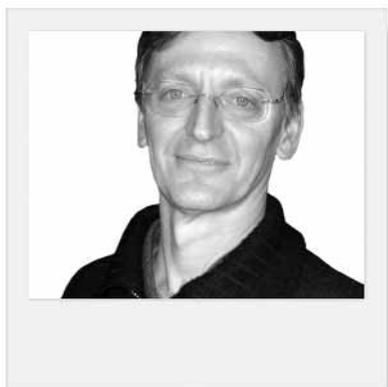


# Jusqu'à quelle valeur diminuer la pression artérielle chez le diabétique ?



→ **F. DIEVART**  
Clinique Villette, DUNKERQUE.

## Pression artérielle et diabète

### 1. La pression artérielle comme marqueur de risque cardiovasculaire

Cela fait 50 ans qu'il a été prouvé qu'il existe une relation étroite entre la pression artérielle et le risque d'événements cardiovasculaires majeurs. La synthèse des études d'observation a démontré que plus la pression artérielle systolique ou plus la pression artérielle diastolique est élevée, plus le risque d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde est élevé. La relation entre pression artérielle et événements cardiovasculaires paraît sans seuil, elle débute dès les valeurs de 115 mmHg pour la pression artérielle systolique et de 75 mmHg pour la pression artérielle diastolique.

### 2. La pression artérielle comme facteur de risque cardiovasculaire

Les études d'intervention menées depuis les années 1960 ont démontré que la diminution pharmacologique de la pression artérielle réduit le risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral. La réduction des événements est proportionnelle à la diminution de la pression artérielle systolique ou diastolique. Dès lors, la pression artérielle a pu être qualifiée de facteur de risque cardiovasculaire.

### 3. Les recommandations

Lorsque la preuve du bénéfice clinique de la diminution de la pression artérielle a été acquise au début des années 1970, il est apparu utile de proposer des recommandations dans l'objectif de diminuer la pression artérielle afin de diminuer le risque cardiovasculaire.

Des valeurs cibles de pression artérielle, initialement différentes des valeurs actuelles et selon les différentes Sociétés savantes, ont été fixées dans diverses recommandations. Depuis plus de 10 ans, toutes les Sociétés savantes ont évolué pour proposer des recommandations concordantes sur ces valeurs cibles. Ainsi, il faut faire en sorte que, chez la majorité des personnes, la pression artérielle soit inférieure à 140/90 mmHg et, dans deux sous-groupes, les diabétiques et les insuffisants rénaux, qu'elle soit inférieure à 130/80 mmHg.

### 4. Le cas du diabétique

L'effet de la diminution pharmacologique de pression artérielle chez les diabétiques a pu être évalué par des études conduites spécifiquement dans cette population et par l'analyse de sous-groupes inclus dans des études portant sur des populations hypertendues comprenant des diabétiques.

Parmi les études d'intervention, trois types peuvent être distingués en fonction des renseignements qu'elles peuvent apporter :

>>> Un premier groupe est constitué par des études ayant évalué une molécule antihypertensive contre placebo. Dans ces études, plusieurs éléments sont à prendre en compte. Premièrement, il y a eu le plus souvent une stratégie d'abaissement de pression artérielle avec une démarche graduelle d'augmentation des traitements. Et donc, seule la molécule prise en début de traitement servait de référence bien que son effet ait été dilué dans celui de la stratégie globale. Deuxièmement, ces études sont le plus souvent anciennes et ont évalué ces stratégies chez des patients le plus souvent âgés de moins de 70 ans et ayant des chiffres très élevés de pression artérielle et le plus souvent de pression artérielle diastolique. Cela rend compte que ces études n'ont permis d'obtenir que des informations partielles quant à l'atteinte de valeurs basses de pression artérielle. Toute-

fois, à partir de ces études, il a pu être construit des modèles montrant que pour toute diminution d'une valeur fixe de la pression artérielle le risque d'infarctus du myocarde et/ou d'accident vasculaire cérébral diminue d'une valeur elle aussi fixe.

>>> Un second groupe d'études est constitué de celles ayant comparé des molécules antihypertensives entre elles. Ce type d'études est chronologiquement postérieur aux précédentes et avait comme objectif d'évaluer si des molécules plus récemment commercialisées pouvaient apporter un bénéfice différent par rapport à des molécules plus anciennes. Dans ces études, l'objectif tensionnel était le même dans les groupes comparés. Ce qui était évalué était la valeur des moyens utilisés pour atteindre ces objectifs et non l'objectif. Ces études ne permettent donc pas, faute de groupe contrôle sous placebo, d'évaluer la pertinence d'une cible tensionnelle par rapport à une autre. A partir de certaines de ces études et pour juger des cibles tensionnelles à proposer, il a été envisagé d'effectuer des analyses en sous-groupes en comparant le pronostic de patients en fonction de leur pression artérielle pendant l'étude. C'est cette méthode qui a été adoptée dans l'analyse de l'étude

INVEST présentée à l'ACC et qui sera rapportée plus après dans cet article.

>>> Enfin, un troisième groupe d'études est constitué par celles ayant évalué des cibles de pression artérielle différentes en fonction des groupes comparés. Une particularité des études jusqu'ici disponibles était de n'avoir pas fixé de cible de pression systolique, mais d'avoir fixé le plus souvent une cible de pression artérielle diastolique et, dans un cas, une cible de pression artérielle moyenne (**tableau I**). Ce groupe comprend 4 études principales (dont l'une est divisée en deux groupes) dans lesquelles il a été inclus 3 599 diabétiques âgés en moyenne de 59,6 ans. Leur pression artérielle initiale était en moyenne à 161,7/97,8 mmHg et a diminué en moyenne de 6,0/4,6 mmHg dans la comparaison entre les groupes.

