

■ Billet du mois

Faut-il abaisser la PAS en dessous de 130 mmHg et la PAD en dessous de 80 mmHg ? Ou du dévoiement de l'esprit de recommandations de pratique

“Dans la République des Sciences, la vérité ne se mesure pas au nombre des suffrages.”

~ Pline l'Ancien



F. DIÉVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Parmi les éléments faisant débat dans le domaine de l'hypertension artérielle (HTA), il y a des recommandations récentes nord-américaines proposant que la pression artérielle soit diminuée en dessous de 130 mmHg pour la pression artérielle systolique (PAS) et en dessous de 80 mmHg pour la pression artérielle diastolique (PAD) sous traitement. Cette proposition s'adresse prioritairement aux patients les plus à risque d'événements cardiovasculaires (CV) et donc d'emblée en prévention CV secondaire mais aussi aux diabétiques et aux sujets âgés, et, après un renforcement initial des règles hygiéno-diététiques, aux patients les moins à risque. Pour ces derniers, le traitement pharmacologique devra être proposé en l'absence d'atteinte d'une PAS inférieure à 130 mmHg et d'une PAD inférieure à 80 mmHg sous modification des habitudes hygiéno-diététiques. Celles-ci comprennent un objectif par ailleurs quasiment inatteignable consistant à obtenir une consommation sodée de moins de 1,5 g par jour. Objectif dont le bénéfice n'est d'ailleurs pas démontré.

La démarche pharmacologique proposée ressemble à celle mise en avant par les Européens il y a plus de 10 ans. Mais, en 2009, faute de preuves d'un bénéfice à atteindre ces cibles, notamment chez les patients les plus à risque, la Société européenne d'hypertension artérielle a proposé que l'objectif du traitement soit d'atteindre une PAS en moyenne entre 130 et 140 mmHg et le plus près possible de 130 mmHg.

Alors, qui a raison ? Les propositions des recommandations nord-américaines sont-elles davantage fondées sur des preuves que celles des Européens, notamment à la lumière des données scientifiques récentes ? Ce billet a pour objectif d'analyser le bien-fondé des recommandations nord-américaines récentes.

■ Préambule

En préambule dans ce débat, il est utile de prendre en compte deux éléments importants lorsqu'on envisage le domaine de l'HTA.

I Billet du mois

1. Définitions conceptuelle et opérationnelle de l'hypertension artérielle

Norman Kaplan, qui a écrit 9 éditions d'un livre de référence dénommé *Clinical Hypertension*, a une définition pragmatique de l'HTA : **l'HTA est un statut tensionnel pour lequel le bénéfice d'un traitement, avec son risque et son coût, est supérieur à l'inaction thérapeutique, avec son risque et son coût.**

Il s'agit d'une définition conceptuelle qui exprime ce que doit être l'HTA en pratique, même si, sur le plan physiopathologique, l'HTA peut avoir d'autres définitions. La définition opérationnelle est alors un chiffre pour lequel les études d'intervention ont démontré qu'il remplit les critères de la définition conceptuelle. En d'autres termes s'il est démontré qu'il y a un bénéfice global à diminuer la PAS en dessous de 120 mmHg plutôt que de la laisser au-dessus de cette valeur, l'HTA est alors définie sur le plan opérationnel comme une PAS supérieure à 120 mmHg. Mais si la preuve d'un bénéfice qui l'emporte sur le risque lorsqu'on traite des patients n'a été obtenue que pour l'abaissement d'une PAS en dessous de 160 mmHg et pas plus en-dessous, l'HTA est alors définie comme une PAS au-dessus de 160 mmHg.

Définir l'HTA selon d'autres modalités, comme par exemple des valeurs arbitraires dépendant de la relation épidémiologique observée entre chiffres tensionnels et risque CV est... arbitraire. Cela peut avoir une utilité si l'on indique qu'en dessous des valeurs opérationnelles, des mesures hygiéno-diététiques peuvent diminuer la probabilité de franchir le seuil devant conduire à proposer un traitement pharmacologique, mais cela ne définit pas l'HTA de façon pragmatique selon les termes proposés de façon intelligente et pratique par Norman Kaplan.

