

Baisser la pression artérielle : jusqu'où ?

RÉSUMÉ : Selon les recommandations, la cible est de 130/80 mmHg chez les patients insuffisants rénaux ou diabétiques. Les essais thérapeutiques soutiennent-ils tous cette vision ? Chez les patients diabétiques, certaines études sont en faveur d'un bénéfice cardiovasculaire et rénal lié à la baisse de PA (jusqu'à 80 mmHg pour la PA diastolique [HOT]); jusqu'à 139/77 mmHg pour la PAS (Micro-HOPE), 134/74 mmHg (ADVANCE). D'autres études ne montrent pas de bénéfice cardiovasculaire sur le critère de jugement principal (mais réduction significative de 47 % du risque d'AVC malgré une PAS très basse [119 mmHg, ACCORD] ou < 130 mmHg [INVEST]). Chez le patient insuffisant rénal (1 094 sujets Noirs Américains suivis de 8 à 12,2 ans [AASK]), la baisse de la PA à 130/78 mmHg (versus 141/86 mmHg) apportait une néphroprotection en présence d'une protéinurie > 0,22 g/g créatininurie (> environ 300 mg/j), mais pas en son absence.

Que retenir ? La cible tensionnelle < 130/80 mmHg reste de mise chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux avec protéinurie, n'apporte peut-être pas une protection cardiovasculaire ou rénale aussi importante qu'attendue mais reste de mise.



→ J.M. HALIMI
Service de Néphrologie-Immunologie
Clinique, CHU, TOURS.

L' hypertension artérielle (HTA) reste la première cause de décès dans le monde. Elle concerne environ 1 milliard de Terriens et 14 millions de Français. Chez ces patients, les essais thérapeutiques plus encore que les études épidémiologiques ont permis de montrer que la baisse de la pression artérielle (PA) permettait de réduire les risques d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde, de mort subite et d'insuffisance rénale : tout cela est connu depuis le milieu des années 1990.

Depuis lors, deux questions majeures ont été posées (et le restent en grande partie en 2010) : jusqu'où réduire la PA ? Quels sont ceux qu'il vaut mieux utiliser parmi les antihypertenseurs disponibles sur le marché ? Concernant la première question, les recommandations et les essais thérapeutiques récents nous apportent des informations qu'il est intéressant de discuter.

Que nous disent les recommandations ?

1. Les recommandations françaises

Les recommandations HAS 2005 sur la prise en charge de l'HTA sont les dernières recommandations françaises : elles ont donc toujours cours. Elles nous indiquent que la cible tensionnelle est de 140/90 mmHg chez les sujets hypertendus, mais qu'elle est plus basse (130/80 mmHg) chez les patients insuffisants rénaux ou diabétiques. (Il est à noter que ces recommandations sont revenues en arrière par rapport aux recommandations antérieures qui portaient la cible tensionnelle à 125/75 mmHg chez les sujets insuffisants rénaux protéinuriques.) Chez le patient de 80 ans et plus, la cible tensionnelle a été définie pour la première fois : 150 mmHg pour la pression artérielle systolique, quelle que soit la PA diastolique.

La cible de 130/80 mmHg retenue en 2005 par l'HAS, notamment chez le patient diabétique ou insuffisant rénal, l'a été sur trois arguments :

– les données épidémiologiques indiquant une relation linéaire entre le niveau de PA et le risque cardiovasculaire chez tous les patients et l'idée que les patients diabétiques ou insuffisants rénaux étaient à risque cardiovasculaire élevé,

– le choix assumé de la cohérence avec les recommandations internationales antérieures (américaines et européennes),

– les données d'essais thérapeutiques avant 2005 suggérant (plus que ne le démontrant vraiment) que la baisse de la PA au-dessous de 140/90 mmHg apportait un bénéfice cardiovasculaire ou rénal. Les données plus récentes vont-elles dans le même sens ? C'est toute la question.

2. Les autres recommandations

D'autres recommandations ont été publiées depuis 2005. Les recommandations européennes (ESH/ESC) ont gardé la cible de 140/90 mmHg chez la plupart des patients hypertendus, mais ont retenu une cible plus basse (130/80 mmHg) chez les patients diabétiques, insuffisants rénaux ou coronariens.

