

Abaisser la pression artérielle systolique cible à 120 mmHg chez les patients hypertendus et présentant un risque cardiovasculaire accru, avec ou sans antécédents de diabète ou d'accident vasculaire cérébral ?

Référence

Liu J, Li Y, Ge J, et al, ESPRIT Collaborative Group. Lowering systolic blood pressure to less than 120 mmHg versus less than 140 mmHg in patients with high cardiovascular risk with and without diabetes or previous stroke: an open-label, blinded-outcome, randomised trial. *Lancet* 2024;404:245-55. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01028-6

Analyse de

Paul De Cort, em.
Huisartsgeneeskunde, KU
Leuven
Absence de conflits d'intérêt
avec le sujet.

Question clinique

Quel est l'effet d'un traitement rigoureux de la pression artérielle avec une pression artérielle systolique cible < 120 mmHg, par rapport au traitement standard avec une valeur cible < 140 mmHg chez les patients hypertendus et présentant un risque cardiovasculaire accru avec ou sans antécédents de diabète ou d'accident vasculaire cérébral ?

Contexte

La valeur cible standard pour le traitement de l'hypertension artérielle a été fixée à < 140 mmHg pour la pression artérielle systolique. Toutefois, des résultats contradictoires d'études récentes ont ouvert le débat sur la question de savoir si une valeur cible inférieure à 120 mmHg ne serait pas préférable pour les patients âgés à haut risque cardiovasculaire, qu'ils soient ou non diabétiques ou qu'ils aient ou non déjà été victime d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'un accident ischémique transitoire (AIT). Les résultats de l'étude SPRINT, une étude randomisée contrôlée (1,2), ont montré qu'une valeur cible plus basse est bénéfique chez les patients hypertendus présentant un risque cardiovasculaire élevé et qui n'ont pas le diabète et n'ont pas d'antécédents d'AVC. L'étude RESPECT (3) a examiné des valeurs cibles plus basses chez des patients ayant des antécédents d'AVC, et l'étude ACCORD (4) chez des patients diabétiques. Aucune de ces deux études n'a pu montrer qu'un traitement plus intensif offrirait un avantage significatif. Deux synthèses méthodiques portant sur le traitement intensif de la pression artérielle avec une valeur cible < 130 mmHg, respectivement chez des patients victimes d'un AVC ou d'un AIT (5,6) et chez des patients diabétiques (7,8), n'ont pas non plus réussi à montrer son utilité et sa sécurité. L'étude discutée ici (9) tente de préciser davantage ces résultats contradictoires.

Résumé

Population étudiée

- recrutement de 16329 participants potentiels dans 116 centres (103 hôpitaux et 13 centres médicaux) en Chine de septembre 2019 à juillet 2020
- critères d'inclusion :
 - avoir 50 ans ou plus
 - tension artérielle systolique de 130 à 180 mmHg sous traitement ou non par 1 médicament antihypertenseur ou de 130 à 170 mmHg sous traitement par 2 médicaments antihypertenseurs ou de 130 à 160 mmHg sous traitement par 3 médicaments antihypertenseurs ou de 130 à 150 mmHg sous traitement par 4 médicaments antihypertenseurs
 - risque cardiovasculaire élevé en raison d'antécédents de maladie cardiovasculaire (coronaropathie, AVC, chirurgie carotidienne, maladie artérielle périphérique, intervention pour anévrisme de l'aorte abdominale) ou de la présence d'au moins

2 facteurs de risque cardiovasculaire (diabète, dyslipidémie, tabagisme, hommes \geq 60 ans et femmes \geq 65 ans)

- critères d'exclusion :
 - hypertension artérielle secondaire
 - insuffisance cardiaque symptomatique ou fraction d'éjection ventriculaire gauche $<$ 35% documentée au cours des 6 derniers mois
 - hypotension orthostatique (pression artérielle systolique \leq 110 mmHg après 1 minute en station debout)
 - infarctus du myocarde, AVC, revascularisation coronaire ou périphérique, pose de stent carotidien et intervention pour anévrisme de l'aorte abdominale au cours des 3 derniers mois ou revascularisation coronaire prévue au cours des 6 prochains mois
 - DFGe $<$ 45 ml/min
 - protéinurie \geq 2+ au cours des 6 derniers mois
 - prise d'antihypertenseurs pour une autre indication (comme des bêtabloquants pour un infarctus du myocarde)
 - espérance de vie $<$ 3 ans
 - problèmes d'observance et de suivi probables en raison d'un abus d'alcool ou de substances au cours de l'année écoulée ou en raison d'un déclin cognitif
- finalement, inclusion de 11 255 participants, ayant en moyenne 64,6 ans (écart-type (ET) 7,1 ans), dont 41,3% de femmes, souffrant d'hypertension artérielle depuis 10 ans (médiane) (interquartile 5-18 ans), avec un BMI moyen de 26,3 (ET 3,3) kg/m² ; 38,7% étaient diabétiques, 28,9% avaient une coronaropathie, et 26,9% avaient des antécédents d'AVC ; 43% prenaient de l'aspirine ; la pression artérielle systolique à l'entrée dans l'étude était en moyenne de 146,8 (ET 10,5) mmHg dans le groupe avec contrôle intensif et 147,0 (ET 10,7) mmHg dans le groupe avec contrôle standard.

