

Contrôle standard ou intensif de la pression artérielle en cas de risque cardiovasculaire accru chez les patients non diabétiques

Référence

The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939

Analyse de

Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Question clinique

Quel est l'effet d'un traitement intensif de la pression systolique (valeur cible < 120 mmHg) ou d'un traitement standard (valeur cible < 140 mmHg) sur la morbidité cardiovasculaire et sur la mortalité chez les patients qui présentent un risque cardiovasculaire accru sans être atteints de diabète sucré ?

Contexte

L'étude Syst-Eur a clairement montré, chez les personnes âgées de plus de 65 ans, que le traitement d'une hypertension artérielle systolique isolée pour atteindre une valeur cible < 150 mmHg procure un bénéfice important dans la prévention de la morbidité cardiovasculaire et de la mortalité (1). On ne sait pas si une valeur cible plus basse pour la pression artérielle systolique (< 120 mmHg) apporte un plus grand avantage dans une population qui présente un risque cardiovasculaire élevé et n'est pas atteinte de diabète sucré.

Résumé

Population étudiée

- 9361 hommes et femmes (36% de femmes) âgés de 50 ans et plus (âge moyen de 67,9 ans (ET : 9,4) dont 28,2% ≥ 75 ans) ayant une pression artérielle systolique (PAS) entre 130 et 180 mmHg (PAS moyenne de 139,7 mmHg (ET : 15)) et une pression artérielle diastolique moyenne de 78 mmHg (ET : 12) et présentant un risque cardiovasculaire accru (maladie cardiovasculaire clinique ou infra clinique, néphropathie chronique avec GFR entre 20 et 60 ml/min, risque à dix ans > 15% au score de Framingham, ≥ 75 ans)
- environ 31% des participants étaient des noirs ; les participants prenaient en moyenne 1,8 antihypertenseur (ET : 1) ; environ 9% ne prenaient pas d'antihypertenseur
- critères d'exclusion : patient qui n'est pas encore sous traitement antihypertenseur pour une indication spécifique (comme un bêtabloquant après un infarctus du myocarde), hypertension artérielle secondaire, PAS < 110 mmHg, protéinurie ≥ 1 g/24 heures, diabète sucré, antécédents d'AVC ou d'AIT, polykystose rénale, GFR < 20 ml/min, antécédent récent (< 3 mois) d'événement cardiovasculaire, insuffisance cardiaque sévère (fraction d'éjection < 35%), espérance de vie < 3 ans.

Protocole de l'étude

Étude multicentrique (102 centres), randomisée, contrôlée, menée en ouvert, avec deux groupes parallèles :

- groupe de traitement intensif avec valeur cible de PAS < 120 mmHg ; pendant 3 mois, adaptation mensuelle du traitement jusqu'à une PAS < 120 mmHg
- groupe de traitement standard avec valeur cible de PAS < 140 mmHg ; pendant 3 mois, adaptation mensuelle du traitement jusqu'à une PAS entre 135 et 139 mmHg
- les médicaments mentionnés dans le formulaire de l'étude ont été fournis gratuitement (la chlortalidone (diurétique thiazidique) comme médicament de première intention, un diurétique de l'anse en cas d'insuffisance rénale sévère, un bêtabloquant en cas de

coronaropathie, de préférence l'amlodipine comme antagoniste du calcium, le lisinopril, et le losartan comme bloqueur du système rénine-angiotensine)

- suivi : entretien structuré tous les 3 mois pour déceler les événements cardiovasculaires signalés par le patient, collecte de données du dossier et réalisation des ECG.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : critère d'évaluation composite combinant infarctus aigu du myocarde, syndrome coronarien aigu, AVC, insuffisance cardiaque aiguë et mortalité cardiovasculaire
- critères de jugement secondaires : tout élément du critère d'évaluation composite, mortalité globale, critère d'évaluation composite combinant le critère d'évaluation primaire et la mortalité globale, diminution de la fonction rénale, effets indésirables
- analyse en intention de traiter.