Cependant, en 2009, l'ESH a publié un article de recommandations indiquant que la cible de 130/80 mmHg n'était peut-être pas adaptée chez tous les patients diabétiques et que cette cible était peut-être de 140/90 mmHg chez certains de ces patients, sans réellement indiquer si un retour en arrière était proposé chez tous les patients diabétiques ou seulement chez certains. Les recommandations britanniques de 2009 (NICE-Diabetes) renaient une cible de 130/80 mmHg pour les patients diabétiques de type 2 ayant une atteinte rénale, oculaire ou

cérébrale et de 140/80 mmHg dans les autres cas.

Cette année, les recommandations canadiennes ont gardé des cibles tensionnelles de 140/90 mmHg chez le patient hypertendu sans complication et 130/80 mmHg chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux [1]. Les recommandations américaines sont en cours d'élaboration et devraient être publiées en 2011.

Que disent les essais thérapeutiques récents ?

1. Le patient diabétique

>>> Chez ce type de patients, l'étude **HOT** a montré il y a plus de 10 ans que la baisse de la PA diastolique de 90 à 80 mmHg était associée à une réduction de 50 % des événements cardiovasculaires majeurs (mais cela n'était pas observé chez les patients non diabétiques).

>>> L'étude **Micro-HOPE** avait montré qu'un traitement par ramipril à 10 mg/j (*versus* placebo) donnait le soir permettait de réduire les événements cardiovasculaires chez les patients diabétiques et des données laissent penser que ce résultat était en partie dû à une baisse de la PA dans le groupe recevant le traitement actif. La PA de consultation atteinte était de 139/77 mmHg.

>>> L'étude **STENO-2** a montré en 2003 qu'une prise en charge agressive précoce (baisse de la PA < 130/80 mmHg, aspirine, statine, blocage du système rénine-angiotensine) permettait de réduire le risque d'événement cardiovasculaire ou rénale chez des patients diabétiques de type 2 ayant une microalbuminurie persistante.

>>> Dans l'essai thérapeutique randomisé en double aveugle **ADVANCE**,

le groupe recevant perindopril et indapamide avait une PA plus basse pendant le suivi que celui recevant un placebo en plus du traitement de base de ces patients (134,7/74,8 vs 140,3/77,0 mmHg) : cette différence de PA de 5,6/2,2 mmHg était associée à une réduction significative de 14 % de la mortalité totale, de 19 % de la mortalité cardiovasculaire (qui n'étaient cependant pas le critère de jugement principal), de 9 % des événements micro- et macrovasculaires, de 14 % de l'incidence des événements coronariens. Malgré la baisse de la PA, la réduction des événements cérébraux (AVC) de 6 % n'était pas significative, peut-être à cause d'un plus grand nombre de patients sous inhibiteurs calciques dans le groupe placebo [2].

>>> L'étude **ACCORD**, parue cette année, a apporté des données un peu différentes. Dans cet essai thérapeutique randomisé sans aveugle, 4733 patients diabétiques de type 2 ont été randomisés pour réduire la PA soit à moins de 140 mmHg, soit à 120 mmHg pour la systolique. Dans le groupe "traitement intensif", le LDL-cholestérol initial était significativement plus élevé que dans le groupe "traitement standard" (1,11 ± 0,37 vs 1,09 ± 0,36 g/litre). La PA initiale était de 139,2/76,0 mmHg. A partir de la 2^e année, la PA systolique était respectivement de 119,3 et 133,5 mmHg dans les groupes "traitement intensif" et "traitement standard". Toutes les classes de médicaments antihypertenseurs étaient plus fréquemment utilisées dans le groupe traitement intensif (*versus* traitement standard), ce qui est logique, mais cela était aussi vrai pour des médicaments réputés "potentiellement dangereux" (alphanbloquants : 23 % *versus* 11 %) ou habituellement mal supportés (résérpine : 7 % vs 1 %). Dans le groupe "traitement intensif" la réduction de l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs (1,87 *versus* 2,09 %/an, soit

-12 %, $p = 0,20$) n'était pas significative, mais la réduction du risque d'AVC (-47 %, $p = 0,01$) l'était. Il n'y avait pas de surrisque significatif d'infarctus du myocarde non fatal. Le bénéfice cardiovasculaire apporté par la baisse de PA n'était pas aussi important qu'escompté, mais restait significatif pour les AVC [3].