Protocole de l'étude

RCT menée en ouvert, l'évaluation de l'effet étant réalisée en aveugle, à deux groupes :

- suivi avec contrôle intensif de la pression artérielle systolique (valeur cible $<$ 120 mmHg) (n = 5624)
- suivi avec contrôle standard de la pression artérielle systolique (valeur cible $<$ 140 mmHg) (n = 5631)
- lors de chaque visite (une fois par mois les trois premiers mois, et tous les trois mois par la suite), la pression artérielle a été mesurée à trois reprises en salle de consultation à l'aide d'un appareil de mesure électronique (après au moins 5 minutes de repos et à des intervalles d'une minute à chaque fois chez un participant assis et détendu) dans les deux groupes par un investigateur formé ; la médication pour la pression artérielle a ensuite été ajustée sur la base de la moyenne de ces trois mesures ; à chaque fois un choix de deux agents antihypertenseurs était disponible parmi les cinq classes de médicaments (thiazides, bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), sartans, inhibiteurs calciques).

Mesure des résultats

- principal critère de jugement : critère de jugement composite combinant tous les événements cardiovasculaires majeurs (infarctus du myocarde, AVC, revascularisation coronaire ou non coronaire, décès cardiovasculaire, hospitalisation ou soins d'urgence pour insuffisance cardiaque)
- critères de jugement secondaires : toutes les composantes du critère principal considérées séparément, mortalité totale, critère composite de l'insuffisance rénale (insuffisance rénale terminale, baisse soutenue de \geq 40% du DFGe par rapport au début de l'étude ou DFGe $<$ 10 ml/min, mortalité due à l'insuffisance rénale)
- analyse en intention de traiter.

Résultats

- la durée médiane du suivi était de 3,4 ans (interquartile 3,0 à 3,4 ans) ; 162 participants ont interrompu l'intervention, et 6 participants ont été perdus de vue lors du suivi

- le groupe traitement intensif a atteint une tension artérielle systolique de 120 mmHg après 9 mois, et le groupe traitement standard a atteint une tension artérielle systolique de 135 mmHg après 2 mois
- les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs dans le sous-groupe des participants diabétiques (indépendamment de la durée du diabète) et chez les participants qui avaient des antécédents d'AVC
- résultats pour les critères de jugement secondaires :
 - taux de mortalité et de mortalité cardiovasculaire plus faible dans le groupe traitement intensif que dans le groupe traitement standard ; respectivement HR de 0,79 avec IC à 95% de 0,64 à 0,97 ($p = 0,025$) et HR de 0,61 avec IC à 95% de 0,44 à 0,84 ($p = 0,0027$)
 - entre les deux groupes, il n'y avait pas de différence statistiquement significative en ce qui concerne les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux, l'insuffisance cardiaque et la revascularisation coronarienne et non coronarienne
 - diminution plus soutenue du DFG $\geq 40\%$ par rapport à la valeur initiale dans le groupe traitement intensif que dans le groupe traitement standard (3% contre 1,8% avec HR de 1,70 avec IC à 95% de 1,33 à 2,17 ; pas de différence statistiquement significative en ce qui concerne les autres composantes du critère de jugement composite de l'insuffisance rénale
 - nombre de syncopes graves plus élevé dans le groupe traitement intensif que dans le groupe traitement standard (24 contre 8 ; HR de 3,00 avec IC à 95% de 1,35 à 6,68) ; pas de différence statistiquement significative en ce qui concerne les autres effets indésirables tels que l'hypotension, les troubles électrolytiques graves, les blessures à cause d'une chute ou l'insuffisance rénale aiguë.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'un traitement intensif de la pression artérielle systolique visant une pression artérielle systolique cible < 120 mmHg, comparé au traitement standard avec une valeur cible < 140 mmHg, diminue le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients hypertendus à risque cardiovasculaire élevé, qu'ils soient ou non diabétiques et qu'ils aient ou non des antécédents d'AVC.