Résultats

- pendant le suivi d'une durée médiane de 3,26 ans, la pression artérielle systolique moyenne était de 121,5 mmHg dans le groupe traitement intensif versus 134,6 mmHg dans le groupe traitement standard
- le critère de jugement primaire composite est survenu chez 243 patients (1,65% par an) dans le groupe traitement intensif versus 319 patients (2,19% par an) dans le groupe traitement standard : HR de 0,75 avec IC à 95% de 0,64 à 0,89 ; $p < 0,001$
- dans le groupe traitement intensif, une diminution de l'insuffisance cardiaque aiguë (HR de 0,62 avec IC à 95% de 0,45 à 0,84), de la mortalité cardiovasculaire (HR de 0,57 avec IC à 95% de 0,38 à 0,85), de la mortalité globale (HR de 0,73 avec IC à 95% de 0,60 à 0,90) et du critère d'évaluation composite combinant le critère d'évaluation primaire et la mortalité globale (HR de 0,78 avec IC à 95% de 0,67 à 0,90) a été observée
- dans le sous-groupe des patients qui ne présentaient pas de diminution de la fonction rénale à l'inclusion, les patients du groupe traitement intensif ont été plus nombreux à développer une diminution de la GFR d'au moins 30% pour atteindre une valeur < 60 ml/min/1,73 m² : HR de 3,49 avec IC à 95% de 2,44 à 5,10 ; $p < 0,001$
- dans le groupe traitement intensif, on a observé, et ce de manière statistiquement significative, un plus grand nombre de cas d'hypotension (HR de 1,70 ; $p < 0,001$), de syncope (HR de 1,44 ; $p = 0,003$), d'insuffisance rénale aiguë (HR de 1,71 ; $p < 0,001$), d'hyponatrémie < 130 mmol/l (HR de 1,76 ; $p < 0,001$) et d'hypokaliémie $< 3,0$ mmol/l (HR de 1,50 ; $p = 0,006$).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que, chez les patients qui présentent un risque cardiovasculaire élevé et qui n'ont pas de diabète sucré, une cible thérapeutique pour une pression artérielle systolique inférieure à 120 mmHg plutôt qu'inférieure à 140 mmHg entraîne un nombre significativement plus faible d'événements cardiovasculaires fatals et non fatals et de mortalité globale, mais s'accompagne toutefois d'effets indésirables plus graves.

Financement de l'étude

National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institute on Aging.

Conflits d'intérêts des auteurs

Les médicaments de l'étude ont été mis à la disposition des investigateurs par 2 firmes pharmaceutiques. Un auteur déclare des intérêts avec une dizaine de firmes et un autre a reçu des honoraires d'Academic Press.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Le processus de randomisation de cette RCT n'est pas décrit dans son intégralité. Il est néanmoins mentionné qu'une stratification a été effectuée en fonction du centre. Les caractéristiques de base ne diffèrent pas de manière statistiquement significative entre les deux groupes de l'étude. La taille de l'échantillon était suffisante pour montrer une différence de 20% pour le critère de jugement primaire composite avec une **puissance** de près de 90%. Le protocole mentionne clairement le critère de jugement composite, qui comprend des composantes d'égales importances pour le patient, et pour lesquelles on peut s'attendre à une même tendance quant à l'efficacité sous traitement (2,3). Il n'a pas été possible d'effectuer l'intervention et d'assurer le suivi en aveugle. L'adjudication des événements par un comité a toutefois été effectuée en insu de la randomisation. Des analyses de sous-groupes ont été anticipativement planifiées selon la présence d'une maladie cardiovasculaire ou d'une insuffisance rénale chronique, le sexe, la race, l'âge et la pression artérielle systolique initiale.

Mise en perspective des résultats

Le score de Framingham (score pour le calcul du risque cardiovasculaire) était en moyenne de 20%, ce qui indique des patients à « haut risque ». Les autres caractéristiques de base au début de l'étude étaient relativement hétérogènes : seulement 20% des participants avaient des antécédents cardiovasculaires personnels, la pression artérielle systolique moyenne était chez 34% des participants ≥ 145 mmHg, environ 13% étaient fumeurs, 42% avaient un cholestérol total d'au moins 190 mg/dl, la moitié était obèse (BMI > 30), la moitié des participants prenaient de l'aspirine, et 45% une statine. Pour le médecin généraliste belge, il s'agit donc d'un groupe reconnaissable de patients à risque élevé. Cependant, dans ce groupe à haut risque, la pression artérielle systolique était en moyenne de 139,7 mmHg (= « normale haute »), et la pression artérielle diastolique était en moyenne de 78 mmHg (= « normale »). Une pression artérielle augmentée n'est donc certainement pas le principal facteur du profil de risque élevé de cette population de l'étude.

En 2002, Minerva avait déjà commenté le résultat d'une étude de cohorte (n = 6859) qui examinait le rapport entre une pression artérielle normale haute et le risque cardiovasculaire à 10 ans (4,5). Un traitement médicamenteux de cette pression artérielle normale haute signifiait une réduction de 10% à 30% du risque relatif de maladies cardiovasculaires. Avec un nombre de sujets à traiter (NNT) de 24 à 102 pour les personnes âgées de plus de 65 ans, nous doutions cependant de l'importance clinique de cet avantage. Dans l'étude d'intervention décrite plus haut chez des patients à haut risque âgés en moyenne de 67,9 ans et non diabétiques, après 3,26 ans, le NNT est de 61 pour le critère d'évaluation primaire composite, de 90 pour la mortalité totale et de 172 pour la mortalité cardiovasculaire. Ces résultats chez des patients à risque cardiovasculaire élevé sont comparables à ceux de l'étude de cohorte (4,5). On peut aussi se demander si un NNT de 61 se maintiendra en cas de traitement plus long, même s'il ressort de la courbe de Kaplan-Meier que le rapport de hasards pour le critère de jugement primaire et la mortalité totale augmente avec les années à l'avantage du traitement intensif. On peut cependant se demander ce qui se passera si la détérioration de la fonction rénale devient cliniquement pertinente dans le groupe bénéficiant du traitement intensif. Minerva a déjà publié un commentaire attirant l'attention sur le risque lié aux chiffres tensionnels bas chez les personnes âgées de plus de 70 ans atteintes d'hypertension artérielle et d'insuffisance rénale chronique et nous avons conclu qu'il valait probablement mieux se maintenir à la valeur cible de 140/90 mmHg (6,7). Nous devons aussi tenir compte de l'augmentation statistiquement significative des hypotensions, des syncopes, de l'hyponatrémie et de l'hypokaliémie associées au traitement intensif de l'hypertension artérielle.