Les médecins savent majoritairement qu'ils doivent proposer des règles hygiéno-

diététiques permettant de diminuer les chiffres de pression artérielle, ce sur quoi ils espèrent être éclairés par des recommandations, c'est entre autres, d'une part, la nature des règles hygiéno-diététiques à proposer et comment les rendre acceptables et applicables et, d'autre part, la valeur des chiffres tensionnels au-delà de laquelle ils doivent débiter un traitement pharmacologique. Ils attendent que des experts fassent donc une synthèse exhaustive, équilibrée et impartiale des données disponibles de la science et qu'ils rendent ces données opérationnelles, c'est-à-dire adaptables à la pratique : c'est l'esprit des recommandations.

2. Le problème de la courbe en J

Le second élément important à prendre en compte est que, malgré l'enthousiasme thérapeutique qui a entouré le succès des premières études d'intervention, dans les années 1960, chez les patients ayant une pression artérielle élevée, au milieu de la décennie 1980 est apparue – et ce alors que des interventions étaient évaluées pour des valeurs de plus en plus basses des chiffres tensionnels – la notion d'une possible courbe en J dans la relation entre les chiffres tensionnels sous traitement et le risque d'événements CV majeurs. Envisager la possibilité d'une telle courbe en J pose plusieurs problèmes.

>>> Le premier est que c'est une notion contre-intuitive : en effet, les données épidémiologiques d'observation chez les patients **sans traitement** ont montré qu'il existe une relation graduelle, linéaire et sans seuil entre le risque d'événements CV majeurs (AVC, infarctus du myocarde ou IDM, décès CV) et les chiffres tensionnels tant systoliques, à partir d'une valeur de 115 mmHg, que diastoliques, à partir d'une valeur de 75 mmHg. Or, plusieurs données indiquent qu'en dessous d'une certaine valeur de chiffres tensionnels atteinte **sous traitement**, le risque d'événements CV pourrait de nouveau augmenter. Les valeurs du nadir observées lorsqu'il est mis en évidence

une courbe en J sont le plus souvent de 130 mmHg pour la PAS et de 80 mmHg pour la PAD. L'aspect contre-intuitif est donc que la relation entre chiffres tensionnels et risque CV pourrait être différente, pour les valeurs basses de pression artérielle, selon qu'elle est observée chez des patients sans traitement et chez des patients sous traitement.

>>> Le deuxième problème est l'inconstance de cet aspect de courbe en J. D'une part, elle ne semble pas être observée dans tous les types de population traitée mais surtout chez les patients les plus à risque CV comme les coronariens. D'autre part, elle semble ne pas exister pour certains événements cliniques et notamment pas pour la relation entre chiffres tensionnels sous traitement et AVC. À l'inverse, elle semble exister pour d'autres événements cliniques, notamment et avec une certaine constance pour la relation entre chiffres tensionnels sous traitement et pronostic rénal mais aussi entre chiffres tensionnels sous traitement et risque d'IDM, de décès CV et de mortalité totale.

>>> Le troisième problème est qu'il est difficile d'attribuer l'augmentation des événements CV lorsque la pression artérielle est trop abaissée sous traitement au seul fait d'un traitement trop puissant. Une causalité inverse est en effet possible : en d'autres termes, ce ne serait pas l'abaissement de la pression artérielle en tant que telle qui serait le vecteur de l'augmentation du risque, mais le fait que le patient qui répond le mieux ou le plus au traitement a un terrain particulier, terrain qui, lui-même, expliquerait une augmentation de nouveau du risque CV en dessous de certaines valeurs de pression artérielle sous traitement. L'importance de la réponse au traitement serait ainsi le marqueur du risque plus que ne le serait le traitement lui-même. Dans une première interprétation des données relatives à la courbe en J, celle qui suppose que le traitement est le facteur causal, il n'est pas prudent d'abaisser trop la pression artérielle ; dans la deuxième

interprétation, celle qui suppose que des chiffres bas sous traitement sont le reflet d'un terrain à risque, il reste utile de baisser fortement la pression artérielle, et s'il survient un événement, ce sera de façon indépendante de l'effet du traitement et donc spécifiquement lié au patient.

>>> Enfin, dernier problème, dans les études ayant évalué selon divers moyens les déterminants d'une courbe en J, il y a plusieurs observations, théories et écoles : certaines écoles réfutent cette notion, d'autres l'acceptent et indiquent qu'il existe une valeur critique, un nadir, dans la relation (le plus souvent à 130 mmHg pour la PAS et 80 mmHg pour la PAD). D'autres, enfin, envisagent qu'une courbe en J peut apparaître en fonction de la différence entre la pression artérielle initiale et celle obtenue sous traitement si cette différence dépasse un certain seuil qui peut être absolu (par exemple, moins de 15 mmHg de PAS par rapport à la valeur de base) ou relatif (par exemple, diminution de plus de 20 % de la PAS de base).