Financement de l'étude

Ministère chinois de la science et de la technologie et hôpital Fuwai.

Conflits d'intérêt des auteurs

Un des auteurs a reçu des fonds de Servier pour la recherche scientifique et pour des conférences. Les autres auteurs ne reçoivent aucun financement.

Discussion

Évaluation de la méthodologie

Il s'agit d'une RCT menée en ouvert. Les investigateurs des centres et les participants n'ont pas été mis en aveugle en raison de la nature de l'intervention. Les statisticiens et les personnes impliquées dans l'adjudication des événements étaient toutefois en aveugle. Les participants ont été recrutés à partir des dossiers médicaux et via des annonces locales. Comme on ignore si le recrutement a été réalisé de manière aléatoire, un biais de recrutement ne peut être exclu. Les chercheurs ont calculé une taille d'échantillon de 10 300 participants pour démontrer avec une puissance de 90% une différence de 20% au niveau du critère de jugement principal composite. Ce chiffre tient compte d'un taux d'incidence à 3 ans de 3,4% dans le groupe traitement standard et d'un taux de perdus de vue au suivi de 2% par an. Étant donné que les caractéristiques de base des deux groupes participant à l'étude étaient très similaires, on peut conclure qu'il n'y a pas eu de biais d'attribution lors de la randomisation. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont décrits en détail dans le supplément à l'article. Par exemple, le critère d'inclusion « hypertension » a également pris en compte le nombre de médicaments antihypertenseurs que les participants prenaient. Bien qu'aucune tentative n'ait été faite pour objectiver l'observance (par exemple en comptant le nombre de comprimés au moyen de piluliers électroniques), l'atteinte rapide et durable de la pression artérielle cible dans les deux groupes de l'étude permet de supposer une bonne observance. Les analyses de sensibilité prenant en compte d'autres causes de décès n'ont pas modifié les résultats du critère de jugement principal.

Discussion des résultats

Le groupe ayant reçu un traitement intensif a vu une réduction statistiquement significative de 12% (HR de 0,88 avec IC à 95% de 0,78 à 0,99) du critère de jugement composite principal. Cette baisse était toutefois inférieure aux 20% pris en compte pour le calcul de la puissance. À l'exception de la mortalité cardiovasculaire, aucune différence entre les deux groupes n'a pu être montrée pour les autres composantes de ce critère de jugement composite. Il est intéressant de noter qu'une analyse de sous-groupes n'a pas non plus révélé de différence statistiquement significative dans le critère de jugement principal (HR de 0,99 avec IC à 95% de 0,77 à 1,08) chez les diabétiques et chez les personnes ayant des antécédents d'AIT ou d'AVC (HR de 0,88 avec IC à 95% de 0,72 à 1,07). Il est possible que ces résultats soient liés à un manque de puissance. D'autres recherches menées auprès d'un groupe plus important de participants suivis sur une plus longue période devraient permettre de tirer des conclusions à ce sujet. Un suivi plus long est également nécessaire étant donné que, dans le groupe traité de manière intensive, le déclin de la fonction rénale était plus important et les syncopes étaient plus graves. Il n'y avait pas de différence en ce qui concerne les troubles électrolytiques graves, mais il y avait plus de cas de carence en sodium < 130 mmol/l (HR de 1,54 avec IC à 95% de 1,11 à 2,14). La question reste donc de savoir si le nombre de sujets à traiter (number needed to treat, NNT), égal à 75 patients pour éviter un critère de jugement principal ou égal à 148 patients pour éviter un décès cardiovasculaire sur 3 ans, est équilibré par rapport aux effets indésirables à long terme.

Le mode de mesure de la pression artérielle est décrit, mais pas de manière suffisamment précise (Qui effectue la mesure : le médecin ou un membre du personnel ? Avec un brassard de quelle taille ? À quel moment de la journée ? À quel bras ?). Néanmoins, le grand mérite de cette méthode de mesure conventionnelle est de pouvoir être extrapolée à la pratique médicale courante en milieu hospitalier et en première ligne de soins. Il faut garder à l'esprit que les valeurs de tension artérielle obtenues de cette manière seront en moyenne plus élevées que celles obtenues lorsque le patient surveille lui-même sa tension ou lors de la surveillance en ambulatoire (10,11), comme dans l'étude SPRINT. La mesure de la pression artérielle y était effectuée de manière automatique et répétitive (moyenne de 3 mesures à 1 minute d'intervalle) à l'aide d'un sphygmomanomètre électronique dans un endroit calme et sans la présence d'un observateur. Une autre étude a montré que, lorsque la pression artérielle systolique était mesurée selon une méthode classique, elle était plus élevée de 12,7 mmHg (12). En outre, il n'est pas certain que les résultats de cette RCT chinoise puissent être extrapolés à la situation belge, car les Chinois consomment plus de sel, ont une incidence plus élevée d'AVC et adoptent un ordre différent pour le choix des médicaments antihypertenseurs (moins de diurétiques) (13).

