

François Gueyffier
Inserm, CIC 201
Service
de pharmacologie
clinique
Hospices civils
de Lyon
Université Lyon 1

Mots clés : HTA,
cible

L'article de François Gueyffier publié dans deux numéros précédents de *Médecine* [1, 2] nous a semblé ouvrir un débat de première importance quant à la prise en charge de l'hypertension artérielle modérée en soins primaires. Nous lui avons donc posé quelques questions complémentaires. Nous souhaiterions que nos lecteurs réagissent à cette correspondance, tant ce sujet apparaît essentiel.

HTA : quelle est la cible raisonnable ?

Rappelons le texte de l'article : « Les enquêtes de pratique montrent sans détour que le contrôle tensionnel, selon les définitions classiques, n'est pas fréquemment atteint. Or, ces définitions souffrent d'un arbitraire encore moins justifié et tout aussi incompréhensible que la définition de l'hypertension [...] ; elles ne sont pas en accord avec les données de la science, qui suggèrent qu'une baisse de la pression systolique au-delà de 10 ou au maximum 15 mmHg n'est pas associée à un bénéfice supplémentaire ». Il ne s'agit pas d'affirmations gratuites, mais de données factuelles, avec pour sources une méta-analyse de qualité publiée par Staessen *et al.* dans le prestigieux *Lancet* [3] et mise à jour récemment dans *Hypertension Research* [4]. Les quatre courbes que les auteurs présentent comme résultats de leur méta-analyse sont reproduites ci-dessous.

Que dire de l'objectif lui-même (140/90) ?

Question de la rédaction

Toutes les recommandations internationales, y compris la mise à jour récente de la HAs [5], proposent comme objectif thérapeutique l'obtention d'un 140/90 mmHg (et si possible en dessous) au demeurant assez rarement atteint. Erreur de jugement collectif ? Si l'on veut être encore plus concret et précis, les données factuelles supposent-elles que chez un individu dont la PA de départ se situe aux environs de 175/100, on ne peut espérer mieux en obtenant 140/90 que 160/90, par exemple ?

La réponse de F. Gueyffier

J'ai indiqué dans le texte la discordance entre les recommandations et les données actuelles de la science, en citant l'article de Staessen mais en me gardant de focaliser le message sur la mortalité cardiovasculaire. C'est en effet le seul des quatre critères explorés pour lequel la fonction de régression est une droite et non une courbe (*figure 1*). Pour bien interpréter cette régression, il faut un examen attentif, incluant l'analyse de la part de variance (dispersion des points du nuage) expliquée par le modèle, indiquée par le *tableau 3* du même article du *Lancet*. Pour la mortalité cardiovasculaire, la part de la réduction du risque expliquée par la baisse de pression systolique est de 36 %, selon la régression linéaire, ce qui témoigne de la dispersion importante des points. Il faut remarquer aussi le poids des deux points noirs en haut à gauche, MIDAS et UKPDS, qui jouent sans doute un rôle non négligeable dans l'intensité (la verticalité) de la pente. Si l'on enlève ces points, la forme du nuage est beaucoup plus floue et vous pourrez à nouveau y faire passer une courbe en J...

Pour les trois autres critères (accidents cardiovasculaires [*figure 1*], accidents cérébraux et accidents cardiaques [*figure 2*]), la courbe indique bien qu'un bénéfice serait corrélé à la baisse de pression jusqu'à un plateau qui débute dès 10 à 15 mmHg de baisse. Si d'après cette régression la baisse de pression explique 53 à 71 % de la réduction du risque (*tableau 3* de l'article de Staessen) selon le critère considéré, cette explication n'est pas facile à transformer en prédiction en raison de la courbure : l'intérêt d'une régression est en effet la prédiction de Y (la réduction du risque) sachant X (la baisse de pression). Cette prédiction est immédiate si la régression est linéaire. Or, avec cette régression courbée (en J ou en U), les baisses de pression systolique entre 10 et 25 mmHg prédisent toutes

