

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Quoi de neuf en hypertension ?

Baisse de PA et prévention cardiovasculaire : un bénéfice même en tenant compte des effets secondaires des médicaments

Comme plus aucune étude de morbi-mortalité évaluant de nouvelles classes d'antihypertenseurs n'a été publiée en 2016, le Pr Alberto Zanchetti, l'expert incontesté des essais sur l'hypertension artérielle (HTA) depuis 30 ans, a publié en 2016 trois nouvelles méta-analyses ayant pour but de répondre aux questions suivantes :

- comment est prévenue l'insuffisance cardiaque lorsqu'une baisse de la pression artérielle (PA) est obtenue par des antihypertenseurs ? [1];
- quel objectif de PA chez l'hypertendu traité en prenant en compte l'étude SPRINT ? [2];
- les bénéfices de la baisse de PA sont-ils modifiés par la survenue d'effets indésirables liés aux antihypertenseurs ? [3].

Les réponses à ces questions sont les suivantes :

>>> Dans une méta-analyse incluant 35 essais randomisés, les complications de morbi-mortalité qui sont prévenues avec le plus de bénéfice sont l'insuffisance cardiaque (RR : 0,63 ; IC 95 % : 0,52-0,75) et l'AVC (RR : 0,58 ; IC 95 % : 0,49-0,68). La prévention de ces complications dépend de l'intensité de la baisse de la pression artérielle systolique (PAS), de la pression artérielle diastolique (PAD) et de la pression pulsée (PP). De plus, dans les 18 essais ayant

exclu la présence d'une insuffisance cardiaque chez les patients à l'inclusion, le bénéfice sur la prévention de l'insuffisance cardiaque (nouveaux cas d'IC) est le suivant : RR : 0,58 ; IC 95 % : 0,44-0,75.

Enfin, la méta-analyse réalisant une comparaison en face-à-face des classes d'antihypertenseurs montre que les antagonistes calciques sont moins efficaces que les autres classes d'antihypertenseurs pour la prévention de l'IC. Toutefois, cette infériorité disparaît lorsque la méta-analyse est limitée aux essais ayant permis l'association soit d'un diurétique, soit d'un bêtabloquant, soit d'un bloqueur du SRA (système rénine-angiotensine) à un antagoniste calcique (RR : 0,96 ; IC 95 % : 0,81-1,12). En conclusion, il est démontré que la baisse de la PA provoquée par l'usage des antihypertenseurs permet de prévenir la survenue de nouveaux cas d'insuffisance cardiaque. Contrairement à ce que suggéraient certains résultats, l'usage d'antagonistes calciques n'est pas moins efficace pour prévenir l'IC, en particulier si ces traitements sont utilisés en association à un bloqueur du SRA (ARA2 ou IEC) ou à un diurétique.

>>> Dans les essais randomisés du traitement de l'HTA publiés entre 1966 et 2015, 16 études ont inclus 52 235 hypertendus et ont, selon le protocole, comparé des groupes ayant des objectifs tensionnels différents. La méta-analyse réalisée en 2016 a inclus les résultats de l'étude SPRINT, dont la méthodologie est particulièrement remarquable. Les résultats de cette méta-analyse expriment les bénéfices sur la prévention des compli-



→ **X. GIRERD**

Unité de Prévention cardiovasculaire, Pôle Cœur Métabolisme, Groupe Hospitalier Universitaire Pitié-Salpêtrière, PARIS.

cations cardiovasculaires (CV) et de mortalité pour une différence obtenue entre les objectifs tensionnels de -10/-5 mmHg pour la PAS/PAD. Les résultats confirment qu'une baisse plus intense de la PA s'accompagne d'une diminution des AVC (RR : 0,71 ; IC 95 % : 0,60-0,84), des cardiopathies ischémiques (RR : 0,80 ; IC 95 % : 0,68-0,95), des événements CV majeurs (RR : 0,75 ; IC 95 % : 0,68-0,85) et de la mortalité CV (RR : 0,79 ; IC 95 % : 0,63-0,97). En revanche, aucune prévention supplémentaire n'est notée pour l'insuffisance cardiaque et la mortalité totale.

En poolant les 16 essais ayant tenu compte d'une stratification sur le risque cardiovasculaire à l'inclusion, il est observé une équivalence du bénéfice exprimé en risque relatif mais une augmentation du bénéfice absolu chez les hypertendus ayant un RCVA (risque cardiovasculaire absolu) le plus élevé à l'inclusion. Lorsque les valeurs de la PAS initiale sont > 150 mmHg ou > 140 mmHg, ou encore > 130 mmHg, une baisse de -10/-5 mmHg provoque un même bénéfice relatif dans la prévention des complications, mais le bénéfice absolu diminue selon les valeurs de la PAS initiale. En conclusion, la prise en compte de l'étude SPRINT ne modifie

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

pas les résultats déjà connus sur les bénéfices supplémentaires d'un objectif plus rigoureux chez l'hypertendu traité. Toutefois, le bénéfice absolu étant plus modéré pour une baisse de la PA autour de l'objectif de 130 mmHg qu'autour de celui de 140 mmHg, les résultats positifs de l'étude SPRINT doivent être mis en balance avec les inconvénients provoqués par l'augmentation du nombre des antihypertenseurs qui ont été le moyen utilisé dans l'étude SPRINT pour obtenir une plus grande baisse de la PA.