S'il est difficile de démontrer la réalité d'une courbe en J et d'évaluer ses déterminants, retenons que, dans certaines méta-analyses, son existence a été réfutée, mais ces travaux avaient des biais : ils ont ainsi voulu inclure des patients ayant une PAS en dessous de 140 mmHg et ont montré que, chez ces patients, ajouter un antihypertenseur est bénéfique. Or, les études ayant inclus des patients avec des PAS basses ont le plus souvent été conduites dans l'insuffisance cardiaque ou le post-infarctus du myocarde et ont évalué un IEC voire un ARA2 ou un bêtabloquant et l'effet bénéfique de ces traitements n'est pas attribué à la baisse tensionnelle mais à leurs effets neuro-humoraux, introduisant un biais de sélection des études et/ou des patients dans ce type d'analyse.

Quoiqu'il en soit de ces problèmes voire controverses, retenons que la possibilité d'une courbe en J entre valeur de la pression artérielle sous traitement et risque d'événements CV majeurs est soutenue

par de nombreuses études concordantes reposant sur des modalités d'analyses différentes de diverses données. De ce fait, la possibilité qu'il existe une courbe en J dans la relation entre chiffres tensionnels sous traitement et pronostic, non seulement ne peut, mais surtout, ne doit pas être exclue d'un débat sur la recherche de la cible tensionnelle optimale, et surtout pas en favorisant un mode d'interprétation des données plutôt qu'un autre.

La nouvelle décision nord-américaine d'abaisser les cibles tensionnelles est-elle fondée sur la preuve d'un bénéfice clinique ?

À cette question, la réponse est simple concernant la pression artérielle diastolique : c'est non. En effet, sur quel niveau de preuve repose la décision de proposer de baisser la PAD en dessous de 80 mmHg ? C'est écrit noir sur blanc dans les recommandations : EO, c'est-à-dire opinion d'experts...

En d'autres termes, les nouvelles recommandations proposent des seuils et cibles d'intervention qui consistent à traiter 47 % de la population adulte et 30 % des hommes de moins de 45 ans aux États-Unis sur... un avis d'expert. Et ce, alors même que ces recommandations rappellent l'utilité de la médecine fondée sur les preuves et citent le tableau des classes de recommandations et de niveau de preuve dans leur introduction.

L'esprit de ces recommandations est donc clair : ce n'est pas "*les données acquises de la science justifient qu'il faille diminuer la PAD en dessous de 80 mmHg*" mais "*nous pensons qu'il faut diminuer la PAD en dessous de 80 mmHg, sans pouvoir affirmer que c'est bénéfique, mais... nous le pensons*".

Ce simple élément – traiter une grande partie de la population d'un pays sans preuve formelle d'un bénéfice et donc sur

une opinion d'experts – est une négation pure et simple de l'esprit des recommandations, une négation du fait que la prise en charge d'un patient doit reposer sur les données acquises de la science. Ce simple élément devrait donc conduire à condamner de telles recommandations. Et ce d'autant qu'à bien y regarder, l'analyse de ce qui a conduit à proposer une cible de PAS inférieure à 130 mmHg n'est aussi qu'un avis d'experts déguisé en recommandation de niveau Ia, c'est-à-dire qualifié du plus haut niveau de preuve.

Cette recommandation concernant la PAS repose principalement sur 2 éléments : un discours théorique, bâti sur un raisonnement démontrant la plus grande utilité du traitement chez les patients à plus haut risque et un tri parmi "les preuves" faisant que n'ont été pris en compte que les seuls, sinon les rares travaux allant dans le sens éventuel d'un abaissement de la PAS en dessous de 130 mmHg et enfin, et par conséquent, faisant que n'ont pas été pris en compte des éléments allant à l'encontre de cette attitude, éléments qui ne sont même pas évoqués. La courbe en J a ainsi complètement disparu du débat.

Les éléments mis en avant et donc ceux évités

1. Un discours essentiellement théorique

Le principe justifiant l'abaissement des chiffres tensionnels en dessous de 130 mmHg d'emblée par un traitement pharmacologique chez les patients les plus à risque CV est celui du plus grand bénéfice absolu ou du plus grand nombre d'événements évités ou du plus faible nombre de patients à traiter pour éviter un événement : il s'agit d'un modèle de traitement. Ce modèle démontre que, pour une même diminution relative du risque d'événements CV, le nombre de patients à traiter pour éviter un événement sera d'autant plus faible que le risque des patients est élevé.