Les méta-analyses de ces différents types d'études, conduites chez des diabétiques ou ayant inclus une population de diabétiques dont les données sont analysables, ont indiqué que :

- le bénéfice relatif de la diminution de pression artérielle chez les diabétiques est équivalent à celui obtenu chez les non diabétiques,
- toutes les classes thérapeutiques ont un effet comparable pour diminuer le

risque cardiovasculaire des diabétiques, sans qu'il n'y ait d'effet de cardio-protection spécifique des bloqueurs du système rénine-angiotensine. Toutefois, pour ce dernier groupe pharmacologique, un effet de protection rénale supplémentaire peut être envisagé.

Progressivement s'est donc construit un raisonnement qui a conduit à proposer une cible de pression artérielle plus basse chez les diabétiques que chez les non diabétiques. Ce raisonnement repose sur plusieurs éléments parmi lesquels :

- une analyse en sous-groupe de l'étude HOT indiquant que le pronostic cardiovasculaire des diabétiques était d'autant meilleur que leur pression artérielle était basse,
- une construction théorique à partir du modèle unissant étroitement risque cardiovasculaire et pression artérielle, en prenant en compte le fait que les diabétiques sont à risque cardiovasculaire plus élevé que les non diabétiques.

Il a donc été proposé des cibles de pression artérielle plus basses chez les diabétiques que chez les non diabétiques afin de réduire plus encore leur risque cardiovasculaire bien qu'aucun essai thérapeutique spécifique n'ait validé cette recommandation.

Etude	Objectif du traitement	Nombre de patients	Type d'étude	Critère d'inclusion	Suivi (ans)
AASK	PAM < 92 mmHg vs 102-107 mmHg	1 094	Ouvert	HTA, néphropathie, sujet noir	3,8
ABCD (hypertendus)	PAD < 75 mmHg vs < 90 mmHg	470	Ouvert	HTA, DNID	5,3
ABCD (normotendus)	PAD 10 mmHg de moins qu'à l'inclusion vs 80 à 89 mmHg	480	Ouvert	DNID, normotendu	5,3
HOT	PAD < 80 mmHg vs < 85 mmHg vs < 90 mmHg	18 790	Ouvert	HTA	3,8
UKPDS	PAD < 85 mmHg vs < 105 mmHg	1148	Ouvert	HTA et DNID	8,4

PAM : pression artérielle moyenne ; HTA : hypertension artérielle ; PAD : pression artérielle diastolique ; DNID : diabète de type 2.

TABLEAU I : Les études ayant comparé des cibles tensionnelles différentes.

Etudes et classes thérapeutiques comparées	Nombre de patients	PA à l'inclusion	PA à la fin de l'étude, groupe sous traitement	PA à la fin de l'étude, groupe contrôle	Effets sur les événements cardiovasculaires
IDNT antagoniste calcique contre placebo	1136	159/87	141/77	144/80	Non significatif
IDNT ARA 2 contre placebo	1148	159/87	140/77	144/80	Non significatif
RENAAL, ARA 2 contre placebo	1513	153/82	140/74	142/74	Non significatif
UKPDS 38 bêtabloquant ou IEC contre soins usuels	1148	159/94	144/82	154/87	Diminution significative des AVC, pas de diminution des IDM
ADVANCE IEC et diurétique contre placebo	11140	145/81	136/73	140/73	Non significatif

ARA 2 : antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2 ; PA : pression artérielle ; IDM : infarctus du myocarde ; AVC : accident vasculaire cérébral.

**TABLEAU II :** Etudes ayant inclus au moins 1 000 patients et ayant évalué l'effet de stratégies antihypertensives sur le pronostic cardiovasculaire (en critère primaire ou secondaire) et ayant inclus uniquement des diabétiques.

Si l'on prend en compte les essais les plus importants menés spécifiquement chez les diabétiques, l'analyse du **tableau II** montre qu'aucun essai n'a permis d'atteindre la cible de pression artérielle de 130/80 mmHg. Cette cible est donc bien une construction théorique soutenue par quelques analyses en sous-groupes et des études de régression conduites à partir de données parcellaires. La valeur la plus basse de pression artérielle obtenue dans une étude spécifique a été en moyenne de 136/73 mmHg, il s'agit de l'étude ADVANCE. Cette étude a montré un bénéfice global de la stratégie permettant d'obtenir ces valeurs avec une association initiale d'un IEC et d'un diurétique. Ce bénéfice atteint la significativité lorsque sont pris en compte en commun les événements micro- et macrovasculaires. Paradoxalement, lorsque les événements microvasculaires et les événements macrovasculaires sont pris en compte séparément, le résultat obtenu n'est pas significatif, mais la mortalité cardiovasculaire est significativement diminuée.

Malgré un résultat hétérogène selon les critères pris en compte et parce que les événements du critère pri-

naire ont été significativement diminués, l'étude ADVANCE valide le bénéfice d'une cible de pression artérielle inférieure à 140/80 mmHg chez le diabétique, mais pas celui d'une cible de pression artérielle systolique inférieure à 130 mmHg.

C'est dans ce contexte de la recherche de la valeur cible de pression artérielle chez les diabétiques que s'inscrivent deux études présentées à l'*American College of Cardiology*: l'étude ACCORD pression artérielle et une analyse complémentaire de l'étude INVEST.

### L'étude ACCORD pression artérielle

Les critères d'inclusion dans l'étude ACCORD étaient un diabète de type 2 avec une HbA1c > 7,5 %, un âge au moins égal à 40 ans et une maladie cardiovasculaire ou un âge supérieur à 55 ans avec une preuve anatomique d'une atteinte athéromateuse, une albuminurie, une hypertrophie ventriculaire gauche ou bien au moins deux facteurs de risque additionnels (hypertension artérielle, dyslipidémie, tabagisme, obésité).

Les patients inclus dans cet essai pouvaient être randomisés dans l'étude spécifique sur la pression artérielle s'ils avaient une pression artérielle comprise entre 130 et 180 mmHg, avec ou sans traitement antihypertenseur, celui-ci ne devant pas comprendre plus de 3 molécules différentes. Cette partie de l'étude a été conduite en ouvert avec une randomisation aléatoire centralisée et les médecins avaient le choix des traitements antihypertenseurs.

Les patients ont été randomisés pour avoir soit une pression artérielle systolique inférieure à 120 mmHg (groupe traitement intensif), soit une pression artérielle systolique en dessous de 140 mmHg (groupe traitement standard).

Le critère primaire évalué était la survenue du premier infarctus du myocarde non fatal, du premier accident vasculaire cérébral non fatal ou du premier décès cardiovasculaire.

Dans cette branche de l'étude, 4 733 patients ayant une pression artérielle initiale en moyenne à 139/76 mmHg ont été inclus. Ils avaient en moyenne

à l'inclusion 62 ans et 33 % avaient une maladie cardiovasculaire.

Le suivi moyen a été de 4,7 ans pour les événements cardiovasculaires et de 5 ans pour la mortalité totale.

### 1. Effets tensionnels

A la fin de la première année d'inclusion, la pression artérielle systolique dans le groupe traitement intensif était en moyenne à 119,3 mmHg avec un nombre moyen de traitements antihypertenseurs de 3,4. Ces chiffres, dans le groupe traitement standard, étaient respectivement de 133,5 mmHg et de 2,1. Il y avait donc une différence de pression artérielle systolique de 14,2 mmHg entre les groupes.

### 2. Effets cliniques souhaités (tableau III)

Au terme du suivi, il n'y a pas eu de différence significative entre les grou-

pes concernant l'incidence des événements du critère primaire (445 événements au total; incidence annuelle dans le groupe contrôle: 2,09 %; RR: 0,88; IC 95 %: 0,73-1,06; p = 0,20).

Les analyses complémentaires ont montré une incidence des AVC significativement moindre dans le groupe devant avoir une PAS inférieure à 120 mmHg (nombre d'événements total: 98; incidence annuelle dans le groupe contrôle: 0,53 %; RR: 0,59; IC 95 %: 0,39-0,89; p = 0,01) sans différence significative entre les groupes pour l'incidence de tous les autres événements cardiovasculaires évalués et pour la mortalité totale.

### 3. Effets non souhaités

L'incidence de nombreux événements indésirables sérieux a été plus élevée dans ce groupe intensif par rapport au groupe standard (tableau IV).

Il y a eu notamment significativement plus d'hypokaliémies inférieures à 3,2 mEq/L, significativement plus d'hyperkaliémies, significativement plus d'hypotensions symptomatiques, significativement plus d'élévations de la créatininémie de plus d'1,5 mg/dL, significativement plus de diminution du débit de filtration glomérulaire en dessous de 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### 4. Commentaires

L'étude ACCORD pression artérielle montre qu'atteindre une cible basse de pression artérielle systolique chez les diabétiques de type 2 n'apporte pas de bénéfice cardiovasculaire global, par rapport à maintenir une pression artérielle systolique juste en dessous de 140 mmHg.

Dans son résultat brut, cette étude invalide un modèle théorique faisant que, chez des sujets à risque, plus la

Critères évalués	Groupe intensif (n = 2 363)		Groupe standard (n = 2 371)		Risque relatif	IC 95 %	Valeur de p
	Nombre d'événements	% par an	Nombre d'événements	% par an			
Critère primaire (premier IDM, AVC ou décès cardiovasculaire)	208	1,87	237	2,09	0,88	0,73-1,06	0,20
Infarctus du myocarde non fatals	126	1,13	146	1,28	0,87	0,68-1,10	0,25
Tous AVC	36	0,32	62	0,53	0,59	0,39-0,89	0,01
AVC non fatals	34	0,30	55	0,47	0,63	0,41-0,96	0,03
Décès toutes causes	150	1,28	144	1,19	1,07	0,85-1,35	0,55
Décès de cause cardiovasculaire	60	0,52	58	0,49	1,06	0,74-1,52	0,74
Critère primaire et revascularisation ou insuffisance cardiaque non fatale	521	5,10	551	5,31	0,95	0,84-1,07	0,40
Événements coronaires majeurs	253	2,31	270	2,41	0,94	0,79-1,12	0,50
Insuffisance cardiaque fatale ou non	83	0,73	90	0,78	0,94	0,70-1,26	0,67

TABLEAU III : Résultats principaux de l'étude ACCORD pression artérielle.

Critères	Groupe intensif (n = 2 362)		Groupe standard (n = 2 371)		Valeur de p
	Nombre d'événements	%	Nombre d'événements	%	
Effets attribués aux traitements	77	3,3	30	1,27	< 0,001
Hypotension	17	0,7	1	0,04	< 0,001
Bradycardie ou arythmie	12	0,5	3	0,13	0,02
Hyperkaliémie	9	0,4	1	0,04	0,01
Kaliémie < 3,2 mEq/L	49	2,1	27	1,1	0,01
Élévation de la créatininémie de plus de 0,15 mg/L chez l'homme	304	12,9	199	8,4	< 0,001
Élévation de la créatininémie de plus de 0,13 mg/L chez la femme	257	10,9	168	7,1	< 0,001
Diminution du débit de filtration glomérulaire < 30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	99	4,2	52	2,2	< 0,001

TABLEAU IV : Effets secondaires sérieux significatifs dans l'étude ACCORD pression artérielle.

pression artérielle sera basse, plus le risque d'événements cardiovasculaires sera diminué.

Si elle ne montre pas de bénéfice, l'étude ACCORD pression artérielle contient un autre renseignement utile puisqu'elle ne montre pas non plus d'effet cardiovasculaire délétère majeur. Ainsi, en évaluant prospectivement deux cibles tensionnelles, dont l'une est relativement basse, chez des diabétiques dont un tiers au moins ont une maladie cardiovasculaire, elle indique qu'il n'y a probablement pas de courbe en J puisque l'ensemble des événements cardiovasculaires majeurs est plutôt moindre dans les groupes à pression plus basse, et qu'il n'y a pas d'effet néfaste sur la mortalité totale ( $p = 0,55$ ) ou cardiovasculaire ( $p = 0,74$ ). Il est probable cependant que, dans les mois à venir, des analyses en sous-groupes des patients de cette étude prenant en compte l'existence ou non d'une maladie cardiovasculaire et la pression artérielle sous traitement soient publiées pour évaluer l'hypothèse d'une courbe en J.

L'effet clinique observé dans cette étude pouvait-il être prédit? En prenant en

compte une différence de pression artérielle systolique de 14,2 mmHg entre les groupes, pour une pression artérielle systolique initiale à 139 mmHg et un âge moyen de 62 ans, d'après une méta-régression parue en 2009 dans le *British Medical Journal* (2009 ; 338 : 1 245-53), ces trois paramètres devaient permettre de prévoir une réduction moyenne du risque d'infarctus du myocarde de 36 % et du risque d'AVC de 46 %. Dans l'étude ACCORD pression artérielle, la réduction du risque d'AVC a été conforme aux prévisions : la valeur prévisible de réduction des AVC de 46 % étant comprise dans l'intervalle de confiance du résultat constaté dans l'étude (pour rappel, risque relatif d'AVC : 0,59 ; IC 95 % : 0,39-0,89 ;  $p = 0,01$ ). En revanche, la réduction du risque d'infarctus du myocarde n'est pas conforme au modèle : la réduction constatée n'est pas significative et est nettement moindre que celle prévisible. Ce résultat est à l'opposé de ce qui avait été constaté dans l'étude ADVANCE pression artérielle où la réduction relative du risque des événements coronariens était plus importante que celle des accidents vasculaires cérébraux. Cela

est-il dû à un problème de puissance ou au fait que les populations de diabétiques incluses dans ces deux études ne sont pas comparables? En effet, la mortalité cardiovasculaire annuelle des patients de l'étude ACCORD pression artérielle a été deux fois plus faible que celle des patients de l'étude ADVANCE pression artérielle (0,49 % vs 1,06 %). Il en a été de même pour les incidences annuelles d'événements coronariens et d'AVC, mais avec en moyenne plus d'événements coronariens que d'AVC dans ces deux études. La comparaison de ces deux études ne permet toutefois aucune conclusion et seulement quelques hypothèses assez hasardeuses sur les raisons de l'échec de l'étude ACCORD à démontrer l'hypothèse qu'elle évaluait.

Enfin, dans l'étude ACCORD pression artérielle, il est à noter que s'il a été possible de diminuer la pression artérielle systolique en dessous de 120 mmHg en moyenne dans le groupe traitement intensif, cela a été obtenu au prix de nombreux effets indésirables dont la nature paraît directement en relation avec les traite-

ments utilisés : bloqueurs du système rénine angiotensine, diurétiques, bêta-bloquants... Ainsi, si l'on prend en compte un bénéfice possible de la diminution de la pression artérielle systolique en dessous de 120 mmHg chez les diabétiques, en termes de réduction du risque d'AVC, il est probablement justifié, dans la pratique, d'aboutir à une diminution importante de pression artérielle, mais en modulant le traitement indépendamment d'éventuelles classes pharmacologiques parfois jugées "prioritaires" et plutôt en fonction de celles qui seront le mieux tolérées et qui exposeront le moins à des effets indésirables pour un patient donné.

### 5. Pour la pratique

Les résultats de l'étude ACCORD pression artérielle sont contrastés. Dans l'absolu, ils indiquent qu'il n'y a pas de bénéfice cardiovasculaire global à diminuer pharmacologiquement la pression artérielle systolique de diabétiques de type 2 en dessous de 120 mmHg, par rapport à la maintenir en dessous de 140 mmHg.

Ils montrent toutefois que cette diminution de pression artérielle permet de diminuer le risque d'accident vasculaire cérébral tout en exposant à de nombreux effets indésirables des traitements utilisés. Ils ne renseignent pas sur la pertinence de la cible de pression artérielle proposée pour la prise en charge de diabétiques, à savoir 130/80 mmHg.

Au terme de toutes ces analyses, il peut être conclu que :

- il existe un bénéfice global à diminuer la pression artérielle en dessous de 140/80 mmHg chez les diabétiques (d'après les études ADVANCE et HOT notamment),
- il devrait y avoir un bénéfice en termes de prévention des AVC à abaisser la pression artérielle systolique en

dessous de 130 mmHg chez les diabétiques et, bien que non validée, cette cible demeure un objectif raisonnable, à condition qu'elle puisse être obtenue sans effet indésirable notable altérant notamment la qualité de vie des patients ou leur fonction rénale.

## L'étude INVEST

### 1. L'étude originale

L'étude INVEST a été un essai thérapeutique contrôlé dont les résultats principaux ont été publiés en 2003. Son objectif était de comparer deux traitements de première intention, le vérapamil (éventuellement associé au trandolapril) et l'aténolol (éventuellement associé à un diurétique), chez 22 576 hypertendus ayant une maladie coronaire et âgés d'au moins 50 ans. L'étude avait été menée en ouvert selon la méthode PROBE, les événements étant analysés en aveugle.

Au terme d'un suivi moyen de 2 ans, il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes concernant l'incidence des événements du critère primaire (AVC, infarctus du myocarde, décès cardiovasculaire).

### 2. Une première analyse complémentaire en faveur d'une courbe en J

En 2006, une analyse complémentaire de l'étude INVEST, concernant l'ensemble de la population incluse, étaient en faveur d'une courbe en J dans la relation entre pression artérielle et pronostic.

Les auteurs de ce travail complémentaire avaient en effet montré que les événements du critère primaire étaient multipliés par deux chez les patients dont la pression artérielle diastolique était inférieure à 70 mmHg et multipliés par quatre lorsqu'elle était inférieure à

60 mmHg. Le creux de la courbe en J se situant dans ce travail à 84 mmHg pour la pression artérielle diastolique.

Une courbe en J avait aussi été constatée concernant la pression artérielle systolique, avec un creux à 119 mmHg, mais la courbe était moins prononcée que dans la relation entre événements cardiovasculaires et pression artérielle diastolique. De plus, alors que le risque d'AVC augmentait lorsque la pression artérielle diastolique était très basse, cela n'était pas le cas lorsque la pression artérielle systolique devenait très basse.

## POINTS FORTS

La diminution thérapeutique de la pression artérielle systolique en dessous de 120 mmHg par rapport à son maintien en dessous de 140 mmHg n'apporte pas de bénéfice cardiovasculaire global chez les diabétiques de type 2.

Toutefois, diminuer pharmacologiquement la pression artérielle systolique en dessous de 120 mmHg permet de diminuer le risque d'AVC au prix d'une augmentation de nombreux effets indésirables.

Il n'y a pas d'arguments solides démontrant l'existence d'une courbe en J induite par le traitement antihypertenseur dans la relation entre pression artérielle systolique et risque cardiovasculaire chez les diabétiques.

Cependant, il n'y a pas d'arguments solides pour démontrer qu'il n'y a pas de courbe en J induite par le traitement antihypertenseur dans cette même relation. Le débat contradictoire sur ce sujet n'est pas terminé.

Enfin, dans cette analyse complémentaire, une courbe en J n'avait été mise en évidence que chez les patients n'ayant pas d'antécédent de revascularisation coronaire.

### 3. L'analyse présentée à l'ACC

L'analyse de l'étude INVEST proposée lors de l'ACC complète le travail de 2006 avec quelques particularités: seule la pression artérielle systolique a été prise en compte, le suivi a été prolongé à 4 ans, et seuls les 6 400 diabétiques inclus dans l'étude ont été analysés.

Ce sous-groupe de diabétiques a été divisé en trois nouveaux sous-groupes indépendamment du traitement pris, en fonction de la pression artérielle constatée sous traitement:

- un sous-groupe de 2 175 patients ayant une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mmHg constituait le sous-groupe des patients à l'hypertension artérielle non contrôlée,
- un sous-groupe de 1 970 patients ayant une pression artérielle systolique inférieure à 140 et supérieure ou égale à 130 mmHg constituait le sous-groupe des patients à la pression contrôlée,
- et un sous-groupe de 2 255 patients à la pression artérielle systolique inférieure à 130 mmHg constituait le sous-groupe des patients à la pression strictement contrôlée.

Au terme d'un suivi prolongé à 4 ans, la mortalité totale dans le groupe à l'hypertension artérielle non contrôlée a été de 23,7 % et de 18,2 % dans le groupe à l'hypertension contrôlée et elle a été de 19,4 % dans le groupe à la pression artérielle strictement contrôlée, suggérant l'existence d'une courbe en J.

Les auteurs ont ensuite divisé le sous-sous-groupe des 2 255 patients dont la pression artérielle systolique était inférieure à 130 mmHg en 5 nouveaux

sous-groupes distingués par des pressions artérielles systoliques de 120-124, 119-115, 114-110 et moins de 110 mmHg. Dans ces sous-groupes, plus la pression artérielle était basse, plus la mortalité totale était élevée.

Les auteurs ont donc conclu qu'il existe une courbe en J dans la relation entre la pression artérielle systolique et le pronostic chez les coronariens diabétiques.

### 4. Commentaires

#### ● Le débat sur la courbe en J

L'analyse de l'étude INVEST proposée à l'ACC fournit de nouveaux éléments au débat contradictoire sur l'existence ou non d'une courbe en J dans la relation entre pression artérielle et pronostic. Ce débat a principalement été mis en avant à partir de 1987 (alors qu'il apparaissait déjà dans des travaux antérieurs) lorsqu'une étude publiée par Cruickshank *et al.* a indiqué qu'il semblait exister une courbe en J dans la relation entre pression artérielle diastolique et infarctus du myocarde avec un creux de la courbe situé entre 85 et 90 mmHg. Cette relation n'était pas mise en évidence avec le risque d'AVC.

De fait, une courbe en J a été régulièrement mise en évidence dans de nombreuses études, soit de cohorte, soit dans des essais thérapeutiques contrôlés, avec toutefois des éléments discordants, comme par exemple:

- un creux de la courbe très variable selon les études, allant pour les extrêmes en termes de pression artérielle diastolique de 100-109 mmHg (dans une étude de Stewart en 1979) à 60-66 mmHg (dans un travail de Somes en 1999),
- une relation presque toujours établie avec le risque d'infarctus du myocarde, lorsqu'une courbe en J est constatée, mais inconstamment mise en évidence avec le risque d'AVC,

- un âge des patients très variable selon les études, pouvant être relativement bas (âge moyen de 50 ans) à relativement élevé (plus de 80 ans).

#### ● Les hypothèses explicatives

Bien que l'existence d'une courbe en J ne soit pas démontrée (car non mise en évidence dans plusieurs études), trois explications différentes, notamment quant à leurs implications, ont été proposées lorsqu'un tel aspect est observé:

- quand la courbe en J est mise en évidence exclusivement en ce qui concerne la pression artérielle diastolique, une valeur basse de celle-ci serait le reflet d'une maladie vasculaire avancée, avec augmentation de la pression pulsée. C'est la maladie vasculaire en elle-même, dont la pression artérielle diastolique basse n'est que le marqueur, qui serait le facteur de mauvais pronostic. Dans cette hypothèse, la pression diastolique basse est donc un marqueur,
- hypothèse complémentaire et qui peut s'appliquer à la pression artérielle systolique, une pression artérielle basse pourrait être un épiphénomène d'une maladie chronique ou d'un mauvais état de santé. Cet état de santé expliquerait le mauvais pronostic, et une pression artérielle basse serait donc le marqueur d'un tel état (causalité inverse),
- enfin, troisième hypothèse, une diminution pharmacologique trop importante de la pression artérielle, notamment diastolique, peut diminuer la pression de perfusion des artères coronaires (et/ou cérébrales), augmentant le risque d'événements coronariens. Cette hypothèse fait de la pression artérielle basse l'élément causal du mauvais pronostic.

C'est donc sur cette dernière hypothèse que repose toute la problématique de la courbe en J: lorsque l'on propose un traitement ayant une action anti-hyper-

tensive, y a-t-il un niveau de pression artérielle en dessous duquel il ne faut pas descendre car le risque que l'on cherche à prévenir augmenterait de nouveau? Et si oui: quelle est la valeur de pression artérielle systolique et/ou diastolique en dessous de laquelle il ne faut pas descendre? Et si oui, cette règle s'applique-t-elle à tous les patients ou seulement à certains patients?

Clairement, aujourd'hui, il n'y a pas de réponse à cette question. Dans les lignes qui suivent, nous rapporterons quelques données générales montrant qu'il ne semble pas possible de répondre correctement aux questions posées, puis nous montrerons en quoi l'analyse proposée de l'étude INVEST ne permet pas non plus de répondre aux questions posées.

● **La réduction de la pression artérielle en dessous de certaines valeurs comporte-t-elle un risque ?**

Plusieurs analyses ont suggéré qu'il existe une courbe en J et, usuellement, cet effet est mis en évidence dans des sous-groupes de patients ayant plusieurs maladies, le plus souvent une maladie coronaire, voire une HVG. Ainsi, dans l'analyse de l'étude INVEST présentée à l'ACC, les patients avaient une maladie coronaire et un diabète, ce qui renforce l'idée intuitive qu'il s'agit peut être d'un terrain où il est utile de maintenir une certaine pression de perfusion pour plusieurs organes.

Ces éléments suggèrent donc que l'abaissement de la pression artérielle en dessous d'une certaine valeur serait délétère chez des patients dont la fonction d'un organe pourrait être défaillante et qu'il est donc nécessaire d'assurer une pression de perfusion minimale pour un bon fonctionnement de cet organe.

Y a-t-il cependant une relation directe ou une relation inverse entre une maladie donnée et une pression artérielle basse : en d'autres termes, la

pression artérielle basse est-elle le marqueur d'une maladie, cette dernière expliquant le mauvais pronostic, ou est-elle le facteur qui aggrave la maladie et explique le mauvais pronostic? Sur ce point, les analyses disponibles sont divergentes.

Lorsqu'une relation est mise en évidence entre une pression artérielle basse et un mauvais pronostic, il est en effet difficile de confirmer que c'est une conséquence d'un abaissement trop important de la pression artérielle et non pas une conséquence d'une maladie préexistante qui expliquerait à la fois la pression basse et le mauvais pronostic. Quelques exemples vont illustrer ce problème.

Dans une étude dénommée EPESE (*Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly*), la relation entre pression artérielle et causes de mortalité a été étudiée chez plus de 10 000 sujets âgés. A 2 ans, il a été mis en évidence une courbe en J dans la relation entre pression artérielle et mortalité toute cause. La mortalité par maladie cardiovasculaire mais aussi par cancer était plus élevée chez les patients ayant les valeurs de pression artérielle diastolique en dessous de 75 mmHg. Plus encore, il a été mis en évidence une corrélation entre pression artérielle basse et faible poids. Cette donnée, associée à une incidence plus élevée de mortalité par cancer chez les patients ayant une pression artérielle plus basse, est en faveur de l'hypothèse selon laquelle la pression artérielle basse est le marqueur d'un état pathologique et non la cause.

Dans une méta-analyse publiée par Boutitie *et al.*, ayant analysé les données de 7 essais randomisés ayant inclus 40 233 patients, il a été mis en évidence une courbe en J concernant la relation entre pression artérielle diastolique et aussi pression artérielle systolique et événements cardiovasculaires fatals, mais aussi avec les évé-

nements non cardiovasculaires fatals. Cette courbe en J est apparue indépendante du type de traitement utilisé et du type d'événements expliquant le mauvais pronostic.

Ainsi, même si toutes les études ne sont pas concordantes pour mettre en évidence une courbe en J dans la relation entre pression artérielle et événements cardiovasculaires et/ou non cardiovasculaires, les résultats des deux études précédentes expliquent que le sens de la causalité entre la pression basse et le pronostic est difficile à établir, et qu'il ne peut être exclu qu'une courbe en J soit un épiphénomène.

● **Les limites de l'analyse de l'étude INVEST**

La présentation de l'étude INVEST à l'ACC a duré 12 minutes et a compris 18 diapositives, dont seulement 5 apportent des données quantifiées utiles, les autres contenant surtout des généralités sous forme de texte. Plus encore, cette étude n'a pas encore été publiée bien que ses conclusions aient déjà été largement reprises sur de nombreux supports d'information médicaux et parfois grand public. La difficulté est donc de juger, avec les données partielles disponibles, si les conclusions fournies par les auteurs de la présentation sont soutenues par des faits soutenus par une méthode les rendant scientifiquement valides. Tout indique, à la lecture détaillée des quelques données quantifiées disponibles, que les conclusions présentées ne sont pas soutenues par les données présentées. Et nous allons essayer de le montrer par les quelques éléments suivants.

En premier lieu, il est difficile de soutenir qu'il existe une courbe en J lorsque sont examinés les résultats concernant l'incidence des événements cardiovasculaires dans les trois sous-groupes comparés (**tableau V**).

INVEST à 2 ans	Contrôle strict (n = 2 255)		Contrôle standard (n = 1 970)		Non contrôle (n = 2 175)		Valeur de p
	n	%	n	%	n	%	
Critère primaire	286	12,7	249	12,6	431	19,8	< 0,0001
IDM non fatals	29	1,3	33	1,7	67	3,1	0,008
AVC non fatals	22	1,0	26	1,3	52	2,4	0,001
Tous IDM	108	4,8	100	5,0	185	8,5	< 0,0001
Tous AVC	34	1,5	33	1,7	70	3,2	0,0001
Mortalité totale	248	11,0	201	10,2	334	15,4	< 0,0001
<b>INVEST à 4 ans</b>	<b>n = 1 389</b>		<b>n = 1 423</b>		<b>n = 1 558</b>		
Mortalité totale	270	19,4	259	18,2	370	23,7	0,01

**TABLEAU V :** Incidence des événements dans le sous-groupe des diabétiques de l'étude INVEST en fonction de leur pression artérielle systolique.

L'analyse du **tableau V**, qui reproduit strictement, après l'avoir traduit en français, les données d'une des diapositives de la présentation originale, ne permet par ailleurs pas de comprendre à quelle comparaison s'applique la valeur de p fournie dans la colonne de droite. Bien qu'une valeur de p très significative soit affichée dans la colonne de droite, il est possible de constater qu'à 2 ans, si l'incidence des événements du critère primaire est plus élevée dans le groupe "pression non contrôlée", elle est presque identique dans les groupes "contrôle standard" et "contrôle strict". Plus encore, l'incidence des événements cardiovasculaires principaux (IDM et AVC) est légèrement plus basse dans le groupe "contrôle strict" que dans le groupe "contrôle standard", ce qui est plutôt en faveur d'un bénéfice cardiovasculaire du traitement et non d'une courbe en J.

Enfin, l'analyse des résultats à 4 ans montre que le résultat affiché ne concerne que la mortalité totale, ne permettant pas de juger de la part de mortalité non cardiovasculaire dans l'éventuelle courbe en J. Plus encore, l'analyse de ce tableau permet de constater qu'à 4 ans il manque un grand nombre de patients des groupes initiaux et la différence n'est pas la

même selon les groupes: il manque en effet 38 % des patients de la cohorte des "contrôle strict" et seulement 28 % des patients de chacun des deux autres groupes. Quelle en est la raison? Cette raison peut-elle influencer le résultat observé? Et donc, le résultat observé est-il fiable? Les auteurs ont expliqué que pour ce complément d'analyse, seuls avaient été pris en compte les patients encore vivants et sur le territoire américain, donc sans que ne soit pris en compte les patients inclus dans les centres canadiens de l'étude ou ceux ayant quitté les Etats-Unis: cela explique-t-il la différence constatée?

En second lieu, l'analyse des données ne permet pas d'exclure que, si courbe en J il y a, elle ne soit qu'un épiphénomène,

c'est-à-dire qu'elle soit en fait le reflet de maladies sous-jacentes sans lien direct avec la pression artérielle basse. En effet, plusieurs caractéristiques du groupe ayant la pression artérielle la plus basse (ou groupe "strictement contrôlé") sont suffisamment différentes du groupe ayant la pression artérielle contrôlée, pour qu'il puisse y avoir de nombreux facteurs confondants faisant de la pression artérielle basse un marqueur et non une cause du mauvais pronostic (**tableau VI**).

Plus encore, il semble que les patients ayant eu la pression artérielle la plus basse l'aient eue spontanément et non pas par l'effet des traitements puisque c'est dans ce groupe que le nombre de traitements antihypertenseurs au moins égal à 3 était le plus faible, ce

	PA contrôlée strictement (n = 2 255)	PA contrôlée (n = 1 970)	PA non contrôlée (n = 2 175)
Non caucasien	59 %	54 %	54 %
Angor chronique	72 %	66 %	65 %
Antécédent d'infarctus du myocarde	36 %	33 %	34 %
Tabagisme	49 %	45 %	44 %
Insuffisance rénale (%)	3,6 %	2,4 %	5,0 %
Hypercholestérolémie	64 %	62 %	61 %

**TABLEAU VI :** Quelques caractéristiques des trois groupes de patients diabétiques de l'étude INVEST.

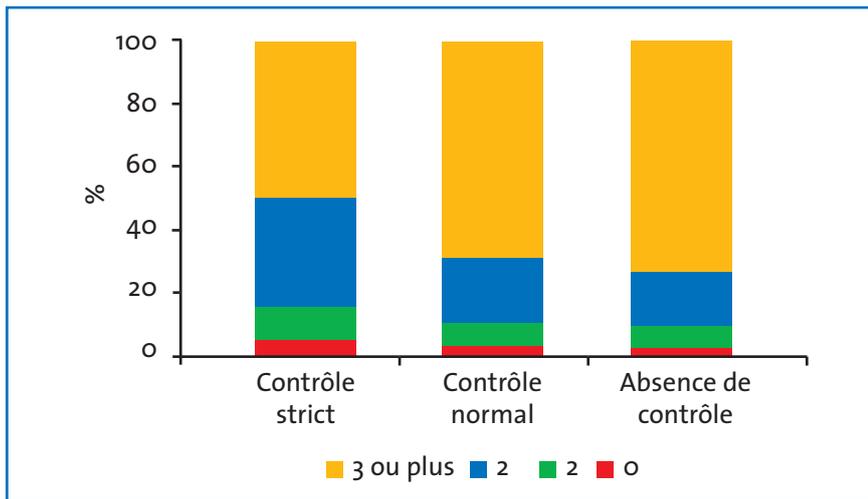


Fig. 1: Le groupe de patients ayant une pression artérielle inférieure à 130 mmHg avait reçu moins souvent une trithérapie que le groupe non contrôlé et le groupe juste contrôlé.

qui est particulièrement paradoxal pour la démonstration (fig. 1) : ces patients n'avaient donc pas une pression basse uniquement par l'effet du traitement ou du "surtraitement", mais pour une raison autre.

Enfin, dernier élément, le support (tout au moins visuel) de l'existence d'une courbe en J repose sur le découpage d'un sous-groupe en 5 nouveaux sous-groupes. L'analyse présentée repose donc sur un sous-groupe de diabétiques, lui-même découpé en trois sous-groupes, et enfin, un de ces trois sous-groupes a été redécoupé en 5 nouveaux sous-groupes (fig. 2). Or, d'une part, même si l'aspect visuel, fourni sur la diapositive, est en faveur de l'hypothèse soutenue par les auteurs, aucun élément sur la présentation fournie n'indique que la tendance observée est significative, et d'autre part, rien n'indique que cette éventuelle surmortalité ne soit en relation avec uniquement des événements cardiovasculaires.

Ainsi, il est difficile au terme de cette présentation de soutenir l'hypothèse qui la sous-tend, à savoir que chez les diabétiques coronariens, diminuer de façon trop importante la pression arté-

rielle systolique peut être néfaste. L'existence d'une courbe en J n'a pas été démontrée de façon fiable avec cette présentation. Surtout le lien entre le traitement, l'abaissement de la pression artérielle et l'éventuel mauvais pronostic induit n'est absolument pas établi.

Si une telle étude a une justification dans le cadre du débat sur la courbe en J, on ne peut que s'interroger sur le bien-fondé de la faire figurer dans une des sessions principales du congrès de l'ACC. En permettant potentiellement d'argumenter dans un débat très complexe, une telle présentation risque surtout de semer un trouble injustifié sur une pratique dont

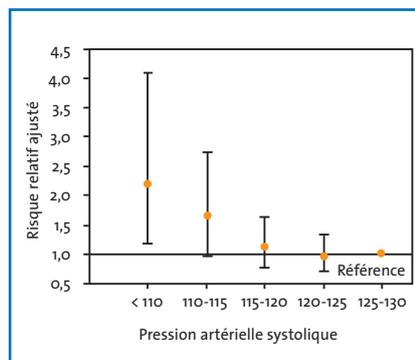


Fig. 2: Dans l'étude INVEST, plus la pression artérielle était basse, plus la mortalité était élevée.

l'objectif est de diminuer le risque cardiovasculaire des diabétiques.

## Pour la pratique

L'existence d'une courbe en J dans la relation entre pression artérielle et pronostic est difficile à affirmer. Et ce, notamment, tant que des essais thérapeutiques comparant des cibles différentes de pression artérielle ne seront pas spécifiquement conduits. Pour valider l'hypothèse d'un effet néfaste d'un abaissement trop important de pression artérielle, dans de tels essais, il serait nécessaire d'analyser toutes les causes possibles d'événement fatals, et notamment les cancers et non uniquement les événements cardiovasculaires et/ou la mortalité totale.

Plus encore, dans les essais mettant en évidence une courbe en J, il n'est pas possible de juger si une pression artérielle basse est la cause du mauvais pronostic ou si elle n'en est que le marqueur. Il y a des arguments importants pour soutenir les deux thèses et aucune conclusion fiable ne peut aujourd'hui être proposée.

Chez le diabétique, obtenir une pression artérielle systolique inférieure à 140 mmHg et le plus près possible de 130 mmHg reste un objectif raisonnable et pragmatique. Chez le coronarien, rien ne permet de modifier ces mêmes cibles, même s'il est diabétique. Si de nouveaux essais thérapeutiques devaient être menés, il semble désormais plus utile d'évaluer avec une puissance suffisante des cibles tensionnelles basses par rapport à des cibles tensionnelles usuelles plutôt que de comparer des classes thérapeutiques entre elles.

Conflits d'intérêts de l'auteur : honoraires pour conférence ou conseils pour les laboratoires : Abbott, Astra-Zeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Ipsen, Menarini, MSD, Novartis, Pfizer, Roche-Diagnostics, Sanofi-Aventis France, Servier, Takeda.