>>> Si les essais de morbi-mortalité entrepris avec les antihypertenseurs ont démontré un bénéfice indiscutable pour prévenir les complications, les conséquences de l'apparition d'effets indésirables secondaires à l'usage des antihypertenseurs n'ont jamais été évaluées. À partir des données de 50 essais randomisés ayant inclus 179 949 sujets et évalué les effets préventifs des antihypertenseurs, il a été relevé le critère d'un arrêt permanent du traitement attribuable à l'apparition d'un effet indésirable. Les relations entre la diminution des complications CV, la baisse de la PA et l'arrêt définitif du traitement du fait d'un effet indésirable ont été évalués par analyse en méta-régression. Une diminution de 24 % des complications CV majeures était associée à une augmentation de 89 % des arrêts de traitement en raison d'effets secondaires.

Ainsi, lorsque des antihypertenseurs ont été prescrits chez 1 000 hypertendus pendant 5 ans, 33 complications CV majeures ont été évitées, mais le traitement s'est accompagné d'effets indésirables provoquant un arrêt du traitement chez 84 sujets. L'analyse en méta-régression indique que l'intensité du bénéfice de la prévention et des effets indésirables est en relation avec l'importance de la baisse de la PA. Elle indique également que, lorsque la baisse de la PA est la plus importante, l'augmentation des effets indésirables est plus importante que l'intensité du bénéfice

de la prévention. Pour un objectif de PAS < 130 mmHg, l'arrêt des traitements pour effet indésirable est en augmentation avec un rapport inconvénient/bénéfice plus élevé que lorsque l'objectif de PAS est < 140 mmHg. En conclusion, la survenue d'effets indésirables liés au traitement antihypertenseur n'enlève pas les bénéfices liés à la prévention des complications chez les hypertendus, toutefois le rapport inconvénient/bénéfice doit être discuté lorsque les objectifs tensionnels sont les plus bas.

Vers un nécessaire réexamen du conseil d'une faible consommation de sel des populations "bien-portantes"

Alors que, depuis plus de 30 ans, les autorités sanitaires internationales recommandent d'obtenir que la consommation de sodium pour la population générale ne dépasse pas 2,3 g par jour – soit 5,5 g de sel (chlorure de sodium) par jour – en se basant sur les analyses de l'étude INTERSALT réalisée dans les années 1970, de nouvelles études épidémiologiques menées depuis le début des années 2000 remettent en question ce dogme de la santé publique. La publication en 2012 des résultats de l'étude européenne EPOGH par le Pr Jan Staessen a été la première contestation sérieuse de la pensée unique concernant les dangers du sel, car cette étude montrait que la mortalité cardiovasculaire augmentait chez des individus pourtant en bonne santé mais consommant moins de 6 g de sel par jour [4]. Ces résultats ont été vigoureusement critiqués par les partisans du puissant "lobby anti-sel", avec comme argument principal l'absence de certitude dans le résultat du fait de la petite population évaluée (3 681 sujets avec un suivi de 7,9 années).

En 2014, la publication d'une autre étude prospective épidémiologique, la PURE study [5], coordonnée par le Pr Salim Yusuf, un épidémiologiste nord-améri-

cain réputé, a apporté une preuve supplémentaire de la complexité de la relation unissant le sel et les maladies cardiovasculaires. En effet, l'analyse du contenu en sodium d'un échantillon d'urine de 102 216 adultes, vivant dans 18 pays et représentatifs de tous les modes de vie des années 2000, a montré une faible mais significative relation entre le sodium ingéré et l'élévation de la PA (+ 1 g de sel étant associé à + 2,11 mmHg de PAS et + 0,78 mmHg de PAD). Cette relation positive était la plus évidente chez les sujets ayant une consommation de sel quotidienne de plus de 12 g. En outre, une augmentation des complications cardiovasculaires était observée chez les sujets ayant une forte consommation de sel mais aussi chez ceux dont la consommation était la plus faible. L'étude PURE ayant inclus de façon majoritaire des sujets en bonne santé et sans maladie cardiovasculaire, le message adressé par les investigateurs aux décideurs de la santé publique était qu'il fallait revoir les recommandations vis-vis des bienfaits d'une faible consommation de sel dans la population des "bien-portants".

