

Le paracétamol a-t-il un effet sur la tension artérielle des personnes atteintes d'hypertension ?

Référence

MacIntyre IM, Turtle EJ, Farrah TE, et al; PATH-BP (Paracetamol in Hypertension–Blood Pressure) Investigators. Regular acetaminophen use and blood pressure in people with hypertension: the PATH-BP Trial. *Circulation* 2022;145:416-23. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056015

Analyse de

Paul De Cort, em. Huisartsgeneeskunde, KULeuven
Aucun conflit d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Le paracétamol à raison d'1 gramme quatre fois par jour pendant 14 jours augmente-t-il la pression artérielle chez l'adulte hypertendu, par comparaison avec un placebo ?

Contexte

Pour aucun AINS, y compris les AINS COX-2-sélectifs, le risque cardiovasculaire ne peut être exclu (1). Les saignements et l'augmentation de la pression artérielle sont également signalés parmi leurs effets indésirables (1). Le paracétamol est recommandé en première intention dans les douleurs somatiques nociceptives aiguës et chroniques en raison de son rapport bénéfice/risque favorable (2). L'effet du paracétamol, comparé à un placebo, pour lutter contre les cervicalgies et dorsalgies chroniques n'est toutefois pas clair ; il serait également (très) modeste dans le traitement des douleurs liées à l'arthrose du genou et de la hanche (3,4). Un effet hypertenseur du paracétamol est en outre suggéré dans plusieurs petites études observationnelles (5).

Résumé

Population étudiée

- recrutement en Écosse de 204 personnes issues de cliniques ambulatoires locales pour la tension artérielle, de cabinets de médecine générale ou d'un registre de personnes intéressées à participer à des études cliniques
- critères d'inclusion : personnes ≥ 18 ans atteintes d'hypertension artérielle traitée (tension artérielle diurne moyenne en ambulatoire $< 150/95$ mmHg à dose stable de ≥ 1 antihypertenseur) ou hypertension artérielle non traitée (tension artérielle diurne moyenne en ambulatoire $\geq 135/85$ mmHg mais $< 150/95$ mmHg)
- critères d'exclusion : antécédents de cardiopathie ischémique, d'insuffisance cardiaque, de maladie cardiovasculaire, de résultats anormaux aux tests hépatiques, d'insuffisance rénale chronique de stade III à V, d'idées suicidaires, poids < 55 kg, prise régulière de paracétamol, d'AINS, de corticoïdes ou d'anticoagulants oraux
- finalement, inclusion de 110 personnes blanches âgées en moyenne de 61 à 62,5 ans, 73 à 80% étant de sexe masculin, 64% à 71% prenant des antihypertenseurs.

Protocole de l'étude

Étude unicentrique, en double aveugle, contrôlée versus placebo, croisée (6) :

- prise de 2 gélules de 500 mg de paracétamol (et 0,04 mg de sodium) 4 fois par jour (soit la dose quotidienne maximale recommandée pour la douleur chronique au Royaume-Uni) pendant 2 semaines, puis, après une période de sevrage de 2 semaines, prise de 2 gélules de placebo (amidon de maïs) quatre fois par jour pendant 2 semaines, ou vice versa (d'abord placebo, puis paracétamol)

- quatre évaluations cliniques au cours de chaque période de traitement : deux évaluations complètes, au jour 0 et au jour 14 (mesure de la pression artérielle clinique ambulatoire, la moyenne étant calculée à partir des deux dernières de trois mesures consécutives après que le patient soit resté au repos pendant au moins 10 minutes ; surveillance de la tension pendant 24 heures avec mesure toutes les 30 minutes pendant la journée et toutes les heures pendant la nuit ; prélèvement de sang pour déterminer le taux d'urée et des électrolytes, pour des tests hépatiques et pour connaître la concentration de paracétamol), et deux évaluations plus succinctes au jour 4 et au jour 7 (uniquement mesure de la pression artérielle clinique ambulatoire et prélèvement de sang)
- la modification des médicaments antihypertenseurs au cours de l'étude n'était pas autorisée.

Mesure des résultats

- principal critère de jugement : variation de la pression systolique diurne moyenne en ambulatoire après deux semaines de traitement par paracétamol ou placebo
- critères de jugement secondaires : variation de la pression diastolique diurne moyenne en ambulatoire, de la pression systolique et diastolique moyenne sur 24 heures et de la pression artérielle clinique en ambulatoire après deux semaines de traitement par paracétamol ou placebo
- **analyse en intention de traiter modifiée** (avec exclusion des patients chez qui manquaient les valeurs de pression artérielle sur 24 heures)
- analyse selon le protocole en fonction de l'observance (déterminée sur la base de la concentration en paracétamol).