Billet du mois

Pour comprendre, prenons l'exemple d'un traitement qui réduit de 30 % le risque d'un événement en 5 ans. Si le risque absolu d'un tel événement chez un patient à 5 ans est de 10 %, réduire ce risque de 30 % portera le risque de ce patient à 7 % à 5 ans, soit une différence absolue de risque de 3 %. Comme le nombre de patients à traiter pour éviter un événement est égal à 1 divisé par la réduction absolue du risque, le nombre de patients à traiter pendant 5 ans pour éviter un événement sera de 1/0,03, c'est-à-dire de 33. Si le risque absolu du patient est plus faible, par exemple de 1 % seulement à 5 ans, le nombre de patients à traiter pour éviter un événement sera de 333 et donc 10 fois plus élevé. Et donc, traiter les patients à plus haut risque est garant d'un coût moindre... dans la théorie, car il reste à démontrer qu'un bénéfice clinique est réel en abaissant fortement la PAS chez les patients les plus à risque, ce que le raisonnement mis en avant élude en supposant toutefois que cette donnée est acquise.

C'est donc sur ce principe simple que repose l'essentiel de la proposition conduisant à traiter pharmacologiquement d'emblée les patients à plus haut risque si leur PAS est supérieure à 130 mmHg et ce, sans preuve réelle qu'une telle attitude soit bénéfique. Or, là où le bât blesse, c'est que c'est justement et essentiellement dans les populations à plus haut risque qu'il semble exister une courbe en J dans la relation entre chiffres tensionnels sous traitement et risque CV. Mais peu importe puisque le débat sur la courbe en J a été proprement et simplement occulté.

2. Un tri parmi les "preuves"

● *Le choix de l'étude SPRINT malgré ses biais*

Faute de nouveaux traitements pharmacologiques et donc de financement de l'industrie pharmaceutique, les essais thérapeutiques pertinents sont devenus peu nombreux dans le domaine de l'HTA.

La littérature la plus récente dans le domaine a donc surtout été constituée de nombreuses méta-analyses, d'analyses de sous-groupes d'essais anciens et d'études de registres. Les rares essais importants récents ont été l'étude HOPE-3 et l'étude SPRINT. Et ces deux essais aboutissent à des résultats opposés.

Cependant, dans l'argumentaire développé pour justifier d'abaisser la PAS en dessous de 130 mmHg, l'étude HOPE-3 n'a pas été prise en compte par les auteurs des recommandations alors que l'étude SPRINT en a de toute évidence été un support majeur, et notamment une analyse en sous-groupe ayant concerné les patients âgés enrôlés dans l'étude. Pourtant, l'étude HOPE-3 apporte un niveau de preuve plus élevé que l'étude SPRINT qui a des résultats relativement paradoxaux par rapport aux données antérieurement disponibles et qui n'est pas exempte de biais importants.

>>> Dans l'étude HOPE-3, ce sont 12 705 patients âgés d'au minimum 55 ans et ayant au moins 1 facteur de risque CV majeur qui ont été randomisés en double aveugle pour recevoir soit un placebo, soit une association de candésartan et d'hydrochlorothiazide.

Au terme d'un suivi moyen de 5,6 ans, il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes comparés concernant l'incidence de deux critères primaires principaux :

- décès CV, IDM, AVC : 4,1 % vs 4,4 % ; HR : 0,93 ; IC 95 % : 0,79-1,1 ; p = 0,40 ;
- même critère avec en sus les arrêts cardiaques ressuscités, les insuffisances cardiaques et les revascularisations : 4,9 % vs 5,2 % ; p = 0,51.

La pression artérielle à l'état de base était à 138/82 mmHg et a diminué en moyenne de 6,0/3,0 mmHg sous traitement par rapport au placebo. Il y a eu significativement plus d'hypotensions symptomatiques dans le groupe ayant reçu le traitement par rapport au groupe sous placebo (3,4 % vs 2,0 % ; p < 0,001).

L'analyse en sous-groupe selon le tertile de PAS à l'inclusion montre qu'il y a un bénéfice significatif du traitement chez les patients dont la PAS était supérieure à 143 mmHg, sans bénéfice dans les deux autres sous-groupes ayant des PAS initialement plus basses.

>>> Dans l'étude SPRINT, ce sont 9 361 patients âgés d'au moins 50 ans, sans antécédent d'AVC et sans diabète mais pouvant avoir une insuffisance rénale, qui ont été randomisés et suivis en ouvert pour avoir dans un groupe une PAS abaissée en dessous de 120 mmHg (groupe stratégie intensive) et dans l'autre groupe une PAS maintenue juste en dessous de 140 mmHg (groupe prise en charge usuelle ou groupe contrôle).

L'étude a été arrêtée avant son terme pour un bénéfice significatif au terme d'un suivi moyen de 3,26 ans. Chez les patients du groupe stratégie intensive par rapport aux patients du groupe contrôle, il y a eu une réduction significative du critère primaire (IDM, SCA, AVC, insuffisance cardiaque, décès CV : 5,2 % vs 6,8 % ; HR : 0,75 ; IC 95 % : 0,64-0,89 ; p < 0,0001), une réduction significative de la mortalité totale (3,3 % vs 4,5 % ; p = 0,0003), de la mortalité CV (0,8 % vs 1,4 % ; p = 0,0005), des insuffisances cardiaques (1,3 % vs 2,1 % ; p = 0,002) mais pas des IDM (2,1 % vs 2,5 % ; p = 0,19) ni des AVC (1,3 % vs 1,5 % ; p = 0,50).

Dans le groupe sous stratégie intensive par rapport au groupe contrôle, il y a eu significativement plus d'hypotensions (2,4 % vs 1,4 % ; p = 0,001), de syncopes (2,3 % vs 1,7 % ; p = 0,05) et d'hyponatrémies (3,8 % vs 2,1 % ; p < 0,001).

À l'inclusion, la PAS était en moyenne à 139,7 mmHg et, 1 an plus tard, elle était en moyenne à 121,4 mmHg dans le groupe sous stratégie intensive et à 136,2 mmHg dans le groupe contrôle et cette différence a été obtenue en utilisant en moyenne un seul traitement hypotenseur de plus que dans le groupe contrôle.

Le résultat de l'étude SPRINT est paradoxal à plus d'un titre :

- il n'y a pas de diminution des IDM, mais surtout pas de diminution des AVC, et ce pour une réduction absolue de PAS de 15 mmHg alors que les méta-analyses indiquent que pour une réduction de 10 mmHg de PAS la diminution moyenne des AVC est de 27 % : de ce fait, la réduction de PAS obtenue dans SPRINT aurait dû être associée à une réduction du risque d'AVC de l'ordre de 40 % ;

- la réduction des insuffisances cardiaques qui porte sur moins d'événements que la somme des IDM et des AVC a été très ample et significative ;

- la réduction significative de la mortalité CV dont l'incidence est très basse est le fait d'une différence absolue entre les groupes au terme de l'essai de 0,6 %, ne pouvant donc expliquer à elle seule la diminution de mortalité totale dont la différence absolue entre les groupes à la fin de l'étude est de 1,2 %. La moitié de la diminution de mortalité totale n'est donc pas expliquée par une diminution de mortalité CV (quelle en est la raison ?) ;
- la diminution de la mortalité totale est ample (27 %) et précoce ;

- la diminution de 15 mmHg de PAS est obtenue avec l'addition en moyenne d'un seul traitement antihypertenseur. Or, plus la PAS de base est basse, plus l'effet de baisse de pression artérielle est faible avec un seul traitement. Ainsi, dans une méta-analyse parue en 2009, il a été démontré que si la PAS de base est à 180 mmHg, la baisse de pression artérielle moyenne observée avec un seul traitement antihypertenseur est de 11,7 mmHg, si la PAS est à 170 mmHg, sa diminution est de 10,7 mmHg, si elle est à 140 mmHg, sa diminution est de 7,7 mmHg, si elle est de 130 mmHg, sa diminution est de 5,7 mmHg...

Ces éléments doivent donc faire douter de la fiabilité des résultats de l'étude SPRINT et conduire à analyser en quoi sa méthode a pu influencer son résultat dans un sens favorable et inattendu. Or, la méthode de l'étude SPRINT comporte plusieurs biais.

● *Les biais de l'étude SPRINT*

Le premier biais est que l'étude a été conduite en ouvert afin que la PAS soit plus abaissée dans le groupe sélectionné pour avoir une stratégie intensive. Il est possible d'objecter qu'il est difficile de faire autrement pour atteindre un tel objectif. Mais il est aussi possible de répondre à cela qu'il suffit d'adopter un protocole tel que celui de l'étude HOPE-3 et, par exemple, d'additionner en double aveugle 2 à 3 traitements anti-hypertenseurs dans le groupe stratégie intensive et de faire en sorte qu'il y ait indépendance entre les médecins mesurant la pression artérielle des patients, les médecins les suivant et les médecins évaluant les événements.

Le biais introduit dans une étude ouverte de ce type est simple et il est précisé dans le protocole : comme il est demandé d'abaisser davantage la PAS dans un groupe que dans l'autre, un groupe est donc suivi de façon plus fréquente que l'autre. Ainsi, on ne compare donc plus exclusivement deux cibles tensionnelles mais un suivi différent des patients. Dès lors, peut-on imaginer qu'il soit "logique" qu'il y ait moins de décompensations cardiaques dans le groupe ayant le suivi le plus fréquent, groupe qui a aussi le plus d'hyponatrémies, ce qui peut indiquer un recours plus important aux diurétiques par exemple ?

Enfin, il a été démontré que la mesure de la pression artérielle n'a pas été la même chez tous les patients et même chez les différents patients recrutés dans un même centre investigateur : certains patients ont eu une mesure de pression artérielle en présence du médecin, d'autres sans la présence du médecin et d'autres en présence temporaire du médecin. L'absence du médecin fait que la mesure de pression artérielle s'apparente à celle de l'automesure dont les valeurs chez les sujets âgés sont plus faibles que celles enregistrées en mesure clinique, c'est-à-dire en présence du médecin.

Lors de l'AHA 2017, une présentation a rendu compte des modalités de mesure de PA chez les patients enrôlés dans l'étude : parmi les 9 361 patients inclus, la PA a été mesurée sans la présence du médecin chez 4 082 patients, en présence du médecin chez 2 247, en présence momentanée du médecin – c'est-à-dire pendant la période de repos pré-mesure – chez 1 746 et pendant la mesure uniquement chez 570 patients. L'auteur de cette étude a alors voulu démontrer que la méthode de mesure de PA n'a pas eu d'influence sur le résultat puisqu'un bénéfice clinique a été enregistré, que le médecin ait été présent ou non pendant la mesure. Ce à quoi le commentateur lui a répondu, que peu importe la méthode de mesure, dès lors qu'il y a une différence de pression artérielle entre deux groupes, il est possible d'enregistrer un bénéfice. La vraie question étant de savoir à quelle valeur de PAS clinique correspond une PAS moyenne à 139,7 mmHg à l'inclusion mesurée en l'absence du médecin. Et par conséquent, à quelle valeur de PAS clinique correspond une PAS enregistrée en moyenne à 121,4 mmHg en l'absence du médecin.

En admettant que la différence de PAS entre une mesure faite en présence d'un médecin et en son absence soit de l'ordre de 10 mmHg, l'étude SPRINT pourrait alors avoir démontré que le fait de diminuer la PAS clinique de 149,7 mmHg à 131,4 mmHg apporte un bénéfice clinique et ce résultat indiquerait qu'il y a un bénéfice à abaisser la PAS entre 130 et 140 mmHg mais pas en-deçà.

● *Le choix d'une seule méta-analyse, et ce, malgré ses biais*

Lors de la présentation de l'argumentaire des recommandations à l'AHA 2017, les auteurs des recommandations ont indiqué tout à la fois qu'ils avaient travaillé pendant 3 ans pour élaborer leurs recommandations et que le choix d'une cible inférieure à 130 mmHg était fondé sur des preuves puisque reposant sur une méta-analyse démontrant qu'il

I Billet du mois

Il y a un bénéfice en matière de réduction de la mortalité totale et de réduction des événements CV majeurs lors de l'atteinte d'une PAS entre 120 et 129 mmHg. Cette preuve étant fournie par méta-analyse, qui en fait est parue en juillet 2017 dans le *JAMA Cardiology*.

Si l'on résume, il a fallu 3 ans de travail pour aboutir à une proposition qui a été "soutenue" par des preuves alors que le texte de recommandation était déjà probablement écrit pour l'essentiel : cela semble indiquer que la méta-analyse prise en référence a plutôt servi de justificatif *a posteriori* que d'élément préalable à la décision. Il est à noter que 3 mois plus tard paraissait dans le *JAMA Internal Medicine* une autre méta-analyse indiquant qu'un bénéfice clinique n'était enregistré dans le traitement de l'HTA que si la valeur de base de la PAS était supérieure à 140 mmHg. Ce résultat étant concordant avec celui de plusieurs autres méta-analyses préalables, certaines indiquant même qu'un bénéfice en matière de mortalité n'est enregistré qu'en cas de PAS supérieure à 160 mmHg.

Alors, qu'est-ce qui peut expliquer que certaines méta-analyses comme celle du *JAMA Cardiology*, mais aussi une autre parue dans le *Lancet* en 2016, indiquent qu'il y a un bénéfice clinique à abaisser la PAS en dessous de 130 mmHg alors que d'autres n'arrivent pas aux mêmes conclusions ? La réponse est simple et a déjà été évoquée plus avant. Mais pour la trouver, il est justifié face à ce type de méta-analyse de lire le paragraphe parlant de la sélection des études et surtout d'en lire les appendices. Ce type de méta-analyse repose en effet sur une caractéristique : il prend en compte des essais thérapeutiques ayant évalué des antihypertenseurs contre placebo ou contre des soins usuels dès lors qu'ils fournissent les valeurs de base de pression artérielle et les valeurs obtenues sous traitement, mais indépendamment des conditions cliniques d'inclusion des patients. Et les appendices nous renseignent ainsi que, parmi les

essais pris en compte, il y a par exemple, les études VHeFT, CHARM, BEST, CAPRICORN, MERIT HF, SENIORS, SOLVD, DAVIT II, SAVE, AIRE.

Or, ces études, si elles évaluaient effectivement contre placebo des traitements ayant des effets antihypertenseurs, avaient pour spécificité d'évaluer des traitements agissant à l'encontre des systèmes neuro-humoraux dans l'insuffisance cardiaque et dans le post-infarctus et non d'évaluer l'effet d'une baisse de pression artérielle. Et tout indique que, dans ces études, c'est l'effet anti-neuro-humoral qui a induit un bénéfice plutôt que la diminution de pression artérielle. Mélanger ces études avec des études conduites spécifiquement dans l'objectif d'évaluer l'effet d'une baisse de pression artérielle quel que soit le traitement évalué constitue un biais devant conduire à relativiser la valeur de tels travaux pour fonder une décision qui engage le traitement de la moitié de la population d'un pays. On remarquera aussi que, dans le choix des études conduites dans la maladie coronaire ou l'insuffisance cardiaque, il n'y a pas les études ACTION et PRAISE II ayant évalué un antagoniste calcique contre placebo et n'ayant pas montré de bénéfice clinique de ces traitements malgré une baisse de pression artérielle : il semble donc qu'il y ait aussi un autre biais de sélection dans les études retenues dans les méta-analyses favorables à une baisse importante de la pression artérielle...

Pourquoi de telles recommandations ?

Ainsi, l'analyse du point principal des recommandations récentes nord-américaines pour la prise en charge de l'HTA, c'est-à-dire le fait de fixer une cible tensionnelle inférieure à 130/80 mmHg, montre que :

>>> **Le choix de la cible de PAD** ne repose sur aucune preuve en dehors d'une opinion d'experts.

>>> **Le choix de la cible de PAS** repose :
 – sur un raisonnement théorique partant d'un élément réel (plus le risque de base est important, plus le nombre de patients à traiter pour obtenir un bénéfice est faible) mais avec un bénéfice supposé et non démontré, celui de l'abaissement de la PAS en dessous de 130 mmHg chez les patients à plus haut risque ;
 – sur un choix sélectif d'études comportant des biais, mais qui tendent à supporter la décision ;
 – sur la non-prise en compte des éléments allant à l'encontre du choix opéré.

Devant les enjeux représentés par la prise en charge de l'HTA, devant la nécessité d'être certain qu'une attitude proposée dans des recommandations repose sur les preuves d'un bénéfice clinique – ce d'autant qu'une grande partie de la population d'un pays sera soumise à un traitement – il est permis de penser que de telles recommandations représentent un réel dévoiement de l'esprit des recommandations même si leurs conclusions ont été validées par 11 sociétés savantes : "*Dans la République des Sciences, la vérité ne se mesure pas au nombre des suffrages*" (Pline l'Ancien).

Mais, pourquoi un tel dévoiement alors que les auteurs se défendent de tout conflit d'intérêts ? En premier lieu, il est possible et probable que les auteurs de ces recommandations soient persuadés du bien-fondé de leur choix et n'aient fait que sélectionner les données allant dans le sens de leur opinion. C'est ce que l'on appelle le biais de confirmation d'hypothèse. La question devient : pourquoi sont-ils convaincus d'un tel choix ? Potentiellement parce que plusieurs des auteurs de ces recommandations ont participé à l'étude SPRINT et qu'ils ont des difficultés à en admettre les limites par manque de recul ou par un conflit d'intérêts manifeste qui n'est pas financier, mais académique avec un enjeu de pouvoir, intellectuel ou politique.

La promotion faite à l'étude SPRINT lors de l'AHA 2015 où l'étude a fait l'objet

de 3 mises en perspective lors de sa présentation, où sa publication a fait l'objet de 3 éditoriaux dans le *NEJM* et de multiples articles d'accompagnement dans la plupart des revues nord-américaines, la promotion faite aux nouvelles recommandations de 2017, occultant complètement les recommandations du JNC 8 (qui ne sont même pas citées alors que celles du JNC 7 le sont abondamment), le fait que ces recommandations récentes aient fait l'objet de plus de 4 heures de présentation de leur argumentaire lors de l'AHA 2017 (reprenant en boucle les mêmes arguments et les mêmes diapositives) ainsi que de publications de tout format et taille dans plus de 10 revues nord-américaines rendent compte qu'il y a des logiques et enjeux particuliers sous-jacents à cette étude et à ces recommandations, logiques qu'il est difficile de comprendre ou d'admettre.

■ Alors, que faire ?

Il est possible qu'il y ait un bénéfice clinique global à diminuer la pression

artérielle en-dessous de 130/80 mmHg. Toutefois, actuellement, rien ne permet de l'affirmer et, en l'état actuel des données disponibles, proposer d'abaisser la pression artérielle en dessous de ces valeurs ne peut pas être considéré comme une attitude scientifiquement fondée : cela constitue un dévoiement de l'esprit des recommandations, c'est une médecine ne reposant pas sur des preuves. Rappelons que le code de déontologie français précise que les soins procurés aux patients doivent être conformes aux données acquises de la science.

Il serait par ailleurs déraisonnable de soutenir l'attitude proposant d'abaisser la PAS en dessous de 130 mmHg, au prétexte que viser une telle cible devrait permettre d'améliorer le contrôle tensionnel dans une population, c'est-à-dire permettre ainsi d'atteindre un objectif raisonnable mais plus lâche, tel que celui d'une PAS inférieure à 140 mmHg. Ce raisonnement est aussi un dévoiement de l'esprit des recommandations.

En l'état actuel des données disponibles et jusqu'à ce qu'une autre étude conforte les données de l'étude SPRINT, notamment chez les diabétiques et les coronariens, jusqu'à ce qu'il soit démontré qu'il n'existe pas de courbe en J, ou jusqu'à ce que l'origine de celle-ci soit clairement expliquée, il semble raisonnable de s'en tenir aux recommandations proposant d'abaisser la PAS entre 130 et 140 mmHg chez tous les patients hypertendus et en dessous de 150 mmHg chez ceux ayant plus de 80 ans.

Conflits d'intérêts de l'auteur: honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires: Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ménarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.

Actualités Praluent

Sanofi annonce aujourd'hui le remboursement de Praluent (alirocumab), un inhibiteur de PCSK9 commercialisé en France, pour les patients adultes atteints des formes les plus graves d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFhe), insuffisamment contrôlés et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse. Praluent est une innovation thérapeutique issue d'une recherche franco-canadienne développée en partenariat avec la société Regeneron.

L'hypercholestérolémie familiale est une maladie génétique qui, lorsqu'elle n'est pas traitée, expose les patients atteints à un risque cardiovasculaire 13 fois plus important que celui observé dans la population générale. Pour les patients atteints de la forme la plus grave, la LDL-aphérèse est le traitement de dernier recours. Moins de 20 centres pratiquent la LDL-aphérèse en France, obligeant souvent les patients à parcourir de grandes distances.

Praluent se présente sous forme d'un stylo pré-rempli à usage unique. L'administration pourra se faire par le patient lui-même 1 fois toutes les 2 ou 4 semaines. Deux dosages, 75 mg et 150 mg, sont disponibles afin de permettre un ajustement individuel en fonction des caractéristiques du patient, de son objectif thérapeutique et de sa réponse au traitement.

Dr J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Sanofi