Ce nouveau message a été âprement combattu par les tenants de l'orthodoxie. Parmi ceux-ci, le Pr Graham MacGregor [6] – à l'origine d'un programme de santé publique mené en Grande-Bretagne et visant à imposer la diminution par les industries agroalimentaires du contenu en sel des "aliments transformés" – a montré qu'une diminution de 15 % de la consommation moyenne de sel était observée ($9,5 \pm 0,2$ g/jour en 2003 à $8,1 \pm 0,2$ g/jour en 2011) dans des sous-groupes de la population vivant en Grande-Bretagne. Comme une diminution du nombre des complications cardiovasculaires est observée sur les registres nationaux de mortalité, le Pr MacGregor affirme qu'il existe un lien de causalité entre la baisse de la consommation du sel alimentaire et la baisse observée des événements cardiovasculaires. Toutefois, les nombreuses faiblesses méthodologiques de cette étude – en particulier la méthode utilisant les

données de deux populations différentes – ne permettent pas de contrer de façon convaincante les résultats de l'étude PURE.

C'est en 2016 qu'une nouvelle méta-analyse [7] est réalisée par le groupe d'épidémiologie du Pr Salim Yusuf de l'université de Hamilton, au Canada. Celui-ci possède dans ses serveurs informatiques les données individuelles des études épidémiologiques PURE et EpiDREAM mais aussi des essais thérapeutiques de morbi-mortalité ONTARGET et TRANSCEND. La quantité des données analysables portant sur 133 118 individus permet de procéder à des analyses séparées chez les sujets avec HTA (63 559 individus) et chez ceux sans HTA (65 559 individus). Dans cette très large population, les données relatives à la consommation de sel (dosage du sodium urinaire sur un échantillon d'urine), à la mortalité cardiovasculaire et aux événements cardiovasculaires majeurs ont été obtenues après un suivi moyen de 4,2 années. Les résultats indiquent que l'augmentation de la PAS en relation avec une consommation excessive de sel est plus importante chez les hypertendus (2,08 mmHg pour chaque apport de 2,5 g de sel) que chez les normotendus (1,22 mmHg pour chaque apport de 2,5 g de sel).

Les résultats concernant les relations entre consommation de sel et complications cardiovasculaires et mortalité confirment l'existence d'une courbe en U ayant pour borne inférieure 3 g de sodium par jour (apportés par la consommation de 7,5 g de sel avec un HR à 1,3 [IC 95 % : 1,23-1,47]), et pour borne supérieure 7 g de sodium par jour (apportés par la consommation de 17,5 g de sel avec un HR à 1,23 [IC 95 % : 1,11-1,37]). Le risque le plus faible de complications cardiovasculaires était observé pour une consommation comprise entre 4 et 5 g de sodium par jour (apportés par la consommation de 10 à 12,5 g de sel). Cette action défavorable de la consommation

POINTS FORTS

- ➞ Trois nouvelles méta-analyses réalisées par le Pr Zanchetti en 2016 confirment que la baisse de la pression artérielle induite par les médicaments antihypertenseurs est toujours bénéfique pour la prévention cardiovasculaire, même en tenant compte des effets secondaires de certaines familles pharmacologiques.
- ➞ Une nouvelle étude épidémiologique menée chez 113 118 sujets confirme l'existence d'une courbe en U entre consommation de sel et complications cardiovasculaires. Une consommation de sodium inférieure à 3 g par jour (soit 7,5 g de sel) est associée à une augmentation des complications cardiovasculaires et de la mortalité chez les hypertendus et les normotendus.

de sodium avec courbe en U n'est toutefois notée que chez les hypertendus. En effet, chez les normotendus, aucune augmentation significative du risque de complications cardiovasculaires n'est observée chez les grands consommateurs de sodium alors que l'on note une augmentation du risque chez ceux dont la consommation est inférieure à 3 g de sodium par jour (apportés par la consommation de 7,5 g de sel avec un HR à 1,26 [IC 95 % : 1,1-1,46]).

Cette étude permet en outre de connaître les apports moyens en sodium des populations vivant dans 49 pays et ayant des traditions alimentaires très variées : 11 % consomment moins de 3 g de sodium par jour (7,5 g de sel), 11 % consomment plus de 7 g de sodium par jour (17,5 g de sel) et 25 % entre 4 et 5 g de sodium par jour (10 à 12,5 g de sel).

Cette étude, dont l'ampleur et la qualité méthodologique sont indiscutables, a tout de même conduit le "lobby anti-sel" à tenter de discréditer ces résultats au prétexte que l'évaluation de la consommation de sodium par un recueil urinaire sur échantillon n'était pas suffisamment fiable comparée au recueil des urines de 24 heures considéré comme le *gold standard*. Cette critique n'est que partiellement fondée car il a été montré que le

recueil des urines de 24 heures n'était pas plus représentatif de la consommation sodée moyenne d'un individu qu'un recueil sur échantillon. En effet, pour obtenir une estimation fiable de la consommation de sel d'un individu, il est nécessaire de faire la moyenne d'au moins 9 recueils urinaires [8].