>>> Dans l'analyse *post-hoc* de l'essai thérapeutique **INVEST** chez des patients diabétiques coronariens (6400 des 22 756 patients de cet essai thérapeutique), les patients ont été stratifiés en fonction de la PA pendant de l'étude: PA bien contrôlée (PA systolique < 130 mmHg), moyennement contrôlée (PA systolique: 130 à 139 mmHg), mal contrôlée (PA systolique > 140 mmHg). Ces patients recevaient en 1^{re} intention un inhibiteur calcique (vérapamil) ou un bêtabloquant, puis d'autres médicaments en fonction de leur PA. Le résultat de cette analyse *post-hoc* en sous-groupe indiquait que, globalement, l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs n'était pas différente entre les patients dont la PA était bien contrôlée (PA systolique < 130 mmHg) *versus* ceux dont la PA était moyennement contrôlée (PA systolique: 130 à 139 mmHg) [4].

2. Le patient insuffisant rénal

>>> Depuis la **méta-analyse de Jafar et al.** en 2003, les néphrologues savent que la réduction de la PA apporte une néphroprotection dans les maladies rénales non diabétiques lorsqu'il existe une protéinurie > 0,5 g/jour, mais pas nécessairement en l'absence de protéinurie [5].

>>> L'étude **AASK** publiée cette année a apporté des informations complémentaires intéressantes. En effet, dans cet essai thérapeutique mené chez 1094 sujets Noirs Américains ayant une néphroangiosclérose probable

dont le débit de filtration glomérulaire estimé était compris entre 20 et 65 mL/min, les patients ont été randomisés en deux groupes en fonction de la cible tensionnelle: 92 mmHg vs 102-107 mmHg pour la pression artérielle moyenne. Ces patients ont été suivis de 8 à 12,2 ans. Le critère de jugement principal était un critère composite (doublement de la créatininémie, insuffisance rénale chronique terminale ou décès). La PA était de 130/78 mmHg dans le groupe "traitement standard" *versus* 141/86 mmHg dans le groupe "traitement intensif". Le traitement plus strict n'avait pas d'effet sur le critère de jugement principal. Cependant, lorsque les patients étaient stratifiés en fonction de leur protéinurie initiale (> *versus* < 0,22 g/g créatininurie), la réduction de la PA plus stricte était associée à une réduction du risque de 27 % ($p = 0,01$) sur le critère de jugement principal, alors qu'aucun effet n'était constaté lorsque la protéinurie était < 0,22 g/g créatininurie. En pratique, une protéinurie de 0,22 g/g créatininurie correspond à peu près à un chiffre de 0,5 g/jour de protéinurie sur les urines de 24 heures [6].

Pour la pratique : quelle cible tensionnelle ? Chez qui ?

Chez le patient hypertendu sans insuffisance rénale ni diabète, la cible tensionnelle reste 140/90 mmHg. Chez le patient âgé de 80 ans ou plus, la cible reste de 150 mmHg pour la systolique.

Chez le patient coronarien, seules les recommandations européennes ont proposé une cible tensionnelle à 130/80 mmHg, sans beaucoup de données scientifiques soutenant cette démarche. Les recommandations françaises ne vont pas dans ce sens.

La situation est un peu plus complexe chez le patient diabétique de

type 2 ou insuffisant rénal: le sujet est controversé actuellement... Chez les patients insuffisants rénaux sans aucune protéinurie, la baisse de la PA à des seuils très bas n'apporte probablement pas de néphroprotection (et il n'est d'ailleurs pas démontré que le blocage du système rénine soit utile). Chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux avec protéinurie, même mineure (c'est-à-dire la majorité des patients ayant une insuffisance rénale), la cible tensionnelle de 130/80 mmHg reste de mise, notamment après les résultats de l'étude **ADVANCE** et **AASK**. Il ne faut pas baisser la garde et revenir à des cibles de 140/90 mmHg chez ces patients, ce serait probablement une erreur, même si le bénéfice attendu est peut-être moins important que celui espéré.

Bibliographie

1. 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendations: An annual update. *Can Fam Physician*, 2010; 56: 649-653.
2. PATEL A *et al.* Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the **ADVANCE** trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007; 370: 829-840.
3. **ACCORD** Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2010; 362: 1575-1585.
4. JAFAR TH *et al.* Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2003; 139: 244-252.
5. COOPER-DEHOFF RM *et al.* Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA*, 2010; 304: 61-68.
6. APPEL LJ *et al.* Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med*, 2010; 363: 918-929.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.