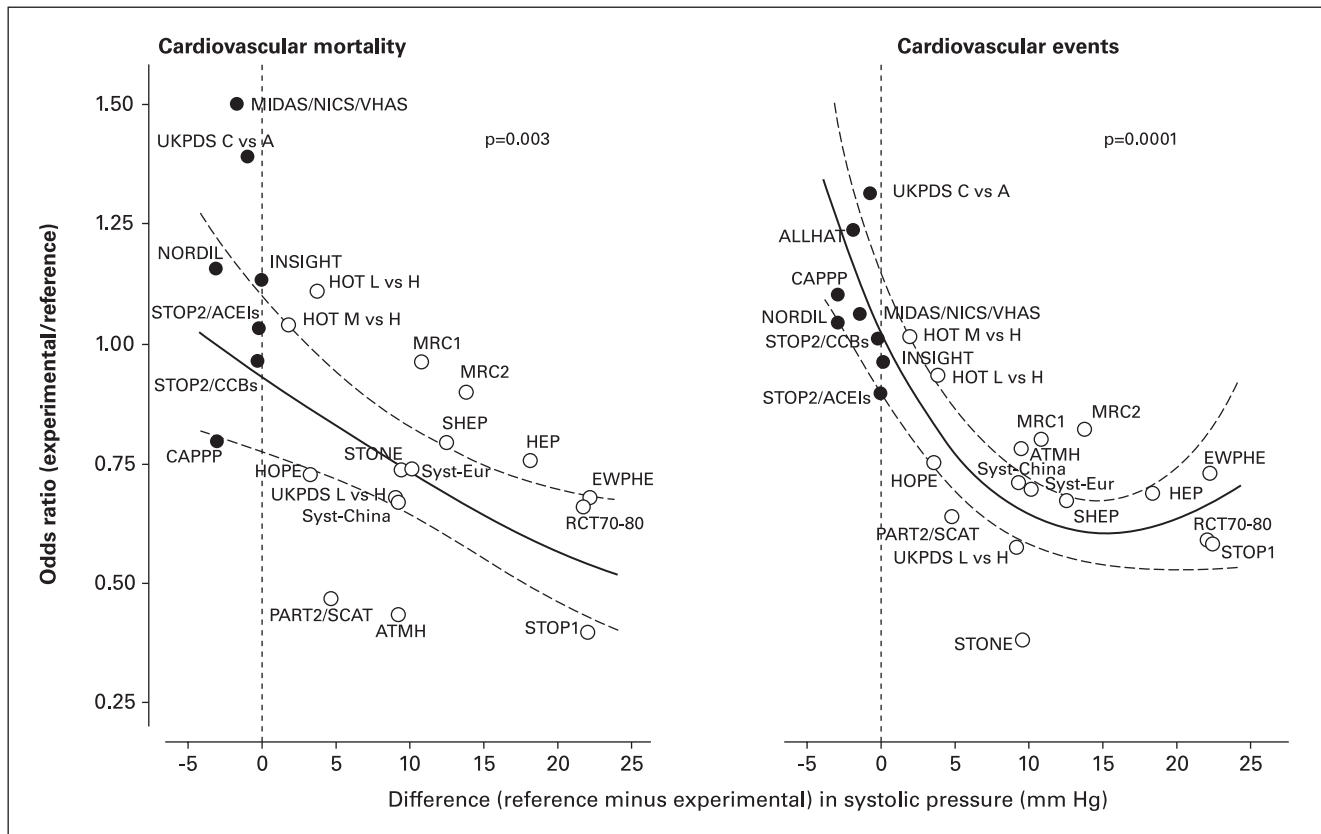


Figure 1 (extraite de [3]). Relation entre les odds ratios pour la mortalité cardiovasculaire et tous les événements cardiovasculaires, et les différences correspondantes de pression artérielle systolique.

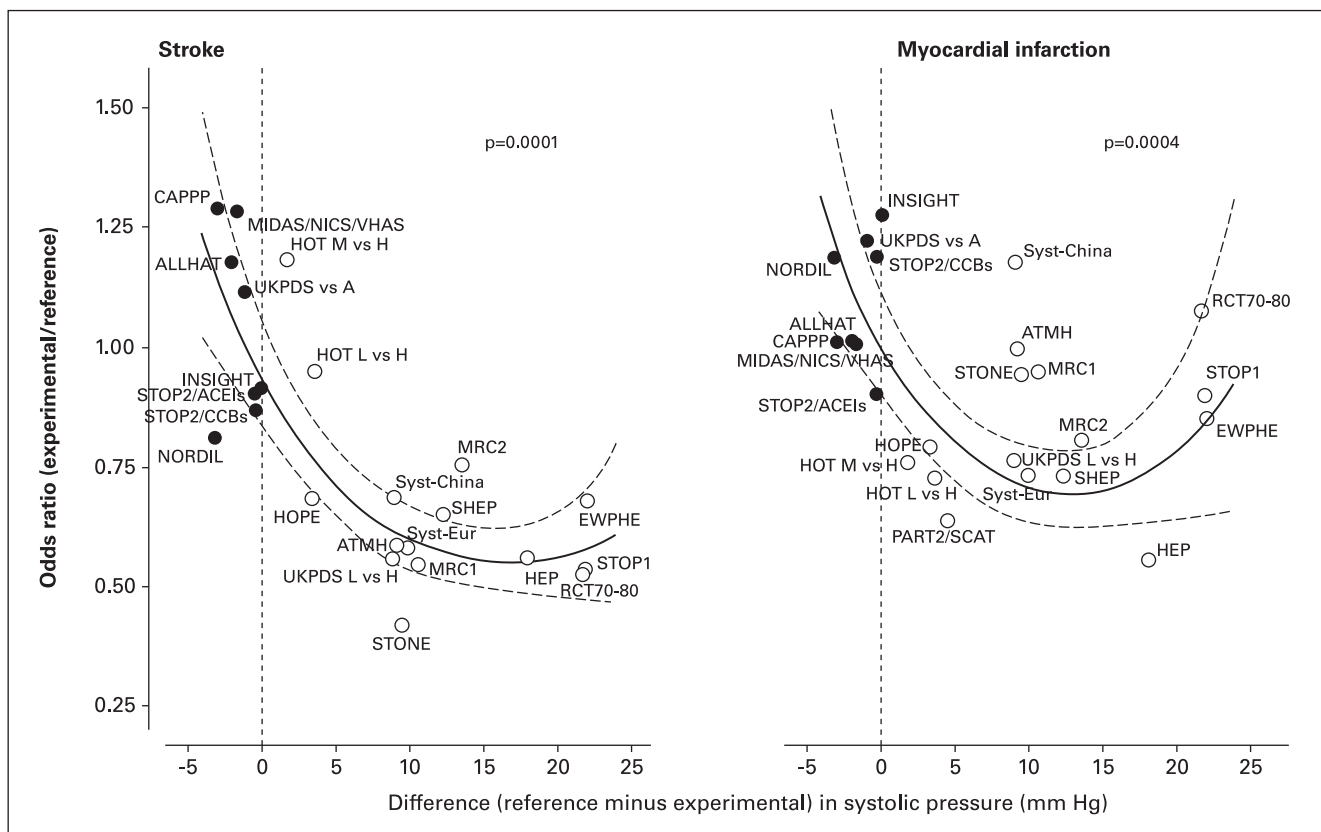


Figure 2 (extraite de [3]). Relation entre les odds ratios pour les AVC fatals ou non et les infarctus du myocarde fatals (y compris les morts subites) ou non, et les différences correspondantes de pression artérielle systolique. Dans ces deux figures, les odds ratios ont été calculés entre les groupes étudiés. Les différences de pression artérielle ont été calculées en soustrayant les niveaux obtenus dans le groupe intervention de ceux du groupe de référence. Des différences négatives indiquent un meilleur contrôle pressionnel dans le groupe témoin. La ligne de regression a été dessinée avec un intervalle de confiance à 95 % CI et pondérée en fonction des variances individuelles des odds ratios.



la même réduction du risque, soit un rapport de cote (odds ratio) autour de 0,60 pour les accidents cérébraux et 0,75 pour les accidents cardiaques.

La synthèse de Staessen est la plus précise réalisée sur cette question, et votre interprétation qu'en partant de 175 mmHg, l'atteinte de 160 suffit à obtenir tout le bénéfice, et qu'une intensification pour obtenir 140 est inutile (voire néfaste ?), me paraît des plus correctes. Restera toujours le problème de la précision ou de la justesse de ces estimations au niveau de l'individu...

Faut-il s'acharner sur les millimètres « manquants » ?

Question de la rédaction

Votre article et la réponse complémentaire précédente montrent bien que l'intérêt d'un contrôle plus strict a été admis chez les diabétiques sur la base de conclusions d'une étude (HOT) accumulant les risques de conclusions erronées, et qu'il y avait surmortalité cardiovasculaire globale chez les non-diabétiques... Que penser alors des « recommandations » de bi-, tri- ou quadrithérapies destinées à gagner les millimètres « manquants » ?

La réponse de F. Gueyffier

La seconde étape dans l'argumentaire de la « cible » pressionnelle est d'observer les résultats des comparaisons de stratégie, intensification contre poursuite à l'identique. La plus puissante de ces comparaisons (l'étude HOT) est globalement négative, et j'ai figuré dans l'article [2] les sous-groupes que les auteurs se sont bien gardés de souligner dans la publication initiale, hormis celui des diabétiques, qui se trouvait le seul sur 22 sous-groupes à aller dans leur sens. HOT est

probablement la première étude à laquelle la communauté médicale accorde un tel poids à propos d'un résultat que tous les fondements méthodologiques réprouvent formellement. C'est véritablement un des exemples majeurs de la nécessité de la formation à la lecture critique d'articles.

Les autres arguments pour prendre de la distance vis-à-vis de la « cible » pressionnelle sont indiqués ensuite : la difficulté de connaître et le niveau pressionnel sous traitement, et la baisse réellement attribuable au traitement, au milieu d'un océan de variabilité (nyctémérale, saisonnière, etc.) ; la possibilité que pour une baisse pressionnelle apparemment insuffisante les bénéfices réels du traitement, c'est-à-dire la réduction du risque, soient néanmoins au rendez-vous ; les torts que l'échec de l'atteinte de la sacro-sainte « cible » portent à la confiance pourtant si nécessaire du patient envers son traitement ; l'intérêt des firmes à promouvoir, par l'intermédiaire des leaders d'opinion, ce concept de « cible », afin d'assurer d'une part la pénétration du marché pour toute soi-disant innovation, et d'ajouter d'autre part une seconde, une troisième voire une quatrième molécule... chez un même individu...

Plus la ficelle est grosse mieux le poisson mord à l'appât ?

N'hésitez pas à poursuivre votre questionnement, ce thème me paraît si important à faire comprendre que tout échange à son sujet prend une valeur inestimable.

Bien amicalement,
François Gueyffier

Références :

1. Gueyffier F. Prise en charge de l'hypertension artérielle en médecine générale (n° 1). Médecine. 2006;2:118-22.
2. Gueyffier F. Prise en charge de l'hypertension artérielle en médecine générale (n° 2). Médecine. 2006;2:163-7.
3. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. Lancet. 2001;358:1305-15.
4. Staessen JA, Li Y, Thijs L, Wang JG. Blood Pressure Reduction and Cardiovascular Prevention: An Update Including the 2003-2004 Secondary Prevention Trials. Hypertens Res. 2005;28:385-407.
5. HAS. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. Actualisation 2005. Sur www.has-sante.fr (points-clés dans Médecine. 2006;2:127-31).