

Faut-il courir après l'HTA ?

Etude critique de SPRINT

Bibliomed

Les Analyses du Centre de
Documentation de l'UNAFORMEC

Numéro 811 du 17 Mars 2016

Contexte

En novembre dernier, paraissait avec force publicité l'essai SPRINT [1] qui a comparé 2 objectifs tensionnels, moins de 120 mmHg de systolique versus moins de 140 mmHg. C'est un essai étasunien ouvert, multicentrique, randomisé, contrôlé, à l'initiative du NHLBI (Institut National Cœur Poumon Sang). Il conclut de façon péremptoire : cibler une PAS de moins de 120 mmHg, comparé à un ciblage de moins de 140 mmHg, chez des patients à haut risque d'événements cardiovasculaires (ECV) mais non diabétiques a entraîné un nombre moins important d'événements cardiovasculaires fatals et non fatals et de décès quelle que soit la cause. Cependant certains effets indésirables sont survenus significativement plus fréquemment dans le groupe ciblé à 120.

Ce que l'on savait déjà

L'hypertension artérielle est le premier facteur de risque de décès dans le monde. L'impact du facteur de risque est de l'ordre de 50% pour la coronaropathie et l'AVC, 60% pour la maladie rénale chronique et 100% pour les cardiopathies hypertensives [2].

Un essai au protocole similaire, mais chez des diabétiques, publié en 2010 (ACCORD HTA) ne retrouvait pas de diminution du nombre des ECV majeurs, hormis pour les AVC [3].

L'European Society of Hypertension (ESH) en 2009 jugeait raisonnable de recommander que chez les hypertendus grade 1 (PAS entre 140 et 150 mmHg ou PAD entre 90 et 99 mmHg), à faible risque et à risque modéré, le traitement pharmacologique soit démarré après une période appropriée de mesures hygiéno-diététiques.

Le JNC8 (The Eighth Joint National Committee - USA 2014), recommande de traiter à partir de 150/90 mmHg les plus de 60 ans sans comorbidités (grade A) et à partir de 140/90 tous les autres (Grade E). Le seuil d'HTA est devenu 140/90 mmHg [4].

Ce qu'apporte SPRINT

L'étude a inclus 9361 patients sur 105 centres avec un laboratoire centralisé, une lecture d'ECG, IRM centralisée et un staff de biostatisticiens dédié. Les patients étaient âgés de plus de 50 ans (28% de plus de 75 ans), hypertendus (PAS 130-180 mmHg), non diabétiques avec un risque accru de maladie cardio-vasculaire (maladie cardio-vasculaire connue en dehors d'un accident vasculaire cérébral, maladie rénale exceptée une polykystose, débit de filtration glomérulaire de 20 à 59 ml/mn/1,73m², score de risque d'événement cardio-vasculaire ≥ 15% à 10 ans estimé avec l'équation de Framingham, âge ≥ 75 ans, hypertrophie ventriculaire gauche, index de pression systolique à la cheville ≥ à 0,90, score de calcium coronaire ≥ 400 Agatston units). Ces critères sont tellement complexes et peu comparables à la vie courante que le critère d'âge a dû être abaissé de 55 à 50 ans en cours d'inclusion¹[5].

Les groupes traitement intensif (n=4678) et contrôle (n=4683) avaient respectivement pour objectif une PAS <120 et <140 mmHg. Le traitement était au choix des investigateurs. Le protocole

¹ L'étude SPRINT vue de la médecine générale : une méthodologie complexe et criticable et des résultats mitigés. <http://docteurdu16.blogspot.fr/2015/11/letude-sprint-vue-de-la-medecine.html>

encourageait l'usage des molécules ayant les meilleures preuves dans la réduction des événements cardio-vasculaires. Toutes les principales classes d'antihypertenseurs ont été utilisées.

Le critère de jugement primaire comprenait les événements suivants : infarctus du myocarde, syndrome coronarien aigu, insuffisance cardiaque, décès d'origine cardio-vasculaire.

A 1 an la PAS était de 121,4 et 136,2 mmHg respectivement dans le groupe traitement intensif et de dans le groupe contrôle.