Que disent les guides de pratique clinique ?

Selon les recommandations de l'association néerlandaise des médecins de famille (NHG) concernant la gestion du risque cardiovasculaire (révision en septembre 2024) (14) : « Chez les personnes ayant ≤ 70 ans souffrant d'hypertension artérielle et présentant un risque plus élevé de maladie cardiovasculaire en raison, par exemple, d'une comorbidité, telle que l'insuffisance rénale chronique ou le diabète sucré, il convient de cibler une pression artérielle systolique < 130 mmHg. » Les directives européennes (révision en 2024) recommandent une valeur cible entre 120 et 129 mmHg après un AVC ischémique ou un AIT, et également en cas d'insuffisance rénale chronique ou de diabète sucré (15).

Conclusion de Minerva

Cette RCT correctement menée en ouvert auprès d'une large population chinoise montre que l'intensification du traitement de l'hypertension artérielle jusqu'à une valeur cible de pression artérielle systolique < 120 mmHg chez les personnes hypertendues à risque cardiovasculaire élevé permet d'obtenir des gains statistiquement significatifs en termes de prévention d'un critère d'évaluation composite combinant infarctus du myocarde, AVC, revascularisation coronaire ou non coronaire, mortalité cardiovasculaire, hospitalisation et soins d'urgence pour insuffisance cardiaque. La diminution est toutefois moins importante que prévu, et, en raison d'un manque de puissance, il n'est pas possible de se prononcer à propos de l'effet sur les composantes individuelles du critère de jugement principal, ni de se prononcer à propos de l'incidence des effets indésirables (graves) à long terme. Des recherches supplémentaires sont donc certainement nécessaires pour peser plus précisément les avantages et les inconvénients d'une valeur cible abaissée.

Références

1. 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
2. De Cort P. Contrôle standard ou intensif de la pression artérielle en cas de risque cardiovasculaire accru chez les patients non diabétiques. *MinervaF* 2016;15(10):250-3.
3. Kitagawa K, Yamamoto Y, Arima H, et al. Effect of standard vs intensive blood pressure control on the risk of recurrent stroke : a randomized clinical trial and meta-analysis. *JAMA Neurol.*2019;76:1309-18. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.2167
4. ACCORD Study Group; Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85. DOI: 10.1056/NEJMoa1001286
5. De Cort P. Quelle est l'efficacité d'un traitement antihypertenseur médicamenteux après un AIT ou un AVC ? *MinervaF* 2019;18(4):43-7.
6. Zonneveld TP, Richard E, Vergouwen MD, et al. Blood pressure-lowering treatment for preventing recurrent stroke, major vascular events, and dementia in patients with a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD007858.pub2
7. Brunström M, Carlberg B, Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;352: i717. DOI: 10.1136/bmj.i717
8. De Cort P. Quelle est la valeur cible du traitement de l'hypertension artérielle chez les patients atteints de diabète sucré ? *Minerva Analyse* 17/03/2017.
9. Liu J, Li Y, Ge J, et al, ESPRIT Collaborative Group. Lowering systolic blood pressure to less than 120 mmHg versus less than 140 mmHg in patients with high cardiovascular risk with and without diabetes or previous stroke: an open-label, blinded-outcome, randomised trial. *Lancet* 2024;404:245-55. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01028-6
10. De Cort P. Mesures automatiques répétées de la pression artérielle : une méthode intéressante. *Minerva Analyse* 1/07/2020.
11. Roerecke M, Kaczorowski J, Myers MG. Comparing automated office blood pressure readings with other methods of blood pressure measurement for identifying patient with possible hypertension: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2019;179:351-62. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.6551
12. Agarwal R. Implications of blood pressure measurement technique for implementation of systolic blood pressure intervention trial (SPLINT). *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004536. DOI: 10.1161/JAHA.116.004536
13. Du S, Wang H, Zhang B, Popkin BM. Dietary potassium intake remains low and sodium intake remains high, and most sodium is derived from home food preparation for Chinese adults. *J Nutr* 2020;150:1230-9. DOI: 10.1093/jn/nxz332
14. Cardiovasculair risicomanagement. NHG-Standaard. (M84) Gepubliceerd: juni 2019. Laatste aanpassing: September 2024.
15. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J* 2024;45:3912-4018. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae178