

Après l'étude SPRINT

De nouvelles cibles pour le traitement de l'hypertension artérielle?

Michel Burnier, Edward Pivin, Fatma Megdiche, Gregoire Würzner

Service de Néphrologie et Hypertension, Département de Médecine, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

L'hypertension artérielle est le facteur de risque principal pour la survenue d'événements cardiovasculaires tels que l'accident vasculaire cérébral (AVC), l'insuffisance cardiaque ou la maladie coronarienne mais également pour la progression de l'insuffisance rénale chronique et le déclin progressif des fonctions cognitives chez la personne âgée [1-5]. Selon l'*Organisation mondiale de la Santé*, deux tiers des AVC et la moitié des maladies coronariennes sont liées à une pression artérielle systolique supérieure à 115 mm Hg (WHO 2002 Report). En Suisse, près de 30% de la population adulte est hypertendue et après 60 ans, plus de 60% des Suisses sont touchés par l'hypertension. Il est aujourd'hui bien démontré que le traitement de l'hypertension artérielle permet de diminuer la mortalité totale et cardiovasculaire et de réduire les complications citées ci-dessus qui représentent une charge énorme pour la société [6]. Depuis 2013 environ, la quasi totalité des recommandations internationales proposent comme cible du traitement antihypertenseur une valeur de pression arté-

plus élevées lorsque la PA est inférieure à 120/75 mm Hg [8]. Toutefois, la réalité de cette courbe en J est aujourd'hui très contestée [9].

Réouverture du débat portant sur les objectifs du traitement antihypertenseur

Dans ce contexte, les résultats de l'étude SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*), parus dans le *New England Journal of Medicine* en novembre 2015, ont réactivé le débat sur les cibles du traitement de l'hypertension et suscité un intérêt énorme tant sur le plan scientifique que médiatique [10]. L'étude SPRINT avait pour but de déterminer si maintenir une PA systolique <120 mm Hg avait un plus grand impact sur la mortalité et la survenue de complications cardiovasculaires et rénales qu'une systolique <140 mm Hg. La population concernée était très diversifiée et comprenait essentiellement des adultes de plus de 50 ans atteints d'une maladie cardiovasculaire avérée ou subclinique en dehors de l'AVC ou un débit de filtration glomérulaire estimé compris entre 20 et 59 ml/min/1,73 m² ou un score de risque selon Framingham à 10 ans >15% ou encore un âge de plus de 75 ans. Un quart des patients inclus avaient plus de 75 ans. Les patients diabétiques, les sujets avec une polykystose rénale ou glomérulonéphrite sous immunosuppresseurs étaient exclus de l'étude.

Dans cette étude conduite uniquement aux Etats-Unis, 9361 patients avec une PA systolique (PAS) >130 mm Hg, traités ou non, ont été inclus. Le protocole utilisé était très proche de celui utilisé dans l'étude ACCORD chez les patients diabétiques [11]. La moitié des patients a été assignée à un traitement intensif visant une PAS <120 mm Hg et l'autre à un traitement standard visant une PAS <140 mm Hg. Le critère principal d'évaluation était un critère composé comprenant le syndrome coronarien aigu, l'AVC, l'insuffisance cardiaque et la mortalité cardiovasculaire. Des critères secondaires non encore publiés devraient évaluer l'impact sur la progression de l'insuffisance rénale chronique et sur le dé-

Quelle est la valeur optimale de la pression artérielle? <140 mm Hg, ou est-ce plutôt <120 mm Hg?

rielle (PA) inférieure à 140/90 mm Hg en règle générale ou <150/90 mm Hg chez les patients âgés avec une hypertension systolique isolée [7]. Chez les patients diabétiques, la pression diastolique devrait être <85 mm Hg. Ces cibles de traitement sont souvent remises en cause pour de multiples raisons. Les questions les plus fréquemment posées sont: y a-t-il un risque à baisser la pression systolique au-dessous de 120 mm Hg? Est-il raisonnable de diminuer la pression artérielle au-dessous de 140 mm Hg chez des patients entre 70 et 80 ans? Quels sont les risques d'une intensification du traitement? Ces inquiétudes sont parfois relayées par des analyses post-hoc de grandes études qui ont suggéré la présence d'une courbe en J dans la relation entre le niveau tensionnel et la mortalité et la survenue d'événements cardiovasculaires. Selon cette hypothèse, la mortalité totale et la mortalité cardiovasculaire seraient