Conclusion de Minerva

Bien que le risque cardiovasculaire accru dans la population qui ne présentait pas de diabète sucré est probablement déterminé, dans une mesure limitée, par l'hypertension artérielle, une diminution du critère de jugement composite comprenant la morbidité cardiovasculaire et la mortalité

cardiovasculaire ainsi que la mortalité globale lorsque la valeur cible pour la pression artérielle systolique est 120 mmHg au lieu de 140 mmHg est observée dans cette RCT. Cet avantage est toutefois associé à une augmentation des effets indésirables tels qu'insuffisance rénale aiguë, hypotension, syncope et troubles électrolytiques. Une recherche complémentaire est nécessaire pour déterminer les groupes de patients pour qui le rapport bénéfices/risques cliniques est favorable.

Pour la pratique

En 2010, à la suite d'une synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration, nous avons conclu que la pression artérielle cible pour un traitement antihypertenseur était de 140/90 mmHg chez les patients qui ne présentent ni diabète, ni néphropathie (8,9). La recommandation révisée de Domus Medica sur l'hypertension artérielle mentionne également cette valeur (10). Le récent rapport de consensus de l'INAMI intitulé « L'usage rationnel des médicaments en cas d'hypertension artérielle », sur la base d'études d'observation (dans lesquelles rien n'est dit sur la pression artérielle diastolique) recommande, chez les patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaires, d'essayer d'atteindre une pression artérielle systolique entre 130 et 140 mmHg (GRADE C) (11). La recommandation révisée « Hypertension » mentionne que les patients à haut risque doivent être traités jusqu'à ce que soit atteinte la valeur cible de 140/90 mmHg. A cet effet, en plus d'une approche non pharmacologique (régime alimentaire, exercice physique, arrêt du tabagisme), un traitement par des antihypertenseurs peut rapidement être instauré (10). L'étude discutée ici chez des patients à haut risque cardiovasculaire dont la pression artérielle diastolique est normale et dont la pression artérielle systolique est normale haute à modérément élevée montre une diminution du critère de jugement composite comprenant la morbidité cardiovasculaire et la mortalité cardiovasculaire ainsi que la mortalité globale lorsque la valeur cible pour la pression artérielle systolique est 120 mmHg au lieu de 140 mmHg. Mais cet avantage est obtenu au détriment d'une augmentation du risque de développement d'une insuffisance rénale. Ce dilemme doit être envisagé et discuté avec le patient. Une approche globale de tous les facteurs de risque (tabagisme, sédentarité, surcharge pondérale, LDL-cholestérol, hypertension artérielle) doit toujours être mise à l'avant-plan.

Références

1. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350:757-64. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)05381-6
2. Chevalier P. Critères composites : interprétation clinique. *MinervaF* 2009;8(5):68.
3. Lim E, Brown A, Helmy A, et al. Composite outcomes in cardiovascular research: a survey of randomized trials. *Ann intern Med* 2008;149:612-7.
4. De Cort P. Is hoog normale bloeddruk een cardiovasculair risico? *Minerva* 2002;31(5):267-8.
5. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345:1291-7. DOI: 10.1056/NEJMoa003417
6. De Cort P. Insuffisance rénale chronique : quels chiffres tensionnels cibler ? *Minerva bref* 15/4/2014.
7. Kovesdy CF, Bleyer AJ, Molnar MZ, et al. Blood pressure and mortality in V.S. veterans with chronic kidney disease: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013;159:233-42. DOI: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00004
8. De Cort P. Valeurs cibles pour un traitement antihypertenseur. *MinervaF* 2010;9(3):38.
9. Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD004349.pub2
10. De Cort P, Christiaens T, Philips H, et al. Hypertension. *Recommandation de Bonne Pratique médicale. SSMG-Domus Medica* 2009. *Huisarts Nu* 2009;38:340-61. *Opvolgrapport* 2013.
11. INAMI. L'usage rationnel des médicaments en cas d'hypertension artérielle. Réunion de consensus du 05-11-2015. Rapport du jury - Texte long.