La plus sérieuse contestation de la courbe en U pour le risque de complications liées au sel est le programme TOHP. Ce programme de deux études a débuté aux États-Unis dans les années 1980 et a été conçu par le Pr Paul Whelton, un épidémiologiste qui s'est spécialisé dans l'évaluation des interventions non médicamenteuses pour la prévention des maladies cardiovasculaires. Les études TOHP ont inclus des individus ayant une préhypertension auxquels des programmes visant à réduire leur consommation de sel, à augmenter leur activité physique ou à diminuer leur poids par un coaching nutritionnel ont été proposés sur une période de 2 ans. Plusieurs dosages du sodium urinaire ont été obtenus pendant cette période initiale et secondairement, le suivi de cette population comportant 2 275 sujets ayant été mené pour réaliser une étude de morbi-mortalité. En 2016, le Pr Paul Whelton a publié le suivi à 20 ans [9] et montré qu'il existait une relation entre

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

la consommation de sel et les événements cardiovasculaires mais que celle-ci n'était pas de type "courbe en U". Toutefois, chez les 10 % de sujets ayant une consommation de sel inférieure à 5,5 g, si le risque de complication observé était le plus faible, la différence n'était pas statistiquement significative par comparaison avec le groupe ayant une consommation de sel comprise entre 9 et 12 g par jour. Les résultats du programme TOHP ne permettent donc pas de contredire formellement les données indiquant les conséquences défavorables sur la santé de la population des "bien-portants" d'un régime alimentaire apportant moins de 7,5 g de sel par jour.

Toutes ces données scientifiques récentes et concordantes devraient conduire à un réexamen des préconisations des autorités sanitaires nationales (PNNS [Programme national nutrition santé]) et internationales (OMS) vis-à-vis des recommandations de consommation de sel pour les populations "bien-portantes". Le message "manger moins salé" à destination du grand public est, avec certitude depuis l'année 2016, un message qui devrait être entendu et appliqué uniquement par certains malades cardiologiques (insuffisance cardiaque, HTA non contrôlée) et par seulement

11 % de la population générale, qui correspondent aux "consommateurs excessif de sel", c'est-à-dire ceux dont la consommation dépasse 7 g de sodium par jour (17,5 g de sel). Il faut souhaiter que les "médecins lanceurs d'alerte" [10] soient entendus par les partisans du *statu quo* qui aujourd'hui conseillent les autorités sanitaires.

Bibliographie

1. THOMOPOULOS C, PARATI G, ZANCHETTI A. Effects of blood pressure-lowering treatment. 6. Prevention of heart failure and new-onset heart failure--meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*, 2016;34:373-384.
2. THOMOPOULOS C, PARATI G, ZANCHETTI A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*, 2016;34:613-622.
3. THOMOPOULOS C, PARATI G, ZANCHETTI A. Effects of blood pressure lowering treatment in hypertension: 8. Outcome reductions vs discontinuations because of adverse drug events - meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*, 2016, 34:1451-1463.
4. STOLARZ-SKRZYPEK K, KUZNETSOVA T, THIJS L *et al.* European Project on Genes in Hypertension (EPOGH) Investigators. Fatal and nonfatal outcomes, incidence of hypertension, and blood pressure changes in relation to urinary sodium excretion. *JAMA*, 2011;305:1777-1785.
5. O'DONNELL M, MENTE A, RANGARAJAN S *et al.* PURE Investigators. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2014;371:612-623.
6. HE FJ, POMBO-RODRIGUES S, MACGREGOR GA. Salt reduction in England from 2003 to 2011: its relationship to blood pressure, stroke and ischaemic heart disease mortality. *BMJ Open*, 2014;4: e004549.
7. MENTE A, O'DONNELL M, RANGARAJAN S *et al.* PURE, EPIDREAM, and ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. *Lancet*, 2016;388:465-475.
8. LUFT F, FINEBERG NS, SLOAN R. Estimating Dietary Sodium Intake in Individuals Receiving a Randomly Fluctuating Intake. *Hypertension*, 1982;4:805-808.
9. COOK NR, APPEL LJ, WHELTON PK. Sodium Intake and All-Cause Mortality Over 20 Years in the Trials of Hypertension Prevention. *J Am Coll Cardiol*, 2016;68:1609-1617.
10. GRAUDAL N. A Radical Sodium Reduction Policy Is Not Supported by Randomized Controlled Trials or Observational Studies: Grading the Evidence. *Am J Hypertens*, 2016;29:543-548.

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