Michel Burnier

veloppement de troubles cognitifs et de démence. Un aspect très important du protocole est la manière dont la pression artérielle a été mesurée. En effet, la PA a été mesurée après 5 minutes de repos dans un milieu calme sans discussion et en l'absence de personnel médical. La pression était mesurée 3 fois de manière automatique avec un appareil préprogrammé pour avoir systématiquement 5 minutes d'intervalle entre chaque prise. De cette manière, les investigateurs ont limité au maximum tout effet blouse blanche. Cette approche pourrait expliquer des pressions plus basses dans l'étude d'environ 20 mm Hg [12]. Ainsi, une pression systolique de 120 mm Hg mesurée dans les conditions de l'étude pourrait correspondre à une pression de 140 mm Hg prise dans des conditions standards.

L'étude a été interrompue précocément en raison des bénéfices observés sur la mortalité. La pression systolique moyenne était de 121,4 mm Hg dans le groupe intensif et de 136,2 mm Hg dans le groupe standard. L'observation principale de cette étude était une dimi-

L'observation principale était une diminution de 27% de la mortalité de toutes causes confondues et une réduction de 25% des évènements cardiovasculaires dans le groupe intensif.

ntion de 27% de la mortalité de toutes causes confondues ($p < 0,001$) et une réduction de 25% des évènements cardiovasculaires dans le groupe intensif ($p = 0,003$). La diminution de la mortalité était due principalement à une réduction de l'insuffisance cardiaque (-40%). De manière surprenante, une baisse peu importante des AVC a été constatée contrairement à toutes les études cliniques précédentes. Le nombre de médicaments utilisés pour atteindre les objectifs de pression étaient de 2,8 dans le groupe intensif et de 1,8 dans le groupe standard. La différence était essentiellement dans le groupe des diurétiques avec une prescription plus grande de chlorthalidone dans le groupe intensif.

Le suivi des effets indésirables sérieux a mis en évidence une augmentation significative des hypotensions (2,4 vs 1,4%), des syncopes (2,3 vs 1,7%), des troubles électrolytiques (3,1 vs 2,3%) et des insuffisances rénales aiguës (4,1 vs 2,5%) dans le groupe intensif mais pas d'augmentation de l'hypotension orthostatique avec ou sans vertiges ou du nombre de chutes. Ces effets secondaires peuvent s'expliquer par la plus grande utilisation des diurétiques dans le groupe intensif.

Des forces et des faiblesses

Les résultats de cette étude auront vraisemblablement un impact important sur les prochaines recommanda-

tions internationales. Toutefois, comme toutes les grandes études, SPRINT a des forces et des faiblesses. Il est vrai que ces données démontrent de manière convaincante la sécurité et les bénéfices d'une baisse de la pression artérielle à moins de 120 mm Hg chez des patients non diabétiques mais avec un risque cardiovasculaire de plus de 15% à 10 ans. En cela, les résultats de SPRINT contredisent plusieurs analyses post-hoc d'études observationnelles qui suggéraient une augmentation de la mortalité lorsque la tension artérielle (TA) était <120-130 mm Hg chez les patients à haut risque cardiovasculaire [13]. Ceci pourrait s'expliquer par l'exclusion des patients diabétiques. Toutefois, des analyses plus récentes ont également mis en doute les risques liés à une PA <120 mm Hg [9]. Dans l'étude SPRINT, le gain de mortalité était surtout lié à la diminution de la mortalité liée à l'insuffisance cardiaque et peu d'impact sur les AVC. Il est donc vraisemblable que la plus grande utilisation des diurétiques ait révélé les cas d'insuffisance cardiaque subclinique et ainsi, permis de mieux les prendre en charge. Si l'on ne tient compte que des autres complications cardiovasculaires (AVC, infarctus, angor), il est possible qu'il n'y ait aucune différence entre la cible de <120 mm Hg et celle de <140 mm Hg.

L'absence de diminution des AVC est très intrigante car l'AVC représente la complication cardiovasculaire la plus sensible à la baisse de la pression artérielle et toutes les études d'hypertension ont montré une diminution de l'incidence d'AVC avec la baisse de la PA. A ce jour, aucune bonne explication n'a été fournie pour cette observation si ce n'est une incidence plutôt basse de l'AVC dans cette étude, de l'ordre de 0,47% par année.

La cible de 120 mm Hg est clairement associée à une augmentation des effets secondaires liés avant tout à une plus grande prescription des diurétiques (troubles électrolytiques, hypotension, insuffisance rénale aiguë). Dans la publication de SPRINT, les inconvénients liés à cette augmentation des effets secondaires ont été balayés par les bénéfices de mortalité et de morbidité.

L'absence de diminution des AVC est très intrigante car l'AVC représente la complication la plus sensible à la baisse de la PA.

Toutefois, en pratique clinique, l'impact réel de ces effets indésirables pourrait être plus important et pourrait être un facteur limitant pour l'intensification du traitement. Il faut relever que l'étude a été interrompue prématurément et que l'impact de ces effets secondaires aurait pu augmenter significativement si l'étude avait été menée à son terme.

Finalement, la question se pose de la généralisation de ces résultats à l'ensemble de la population et surtout

à d'autres populations que celles des Etats-Unis. Dans l'étude SPRINT, plus de 90% des patients inclus avec une PA >130 mm Hg étaient déjà traités avec 1, 2 voire 3 médicaments lors de l'inclusion. Cette observation ne justifie donc pas de traiter des sujets non traités dont la PA systolique serait entre 130 et 140 mm Hg pour les amener à moins de 120 mm Hg. De l'avis des experts européens, les sujets qui présentent une systolique entre 130 et 140 mm Hg ne devraient pas être traités avec des médicaments mais plutôt avec des mesures non pharmacologiques. En l'absence d'information sur la progression du déclin cognitif, l'étude SPRINT ne devrait pas remettre en cause les recommandations actuelles de l'ESH (*European Society of Hypertension*) concernant les personnes âgées de plus de 80 ans. On peut donc garder comme message principal de SPRINT que la diminution de la PA systolique à moins de 120 mm Hg est sûre et associée à une mortalité globale plus faible et à moins d'incidents cardiovasculaires chez des patients hypertendus de plus de 50 ans (par définition avec une systolique >140 mm Hg au diagnostic) avec un risque cardiovasculaire élevé (>15% sur 10 ans). La cible de <120 mm Hg peut être envisagée pour autant que le patient tolère bien son traitement.

Bilan

Les résultats de l'étude SPRINT seront probablement intégrés dans les prochaines recommandations internationales mais avant cela, il serait utile d'avoir les résultats sur la progression de l'insuffisance rénale chronique et des troubles cognitifs. En attendant, nous suggérons de garder les recommandations actuelles qui prônent une baisse de la TA au cabinet à <140 mm Hg [7].

Correspondance:
Prof. Michel Burnier
Service de Néphrologie
et Hypertension
CHUV
Rue du Bugnon 17
CH-1011 Lausanne
michel.burnier[at]chuv.ch

Disclosure statement

Les auteurs n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.

Références

- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies C. 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.
- Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *The New England journal of medicine*. 2001;345(18):1291–7.
- Luchsinger JA, Mayeux R. Cardiovascular risk factors and Alzheimer's disease. *Current atherosclerosis reports*. 2004;6(4):261–6.
- Wright JT, Jr., Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *Jama*. 2002;288(19):2421–31.
- Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A, International Society of H. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008;371(9623):1513–8.
- Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet*. 2001;358(9290):1305–15.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of hypertension*. 2013;31(7):1281–357.
- Grassi G, Quarti-Trevano F, Dell'Oro R, Mancia G. The «J curve» problem revisited: old and new findings. *Current hypertension reports*. 2010;12(4):290–5.
- Hedner T, Oparil S, Narkiewicz K, Kjeldsen SE. The J-curve phenomenon revisited. *Blood pressure*. 2009;18(4):168–70.
- SPRINT Research Group, Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *The New England journal of medicine*. 2015;373(22):2103–16.
- ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Jr., Grimm RH, Jr., et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 2010;362(17):1575–85.
- Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobe SW, Kaczorowski J. Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution. *Hypertension*. 2010;55(2):195–200.
- Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancia G, Gao P, Fagard R, et al. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *Journal of hypertension*. 2009;27(7):1360–9.