L'étude a été arrêtée après un suivi médian de 3,26 années, sur 5 prévues initialement, à cause de la diminution significative du pourcentage des événements dans le groupe traitement intensif : 1,65% vs 2,19% par an (rapport de hasard : 0,75 ; IC à 95% : 0,64 - 0,89 ; p=0,001) avec 243 événements dans le groupe traitement intensif et 319 dans le groupe contrôle. La mortalité toute cause était significativement plus basse dans le groupe traitement intensif (rapport de hasard : 0,73 ; IC à 95% : 0,60 - 0,90 ; p=0,003) avec 155 morts dans le groupe traitement intensif versus 210 dans le groupe contrôle.

L'analyse montre que les résultats pour le critère de jugement primaire sont statistiquement significatifs et favorables pour les sujets des sous-groupes suivants : pas de maladie rénale chronique, âge \geq 75 ans, hommes, caucasiens, pas d'antécédent de maladie cardio-vasculaire, une PA systolique au début de l'essai \leq 132 mmHg.

Le nombre de malades à traiter (NNT) pour éviter un événement primaire, un décès, quelle que soit la cause et un décès cardiovasculaire est respectivement de 61, 90 et 172 sur les 3,26 années moyennes de l'étude.

Maladie rénale aiguë, hypotension, syncope, troubles des électrolytes ont été plus fréquents dans le groupe traitement intensif. De façon surprenante, les chutes graves n'ont pas été plus fréquentes.

Ce qui pose question

L'absence d'ajustement pour des facteurs de risque CV majeurs qui ne sont pas du tout pris en compte, comme le tabagisme, l'obésité, le régime alimentaire limite la pertinence clinique des résultats.

La pression artérielle diastolique n'est pas prise en compte dans cet essai. Or, en 2007, une équipe française a montré dans une étude de cohorte chez des personnes âgées fragiles, qu'une valeur de la pression artérielle diastolique de 60 mm Hg était associée à une survie réduite [6]. Par ailleurs, chez le patient coronarien, une PA diastolique $<$ 85 mmHg génère un risque de récurrence d'accident coronarien, par le phénomène de la courbe en J.

Les patients inclus dans SPRINT sont à haut RCV. Les patients en EHPAD sont exclus. Les sujets du groupe intensifs étaient suivis mensuellement. Le BMI moyen était de 30 kg/m². Il semble difficilement envisageable de pouvoir extrapoler les résultats de l'essai à nos populations de soins primaires tout venant.

Sur le blog du JAMA, le Dr Andrew J Foy compare les résultats d'ACCORD et SPRINT [7]

Table. Event rates per year in patients assigned to intensive (I) versus standard (S) control in the SPRINT and ACCORD BP trials. An () indicates a statistically significant difference between groups in the respective trial.*

	CHF	MI	Stroke	Death (CV)	Death (all-cause)	Serious adverse events
SPRINT (I)	0.41*	0.65	0.41	0.25*	1.03*	16.0*
SPRINT (S)	0.67	0.78	0.47	0.43	1.40	11.8
ACCORD (I)	0.73	1.13	0.32*	0.52	1.28	3.3*
ACCORD (S)	0.78	1.28	0.53	0.49	1.19	1.3

(CHF :Insuffisance cardiaque, IM : infarctus du myocarde, Stroke : AVC, Death(CV) : mortalité cardiovasculaire).

S'il n'y a pas d'explication évidente à la différence de résultats entre les 2 essais (peut-être la plus petite taille d'ACCORD qui aurait limité sa puissance statistique ou une plus grande difficulté à atteindre les objectifs tensionnels chez les diabétiques), les deux se rejoignent sur l'augmentation significative des effets indésirables dans les groupes intensifs, en particulier pour ce qui est de l'insuffisance rénale aiguë (HR 3,13, $p < 0,001$)². Ainsi, le nombre à traiter pour observer un effet indésirable (NNH) pour l'insuffisance rénale aiguë (IRA) est de 55, à mettre en balance avec le NNT=61 pour éviter un décès. De nombreux travaux ont montré que l'IRA a un impact sur la mortalité et le pronostic fonctionnel [8]. Il est surprenant de voir que les chutes graves n'ont pas été augmentées, alors que des études observationnelles récentes avaient montré que faire baisser intensivement la pression artérielle est corrélé à une majoration du risque de chutes graves, avec les conséquences que l'on connaît sur la morbi-mortalité [9,10].

Après un peu plus de 3 ans de suivi, la différence de pression artérielle entre les 2 groupes était un peu plus faible que prévu : en moyenne, 121 mmHg dans le groupe traitement intensif et 134 mmHg dans le groupe moins intensif, au prix d'une augmentation de traitement d'environ 1 médicament (en moyenne 2,8 médicaments contre 1,8).

Les liens d'intérêts des auteurs sont nombreux, en particulier l'auteur principal déclare avoir été rémunéré par Takeda en 2013 comme consultant. Cette même firme a fourni gracieusement son plus récent sartan pour les besoins de l'étude.

Que faut-il retenir pour la pratique

Il est important de garder à l'esprit qu'il s'agit là d'UN essai, interrompu précocement, et très récemment. De nombreuses études ont comparé la prise en charge standard et intensive de l'HTA. La revue de la Cochrane de 2009 concluait que viser une PA < 140 / 90 mmHg n'était pas bénéfique [11]. Après examen des données de 7 essais incluant plus de 22 000 personnes, les chercheurs ont constaté qu'« *utiliser plus de médicaments dans les groupes intensifs permet d'atteindre une pression artérielle légèrement inférieure. Cependant, cette stratégie n'a pas prolongé la survie ou limité la survenue des IDM, l'insuffisance cardiaque ou l'insuffisance rénale.* »

La mortalité diffère dans les 2 groupes au bout de 2 ans en moyenne. Or les conséquences du traitement intensif seront plus longues à apparaître. En particulier, il sera intéressant de suivre l'évolution des sujets ayant été victimes des effets indésirables graves, afin de voir si ces derniers ne viennent pas augmenter le nombre de décès.

Il paraît donc urgent de ne rien changer à nos cibles tensionnelles actuelles.

SPRINT est d'ores et déjà inclus dans des méta-analyses dont les résultats divergent, nous y reviendrons.

Références.

- [1]. The SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2103-16.
- [2]. IHME. Global Burden of Disease (GBD) [Internet]. [cité 11 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.healthdata.org/gbd>
- [3]. The ACCORD group. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus [Internet]. [cité 10 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1001286>
- [4]. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the eighth joint national committee (JNC 8). *JAMA.* 2014;311(5):507-20.
- [5]. The SPRINT Research Group. Protocol [Internet]. [cité 11 mars 2016]. Disponible sur: http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1511939/suppl_file/nejmoa1511939_protocol.pdf
- [6]. Protogerou AD, Safar ME, Iaria P, Safar H, Dudal KL, Filipovsky J, et al. Diastolic Blood Pressure and Mortality in the Elderly With Cardiovascular Disease. *Hypertension.* 2007;50(1):172-80.
- [7]. Andrew J Foy. We Shouldn't SPRINT to Lower Blood Pressure Targets [Internet]. *JAMA Internal Medicine Blog.* 2015 [cité 10 mars 2016]. Disponible sur: <http://internalmedicineblog.jamainternalmed.com/2015/12/16/we-shouldnt-sprint-to-lower-blood-pressure-targets/>

- [8]. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2009;53(6):961-73.
- [9]. Butt DA, Mamdani M, Austin PC, Tu K, Gomes T, Glazier RH. The risk of hip fracture after initiating antihypertensive drugs in the elderly. *Arch Intern Med.* 2012;172(22):1739-44.
- [10]. Tinetti ME, Han L, Lee DH, et al. Antihypertensive medications and serious fall injuries in a nationally representative sample of older adults. *JAMA Intern Med.* 2014;174(4):588-95.
- [11]. Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 8 juillet; (3): CD004349. doi: 10.1002 / 14651858.CD004349.pub2.
-

Mots clés :

pression artérielle; traitement [*blood pressure; treatment*].

Par qui et comment est écrit Bibliomed ?

Bibliomed est une revue d'analyse critique de la SFDRMG et du Centre de Documentation de l'UNAFORMEC. Cette publication est disponible uniquement sur abonnement. La diffusion se fait par courrier électronique.

Bibliomed : une revue dédiée médecine générale. Pour en savoir plus ...
<http://www.mbpu.net/unaformec-2015/index.php?page=bibliomed>

Pour contacter les auteurs et pour toute suggestion : sfdrmg@gmail.com