Résultats

- 103 personnes ont été incluses dans l'analyse en intention de traiter modifiée, et 90 dans l'analyse per protocole
- le paracétamol, par comparaison avec le placebo, a entraîné une augmentation statistiquement significative de 4,7 mmHg (IC à 95% de 2,9 à 6,6 ; $p < 0,0001$) de la pression systolique diurne moyenne en ambulatoire
- le paracétamol, par comparaison avec le placebo, a entraîné une augmentation statistiquement significative de 1,6 mmHg (IC à 95% de 0,5 à 2,7 ; $p = 0,005$) de la pression diastolique diurne moyenne en ambulatoire, de respectivement 4,2 mmHg (IC à 95% de 2,4 à 6,0 ; $p < 0,0001$) et 1,4 mmHg (IC à 95% de 0,2 à 2,5 ; $p < 0,017$) de la pression systolique et diastolique moyenne sur 24 heures et de respectivement 4,6 mmHg (IC à 95% de 2,4 à 6,7 ; $p < 0,0001$) et 1,6 mmHg (IC à 95% de 0,1 à 3,1 ; $p = 0,013$) de la pression systolique et diastolique clinique en ambulatoire
- l'analyse selon le protocole a donné des résultats similaires
- les analyses post hoc n'ont montré aucune différence dans les résultats entre les patients hypertendus traités et non traités
- pas de différences dans les paramètres biochimiques, sauf une augmentation statistiquement significative de l'alanine aminotransférase (ALAT) sous paracétamol par comparaison avec le placebo ($p < 0,0001$).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que la prise quotidienne régulière de 4 g de paracétamol augmente la pression systolique des personnes hypertendues d'environ 5 mmHg par rapport au placebo. Cela accroît le risque cardiovasculaire et remet en question la sécurité de l'utilisation régulière de paracétamol.

Conflits d'intérêt des auteurs

Aucun.

Financement de l'étude

Bourse de la British Heart Foundation, qui n'a aucun contrôle sur le déroulement de l'étude, ni sur l'analyse ni sur la publication.

Discussion

Évaluation de la méthodologie

La randomisation entre les deux groupes de traitement (d'abord paracétamol puis placebo ou d'abord placebo puis paracétamol) a été correctement réalisée, avec **préservation du secret de l'attribution**. Comme il s'agit d'une étude croisée, 110 participants seulement ont dû être recrutés, mais le taux d'abandons ne pouvait pas dépasser 10% pour montrer une différence statistiquement significative d'au moins 1,6 mmHg dans la pression systolique diurne moyenne en ambulatoire (critère de jugement principal) entre le paracétamol et le placebo. Les participants à l'étude et les chercheurs sont restés en aveugle du schéma thérapeutique attribué grâce à l'aspect identique des gélules de paracétamol et des gélules d'amidon de maïs.

En plus d'une analyse en intention de traiter modifiée, dont 7 participants sont sortis en raison d'un manque de valeurs de tension artérielle ambulatoire sur 24 heures, une analyse selon le protocole a également été effectuée avec 90 participants qui ont correctement pris le médicament à l'étude. Au lieu de demander aux participants s'ils prenaient les médicaments et de risquer une mauvaise évaluation de l'observance, les chercheurs ont mesuré la concentration de paracétamol dans le sang : contrairement à la phase de traitement par paracétamol, il ne pouvait pas y avoir de paracétamol dans le sang (< 3 mg/l) pendant la phase de traitement par placebo et immédiatement après la période de sevrage. Il est à noter que la tension artérielle, tant systolique que diastolique, et obtenue par n'importe quelle méthode de mesure, était diminuée après 14 jours de placebo. Le phénomène statistique de « régression vers la moyenne » joue probablement ici un rôle, et nous devons en tenir compte lors de l'interprétation des résultats.

Interprétation des résultats

La première publication examinant un éventuel effet hypertenseur du paracétamol date d'un demi-siècle (7). L'utilisation du paracétamol chez les patients hypertendus entraînait une augmentation de la pression systolique de 4 mmHg en moyenne par rapport au placebo. De nombreuses études observationnelles ont étayé cette conclusion, tandis que les résultats d'autres études randomisées contrôlées étaient moins constants (5). Les études ont souvent des limitations importantes, telles que des échantillons de petite taille, une conception en ouvert ou d'autres imprécisions méthodologiques. De plus, la plupart des études ont été menées chez des patients douloureux, et il est difficile de faire la distinction entre l'effet hypertenseur de la douleur et celui du paracétamol. Par conséquent, l'exclusion des personnes qui prennent régulièrement du paracétamol, des AINS ou des corticoïdes, ce qui peut indiquer des patients susceptibles d'être douloureux, était une valeur ajoutée dans l'étude discutée ici.

L'augmentation de la pression artérielle induite par le paracétamol après 14 jours de prise de paracétamol dans cette étude est cliniquement pertinente. Au niveau de la population, une étude d'observation a montré une augmentation soutenue de 5 mmHg de la pression systolique quotidienne moyenne en ambulatoire est responsable d'une augmentation d'environ 15% de la mortalité par accident vasculaire cérébral, d'une augmentation de 9% de la mortalité coronarienne et d'une augmentation de $\geq 7\%$ de la mortalité toutes causes confondues (8). De même, une méta-analyse bien effectuée méthodologiquement a montré que, par traitement médicamenteux de l'hypertension, chaque réduction de 10 mmHg de la pression artérielle entraîne une réduction relative de 20% des accidents CV majeurs (somme des infarctus du myocarde fatals et non fatals, des morts subites cordiales, des revascularisations, des accidents vasculaires cérébraux fatals et non fatals et des insuffisances cardiaques fatales et non fatales), de 17% des événements coronariens, de 27% des accidents vasculaires cérébraux, de 28% de l'insuffisance cardiaque et de 13% de la mortalité totale (9). Il faut aussi noter que près du tiers des patients ont présenté une augmentation de la pression systolique moyenne en ambulatoire ≥ 10 mmHg par jour, par comparaison avec le placebo, et que plusieurs patients ont présenté une augmentation substantielle de ≥ 25 mmHg. Une personne a d'ailleurs dû quitter l'étude en raison d'une augmentation clinique de la pression artérielle à 185/85 mmHg après avoir pris du paracétamol pendant 14 jours.

Le mécanisme exact par lequel le paracétamol augmente la pression artérielle n'est pas connu, mais il semble que ce soit comme avec les AINS (par inhibition des isoenzymes COX-2 avec une réduction de la production de prostaglandines). Ainsi, il est possible que le paracétamol ait un effet différent sur la

pression artérielle chez les personnes sans traitement antihypertenseur, ou que le mécanisme soit différent pour différents groupes d'antihypertenseurs. Pour le savoir, une analyse post hoc a été réalisée dans l'étude. Elle n'a pas montré de différences statistiquement significatives entre les hypertendus traités et non traités, mais cela peut être dû à un manque de puissance.

Par ailleurs, cette étude ne nous apprend rien concernant l'effet du paracétamol sur la pression artérielle chez les normotendus. Nous ne savons pas non plus s'il existe une différence entre une durée de traitement plus longue et une durée plus courte ni si l'effet est moindre à des doses plus faibles ou intermittentes de paracétamol. La consommation de sel avec le médicament actif était de 0,32 mg par jour (quatre fois deux gélules contenant 0,04 mg de sel par gélule). Les gélules placebo contiennent de l'amidon de maïs, et on ne sait pas si elles contiennent également du sodium. Dans tous les cas, la quantité de sodium dans le groupe de traitement actif est négligeable : la consommation quotidienne moyenne est de 10 g, et un régime pauvre en sel limite l'apport quotidien à 5 ou 6 g. La teneur en sel d'un comprimé pelliculé de Dafalgan Forte est de 23 mg de sodium, et celle d'un comprimé effervescent de Dafalgan Forte de 565 mg. 4 g de paracétamol par jour sous cette dernière forme galénique représentent 28,9% des apports nutritionnels journaliers maximum recommandés en sodium pour un adulte. De plus, une étude de cohorte chinoise (10) récemment publiée a étudié les résultats cardiovasculaires chez 151398 personnes présentant une hypertension artérielle et chez 147299 personnes sans hypertension artérielle (âgées en moyenne respectivement de 73,4 et de 71 ans) après un an de prise de préparations de paracétamol contenant ou non du sel. La prise de paracétamol contenant du sel était associée à une augmentation du risque cardiovasculaire (infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque), de la pression artérielle et de la mortalité toutes causes confondues tant chez les normotendus que chez les hypertendus. Cependant, faute de groupe témoin sans paracétamol, cette étude ne nous apprend rien sur l'effet cardiovasculaire des préparations contenant du paracétamol sans sodium. Enfin, il convient de mentionner que le paracétamol a également entraîné une augmentation statistiquement significative des résultats au test hépatique déterminant le taux d'ALAT, qui s'est toutefois normalisé après deux semaines de sevrage.

Que disent les guides de pratique clinique ?

Le Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP) (2) ne mentionne aucun effet hypertenseur du paracétamol jusqu'à 4 g/jour. Il signale seulement que la teneur en sodium des préparations effervescentes commercialisées peut poser problème chez les patients qui doivent suivre un régime pauvre en sel strict.

Conclusion de Minerva

Cette étude randomisée, contrôlée contre placebo, menée en double aveugle, croisée, qui a été menée correctement d'un point de vue méthodologique, montre une augmentation cliniquement pertinente de la pression artérielle avec la prise de paracétamol à raison de quatre fois 1 gramme par jour pendant 14 jours chez des patients hypertendus ne prenant ni antalgiques ni corticoïdes. Dans l'attente d'une étude plus approfondie, il est recommandé au clinicien de demander aux patients hypertendus d'éviter les fortes doses quotidiennes de paracétamol (4 g) pendant de longues périodes (≥ 14 jours).

Références voir site web.