immunitaires, mais principalement par les lymphocytes Th17 (133-135). Secondairement, elles peuvent être produites par les lymphocytes $\gamma\delta$, ainsi que d'autres cellules immunitaires en état d'activation inflammatoire (15). Cependant, leur principal producteur, le lymphocyte Th17, subi une différenciation stimulée par plusieurs autres cytokines pro-inflammatoires à savoir l'IL-23, l'IL-21, l'IL-6, l'IL-1 β et le TGF- β (93, 127, 136) (figure 4). Celles-ci jouent donc un rôle important dans la production d'IL-17A et d'IL-22. C'est pour cela, on les nomme des régulateurs positifs d'IL-17A et d'IL-22 (93, 127).

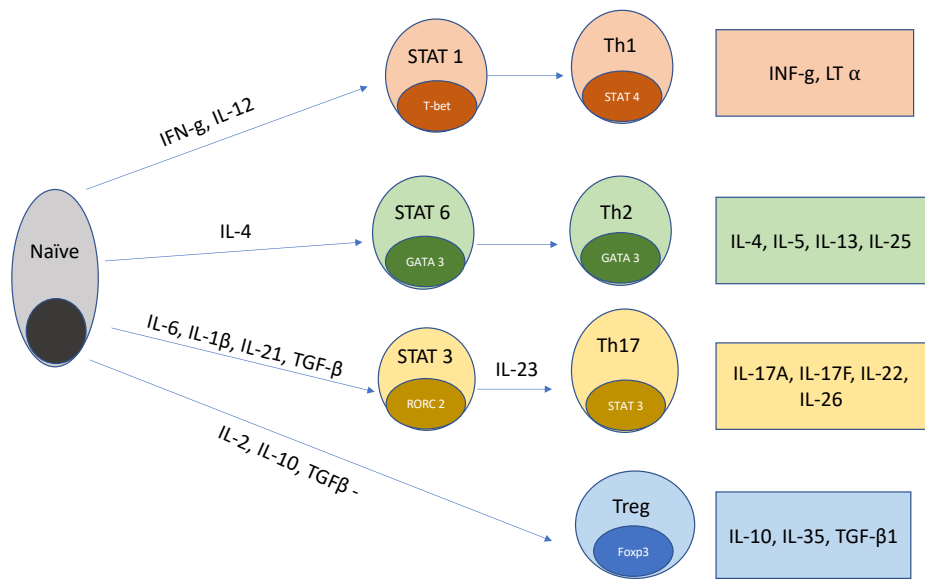


Figure 4. – Schéma adapté de (126) montrant l'implication des cytokines IL-23, IL-21, IL-6, IL-1 β et TGF β dans la production d'IL-17A et d'IL-22

2.6. Limitations cliniques actuelles du traitement de l'hypertension

Plusieurs approches pharmacologiques efficaces ont été développées depuis plusieurs décennies. A ce jour, cette recherche des nouvelles voies thérapeutiques se poursuit. Cela est due au fait de la persistance de certains évènements cardiovasculaires et cérébrovasculaires malgré le contrôle de la pression artérielle (137). Les médicaments actuels utilisés dans le traitement de l'hypertension n'ont pas enrayé ce risque résiduel (138).

Plusieurs limites du traitement actuelle peuvent être identifiées à l'instar de la survenue de l'hypertension résistante ainsi que de l'hypertension réfractaire (15). L'hypertension résistante consiste au non-contrôle de la pression artérielle malgré l'emploi d'au moins 3 antihypertenseurs dont un diurétique (18) tandis que l'hypertension réfractaire quant à elle, est constatée lorsque la pression artérielle demeure non contrôlée malgré l'emploi d'au moins 6 médicaments pendant plus de 6 mois de traitement (15, 22). L'augmentation de pourcentage des patients atteints de ces complications prouve à suffisance l'importance des nouvelles cibles thérapeutiques. Parmi les hypothèses citées de ce phénomène, on cite le non-blocage par le traitement actuel d'un circuit vasopresseur sous-jacent à explorer (15, 139). A cela s'ajoute d'autres mécanismes physiopathologiques compliquant l'hypertension artérielle à savoir les processus de rigidité artérielle et de la variabilité de la pression artérielle qui surviennent avec le vieillissement (140). Ces mécanismes ont été rattaché à la survenue d'évènements cardiovasculaires, entraînant une dysfonction de la microstructure vasculaire avec des

lésions d'organes cibles comme le cerveau (140). Avec ces éléments, la nécessité d'explorer d'autres voies physiopathologiques notamment l'inflammation subclinique, en vue de l'obtention non seulement d'une pression artérielle optimale mais l'absence des lésions résiduelles d'organes s'avère primordiale.

HYPOTHESES ET OBJECTIFS

Au regard de la problématique actuelle de l'hypertension artérielle et de la contribution des composants du système immunitaire intervenant dans l'inflammation telles les cytokines proinflammatoires, l'objectif de l'étude est d'investiguer sur cette relation. Nous avons émis comme hypothèse que les concentrations plasmatiques des cytokines proinflammatoires telles que IL-17A, IL-22, IL-23 et IL-21 sont plus élevées chez des participants âgés préhypertendus et hypertendus par rapport aux normotendus, et qu'elles sont corrélées à la pression artérielle systolique et diastolique. La deuxième hypothèse stipule qu'un traitement antihypertenseur prévient ou diminue cette augmentation de cytokines.

Nos objectifs spécifiques étaient donc de : connaître le profil plasmatique des différentes cytokines chez les participants normotendus, préhypertendus et hypertendus, traités ou non; de déterminer si les concentrations plasmatiques de cytokines sont corrélées avec la pression artérielle systolique et diastolique. Celles-ci furent recueillies avec monitoring ambulatoire de la pression artérielle pendant 24 heures.

DEUXIEME PARTIE : ARTICLE (NON PUBLIÉ)

TITRE DE L'ÉTUDE

BLOOD PRESSURE IN UNTREATED HYPERTENSIVE OLDER ADULTS IS ASSOCIATED WITH SPECIFIC INFLAMMATORY SIGNATURE

Katuvuidi EM^{1,2}; Noriega de la Colina A^{2,4}, Badji A^{2,3,6}, Rong Wu^{1,2,7}, Lamarre-Cliche M⁵, Vallerand D¹ and Girouard H^{1,2}

¹Department of Pharmacology and Physiology, University of Montreal, Montreal, QC, Canada

²Research Center of the University Institute of Geriatrics of Montreal (CRIUGM), Montreal, QC, Canada

³Department of Neurosciences, Faculty of Medicine, University of Montreal, Montreal, QC, Canada

⁴Department of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, University of Montreal, Montreal, QC, Canada

⁵ Montreal Clinical Research Institute, University of Montreal, Montreal, QC, Canada

⁶ NeuroPoly Laboratory, Institute of Biomedical Engineering, Polytechnique Montreal, Montreal, QC, Canada

⁷Sainte-Justine University Hospital Research Center, University of Montreal, QC, Canada

Contributions

The participants were selected and registered in the laboratory database by Adrián Noriega de la Colina, Atef Badji, Rong Wu, and Maxime Lamarre-Cliche. Then the database was adapted according to participants with non-hemolyzed plasma samples and according to the new Hypertension Canada guidelines for the diagnosis of hypertension by Éric Katuvuidi. The preparation and sending for analysis to eve technologies of the plasma samples of the cohort were done by Éric Katuvuidi and Diane Vallerand. The statistical analysis of the results, the graphics, and the redaction of the article was carried out by Éric Katuvuidi. The project, data analysis and redaction of the article were planned and supervised by Dr. Girouard.

Abstract

Introduction: Hypertension is an age-related chronic condition characterized by subclinical inflammation. Pro-inflammatory cytokines such as interleukin (IL) -17A, IL-22, IL-23, IL-21, IL-6, IL-1 β and TNF α have been associated with increased systolic blood pressure. However, it is not clear at which stage of the hypertension development the production of these cytokines increases and whether current treatments for hypertension normalize pro-inflammatory plasma cytokines. The objective of this project was to determine the cytokines plasma profile in our cohort and to identify which specific cytokines correlate with systolic and diastolic blood pressure in treated and untreated prehypertensive and hypertensive older adults compared to their normotensive counterparts.

Methods: Seventy participants aged 60 to 75 were selected: 27 normotensives, 13 of which are prehypertensives 24h-SBP \geq 120mmHg and 14 are normotensives 24h-SBP $<$ 120 mmHg; and 43 hypertensives (treated hypertensives n=28 and untreated n=15). Participants underwent a 24-hour ambulatory blood pressure (BP) monitoring, and their plasma cytokine levels were determined by the Luminex xMAP technique. Data were analyzed by nonparametric correlations controlled for age, sex, body mass index, and plasma calcium and creatinine concentrations.

Results: Plasma levels of IL-17A are more elevated in untreated hypertensive participants (8,14 pg/mL \pm 9,78 pg/mL) compared to their treated counterparts (2,36 pg/mL \pm 2,82 pg/mL) ($p = 0,03$). However, in prehypertensive participants, plasma cytokine levels of IL-21 is elevated compared to the normotensive participants (16,44pg/mL \pm 13,76 pg/mL) vs (8,14pg/mL \pm 10,70 pg/mL) ($p = 0,05$). Interestingly, IL-23 is positively correlated with the 24-hour diastolic BP in

hypertensives ($r = 0,347$; $p = 0,03$). However, when the hypertensive group is divided into untreated and treated participants, we can observe that IL-23 is correlated ($r = 0,652$; $p = 0,04$) with the 24-hour diastolic BP in the untreated subgroup only.

Conclusion: Prehypertensive and untreated hypertensive older adults present specific inflammatory signatures. These results suggest a beneficial effect of antihypertensive treatments on inflammation.

Keywords: hypertension, prehypertension, signature, inflammation, interleukin, cytokine.

Introduction

Hypertension is a prominent risk factor for cardiovascular diseases but the mechanisms underlying its development remains poorly understood (1). What is now recognized is that hypertension is a chronic condition associated with age and characterized by subclinical inflammation (2, 3).

Pro-inflammatory cytokines such as IL-17A, IL-22, IL-21, IL-23, IL-6, IL-1 β and TNF α have been associated with an increase in systolic blood pressure (SBP), and the occurrence of target organ damages (4-6). Evidence points to increased inflammatory mediators from the prehypertensive (SBP between 120 and 129 mmHg) stage suggesting an important role of inflammation in the pathogenesis of hypertension (7-9). To date, most of the world's population has a blood pressure higher than 115/75 mmHg (10), and a SBP range between 115 and 139 mmHg is considered to carry a significant public health burden (11, 12). However, the inflammatory mediators which should be targeted at the prehypertensive and hypertensive stages is still not clear.

Considering that hypertension is highly prevalent in patients with psoriasis (13), it points out the main cytokines involved in psoriasis namely IL-17A, IL-22 and their upstream regulator IL-23 (14) as promising therapeutic targets for hypertension. In addition, pharmacological or genetic depletion of B cells protects against experimental hypertension (15, 16). The specific T helper subset that provides help to B cells is T follicular helper (Tfh) cells that produce IL-21, and yet the role of IL-21 and Tfh cells in hypertension is unknown (16). Importantly, IL-21 promotes Th17 cells and may thus also act as an upstream regulator of IL-17A and IL-22(16).

The aim of this study was to identify a plasma cytokine profile that characterizes prehypertensive and hypertensives individuals, treated or not, with a special attention to the IL-21/IL-23/IL17A-IL-22 axis. Furthermore, we explored if plasma cytokine levels correlate with blood pressure and whether treated hypertensive participants had lower levels of plasma cytokines.

Materials and methods

Study participants

We recruited eighty-four older adults aged 60 to 75 years from the bank of participants of the Research Centre of the *Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal* (CRIUGM) and assessed their eligibility by a telephone interview. The ethics review board of CRIUGM and the Montreal Clinical Research Institute validated the informed consent signed by all participants. The participants underwent a clinical and biological evaluation conducted by a physician (M L-C). Certain elements were considered as exclusion criteria: malignant hypertension (i.e., >180/120 mmHg), diabetes mellitus, heart failure (level III-IV), myocardial infarction (in the previous 3 months), cardiac arrhythmia, rheumatic mitral valve disease, liver failure, renal failure (creatinine clearance of less than 30 mL/min), stroke, non-compensated thyroid disorder, respiratory problems (i.e., asthma, emphysema), a current or history of alcohol, drug abuse and smoking. Data from fourteen participants were excluded; five because of hemolyzed blood samples and nine because they had out-of-range (this is when the concentrations of cytokines are outside of the standard cubic spline curve in accordance with eve technologies) concentrations of the cytokines of interest. Subsequently, two large groups of participants were formed with the remaining 70 participants considering their clinical diagnosis of high BP and whether or not they were taking

antihypertensive drugs. The groups comprised normotensives (n = 27) including prehypertensive (24h-SBP \geq 120mmHg) (n = 13), other normotensive (24h-SBP < 120 mmHg) (n = 14), and hypertensive participants (n = 43). Prehypertension is defined as a blood pressure category before the onset of hypertension stage 1 with systolic and diastolic blood pressure between 120-129 mmHg and < 80 mmHg respectively (7, 8). This term is still considered by the guidelines of Hypertension Canada (1, 7), but called elevated blood pressure stage according to new guidance of AHA/ACC (8). The hypertensive group included those newly diagnosed and therefore untreated (n = 15) and those who receive antihypertensive pharmacological treatment (n = 28). The drugs taken by the patients in the treated hypertensive group were divided into angiotensin II receptor blockers (ARBs) (25%), ARBs in combination with a thiazides diuretics (28,6%), ARBs in combination with a calcium channels blockers (CCB) (3,6%), calcium channel blockers alone (14,3%), beta-blockers (10,7%), angiotensin converting enzyme (ACEI) inhibitors (7,1%), ACE inhibitors in combination with calcium channel blockers (3,6%) and thiazides (7,1%) (figure in annex).

Blood pressure measurements

Participants underwent BP screening using a 24-hour ABPM device monitor (Model 90207-3Q; Spacelabs Healthcare®, Snoqualmie, WA, USA). This is a BP measuring device with an interval of 20 to 30 min (day and night) and this was done according to the new recommendations of Hypertension Canada (7). The device was put in place by nurses (M.G. and H.L.). A measuring tape was used to measure the patient's arm circumference to determine if they required the standard

cuff (12 × 23 cm) or the large (16 × 34 cm) one. The ABPM installation procedures included calibration by manually measuring conventional BP three times with a sphygmomanometer (Korotkoff phases I and IV) after participants rested in a seated position for at least 15 minutes. Less than 80% of valid BP readings was also an exclusion criteria (17). The calibration process was performed by a trained specialist (AN, MD). BP readings were done every thirty minutes during a 24-hour period (18). Validation of the AMBP results was done by an internal medicine specialist (MLC). The value of 24-hour readings were retained for analysis. Participants were given a diary to define daytime (awake) and nighttime (sleep) periods, and activities during the 24-hour period (19).

Determination of cytokines, creatinine, and calcium concentrations

A blood sample was taken from each study participants in order to perform the assay of the pro-inflammatory cytokines of interest, namely interleukin (IL) 17A, IL-21, IL-22, IL-23, IL-6, IL-1 β , TNF α . The Luminex xMAP technique was used to quantify these multiplexed cytokines, and the multiplexing assay was performed using the Luminex TM 200 system (Luminex, Austin, TX, USA) by Eve Technologies Corporation (Calgary, Alberta, Canada). Dosages of creatinine, calcium were carried out at the Hôtel-Dieu de Montréal.

Statistical analysis

All analyzes were performed with SPSS software version 26.0 Software IBM Corp (New York, USA) with a 5% level of significance. The shapiro-wilk test was done to determine the normality of the data distribution. A t test or Mann-Whitney U test for continuous variables was used to demonstrate the differences between groups and the chi-square test for categorical variables. The comparison of the blood pressure between groups was carried out by an analysis

of covariance (ANCOVA) with age, sex, BMI, calcium, creatinine as covariates. A nonparametric correlation adjusted by age, sex, BMI, calcium, creatinine was performed in order to elucidate the association between the plasma level of cytokines and blood pressures. For this analysis, the effect size f^2 was set at 0.4, corresponding to a large effect size, and power set at 80%. This a priori analysis suggested a minimum sample size of 21 per group. The outcome data are expressed as mean \pm standard deviation. The different graphics was elaborated with GraphPad Prism 9.1.2 (GraphPad Software, La Jolla, California).

Results

Baseline characteristics of participants

The general characteristics of the study participants (normotensives vs hypertensives) are described in Table 1. 70 participants were included in the study, 27 normotensive (17 females and 10 male) and 43 hypertensives (20 females and 23 male). Hypertensive participants were older (69,2 years vs 66,5 years; $p = 0.01$) than normotensive ones. It is noted that hypertensives had significantly elevated concentrations of creatinine (78,6 $\mu\text{mol/L}$ vs 67,6 $\mu\text{mol/L}$; $p = 0,015$) but not significant for calcium (2,41 mg/dL vs 2,29 mg/dL; $p = 0,093$) and body mass index (27,48 Kg/m^2 vs 26,67 Kg/m^2 ; $p = 0,408$) compared to normotensives. 24h SBP and DBP were significantly elevated in hypertensive participants (131,4 mmHg vs 118,8 mmHg, $p < 0,001$ and 78,2 mmHg vs 69,7 mmHg, $p < 0,001$).

Plasma cytokines

Regarding plasma levels of pro-inflammatory cytokines, hypertensive participants did not show higher cytokine levels compared to normotensives (Table 4). However, among the normotensive,

prehypertensive presented elevated IL-21 plasma levels ($16,44\text{pg/mL} \pm 13,76 \text{ pg/mL}$) vs ($8,14\text{pg/mL} \pm 10,70 \text{ pg/mL}$), $p = 0,05$, compared to those with systolic blood pressure less than 120 mmHg (table 5). In the hypertensive group, the untreated showed high plasma levels of IL-17A ($8,14 \text{ pg/mL} \pm 9,78 \text{ pg/mL}$) vs treated patients ($2,36 \text{ pg/mL} \pm 2,82 \text{ pg/mL}$), $p = 0,03$) (table 6).

Correlation between level plasma cytokines and blood pressures though groups

In different groups, a correlation analysis between cytokines and blood pressures controlled by age, sex, BMI and plasmatic level of creatinine and calcium was done. A positive correlation between IL-23 with 24h diastolic blood pressure ($r = 0,347$, $p = 0,033$) in hypertensive participants was observed, but not in normotensives (Figure 1). Regarding the hypertensive subgroups, we note in the untreated a strong positive correlation between IL-23 and 24h diastolic ($r = 0,652$, $p = 0,041$) but not in treated hypertensive (Figure 2). In normotensives, plasma level of cytokines did not correlate with blood pressure.

DISCUSSION

The involvement of the immune system is increasingly being recognized in the pathogenesis of cardiovascular diseases (2, 3). Recent clinical and experimental studies have demonstrated the involvement of the innate and adaptative immune system in the development of hypertension (3). The contribution of some pro-inflammatory cytokines has been cited (14). For example, the plasma level of IL-23 increases with blood pressure in hypertensive patients (14). Together with IL-21, they are considered as positive regulators of IL-17A and IL-22 because they are involved in the differentiation and proliferation of Th17 lymphocytes, these cells producing IL-17A and IL-22 (20). Globally, hypertension affects about a third of the population, the other third is occupied by

a category of people in a state of prehypertension (10, 12), also called elevated BP (8), with the risk of passing to the stage of hypertension within 2 years (21). The need to identify new therapeutic pathways is proving important to address this growing problem. Because the pharmacological antihypertensive treatment, although it makes it possible to reduce the risk of damage to the target organs and the obtaining of an optimal blood pressure, it does not guarantee the absence of cardiovascular complications such as cerebrovascular accident, and fatal cardiovascular events of unexplained cause (137, 138).

In this study, we were able to demonstrate firstly that the plasma concentrations of certain cytokines, such as IL-17A is elevated in untreated hypertensive participants compared to the treated ones. Also in untreated hypertensive participants, a correlation was found between IL-23 and 24h diastolic blood pressure. Finally, the levels of IL-21 were higher in prehypertensive participants compared to the normotensives with a systolic blood pressure under 120 mmHg.

Several authors as Madhur and Yao have shown higher levels of plasma IL-17 in hypertensive and prehypertensive participants respectively compared to normotensive participants (5, 9). The study of Madhur included nearly 112 participants, with an average age of 55 years (5). In the study of Yao et al. with 384 participants, the BP was measured by standard mercury sphygmomanometer in hospital, with participants having an average age of 56 years (9). Other studies have also shown that hypertensive compared to normotensive had elevated plasma concentrations of IL-6, TNF α , IL-1 β , IL-22 and IL-23, correlated with blood pressure (14, 22-25). None of these studies used ambulatory blood pressure monitoring as a method of blood pressure sampling. In addition, in most of these studies, hypertensive patients consisted only of those who

were untreated, or those who had stopped their treatment within 10 days (22, 25), while in our study, hypertensive patients consist of treated and untreated. The original contribution of our study is the inclusion of hypertensive, prehypertensive and normotensive participants with an average age of 68 years. Also, ambulatory blood pressure (ABPM) was monitored in our study.

In our cohort, we did not find a specific inflammatory signature in normotensive participants and any correlation with blood pressure in these participants. However, if we divided the normotensive participants into normotensives and prehypertensives (i.e., with a systolic blood pressure lower or higher than 120 mm Hg, respectively), IL-21 levels were higher in prehypertensive patients. However, larger studies will be necessary to identify the threshold at which inflammation becomes evident in function of various parameters such as age, sex and comorbidities. Given these results, it seems that an increase in IL-21 precedes that of IL-17A.

Moreover, we have also shown that lack of treatment is associated with a specific inflammatory response. It seems that a correlation between a positive regulator of IL-17A, namely IL-23, and blood pressure in untreated hypertensives is accompanied by an increase in IL-17A. This specific inflammatory response can be related to a cardiovascular and renal risk in untreated arterial hypertension, because according to the literature, it has been shown that cardiac and renal infiltration of certain immune cells such as Th17, $\gamma\delta$ and the cytokine IL-17A could cause ventricular remodeling and renal damage (26, 27). By activating the p38 subunit of the MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase) pathway, IL-17A promotes ventricular remodeling (26). Another experimental study in mice demonstrated that systemic administration of IL-17A leads to renal overexpression of the MCP-1 and RANTES genes (43). MCP-1 causes immune cells to

infiltrate the kidneys, in particular IL-17A-producing cells, namely Th17 and $\gamma\delta$ lymphocytes. The presence of Th17 cells has been identified in kidney biopsies (43). MCP-1 is believed to be the key mediator of IL-17A mediated kidney damage (43).

Several drugs used in cardiovascular diseases and hypertension show anti-inflammatory activity lowering plasma levels of pro-inflammatory cytokines such as IL-17A and IL-23 (6, 14). IL-17A decreases the endothelial NO reserve by inhibiting eNOS through phosphorylation of threonine residues 495 (44), with production of ROS (mainly superoxide anion), thus leading to endothelial dysfunction, proliferation and remodeling of vascular smooth muscle and vasoconstriction (5, 45, 46, 47) IL-23 is a positive regulator of IL-17A, i.e. increases the differentiation of Th17 cells, producers of IL-17A (14, 20). This could explain in part their antihypertensive effect. These drugs include statins, angiotensin 2 receptor blockers, angiotensin 2 converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers (14, 28). Interestingly, an experimental study in spontaneously hypertensive rats (SHR) showed an anti-inflammatory effect of valsartan independently to its blood pressure lowering effect (14, 29). A similar finding was also observed with losartan, amlodipine and captopril, where the decrease in IL-1 β was independent of their antihypertensive effect (14, 30). At1 antagonists exert their anti-inflammatory effect on the one hand by preventing the transcription of NF- κ β at the level of vascular smooth muscle (14); on the other hand, by the formation of nitric oxide (NO), and prostacyclin by stimulation of AT2 receptors. This latter effect is related to the stimulation of angiotensin II AT2 receptors, at the expense of AT1 which are blocked by angiotensin II receptor antagonists (14,41,42). Some blood pressure medications such as diuretic thiazides have not been shown to be effective in lowering cytokines such as IL-17A (6, 31). It has been shown that controlled and uncontrolled hypertensive who received diuretics had

a high concentration of IL-17A (6, 31, 32). However, in the present study a specific analysis with patients taking diuretics is not possible because of the low number of participants.

Targeting the immune process and the subclinical inflammation present in hypertension could decrease cardiovascular risk (33). Because the elements participating in this inflammatory process, namely cytokines, are associated with an increase in blood pressure and target organ damages (33). Hasmat et al demonstrated in Dahl salt sensitive rats that the administration of an anti-IL-6 resulted in a drop in blood pressure and inflammatory renal lesions (34). Another study conducted in patients taking anti-TNF α for rheumatoid arthritis and being on ABPM showed a drop in blood pressure of 7,3 mmHg (35). Several authors have pointed out that the use of anticytokine therapy such as anti-IL-17A, anti-IL-21, anti-IL-23 is a significant alternative to reduce the inflammatory lesions associated with arterial hypertension (14, 16, 36). Nevertheless, a decrease in inflammatory biomarkers and cardiovascular events have been demonstrated with the use of an anti-IL-1 β , canakinumab (37). A second analysis in the CANTOS study showed that patients on canakinumab with very high blood pressures showed a significant reduction in major cardiovascular risks (38). These studies suggest a more important role of IL-1 β in end-organ lesions of patients with very high blood pressure while IL-17A, IL-21 and IL-23 are probably better targets in prehypertensive and hypertensive patients with lower blood pressures.

Other drugs with anti-inflammatory effect have been shown to lower blood pressure like Mycophenolate mofetil, cyclosporine, nonsteroidal anti-inflammatory drugs have been cited as having antihypertensive effects (6, 14, 20, 39). However, other immunomodulating drugs, despite their anti-inflammatory effect, increase the risk of developing high blood pressure (39). They cause activation of the sympathetic system, production of endothelin and inhibition of

vasodilating prostaglandins (39). Thus, there is some skepticism about the use of these therapies as a treatment for hypertension, as the latest studies have shown a high risk/benefit ratio (40). However, the combination of antihypertensive therapies with low doses of anti-inflammatory drugs remains to be explored, especially in a context where inflammation is indeed involved in non-transient hypertension. Therefore, the present study suggests an important role of specific cytokines in the occurrence and progression of hypertension, and the need for much more in-depth studies before identifying possible immunological therapeutic targets.

CONCLUSION

Our study demonstrated cytokine profiles in prehypertensive as well as in treated or untreated hypertensives elderly participants. Although current antihypertensive drugs can lower levels of plasma inflammatory cytokines to a certain extent, their use does not completely prevent the occurrence of target organ damage. Our results suggest to target immunological response in a selective and specific manner. Future studies may allow screening for cytokines to respond to the inflammatory pathophysiology of hypertension and target organ damage.

Acknowledgments

The authors would like to thank nurses Martine Gauthier and Hélène L'Archev eque from the IRCM for their invaluable help with data acquisition, Eve technologies for the quantification of cytokines and Diane Vallerand from the Laboratory of Cerebrovascular Pharmacology at the Université de Montréal for the help provided in the preparation of the plasma samples.

Sources of funding

Hélène Girouard's was the holder of a senior investigator award from the Fonds de Recherche du Québec-Santé (FQRS). Éric Katuvuidi was supported by a master's Scholarship from the Canadian Francophonie Scholarship Program (PCBF) 2019-2022, as well as a scholarship from the Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (CRIUGM). Adrián Noriega de la Colina was supported by Doctoral Fellowships from the FRQS, the Société Québécoise d'Hypertension Artérielle (SQHA), and the Centre de recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (CRIUGM). This study was supported by the CRIUGM, the Merck Sharp & Dohme Corp Program of the Faculty of Medicine of the Université de Montréal, the Canadian Institutes of Health Research (CIHR), and the Québec Bio-Imaging Network (QBIN).

Conflicts of interest: None

BIBLIOGRAPHIE

1. Byrd JB, RD. Hypertension. *Ann Intern Med.* 2019;170(9):ITC65-ITC80.
2. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, McCann LA, Rahman A, Dikalov S, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med.* 2007;204(10):2449-60.
3. Schiffrin EL. The Immune System: Role in Hypertension. *Can J Cardiol.* 2013;29(5):543-8.
4. Ye J, Ji Q, Liu J, Liu L, Huang Y, Shi Y, et al. Interleukin 22 Promotes Blood Pressure Elevation and Endothelial Dysfunction in Angiotensin II-Treated Mice. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(10). Epub 2017/10/05.
5. Madhur MS, Lob HE, McCann LA, Iwakura Y, Blinder Y, Guzik TJ, et al. Interleukin 17 Promotes Angiotensin II-Induced Hypertension and Vascular Dysfunction. *Hypertension.* 2010;55(2):500-U435.
6. Higaki A, Mahmoud AUM, Paradis P, Schiffrin EL. Role of interleukin-23/interleukin-17 axis in T-cell-mediated actions in hypertension. *Cardiovasc Res.* 2021;117(5):1274-83. Epub 2020/09/02.
7. Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, Nakhla M, Ahmed SB, Dumanski SM, et al. Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Can J Cardiol.* 2020;36(5):596-624.
8. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71(6):1269-324. Epub 2017/11/15.
9. Yao W, Sun YM, Wang XC, Niu KJ. Elevated Serum Level of Interleukin 17 in a Population With Prehypertension. *J Clin Hypertens.* 2015;17(10):770-4.
10. Chobanian AV. Guidelines for the Management of Hypertension. *Med Clin North Am.* 2017;101(1):219-27.

11. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017;317(2):165-82. Epub 2017/01/18.
12. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72. Epub 2003/05/16.
13. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens*. 2013;31(3):433-42; discussion 42-3. Epub 2012/12/20.
14. Tanase DM, Gosav EM, Radu S, Ouatu A, Rezus C, Ciocoiu M, et al. Arterial Hypertension and Interleukins: Potential Therapeutic Target or Future Diagnostic Marker? *Int J Hypertens*. 2019;2019:3159283. Epub 2019/06/13.
15. Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE, Madhur MS, Marvar PJ, Thabet SR, et al. Inflammation, Immunity, and Hypertension. *Hypertension*. 2011;57(2):132-40.
16. Dale BL, Pandey AK, Chen Y, Smart CD, Laroumanie F, Ao M, et al. Critical role of Interleukin 21 and T follicular helper cells in hypertension and vascular dysfunction. *JCI Insight*. 2019;5(11). Epub 2019/04/24.
17. Kario K, Ishikawa J. Exaggerated morning surge in blood pressure in hypertension. *Am J Hypertens*. 2006;19(10):1018. Epub 2006/10/10.
18. Nerenberg KA, Zarnke KB, Leung AA, Dasgupta K, Butalia S, McBrien K, et al. Hypertension Canada's 2018 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Can J Cardiol*. 2018;34(5):506-25. Epub 2018/05/08.
19. Cloutier L, Daskalopoulou SS, Padwal RS, Lamarre-Cliche M, Bolli P, McLean D, et al. A New Algorithm for the Diagnosis of Hypertension in Canada. *Can J Cardiol*. 2015;31(5):620-30. Epub 2015/04/02.
20. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. *J Immunol*. 2018;201(6):1605-13.

21. Lenfant C, Chobanian AV, Jones DW, Roccella EJ. Seventh report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7): resetting the hypertension sails. *Hypertension*. 2003;41(6):1178-9. Epub 2003/05/21.
22. Dörffel Y, Lätsch C, Stuhlmüller B, Schreiber S, Scholze S, Burmester GR, et al. Preactivated peripheral blood monocytes in patients with essential hypertension. *Hypertension*. 1999;34(1):113-7. Epub 1999/07/16.
23. Liu W, Chang C, Hu H, Yang H. Interleukin-23: A New Atherosclerosis Target. *J Interferon Cytokine Res*. 2018;38(10):440-4. Epub 2018/10/18.
24. Ye J, Wang Y, Wang Z, Liu L, Yang Z, Wang M, et al. The Expression of IL-12 Family Members in Patients with Hypertension and Its Association with the Occurrence of Carotid Atherosclerosis. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:2369279. Epub 2020/04/24.
25. Vázquez-Oliva G, Fernández-Real JM, Zamora A, Vilaseca M, Badimón L. Lowering of blood pressure leads to decreased circulating interleukin-6 in hypertensive subjects. *J Hum Hypertens*. 2005;19(6):457-62. Epub 2005/03/11.
26. Zhou S-F, Yuan J, Liao M-Y, Xia N, Tang T-T, Li J-J, et al. IL-17A promotes ventricular remodeling after myocardial infarction. *J Mol Med*. 2014;92(10):1105-16.
27. Wen Y, Crowley SD. Renal Effects of Cytokines in Hypertension. Dans: Liu BC, Lan HY, Lv LL, rédacteurs. *Renal Fibrosis: Mechanisms and Therapies*2019. p. 443-54.
28. Liu XH, Ji QW, Huang Y, Zeng QT. Th17 response promotes angiotensin II-induced atherosclerosis. *Med Hypotheses*. 2011;76(4):593-5.
29. Andrzejczak D, Górska D, Czarnecka E. Influence of enalapril, quinapril and losartan on lipopolysaccharide (LPS)-induced serum concentrations of TNF-alpha, IL-1 beta, IL-6 in spontaneously hypertensive rats (SHR). *Pharmacol Rep*. 2007;59(4):437-46. Epub 2007/09/29.
30. Andrzejczak D, Górska D, Czarnecka E. Influence of amlodipine and atenolol on lipopolysaccharide (LPS)-induced serum concentrations of TNF-alpha, IL-1, IL-6 in spontaneously hypertensive rats (SHR). *Pharmacol Rep*. 2006;58(5):711-9. Epub 2006/11/07.
31. Simundic T, Jelakovic B, Dzumahur A, Turk T, Sahinovic I, Dobrosevic B, et al. Interleukin 17A and Toll-like Receptor 4 in Patients with Arterial Hypertension. *Kidney Blood Press Res*. 2017;42(1):99-108.

32. Mikolajczyk TP, Guzik TJ. Adaptive Immunity in Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2019;21(9):12.
33. Madhur MS, Eljovich F, Alexander MR, Pitzer A, Ishimwe J, Van Beusecum JP, et al. Hypertension: Do Inflammation and Immunity Hold the Key to Solving this Epidemic? *Circ Res.* 2021;128(7):908-33. Epub 2021/04/02.
34. Hashmat S, Rudemiller N, Lund H, Abais-Battad JM, Van Why S, Mattson DL. Interleukin-6 inhibition attenuates hypertension and associated renal damage in Dahl salt-sensitive rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016;311(3):F555-61. Epub 2016/06/10.
35. Yoshida S, Takeuchi T, Kotani T, Yamamoto N, Hata K, Nagai K, et al. Infliximab, a TNF- α inhibitor, reduces 24-h ambulatory blood pressure in rheumatoid arthritis patients. *J Hum Hypertens.* 2014;28(3):165-9. Epub 2013/09/06.
36. Amador CA, Barrientos V, Peña J, Herrada AA, González M, Valdés S, et al. Spironolactone decreases DOCA-salt-induced organ damage by blocking the activation of T helper 17 and the downregulation of regulatory T lymphocytes. *Hypertension.* 2014;63(4):797-803. Epub 2014/01/15.
37. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119-31. Epub 2017/08/29.
38. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, Libby P, Thuren T, Glynn RJ. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10118):319-28. Epub 2017/11/18.
39. Harrison DG, Marvar PJ, Titze JM. Vascular inflammatory cells in hypertension. *Front Physiol.* 2012;3.
40. Drummond GR, Vinh A, Guzik TJ, Sobey CG. Immune mechanisms of hypertension. *Nature Reviews Immunology.* 2019;19(8):517-32
41. Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: Pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm.* 2007;13(8):S9-S20.

42. Brunner HR, Nussberger J, Burnier M, Waeber B. ANGIOTENSIN-II ANTAGONISTS. *Clin Exp Hypertens*. 1993;15(6):1221-38.
43. Orejudo M, Rodrigues-Diez RR, Rodrigues-Diez R, Garcia-Redondo A, Santos-Sanchez L, Randez-Garbayo J, et al. Interleukin 17A Participates in Renal Inflammation Associated to Experimental and Human Hypertension. *Front Pharmacol*. 2019;10
44. Nguyen H, Chiasson VL, Chatterjee P, Kopriva SE, Young KJ, Mitchell BM. Interleukin-17 causes Rho-kinase-mediated endothelial dysfunction and hypertension. *Cardiovasc Res*. 2013;97(4):696-+.
45. Gaffen SL, Kramer JM, Yu JJ, Shen F. The IL-17 cytokine family. *Vitam Horm*. 2006;74:255-82. Epub 2006/10/10.
46. Karbach S, Croxford AL, Oelze M, Schuler R, Minwegen D, Wegner J, et al. Interleukin 17 Drives Vascular Inflammation, Endothelial Dysfunction, and Arterial Hypertension in Psoriasis-Like Skin Disease. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*. 2014;34(12):2658-68
47. Orejudo M, Garcia-Redondo AB, Rodrigues-Diez RR, Rodrigues-Diez R, Santos-Sanchez L, Munoz AT, et al. Interleukin-17A induces vascular remodeling of small arteries and blood pressure elevation. *Clin Sci*. 2020;134(5):513-27.

Figure legends

Table 1. Baseline characteristics of normotensive and hypertensive participants

Table 2. Baseline characteristics of prehypertensive and other normotensives participants

Table 3. Baseline characteristics of treated and untreated hypertensive patients

Table 4. Plasma cytokine concentrations in normotensive and hypertensive participants.

Table 5. Plasma cytokine levels in prehypertensive and other normotensive participants

Table 6. Plasma cytokine levels in treated and untreated hypertensive patients

Figure 1. Nonparametric correlation between plasma IL-23 levels and blood pressures (24h systolic and diastolic blood pressure) among normotensive and hypertensive participants, with adjusted p-value by age, sex, BMI, calcium, and creatinine. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

Figure 2. Nonparametric correlations between plasma IL-23 levels and blood pressures (24h systolic and diastolic blood pressure) among untreated and treated with adjusted p value by age, sex, BMI, calcium, and creatinine. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

Tables

Table 1. Baseline characteristics of normotensive and hypertensive participants

Characteristic	Normotensive (n=27)	Hypertensive (n=43)	P-value
Age (years)	66,50(3,53)	69,26(4,64)	0,01 ^a
Sex	17women/10 men	20women/23men	0,221
BMI (kg/m ²)	26,67(3,69)	27,48(4,08)	0,408 ^a
Calcium (mg/dl)	2,29(0,11)	2,41(0,34)	0,093 ^{**b}
Créatinine (μmol/l)	67,59(16,46)	78,58(18,91)	0,015 ^{**b}
24h SBP (mmHg)	118,84(1,62)	131,43(1,22)	< 0,001 ^{**c}
24h DBP (mmHg)	69,70(1,68)	78,23(1,30)	< 0,001 ^{**c}

Abbreviations: BMI, Body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure

^a t test; ^b Mann Whitney U; ^c ANCOVA, Analysis of covariance, controlling for age, sex, BMI, calcium, and creatinine. Mean (SD). *p < 0,05; **p < 0,001

Table 2. Baseline characteristics of prehypertensive and other normotensives participants

Characteristic	< 120 mmHg (n=17)	≥ 120 mmHg (n=10)	P-value
Age (years)	66,00(3,04)	67,35(4,28)	0,347 ^a
Sex	9 women/5 men	8 women/5 men	1
BMI (Kg/m ²)	25,93(3,18)	27,92(4,32)	0,181 ^a
Calcium (mg/dl)	2,31(0,11)	2,25(0,12)	0,121 ^b
Créatinine (μmol/l)	68,82(19,27)	65,50(10,71)	0,622 ^b
24h SBP (mmHg)	111,91(1,36)	122,03(1,42)	< 0,001 ^{**c}
24h DBP (mmHg)	68,34(1,15)	71,45(1,19)	0,086 ^c

Abbreviations: BMI, Body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure

^a t test; ^b Mann Whitney U; ^c ANCOVA, Analysis of covariance, controlling for age, sex, BMI, calcium, and creatinine. Mean (SD). *p <0,05; **p <0,001.

Table 3. Baseline characteristics of treated and untreated hypertensive patients

Characteristic	Treated (n= 28)	Untreated (n= 15)	P-value
Age (years)	68,77(4,91)	70,17(4,10)	0,353 ^a
Sex	11 women/17 men	9 women/6 men	0,328
BMI (Kg/m ²)	27,53(4,06)	27,38(4,26)	0,915 ^a
Calcium (mg/dl)	2,34(0,06)	2,53(0,57)	0,223 ^b
Créatinine (μmol/l)	70,93(10,71)	82,68(21,14)	0,051 ^{*b}
24h SBP (mmHg)	132,17(1,60)	133,75(2,25)	0,588 ^c
24h DBP (mmHg)	77,27(1,94)	79,76(2,74)	0,484 ^c

Abbreviations: BMI, Body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure

^a t test; ^b Mann Whitney U; ^c ANCOVA, Analysis of covariance, controlling for age, sex, BMI, calcium, and creatinine. Mean (SD). *p<0,05; **p <0,001.

Table 4. Plasma cytokine concentrations in normotensive and hypertensive participants

Variables	Normotensives	Hypertensives	P-value
	N=27	N=43	
IL-17A (pg/ml)	4,84(5,46)	4,38(6,69)	0,39
IL-22 (ng/ml)	0,68(1,08)	0,64(1,02)	0,888
IL-21 (pg/ml)	11,21(12,35)	10,45(10,49)	0,823
IL-6 (pg/ml)	5,39(9,90)	4,45(9,16)	0,966
IL-23 (pg/ml)	792,17(513,17)	878,80(720,75)	0,923
IL-1 β (pg/ml)	1,86(1,06)	1,90(1,32)	0,861
TNF α (pg/ml)	7,74(3,45)	8,97(3,99)	0,214

*Test Mann Whitney U, * p<0,05. Mean (SD)*

Table 5. Plasma cytokine levels in prehypertensive and other normotensive participants

	Prehypertensive		P-value
	≥ 120 mmHg	< 120 mmHg	
	N= 13	N=14	
IL-17A (pg/ml)	4,21(2,02)	5,21(6,77)	0,64
IL-22 (ng/ml)	0,72(0,57)	0,65(1,31)	0,16
IL-21 (pg/ml)	16,44(13,76)	8,14(10,70)	0,05*
IL-6 (pg/ml)	2,5(2,63)	7,09 (12,13)	0,94
IL-23 (pg/ml)	853,11(457,64)	756,31 (553,56)	0,57
IL-1β (pg/ml)	1,88 (0,89)	1,84(1,18)	0,90
TNFα (pg/ml)	8,38(2,50)	7,37(3,93)	0,19

*Test Mann Whitney, *p < 0,05, Mean (SD)*

Table 6. Plasma cytokine levels in treated and untreated hypertensive patients.

	Treated	Untreated	P-value
	N= 28	N=15	
IL-17A (pg/ml)	2,36(2,82)	8,14(9,78)	0,031*
IL-22 (ng/ml)	0,50(0,94)	0,91(1,13)	0,151
IL-21 (pg/ml)	8,17(7,26)	14,72(14,09)	0,251
IL-6 (pg/ml)	2,53(3,54)	8,04(14,37)	0,899
IL-23 (pg/ml)	801,98(652,72)	1022,19(838,42)	0,74
IL-1 β (pg/ml)	1,86(1,08)	1,98(1,72)	0,516
TNF α (pg/ml)	9,22(4,20)	8,52(3,66)	0,665

*Test Mann Whitney U, *p <0,05. Mean (SD)*

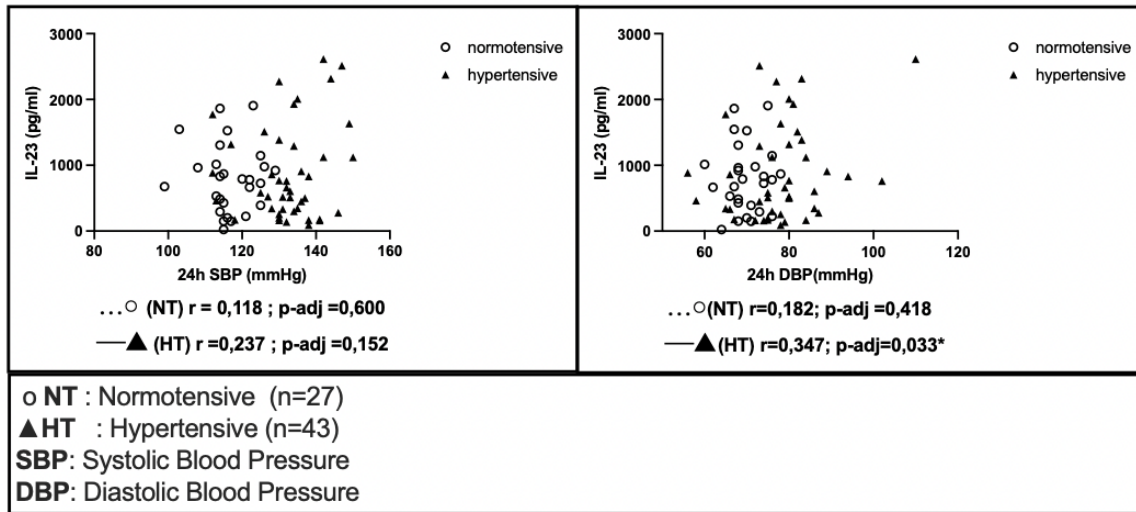


Figure 1. Nonparametric correlation between plasma IL-23 levels and blood pressures (24h systolic and diastolic blood pressure) among normotensive and hypertensive participants, with adjusted p-value by age, sex, BMI, calcium, and creatinine. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

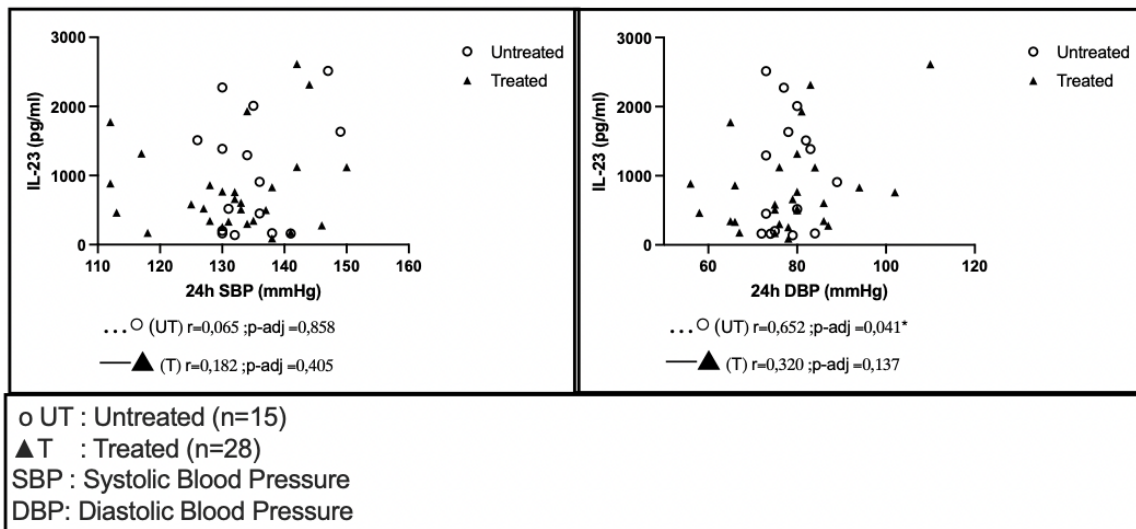


Figure 2. Nonparametric correlations between plasma IL-23 levels and blood pressures (24h systolic and diastolic blood pressure) among untreated and treated with adjusted p value by age, sex, BMI, calcium, and creatinine. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

TROISIEME PARTIE

Chap.1. DISCUSSION

Cytokines plasmatiques et hypertension artérielle

On cite de plus en plus le rôle important joué par le système immunitaire dans la pathogenèse des maladies cardiovasculaires, notamment dans l'hypertension artérielle (37). Pour cette dernière, cette affirmation provient des résultats de plusieurs études expérimentales et cliniques (15, 37, 38). Elles montrent l'implication de certains composants du système immunitaire notamment les cellules T ainsi que des cytokines proinflammatoires, dans le processus inflammatoire aboutissant à l'augmentation de pression artérielle (37, 38). Aussi, l'inflammation à travers des cellules de l'immunité affecte certains déterminants de la pression artérielle. Sous l'influence de certains médiateurs comme l'angiotensine II, Ces cellules de l'immunité produisent des cytokines pro-inflammatoires (37). Parmi lesquelles, l'IL-17A, qui par ses effets vasculaires et rénaux augmente la pression artérielle (94, 96). Au niveau vasculaire, l'IL-17A entraîne une dysfonction endothéliale en diminuant l'activité de NO synthase endothélial (eNOS) par son effet de phosphorylation des résidus thréonine 495 aboutissant à une diminution de monoxyde d'azote (NO) (141). Mais aussi, cette diminution NO est lié à l'activation du NADPH oxydase avec production des ROS (reactive oxygen species) principalement l'anion superoxyde. L'anion superoxyde diminue le stock en NO en se liant avec lui pour former la peroxyde nitrite. Cette diminution de ce peptide vasodilatatrice entraîne une vasoconstriction et une augmentation des résistances vasculaires systémiques, un déterminant important de la pression artérielle. IL-17A

entraîne aussi un remodelage des muscles lisses vasculaires avec une rigidité aortique(111). Au niveau rénal, IL-17A augmente l'activité du transporteur du sodium au niveau des tubules contourné proximaux et distaux avec importante réabsorption du sodium (96). Un excès de sodium augmente la volémie et la pression artérielle.

A ce jour, l'obtention d'une pression artérielle optimale à la suite d'un traitement pharmacologique antihypertenseur, bien qu'elle permette de diminuer le risque d'atteinte des organes cibles, elle ne garantit pas l'absence de complications cardiovasculaires (142). On signale même la persistance des certaines lésions cardiaques asymptomatiques silencieuses chez certains hypertendus sous traitement (137). A ce titre, on cite l'insuffisance cardiaque, l'accident vasculaire cérébral, ainsi que d'autres événements mortels cardiovasculaires de cause inexplicquée (138). Cela sous-entend qu'il y a d'autres mécanismes associés à l'hypertension artérielle qui ne sont pas encore profondément explorés et compris. Et le système immunitaire en fait partie, du fait qu'il a été démontré que les lymphocyte T jouaient un rôle capital dans la pathogénèse de l'hypertension artérielle (37, 38), mais les mécanismes physiopathologiques restent à élucider. L'activation chronique du système immunitaire est à la base de la production des cytokines pro-inflammatoires spécifiques au système immunitaire acquis comme l'IL-17A et l'IL-23, avec des perturbations vasculaires et rénales aboutissant à la survenue de l'hypertension artérielle (143).

Les résultats de notre étude démontrent premièrement que les concentrations plasmatiques de certaines cytokines, telles l'IL-17A, sont élevées chez les participants hypertendus non traités par rapport aux traités. Chez les traités, la pression artérielle systolique demeure élevée c'est-à-dire

supérieur à 130 mmHg car dans ce groupe, il y a des patients traités bien contrôlés et d'autres dont la pression artérielle est mal contrôlée. Vu le faible nombre des participants dans ces sous-groupes, ces groupes n'ont pas été analysés séparément. Chez les participants hypertendus non traités également, une corrélation a été trouvée entre l'IL-23 et la pression artérielle diastolique de 24h. Ensuite, les niveaux d'IL-21 étaient plus élevés chez les préhypertendus par rapport aux normotendus avec une pression artérielle systolique inférieure à 120 mmHg. Enfin, nous n'avons trouvé aucune signature inflammatoire spécifique ou aucune corrélation avec la pression artérielle chez les participants normotendus.

Ces résultats suggèrent que l'axe IL-21/IL-23/IL-17A pourrait être une voie thérapeutique cible en vue d'atténuer certains risques cardiovasculaires liés à l'hypertension artérielle, en regard de la littérature et des différences observées dans notre étude concernant ces cytokines. Des études subséquentes seront nécessaires pour déterminer l'impact de concentrations élevées de ces cytokines sur les organes cibles.

Les cytokines proinflammatoires les plus citées dans l'hypertension artérielle sont essentiellement l'IL-17 et l'IL-22 ainsi que leurs régulateurs positifs l'IL-23, l'IL-21, l'IL-1 β et l'IL-6 (41, 42, 89, 121, 144). Une étude réalisée en Afrique du Sud (145) a révélé une relation entre certains marqueurs inflammatoires avec la pression artérielle enregistrée par la méthode MAPA dans la population jeune en bonne santé blanche alors que cette relation est absente dans la population équivalente noire. Ces marqueurs sont essentiellement l'IL-4, l'IL-6, l'IL-7, l'IL-8, l'IL-10, l'IL-12, l'IL-13, l'IL-17A, l'IL-21, l'IL-23 (145). Ils étaient mesurés par la technique multiplexage Luminex xMAP, que nous avons aussi utilisé dans notre étude. Ces résultats suggèrent, qu'à ce jeune âge, le développement de l'hypertension dans les populations noires ne serait pas reliée à

l'inflammation alors que, dans la population blanche, des changements subtils de l'inflammation peuvent prédire les changements précoces de la pression artérielle. Dans cette étude, des facteurs confondants comme l'âge, le sexe, le statut socio-économique, le tour de taille, le cholestérol total, le glucose, la gamma-glutamyltransférase, la créatinine, les taux de filtration glomérulaire estimé et la dépense énergétique étaient inclus dans les analyses statistiques. Cependant, il n'est pas exclu que cette relation puisse apparaître à un âge plus avancé dans la population noire.

L'intérêt particulier apporté par notre étude est l'identification d'un profil de cytokines pro-inflammatoires plasmatiques parmi les préhypertendus et hypertendus non traités de notre cohorte. L'idée était d'ensuite identifier si ces cytokines présentent une corrélation avec la pression artérielle de nos participants. La force de notre étude est la recherche de plusieurs cytokines pro-inflammatoires, analysé par une technique de haute sensibilité. L'inclusion des participants âgés nous a permis d'avoir des informations sur des composantes inflammatoires associée à l'hypertension artérielle à un âge plus avancé ; ceci en comparaison avec certaines études réalisées chez des sujets jeunes (145). Parmi les faiblesses de notre étude, on peut citer le petit nombre des participants et donc l'impossibilité de comparer les profils plasmatiques de cytokines selon les familles d'antihypertenseurs utilisés par les patients traités.

Association entre l'absence de traitement antihypertenseur et la présence d'une signature inflammatoire spécifique

Certaines études ont également montré que des patients hypertendus présentaient des niveaux plasmatiques élevés en IL-17A, IL-23, IL-1 β et TNF α (42, 43). Aussi, dans notre étude, les

concentrations plasmatiques d'IL-17A sont significativement élevées chez les hypertendus non traités comparativement aux traités. En plus, nous avons trouvé une corrélation positive entre l'IL-23 avec la pression artérielle diastolique de 24h , uniquement chez les participants non-traités. Ceci suggère qu'un processus inflammatoire se développe dans l'hypertension artérielle et que celle-ci est enrayée avec le traitement pharmacologique. Il semble qu'une corrélation entre un régulateur positif d'IL-17A à savoir l'IL-23, et la pression artérielle chez les hypertendus non traités entraîne une augmentation de l'IL17A. L'efficacité de certaines classes de médicaments par rapport à d'autres pour cette diminution d'IL-17A reste à déterminer. En effet, la littérature rapporte que certains médicaments antihypertenseurs tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II, les antagonistes de récepteur de l'angiotensine II, et les bloqueurs des canaux calciques, sont dotés d'effets anti-inflammatoires par blocage de la transcription du NF- κ B, avec baisse de la production des cytokines proinflammatoires (127, 143) sauf pour les diurétiques (42, 114, 120). Les statines aussi ont été citées avec un effet de baisse de la pression artérielle lié à une action anti-inflammatoire (88, 146).

Par ailleurs, des études expérimentales ont démontré que l'administration de certains anticorps contre des cytokines proinflammatoires ciblées ou leurs récepteurs tels que les anticorps anti IL-17A, anti-IL-17RA et anti-IL-21 chez les rongeurs a occasionné une baisse de la pression artérielle et une réduction des lésions d'organes cibles (89, 90). Ainsi les procédés visant à neutraliser les cytokines ou leurs récepteurs ont donné des résultats encourageants en termes de réduction des lésions d'organes cibles et de baisse de la pression artérielle (89, 90). Cependant, ces thérapies sont utilisées dans le psoriasis mais n'ont pas encore été testés en clinique contre l'hypertension et ses complications (121). Néanmoins, quelques études (147, 148) ont démontré des résultats

intéressants de ces thérapies chez l'humain. Le premier a montré que le secukinumab, un anti-IL17A administré chez des patients psoriasiques, améliore la réponse vasculaire dépendante de l'endothélium comparativement à ceux recevant un traitement placebo (147). Une deuxième étude, a quant à elle, démontrée une association positive entre une amélioration des plaques coronariennes et l'utilisation thérapeutiques d'inhibiteurs cytokiniques anti-TNF α , anti-IL-23, et anti-IL17A chez certains patients psoriasiques (148). Aussi l'inhibition de l'IL-1 β , qui est un des éléments de l'inflammasome NLRP3 (104), a été associée à un bénéfice cardiovasculaire (88). Ceci a été constatée dans l'étude CANTOS (87), où le canakimumab, un anti-IL-1 β , entraînait une baisse de certains composants inflammatoires à l'instar de l'IL-6 et de la hsCRP avec baisse de la survenue des évènements cardiovasculaires, particulièrement chez des hypertendus avec une haute pression artérielle (87, 88).

Par ailleurs, d'autres cibles immunologiques peuvent être explorés, il s'agit des lymphocytes T $\gamma\delta$ (125). Ils sont considérés comme des sources à part égales avec les cellules Th17 dans la production des cytokines comme l'IL-17A (149). Caillon et coll (125) ont démontré une préservation de la fonction endothéliale avec amélioration de la pression artérielle après inhibition pharmacologiques de ces lymphocytes T $\gamma\delta$ (125). Ces résultats sont encourageants et permettent d'envisager de nouvelles voies thérapeutiques (125).

Aussi, certaines thérapies anti-inflammatoires ou des immunosuppresseurs conventionnels comme la cyclosporine (91) et le mycophenolate mofétil (121) ont montré des effets antihypertenseurs même si leur utilisation expose les patients à des risques infectieux, limitant

leur emploi à grand échelle. Cependant, l'effet d'une prise quotidienne à faible dose reste à évaluer.

Ces thérapies ou nouvelles stratégies visant le système immunitaire nécessitent des études cliniques beaucoup plus grande afin d'obtenir des évidences cliniques. Toutefois, aux vues de ces recherches fondamentales et cliniques déjà réalisées, l'ajout de ces thérapies comme des compléments au traitement antihypertenseur actuels en vue de diminuer des dommages causés par une inflammation subclinique aux organes cibles s'avèrent utile. Nos résultats aussi suggèrent l'emploi ou l'ajout d'un traitement anti-inflammatoire dans le même but.

Préhypertension et profil inflammatoire spécifique

Dans cette étude, les participants préhypertendus présentaient un niveau plasmatique élevé d'IL-21, un des régulateurs positifs de l'IL-17A, comparativement aux normotendus avec pression artérielle systolique inférieure à 120 mmHg. Une autre étude a montré un niveau plasmatique élevé d'IL-17 dans la préhypertension (150). Ces résultats suggèrent l'existence d'un processus inflammatoire spécifique lié à l'axe IL-21/IL-17 dans la préhypertension, et qu'une augmentation d'IL-21 précède celle d'IL-17A. Ces résultats nécessitent des études beaucoup plus approfondie afin d'explorer ce problème.

Perspectives

Dans l'optique de développer la médecine personnalisée et de précision c'est-à-dire d'obtenir des thérapies personnalisées et beaucoup plus ciblées, l'exploration des différentes implications de l'inflammation et de l'immunité dans l'hypertension s'avèrent importante. Par la suite, il serait judicieux de procéder à la réalisation d'études cliniques beaucoup plus longues avec un grand nombre des participants afin de tester ces approches immunologiques. De plus en plus, des thérapies provenant de la biotechnologie sont développées pour d'autres maladies cardiovasculaires et par la suite mise sur le marché (151, 152). A titre d'exemple, on peut citer idarucizumab, un anticorps humanisé, utilisé dans les coagulopathies (151), mais aussi alirocumab dans l'hyperlipidémie familiale (152). Aussi, l'emploi des nanoparticules inhibant l'expression des cytokines de façon beaucoup plus ciblé pourrai constituer une des approches à considérer en vue d'empêcher une déplétion immunitaire totale, et des infections comme le suggère aussi d'autres auteurs (153).

La connaissance et la maîtrise de ces techniques peuvent être utilisées dans le traitement de l'hypertension artérielle, une condition qui atteint un grand nombre de personnes à travers le monde. Cependant, le but de ces différentes investigations de l'immunité dans l'hypertension est de mettre au point des approches thérapeutiques non pas seulement pour obtenir une pression artérielle optimale mais surtout pour la réduction du risque cardiovasculaire subsistant aux traitements antihypertenseurs usuels.

Un autre fait important est qu'avec le vieillissement de la population mondiale et au Canada, l'augmentation de l'espérance de vie et le processus d'«inflammaging» (154), le développement de

ces thérapies pourrait prendre une importance considérable. Enfin, un consortium international des chercheurs de différents domaines médicaux accélérera l'obtention des résultats prometteurs et permettra une médecine personnalisée tenant compte des différences ethniques et des réalités culturelles.

CONCLUSION.

L'approche utilisant l'analyse des échantillons sanguins recueillis chez des sujets âgés normotendus et hypertendus traités ou non avec les différentes pressions artérielles systolique et diastolique enregistrées par le MAPA, nous a permis de vérifier nos hypothèses.

Les résultats de notre étude semble dessiner l'existence de l'implication d'une inflammation subclinique dans la pathogenèse de l'hypertension artérielle, ainsi que l'importance d'un ciblage spécifique des éléments du système immunitaire entrant dans cette pathogenèse. Aussi, elle a démontré une réponse inflammatoire spécifique chez les participants âgés hypertendus en général et particulièrement les hypertendus non traités de découverte fortuite. Ces résultats permettent d'envisager la réintroduction d'un traitement anti-inflammatoire dans l'arsenal thérapeutique utilisé dans l'hypertension artérielle. Toutefois, un effet bénéfique du traitement antihypertenseur a été mis en évidence.

Notre étude ouvre la perspective de la réalisation de plus grandes études avec des cohortes comportant un plus grand nombre de participants. Ces études auront pour but de détecter de possibles biomarqueurs et cibles inflammatoires qui permettront une prise en charge personnalisée des patients dans le but d'empêcher l'apparition des complications de l'hypertension artérielle avec des lésions d'organes cibles.

Références bibliographiques.

1. World Health Organization. Epidemiology of Hypertension. Genève (CH): WHO; 2021 [cité le 12 mars 2022]. Disponible: <https://www.who.int/health-topics/hypertension#>
2. Elliott WJ. Systemic hypertension. *Curr Probl Cardiol.* 2007;32(4):201-59. Epub 2007/04/03.
3. Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(8):933-44. Epub 2011/01/26.
4. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71(6):1269-324. Epub 2017/11/15.
5. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet.* 2008;371(9623):1513-8. Epub 2008/05/06.
6. 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.* 2012;380(9859):2224-60. Epub 2012/12/19.
7. Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, Bachman VF, Biryukov S, Brauer M, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;386(10010):2287-323. Epub 2015/09/15.
8. Eljovich F, Weinberger MH, Anderson CA, Appel LJ, Bursztyjn M, Cook NR, et al. Salt Sensitivity of Blood Pressure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension.* 2016;68(3):e7-e46. Epub 2016/07/23.

9. Padwal R, Straus SE, McAlister FA. Evidence based management of hypertension. Cardiovascular risk factors and their effects on the decision to treat hypertension: evidence based review. *BMJ*. 2001;322(7292):977-80. Epub 2001/04/20.
10. Rust P, Ekmekcioglu C. Impact of Salt Intake on the Pathogenesis and Treatment of Hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:61-84. Epub 2016/10/21.
11. Fagard RH. Epidemiology of hypertension in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol*. 2002;11(1):23-8. Epub 2002/01/05.
12. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13. Epub 2002/12/21.
13. Padwal RS, Bienek A, McAlister FA, Campbell NRC, Outcomes Res Task Force C. Epidemiology of Hypertension in Canada: An Update. *Can J Cardiol*. 2016;32(5):687-94.
14. Byrd JB, RD. Hypertension. *Ann Intern Med*. 2019;170(9):ITC65-ITC80.
15. Madhur MS, Elijovich F, Alexander MR, Pitzer A, Ishimwe J, Van Beusecum JP, et al. Hypertension: Do Inflammation and Immunity Hold the Key to Solving this Epidemic? *Circ Res*. 2021;128(7):908-33. Epub 2021/04/02.
16. Campbell N, Young ER, Drouin D, Legowski B, Adams MA, Farrell J, et al. A framework for discussion on how to improve prevention, management, and control of hypertension in Canada. *Can J Cardiol*. 2012;28(3):262-9. Epub 2012/01/31.
17. Bhatt H, Siddiqui M, Judd E, Oparil S, Calhoun D. Prevalence of pseudoresistant hypertension due to inaccurate blood pressure measurement. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10(6):493-9. Epub 2016/05/01.
18. Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira Ada R, Salles GF. True resistant hypertension: is it possible to be recognized in the office? *Am J Hypertens*. 2005;18(12 Pt 1):1534-40. Epub 2005/12/21.
19. Artom N, Salvo F, Camardella F. White-coat hypertension and masked hypertension: an update. *Italian Journal of Medicine*. 2016;10(2):96-102.
20. Egan BM, Zhao Y, Li J, Brzezinski WA, Todoran TM, Brook RD, et al. Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office

blood pressure in a community-based practice network. *Hypertension*. 2013;62(4):691-7. Epub 2013/08/07.

21. Campbell NRC, Niebylski ML, World Hypertension L. Prevention and control of hypertension: developing a global agenda. *Curr Opin Cardiol*. 2014;29(4):324-30.

22. Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, Nakhla M, Ahmed SB, Dumanski SM, et al. Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Can J Cardiol*. 2020;36(5):596-624.

23. Berra E, Azizi M, Capron A, Høieggen A, Rabbia F, Kjeldsen SE, et al. Evaluation of Adherence Should Become an Integral Part of Assessment of Patients With Apparently Treatment-Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2016;68(2):297-306. Epub 2016/06/15.

24. Ceral J, Habrdova V, Vorisek V, Bima M, Pelouch R, Solar M. Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy. *Hypertens Res*. 2011;34(1):87-90.

25. Azizi M, Rossignol P, Hulot JS. Emerging Drug Classes and Their Potential Use in Hypertension. *Hypertension*. 2019;74(5):1075-83. Epub 2019/09/10.

26. Shih PA, O'Connor DT. Hereditary determinants of human hypertension: strategies in the setting of genetic complexity. *Hypertension*. 2008;51(6):1456-64. Epub 2008/04/17.

27. Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ. Genetic Polymorphisms in Hypertension: Are We Missing the Immune Connection? *Am J Hypertens*. 2019;32(2):113-22. Epub 2018/11/13.

28. Lupton SJ, Chiu CL, Lind JM. A hypertension gene: are we there yet? *Twin Res Hum Genet*. 2011;14(4):295-304. Epub 2011/07/27.

29. Timberlake DS, O'Connor DT, Parmer RJ. Molecular genetics of essential hypertension: recent results and emerging strategies. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2001;10(1):71-9. Epub 2001/02/24.

30. Trott DW, Harrison DG. The immune system in hypertension. *Adv Physiol Educ*. 2014;38(1):20-4. Epub 2014/03/04.

31. Harwani SC, Chapleau MW, Legge KL, Ballas ZK, Abboud FM. Neurohormonal modulation of the innate immune system is proinflammatory in the prehypertensive spontaneously hypertensive rat, a genetic model of essential hypertension. *Circ Res.* 2012;111(9):1190-7. Epub 2012/08/21.
32. Alexander MR, Norlander AE, Eljovich F, Atreya RV, Gaye A, Gnecco JS, et al. Human monocyte transcriptional profiling identifies IL-18 receptor accessory protein and lactoferrin as novel immune targets in hypertension. *Br J Pharmacol.* 2019;176(12):2015-27. Epub 2018/05/19.
33. Rao DC, Province MA, Leppert MF, Oberman A, Heiss G, Ellison RC, et al. A genome-wide affected sibpair linkage analysis of hypertension: the HyperGEN network. *Am J Hypertens.* 2003;16(2):148-50. Epub 2003/02/01.
34. Lalouel J-M. Large-scale search for genes predisposing to essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2003;16(2):163-6.
35. Cowley AW, Jr. The genetic dissection of essential hypertension. *Nat Rev Genet.* 2006;7(11):829-40. Epub 2006/10/13.
36. Rudemiller NP, Lund H, Priestley JR, Endres BT, Prokop JW, Jacob HJ, et al. Mutation of SH2B3 (LNK), a genome-wide association study candidate for hypertension, attenuates Dahl salt-sensitive hypertension via inflammatory modulation. *Hypertension.* 2015;65(5):1111-7. Epub 2015/03/18.
37. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, McCann LA, Rahman A, Dikalov S, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med.* 2007;204(10):2449-60.
38. Schiffrin EL. The Immune System: Role in Hypertension. *Can J Cardiol.* 2013;29(5):543-8.
39. Barbaro NR, Foss JD, Kryshtal DO, Tsyba N, Kumaresan S, Xiao L, et al. Dendritic Cell Amiloride-Sensitive Channels Mediate Sodium-Induced Inflammation and Hypertension. *Cell Rep.* 2017;21(4):1009-20.
40. Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE, Madhur MS, Marvar PJ, Thabet SR, et al. Inflammation, Immunity, and Hypertension. *Hypertension.* 2011;57(2):132-40.

41. Ye J, Ji Q, Liu J, Liu L, Huang Y, Shi Y, et al. Interleukin 22 Promotes Blood Pressure Elevation and Endothelial Dysfunction in Angiotensin II-Treated Mice. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(10). Epub 2017/10/05.
42. Higaki A, Mahmoud AUM, Paradis P, Schiffrin EL. Role of interleukin-23/interleukin-17 axis in T-cell-mediated actions in hypertension. *Cardiovasc Res.* 2021;117(5):1274-83. Epub 2020/09/02.
43. Tanase DM, Gosav EM, Radu S, Ouatu A, Rezus C, Ciocoiu M, et al. Arterial Hypertension and Interleukins: Potential Therapeutic Target or Future Diagnostic Marker? *Int J Hypertens.* 2019;2019:3159283. Epub 2019/06/13.
44. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289(19):2560-72. Epub 2003/05/16.
45. Egan BM, Laken MA. Pre-Hypertension: Rationale for Pharmacotherapy. *Curr Hypertens Rep.* 2013;15(6):669-75.
46. Coronary heart disease death, nonfatal acute myocardial infarction and other clinical outcomes in the multiple risk factor intervention trial. *The American Journal of Cardiology.* 1986;58(1):1-13.
47. Booth J. A short history of blood pressure measurement. *Proc R Soc Med.* 1977;70(11):793-9. Epub 1977/11/01.
48. Strandberg TE, Pitkala K. What is the most important component of blood pressure: systolic, diastolic or pulse pressure? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2003;12(3):293-7. Epub 2003/04/17.
49. Hypertension Canada. Hypertension 2020-2022 points saillants. Markham (ONT): Hypertension Canada; 2020-2022 [cité le 12 mars 2022]. Disponible: https://hypertension.ca/wp-content/uploads/2020/10/2020-22-HT-Guidelines-FR_WEB.pdf
50. O'Brien E, White WB, Parati G, Dolan E. Ambulatory blood pressure monitoring in the 21st century. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018;20(7):1108-11. Epub 2018/07/14.

51. Andreadis EA, Agaliotis GD, Angelopoulos ET, Tsakanikas AP, Chaveles IA, Mousoulis GP. Automated Office Blood Pressure and 24-h Ambulatory Measurements are Equally Associated With Left Ventricular Mass Index. *Am J Hypertens*. 2011;24(6):661-6.
52. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta analysis. *Am J Hypertens*. 2011;24(1):52-8. Epub 2010/09/18.
53. Myers MG, Valdivieso M, Kiss A. Use of automated office blood pressure measurement to reduce the white coat response. *J Hypertens*. 2009;27(2):280-6. Epub 2009/01/22.
54. Giles TD. Circadian rhythm of blood pressure and the relation to cardiovascular events. *J Hypertens Suppl*. 2006;24(2):S11-6. Epub 2006/04/08.
55. Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010;375(9718):938-48. Epub 2010/03/17.
56. Uallachain GN, Murphy G, Avalos G. The RAMBLER study: the role of ambulatory blood pressure measurement in routine clinical practice: a cross-sectional study. *Ir Med J*. 2006;99(9):276-9. Epub 2006/12/06.
57. Banegas JR, de la Cruz JJ, Graciani A, López-García E, Gijón-Conde T, Ruilope LM, et al. Impact of Ambulatory Blood Pressure Monitoring on Reclassification of Hypertension Prevalence and Control in Older People in Spain. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17(6):453-61. Epub 2015/03/18.
58. O'Brien E, Dolan E. Ambulatory Blood Pressure Monitoring for the Effective Management of Antihypertensive Drug Treatment. *Clin Ther*. 2016;38(10):2142-51. Epub 2016/09/13.
59. Lovibond K, Jowett S, Barton P, Caulfield M, Heneghan C, Hobbs FD, et al. Cost-effectiveness of options for the diagnosis of high blood pressure in primary care: a modelling study. *Lancet*. 2011;378(9798):1219-30. Epub 2011/08/27.
60. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009;27(11):2121-58.

61. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334-57. Epub 2020/05/07.
62. Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-16. Epub 2015/11/10.
63. Chobanian AV. Guidelines for the Management of Hypertension. *Med Clin North Am*. 2017;101(1):219-27.
64. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥ 75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(24):2673-82. Epub 2016/05/20.
65. Sink KM, Evans GW, Shorr RI, Bates JT, Berlowitz D, Conroy MB, et al. Syncope, Hypotension, and Falls in the Treatment of Hypertension: Results from the Randomized Clinical Systolic Blood Pressure Intervention Trial. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(4):679-86. Epub 2018/03/31.
66. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351(9118):1755-62. Epub 1998/06/23.
67. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Jr., Grimm RH, Jr., Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1575-85. Epub 2010/03/17.
68. Perkovic V, Rodgers A. Redefining Blood-Pressure Targets — SPRINT Starts the Marathon. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2175-8.
69. Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J, et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2005;165(12):1410-9. Epub 2005/06/29.
70. Schrier R, McFann K, Johnson A, Chapman A, Edelstein C, Brosnahan G, et al. Cardiac and renal effects of standard versus rigorous blood pressure control in autosomal-dominant polycystic

kidney disease: results of a seven-year prospective randomized study. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(7):1733-9. Epub 2002/06/29.

71. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, Torres VE, Braun WE, Steinman TI, et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2014;371(24):2255-66. Epub 2014/11/18.

72. Roerecke M, Kaczorowski J, Tobe SW, Gmel G, Hasan OSM, Rehm J. The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Public Health.* 2017;2(2):e108-e20.

73. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 2001;344(1):3-10. Epub 2001/01/04.

74. Campbell NR, Burgess E, Choi BC, Taylor G, Wilson E, Cl  roux J, et al. Lifestyle modifications to prevent and control hypertension. 1. Methods and an overview of the Canadian recommendations. Canadian Hypertension Society, Canadian Coalition for High Blood Pressure Prevention and Control, Laboratory Centre for Disease Control at Health Canada, Heart and Stroke Foundation of Canada. *CMAJ.* 1999;160(9 Suppl):S1-6. Epub 1999/05/20.

75. Cramer H, Sellin C, Schumann D, Dobos G. Yoga in Arterial Hypertension. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(50):833-9. Epub 2019/02/07.

76. Karanja NM, Obarzanek E, Lin PH, McCullough ML, Phillips KM, Swain JF, et al. Descriptive characteristics of the dietary patterns used in the Dietary Approaches to Stop Hypertension Trial. DASH Collaborative Research Group. *J Am Diet Assoc.* 1999;99(8 Suppl):S19-27. Epub 1999/08/18.

77. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *Bmj-British Medical Journal.* 2009;338.

78. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387(10022):957-67. Epub 2016/01/03.

79. Neal B, MacMahon S, Chapman N, Cutler J, Fagard R, Neal B, et al. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2000;356(9246):1955-64.
80. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9364):1149-58. Epub 2003/04/11.
81. Mahmoud AN, Gad MM, Elgendy AY, Elgendy IY, Bavry AA. Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2018;40(7):607-17.
82. Zheng SL, Roddick AJ. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2019;321(3):277-87.
83. Zheng SL, Roddick AJ. Meta-analysis of Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events—Reply. *JAMA*. 2019;321(22):2244-5.
84. Sinnott S-J, Tomlinson LA, Root AA, Mathur R, Mansfield KE, Smeeth L, et al. Comparative effectiveness of fourth-line anti-hypertensive agents in resistant hypertension: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020;24(3):228-38.
85. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, Webb DJ, Sever P, McInnes GT, et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018;6(6):464-75.
86. Hering D, Trzebski A, Narkiewicz K. Recent advances in the pathophysiology of arterial hypertension: potential implications for clinical practice. *Pol Arch Intern Med*. 2017;127(3):195-204. Epub 2017/04/06.
87. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-31. Epub 2017/08/29.

88. Aday AW, Ridker PM. Antiinflammatory Therapy in Clinical Care: The CANTOS Trial and Beyond. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:62. Epub 2018/06/21.
89. Dale BL, Pandey AK, Chen Y, Smart CD, Laroumanie F, Ao M, et al. Critical role of Interleukin 21 and T follicular helper cells in hypertension and vascular dysfunction. *JCI Insight.* 2019;5(11). Epub 2019/04/24.
90. Amador CA, Barrientos V, Peña J, Herrada AA, González M, Valdés S, et al. Spironolactone decreases DOCA-salt-induced organ damage by blocking the activation of T helper 17 and the downregulation of regulatory T lymphocytes. *Hypertension.* 2014;63(4):797-803. Epub 2014/01/15.
91. Harrison DG, Marvar PJ, Titze JM. Vascular inflammatory cells in hypertension. *Front Physiol.* 2012;3.
92. Taylor EB, Ryan MJ. Immunosuppression With Mycophenolate Mofetil Attenuates Hypertension in an Experimental Model of Autoimmune Disease. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(3). Epub 2017/03/01.
93. Rai A, Narisawa M, Li P, Piao L, Li Y, Yang G, et al. Adaptive immune disorders in hypertension and heart failure: focusing on T-cell subset activation and clinical implications. *J Hypertens.* 2020;Publish Ahead of Print.
94. Madhur MS, Lob HE, McCann LA, Iwakura Y, Blinder Y, Guzik TJ, et al. Interleukin 17 Promotes Angiotensin II-Induced Hypertension and Vascular Dysfunction. *Hypertension.* 2010;55(2):500-U435.
95. Orejudo M, Garcia-Redondo AB, Rodrigues-Diez RR, Rodrigues-Diez R, Santos-Sanchez L, Munoz AT, et al. Interleukin-17A induces vascular remodeling of small arteries and blood pressure elevation. *Clin Sci.* 2020;134(5):513-27.
96. Orejudo M, Rodrigues-Diez RR, Rodrigues-Diez R, Garcia-Redondo A, Santos-Sanchez L, Randez-Garbayo J, et al. Interleukin 17A Participates in Renal Inflammation Associated to Experimental and Human Hypertension. *Front Pharmacol.* 2019;10.
97. Norlander AE, Saleh MA, Kamat NV, Ko B, Gnecco J, Zhu LJ, et al. Interleukin-17A Regulates Renal Sodium Transporters and Renal Injury in Angiotensin II-Induced Hypertension. *Hypertension.* 2016;68(1):167-+.

98. Cortvrindt C, Speeckaert R, Moerman A, Delanghe JR, Speeckaert MM. The role of interleukin-17A in the pathogenesis of kidney diseases. *Pathology*. 2017;49(3):247-58.
99. White FN, Grollman A. AUTOIMMUNE FACTORS ASSOCIATED WITH INFARCTION OF THE KIDNEY. *Nephron*. 1964;1:93-102. Epub 1964/01/01.
100. Bendich A, Belisle EH, Strausser HR. Immune system modulation and its effect on the blood pressure of the spontaneously hypertensive male and female rat. *Biochem Biophys Res Commun*. 1981;99(2):600-7. Epub 1981/03/31.
101. Kang YM, Zhang ZH, Xue B, Weiss RM, Felder RB. Inhibition of brain proinflammatory cytokine synthesis reduces hypothalamic excitation in rats with ischemia-induced heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295(1):H227-36. Epub 2008/05/20.
102. Marvar PJ, Vinh A, Thabet S, Lob HE, Geem D, Ressler KJ, et al. T lymphocytes and vascular inflammation contribute to stress-dependent hypertension. *Biol Psychiatry*. 2012;71(9):774-82. Epub 2012/03/01.
103. Caillon A, Schiffrin EL. Role of Inflammation and Immunity in Hypertension: Recent Epidemiological, Laboratory, and Clinical Evidence. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(3):21. Epub 2016/02/06.
104. Krishnan SM, Sobey CG, Latz E, Mansell A, Drummond GR. IL-1 β and IL-18: inflammatory markers or mediators of hypertension? *Br J Pharmacol*. 2014;171(24):5589-602. Epub 2014/08/15.
105. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(8):1983-92.
106. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction - A marker of atherosclerotic risk. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*. 2003;23(2):168-75.
107. De Ciuceis C, Amiri F, Brassard P, Endemann DH, Touyz RM, Schiffrin EL. Reduced vascular remodeling, endothelial dysfunction, and oxidative stress in resistance arteries of angiotensin II-infused macrophage colony-stimulating factor-deficient mice - Evidence for a role in inflammation in angiotensin-induced vascular injury. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*. 2005;25(10):2106-13.

108. Gimbrone MA, Jr., Topper JN, Nagel T, Anderson KR, Garcia-Cardena G. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;902:230-9; discussion 9-40. Epub 2000/06/24.
109. Touyz RM, Schiffrin EL. Signal transduction mechanisms mediating the physiological and pathophysiological actions of angiotensin II in vascular smooth muscle cells. *Pharmacol Rev.* 2000;52(4):639-72. Epub 2000/12/21.
110. Schieffer B, Luchtefeld M, Braun S, Hilfiker A, Hilfiker-Kleiner D, Drexler H. Role of NAD(P)H oxidase in angiotensin II-induced JAK/STAT signaling and cytokine induction. *Circ Res.* 2000;87(12):1195-201. Epub 2000/01/11.
111. Gaffen SL, Kramer JM, Yu JJ, Shen F. The IL-17 cytokine family. *Vitam Horm.* 2006;74:255-82. Epub 2006/10/10.
112. Schiffrin EL, Touyz RM. Multiple actions of angiotensin II in hypertension: benefits of AT1 receptor blockade. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(5):911-3. Epub 2003/09/06.
113. Tomar N, De RK. A brief outline of the immune system. *Methods Mol Biol.* 2014;1184:3-12. Epub 2014/07/23.
114. Simundic T, Jelakovic B, Dzumahur A, Turk T, Sahinovic I, Dobrosevic B, et al. Interleukin 17A and Toll-like Receptor 4 in Patients with Arterial Hypertension. *Kidney Blood Press Res.* 2017;42(1):99-108.
115. McMaster WG, Kirabo A, Madhur MS, Harrison DG. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circ Res.* 2015;116(6):1022-33. Epub 2015/03/15.
116. Loperena R, Van Beusecum JP, Itani HA, Engel N, Laroumanie F, Xiao L, et al. Hypertension and increased endothelial mechanical stretch promote monocyte differentiation and activation: roles of STAT3, interleukin 6 and hydrogen peroxide. *Cardiovasc Res.* 2018;114(11):1547-63. Epub 2018/05/26.
117. Rossier BC. Epithelial sodium channel (ENaC) and the control of blood pressure. *Curr Opin Pharmacol.* 2014;15:33-46. Epub 2014/04/12.
118. Hansson JH, Schild L, Lu Y, Wilson TA, Gautschi I, Shimkets R, et al. A de novo missense mutation of the beta subunit of the epithelial sodium channel causes hypertension and Liddle

syndrome, identifying a proline-rich segment critical for regulation of channel activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(25):11495-9. Epub 1995/12/05.

119. Ruan CC, Zhu DL, Chen QZ, Chen J, Guo SJ, Li XD, et al. Perivascular adipose tissue-derived complement 3 is required for adventitial fibroblast functions and adventitial remodeling in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(12):2568-74. Epub 2010/09/25.

120. Mikolajczyk TP, Guzik TJ. Adaptive Immunity in Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2019;21(9):12.

121. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. *J Immunol*. 2018;201(6):1605-13.

122. Monteleone I, Marafini I, Dinallo V, Di Fusco D, Troncone E, Zorzi F, et al. Sodium chloride-enriched Diet Enhanced Inflammatory Cytokine Production and Exacerbated Experimental Colitis in Mice. *J Crohns Colitis*. 2017;11(2):237-45. Epub 2016/07/31.

123. Liuzzo G, Trotta F, Pedicino D. Interleukin-17 in atherosclerosis and cardiovascular disease: the good, the bad, and the unknown. *Eur Heart J*. 2012;34(8):556-9.

124. Dubash S, Bridgwood C, McGonagle D, Marzo-Ortega H. The advent of IL-17A blockade in ankylosing spondylitis: secukinumab, ixekizumab and beyond. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(2):123-34. Epub 2018/12/24.

125. Caillon A, Mian MOR, Fraulob-Aquino JC, Huo KG, Barhoumi T, Ouerd S, et al. $\gamma\delta$ T Cells Mediate Angiotensin II-Induced Hypertension and Vascular Injury. *Circulation*. 2017;135(22):2155-62. Epub 2017/03/24.

126. Erbel C, Dengler TJ, Wangler S, Lasitschka F, Bea F, Wambsganss N, et al. Expression of IL-17A in human atherosclerotic lesions is associated with increased inflammation and plaque vulnerability. *Basic Res Cardiol*. 2011;106(1):125-34.

127. Liu W, Chang C, Hu H, Yang H. Interleukin-23: A New Atherosclerosis Target. *J Interferon Cytokine Res*. 2018;38(10):440-4. Epub 2018/10/18.

128. Barhoumi T, Kasal DA, Li MW, Shbat L, Laurant P, Neves MF, et al. T regulatory lymphocytes prevent angiotensin II-induced hypertension and vascular injury. *Hypertension*. 2011;57(3):469-76. Epub 2011/01/26.

129. Sakaguchi S, Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, Yamaguchi T. Regulatory T cells: how do they suppress immune responses? *Int Immunol*. 2009;21(10):1105-11. Epub 2009/09/10.
130. Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, Alexander RW. ANGIOTENSIN-II STIMULATES NADH AND NADPH OXIDASE ACTIVITY IN CULTURED VASCULAR SMOOTH-MUSCLE CELLS. *Circ Res*. 1994;74(6):1141-8.
131. Sprague AH, Khalil RA. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease. *Biochem Pharmacol*. 2009;78(6):539-52.
132. Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griendling KK, et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation - Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest*. 1996;97(8):1916-23.
133. Hoffmann J, Puntmann VO, Fiser K, Rasper T, Berkowitsch A, Carerj ML, et al. Circulating Th17 and Th22 Cells Are Associated With CMR Imaging Biosignatures of Diffuse Myocardial Interstitial Remodeling in Chronic Coronary Artery Disease. *Circ Res*. 2020;127(5):699-701.
134. Ji QW, Cheng GJ, Ma N, Huang Y, Lin YZ, Zhou Q, et al. Circulating Th1, Th2, and Th17 Levels in Hypertensive Patients. *Dis Markers*. 2017:12.
135. Liu XH, Ji QW, Huang Y, Zeng QT. Th17 response promotes angiotensin II-induced atherosclerosis. *Med Hypotheses*. 2011;76(4):593-5.
136. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2009;129(6):1339-50. Epub 2009/03/27.
137. Blacher J, Evans A, Arveiler D, Amouyel P, Ferrières J, Bingham A, et al. Residual coronary risk in men aged 50-59 years treated for hypertension and hyperlipidaemia in the population: the PRIME study. *J Hypertens*. 2004;22(2):415-23. Epub 2004/04/13.
138. Blacher J, Evans A, Arveiler D, Amouyel P, Ferrières J, Bingham A, et al. Residual cardiovascular risk in treated hypertension and hyperlipidaemia: the PRIME Study. *J Hum Hypertens*. 2010;24(1):19-26. Epub 2009/05/29.
139. Grigoryan L, Pavlik VN, Hyman DJ. Characteristics, drug combinations and dosages of primary care patients with uncontrolled ambulatory blood pressure and high medication adherence. *J Am Soc Hypertens*. 2013;7(6):471-6. Epub 2013/07/31.

140. Hansen L, Taylor WR. Is increased arterial stiffness a cause or consequence of atherosclerosis? *Atherosclerosis*. 2016;249:226-7. Epub 2016/05/03.
141. Nguyen H, Chiasson VL, Chatterjee P, Kopriva SE, Young KJ, Mitchell BM. Interleukin-17 causes Rho-kinase-mediated endothelial dysfunction and hypertension. *Cardiovasc Res*. 2013;97(4):696-+. Epub 2013/05/03.
142. Zanchetti A, Thomopoulos C, Parati G. Randomized controlled trials of blood pressure lowering in hypertension: a critical reappraisal. *Circ Res*. 2015;116(6):1058-73. Epub 2015/03/15.
143. Tanase DM, Gosav EM, Radu S, Ouatu A, Rezus C, Ciocoiu M, et al. Arterial Hypertension and Interleukins: Potential Therapeutic Target or Future Diagnostic Marker? *Int J Hypertens*. 2019;2019:3159283. Epub 2019/03/15.
144. Ding R, Gao W, He Z, Liao M, Wu F, Zou S, et al. Effect of serum interleukin 21 on the development of coronary artery disease. *APMIS*. 2014;122(9):842-7. Epub 2014/03/29.
145. Crouch SH, Botha-Le Roux S, Delles C, Graham LA, Schutte AE. Inflammation and hypertension development: A longitudinal analysis of the African-PREDICT study. *Int J Cardiol Hypertens*. 2020;7:100067. Epub 2021/01/05.
146. Zhao S, Li Q, Liu L, Xu Z, Xiao J. Simvastatin reduces interleukin-1beta secretion by peripheral blood mononuclear cells in patients with essential hypertension. *Clin Chim Acta*. 2004;344(1-2):195-200. Epub 2004/05/20.
147. von Stebut E, Reich K, Thaçi D, Koenig W, Pinter A, Körber A, et al. Impact of Secukinumab on Endothelial Dysfunction and Other Cardiovascular Disease Parameters in Psoriasis Patients over 52 Weeks. *J Invest Dermatol*. 2019;139(5):1054-62. Epub 2018/12/07.
148. Elnabawi YA, Dey AK, Goyal A, Groenendyk JW, Chung JH, Belur AD, et al. Coronary artery plaque characteristics and treatment with biologic therapy in severe psoriasis: results from a prospective observational study. *Cardiovasc Res*. 2019;115(4):721-8. Epub 2019/02/06.
149. Li YL, Wu YN, Zhang CC, Li P, Cui W, Hao JL, et al. gamma delta T Cell-Derived Interleukin-17A via an Interleukin-1 beta-Dependent Mechanism Mediates Cardiac Injury and Fibrosis in Hypertension. *Hypertension*. 2014;64(2):305-+. Epub 2014/02/06.
150. Yao W, Sun YM, Wang XC, Niu KJ. Elevated Serum Level of Interleukin 17 in a Population With Prehypertension. *J Clin Hypertens*. 2015;17(10):770-4. Epub 2015/10/01.

151. Pollack CV, Jr., Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med.* 2017;377(5):431-41. Epub 2017/07/12.
152. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372(16):1489-99. Epub 2015/03/17.
153. Alam T, Khan S, Gaba B, Haider MF, Baboota S, Ali J. Nanocarriers as treatment modalities for hypertension. *Drug Deliv.* 2017;24(1):358-69. Epub 2017/02/07.
154. Liberale L, Montecucco F, Tardif JC, Libby P, Camici GG. Inflamm-ageing: the role of inflammation in age-dependent cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2020;41(31):2974-82. Epub 2020/02/02.

Annexes

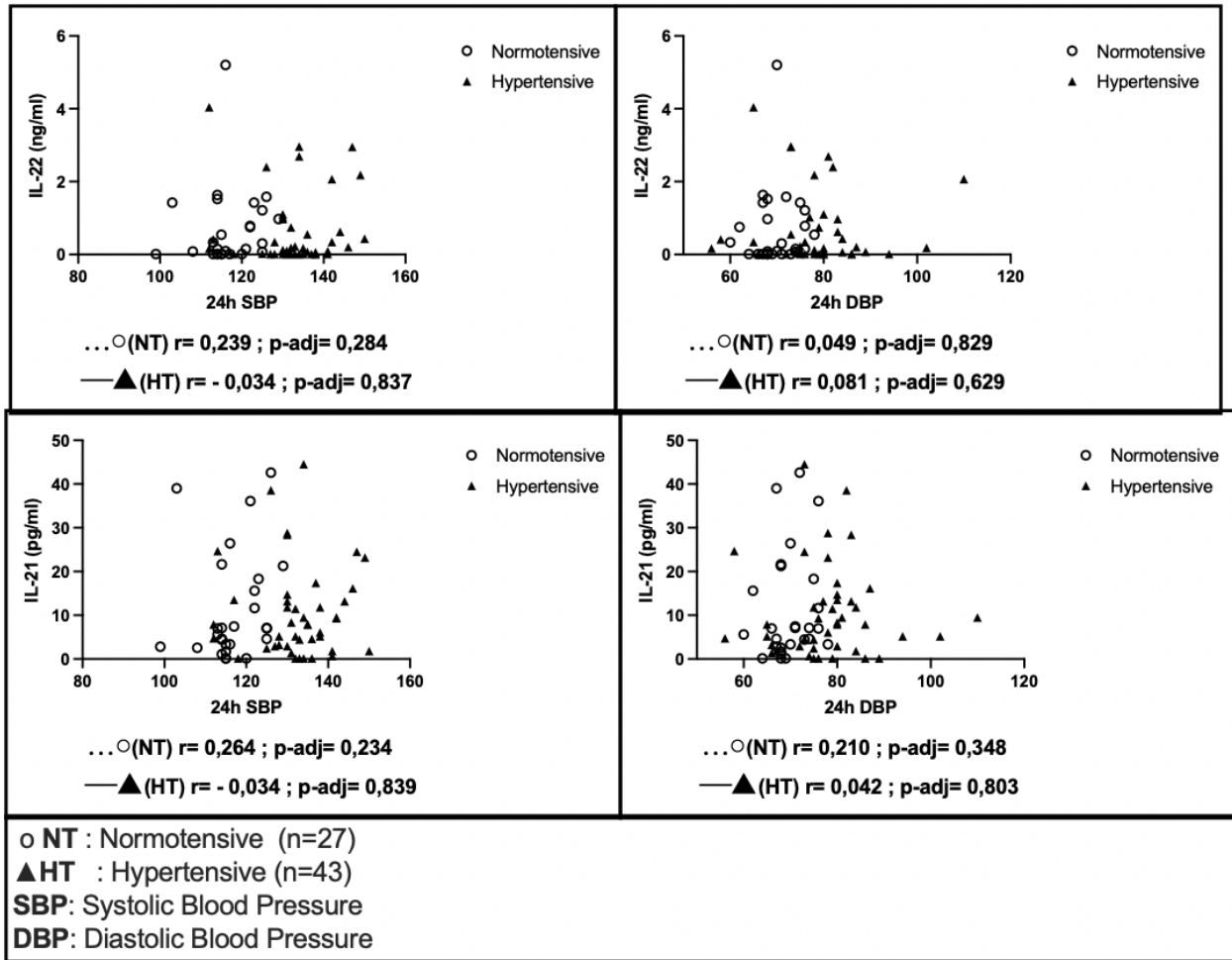
Legendes des figures de l'annexe

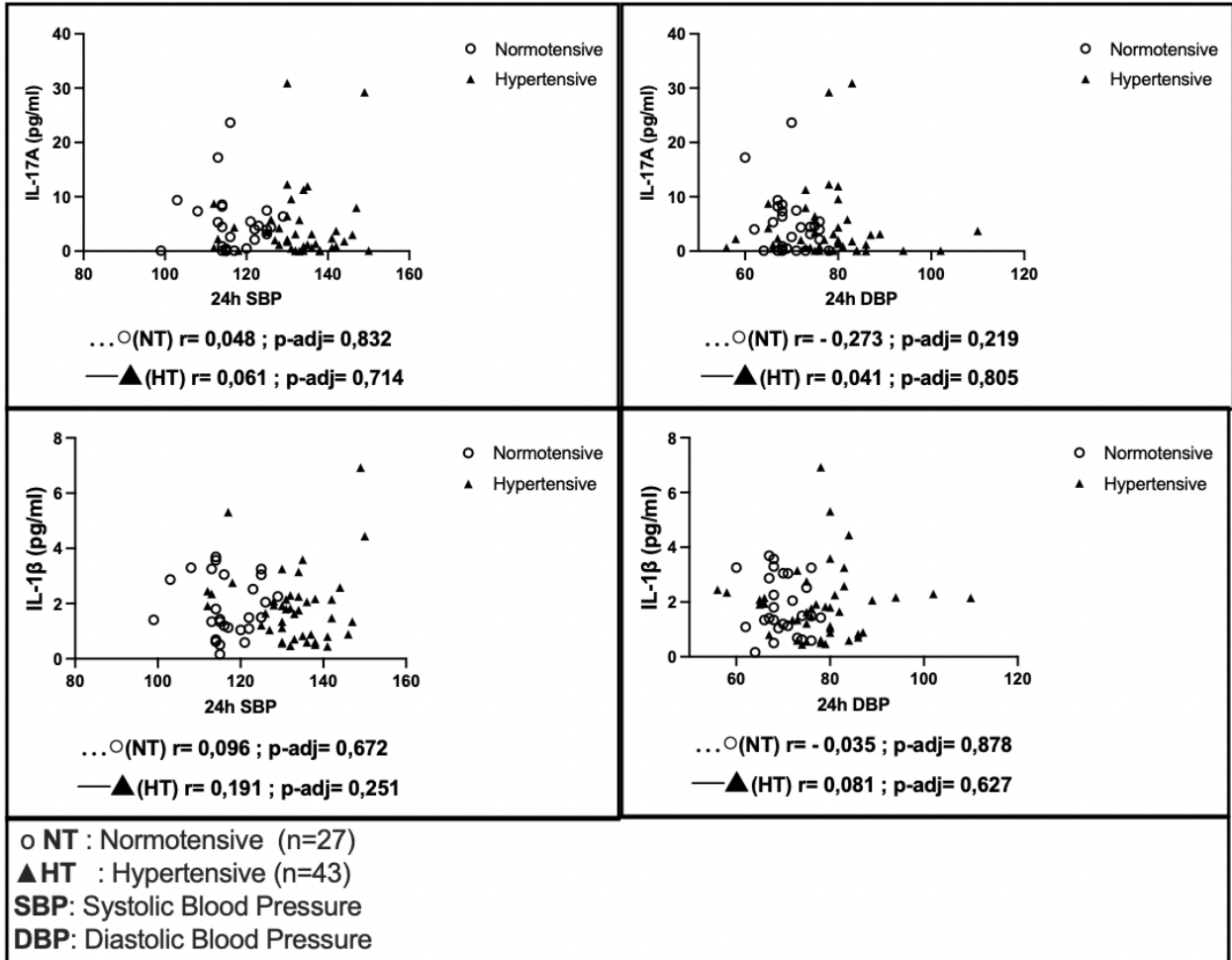
Figure 1. Nonparametric correlation between plasma cytokine levels and blood pressures (24h systolic and diastolic blood pressure) among normotensive and hypertensive, with adjusted p-value by age, sex, BMI, calcium, and creatinine. *p<0,05; **p<0,001.

Figure 2. Nonparametric correlation between plasma cytokine levels and blood pressures (24h systolic and diastolic blood pressure) among the subgroup of hypertensive, untreated and treated, with adjusted p value by age, sex, BMI, calcium, and creatinine. *p<0,05; **p<0,001.

Figure 3. Summary of medications taken by patients in the treated hypertensive group.

Figure 1.





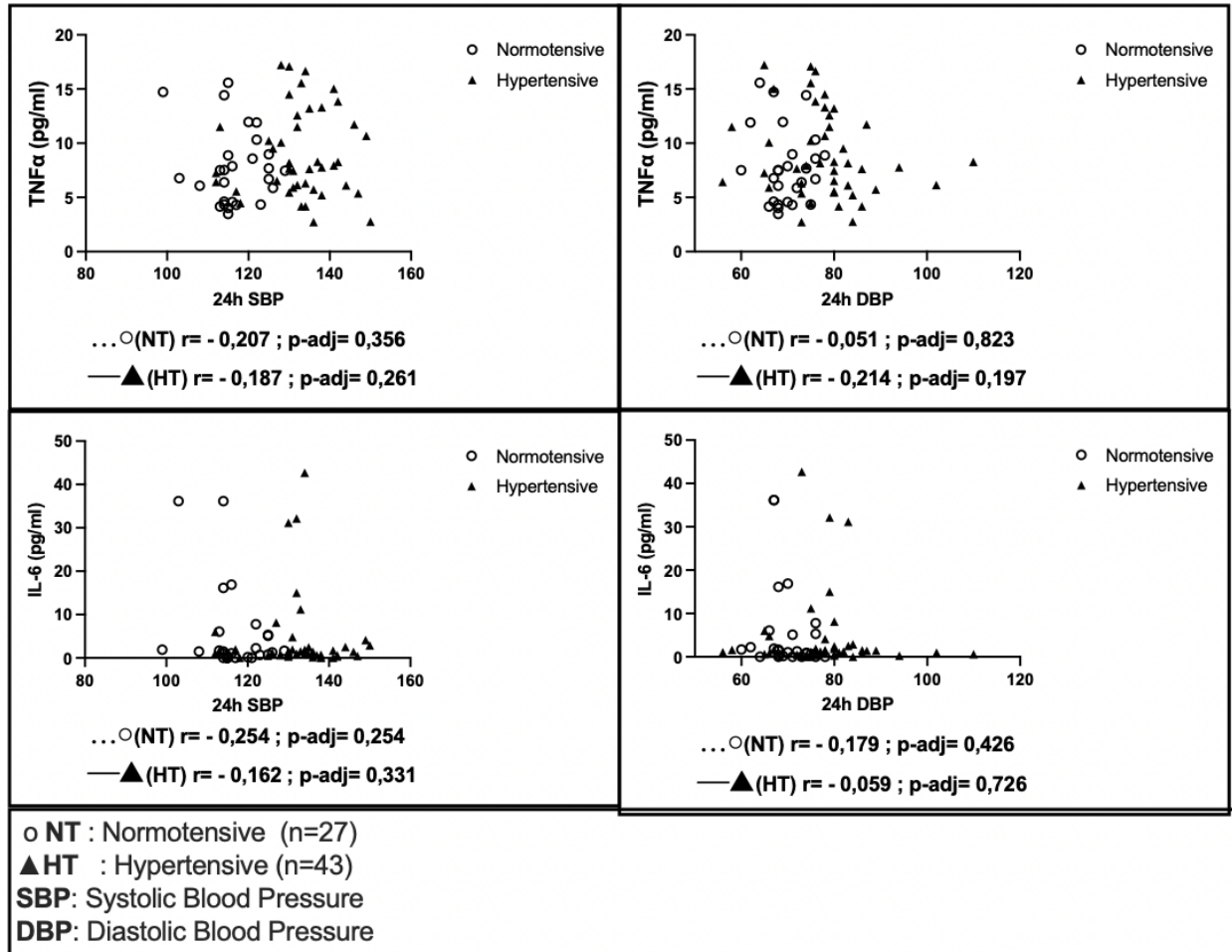
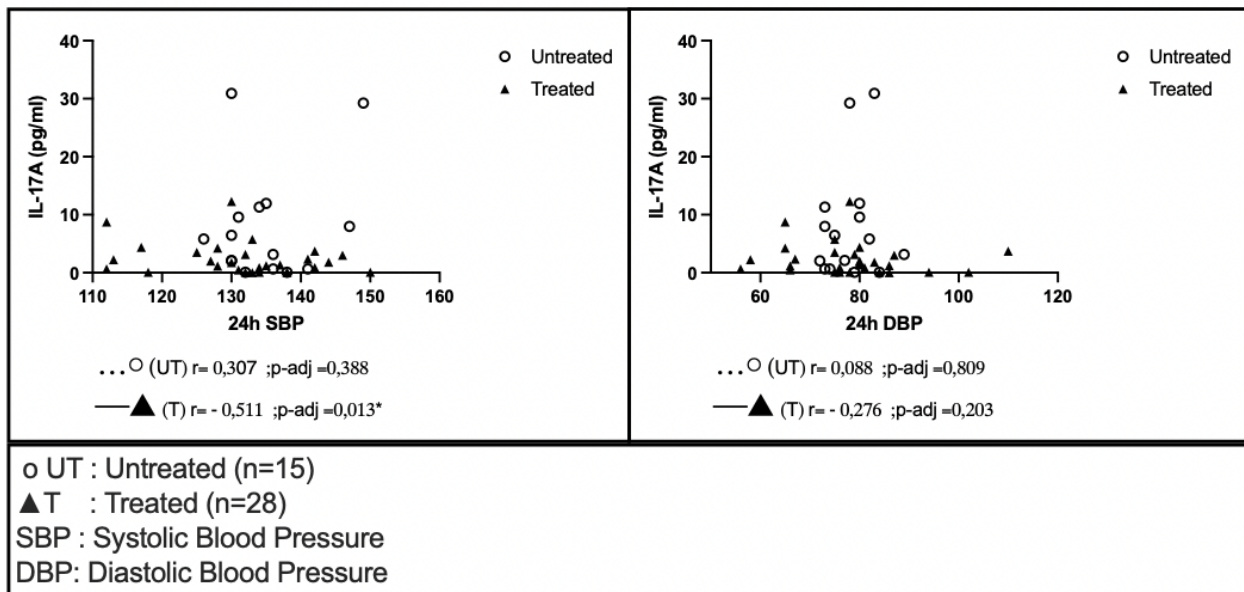
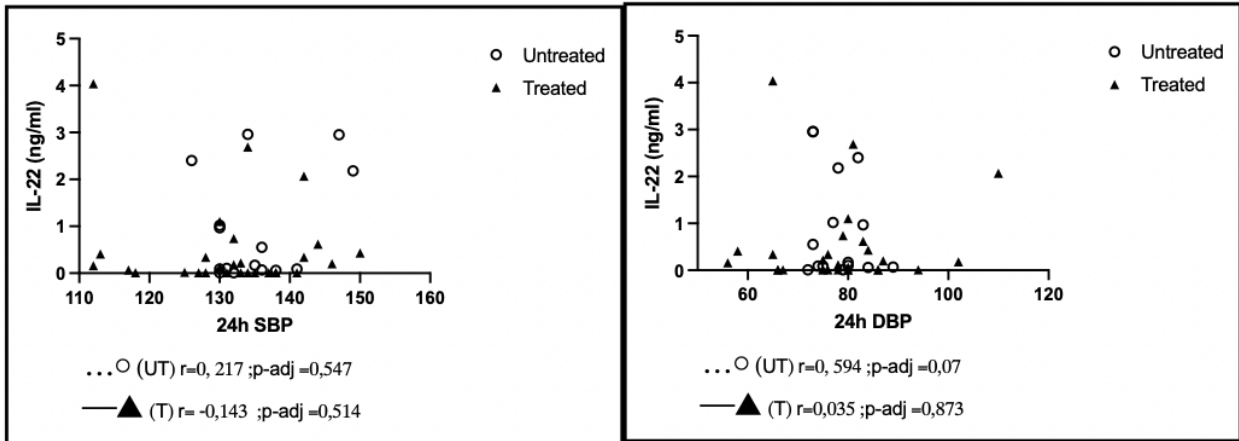
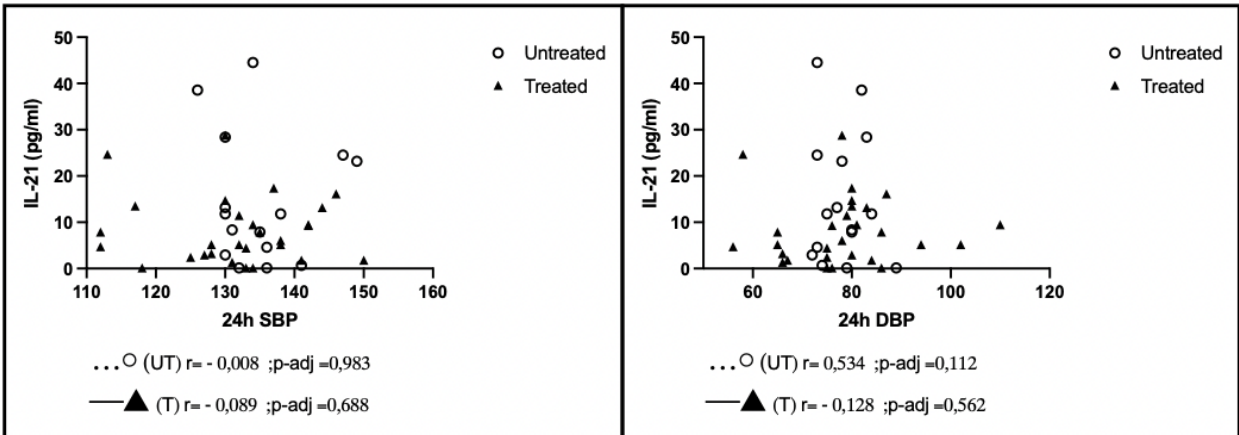


Figure 2.

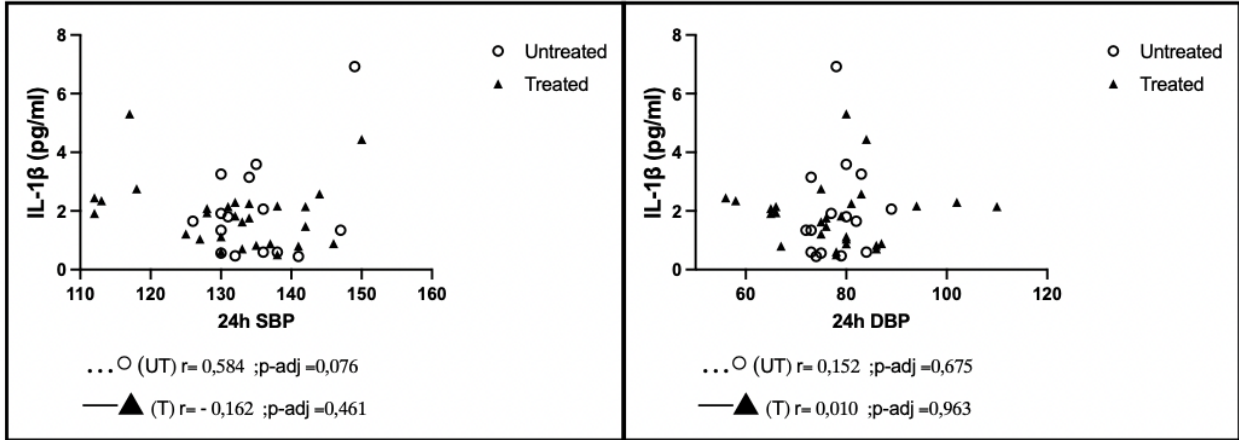




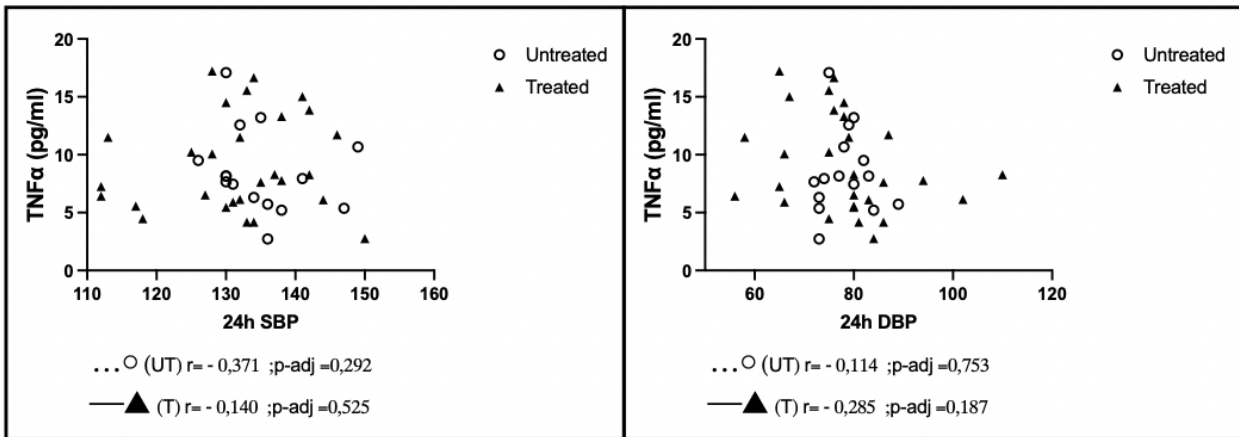
○ UT : Untreated (n=15)
 ▲ T : Treated (n=28)
 SBP : Systolic Blood Pressure
 DBP: Diastolic Blood Pressure



○ UT : Untreated (n=15)
 ▲ T : Treated (n=28)
 SBP : Systolic Blood Pressure
 DBP: Diastolic Blood Pressure



○ UT : Untreated (n=15)
 ▲ T : Treated (n=28)
 SBP : Systolic Blood Pressure
 DBP: Diastolic Blood Pressure



○ UT : Untreated (n=15)
 ▲ T : Treated (n=28)
 SBP : Systolic Blood Pressure
 DBP: Diastolic Blood Pressure

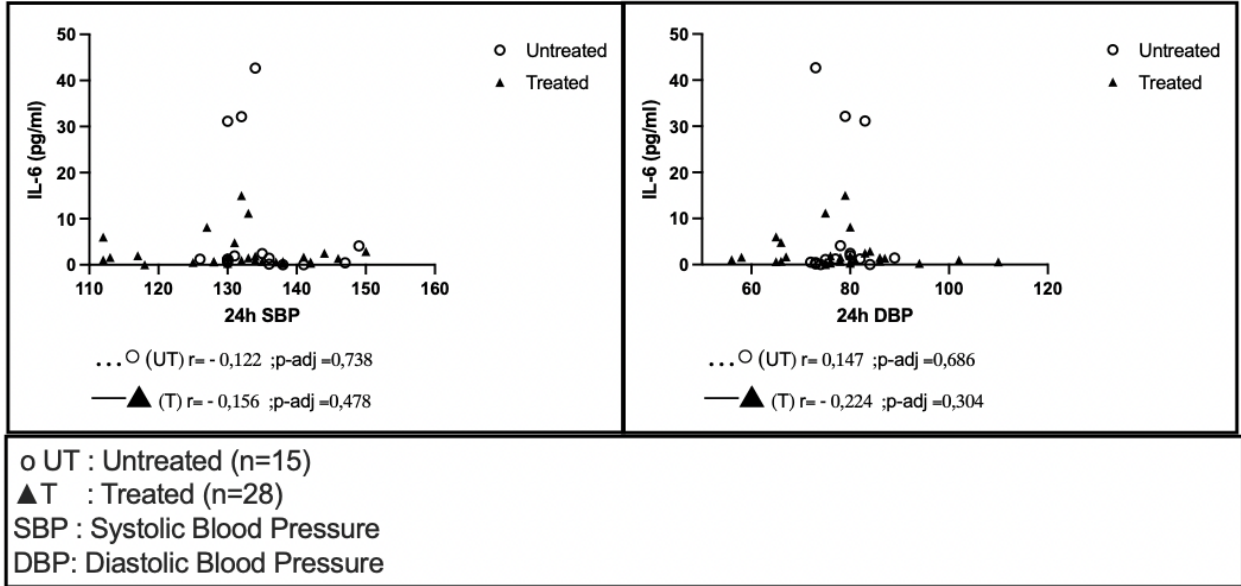


Figure 3.

