

Préhypertension : risque d'AVC augmenté ?

Contexte

La préhypertension (pression artérielle de 120-139/80-89 mm Hg) est un concept qui impose le débat, tant en ce qui concerne sa définition que ses conséquences cliniques. En 2007 déjà, des auteurs faisaient valoir que le risque de développer une HTA et une maladie cardiovasculaire présentait une grande hétérogénéité selon que les patients avaient une pression artérielle comprise entre 120-129/80-84 mm Hg (bas grade) ou 130-139/85-89 mmHg (haut grade)¹. Dans une méta-analyse publiée en 2011, la préhypertension de haut grade avait été associée à un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral (AVC), contrairement à la préhypertension de bas-grade², tandis qu'une autre étude publiée en 2012 avait relevé une association entre préhypertension et risque accru d'AVC quel que soit le grade initial³. D'autres enfin n'avaient trouvé aucune association⁴. Une nouvelle méta-analyse était la bienvenue pour clarifier la situation.

Résumé

Analyse

Michel De Jonghe, Bénédicte Fraipont, Centre Académique de Médecine Générale de l'Université Catholique de Louvain

Référence

Huang Y, Cai X, Li Y, et al. Prehypertension and the risk of stroke: a meta-analysis. *Neurology* 2014;82:1153-61.

Méthodologie

Synthèse méthodologique avec méta-analyse

Sources consultées

- les auteurs ont exploré les bases de données PubMed et EMBASE jusqu'au 31 mai 2013 sans restriction de langue ni de publication
- consultation des références bibliographiques des articles sélectionnés.

Études sélectionnées

- critères d'inclusion
 - ~ études de cohorte prospectives avec patients âgés de 18 ans ou plus
 - ~ mesure de la pression artérielle et facteurs de risque cardiovasculaires précisés au départ
 - ~ durée minimale de suivi de 1 an avec évaluation du risque d'AVC
 - ~ études avec risque relatif ajusté multivariable (RR) avec IC à 95% pour incidents associés à la préhypertension versus groupe de référence (pression artérielle < 120/80 mm Hg) ou si RR avec IC à 95% relevés pour préhypertension de bas et de haut grade versus groupe référence
- critères d'exclusion
 - ~ études dont l'inclusion des patients dépendait de facteur de risque spécifique (par exemple le diabète)
 - ~ études où le RR est non ajusté ou seulement ajusté à l'âge et au sexe
 - ~ études dont les données ou les méta-analyses sont issues de la même étude de cohorte
- parmi les 25 901 publications trouvées, les auteurs ont sélectionné 19 études de cohorte prospectives (13 en Asie, 6 aux USA et Europe). Suivant les critères de qualité méthodologique prédéfinis : 14 études sont qualifiées de bonnes et 5 d'acceptables.

Population étudiée

- au total 762 393 patients adultes inclus dont 80,4% de patients d'origine asiatique. La prévalence de la préhypertension y varie de 25,2% à 54,2% pour une durée de suivi de 4 à 36 ans. 3 études n'ont inclus que des femmes, 5 études ont inclus des patients avec risque ou maladie cardiovasculaire, 2 études ont inclus des patients avec AVC.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : risque relatif d'AVC chez les patients avec préhypertension et analyse en sous-groupe selon critères définis (AVC fatal ou

Question clinique

La préhypertension influence-t-elle le risque d'accident vasculaire cérébral ?

- non, AVC ischémique ou hémorragique, sexe, âge (moyenne < ou > à 55 ans), origine ethnique (Asie ou non), durée du suivi (< ou > à 10 ans), exclusion des patients avec maladie cardiovasculaire (oui ou non), facteur de risque ajusté (oui/non), qualité de l'étude (bonne versus correcte))
- critères de jugement secondaires : RR d'AVC chez les patients avec préhypertension de bas ou haut grade
- les différents résultats sont exprimés en RR avec IC de 95%, test d'hétérogénéité avec statistiques Chi² et I² (I² > 50% considéré comme à haute hétérogénéité) et analyse selon **modèle d'effets aléatoires**. Si pas d'hétérogénéité, analyse selon le **modèle d'effets fixes**
- calcul du **PAR** (risque attribuable pour une population) de l'AVC pour la préhypertension sur base des RR groupés
- **biais de publication** recherché en étudiant le **funnel plot**
- 11 études rapportent des données individuelles selon préhypertension de bas ou haut grade.

Résultats

- critère de jugement primaire : vs PA optimale (<120/80 mm Hg), risque accru d'AVC pour les patients préhypertendus (RR de 1,66 avec IC à 95% de 1,51 à 1,81 ; PAR de l'AVC pour la préhypertension est de 19,6%)
- critères de jugement secondaires : risque d'AVC avec préhypertension de bas grade (RR de 1,44 avec IC à 95% de 1,27 à 1,63) ; le risque augmente pour les patients avec préhypertension de haut grade (RR de 1,95 avec IC à 95% de 1,73 à 2,21 et p < 0,001)
- pour les analyses en sous-groupes : aucune différence n'a été montrée (tous les p > 0,05).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'après ajustement pour de nombreux facteurs de risques cardiovasculaires, la préhypertension est associée à un risque accru d'AVC. Bien que le risque soit nettement majoré dans la population avec une préhypertension de haut grade, le risque est également majoré dans la population présentant une préhypertension de bas grade.

Financement de l'étude pas de financement spécifique pour cette étude.

Conflits d'intérêt des auteurs aucun mentionné.

Considérations sur la méthodologie

Les auteurs ont recherché les articles dans 2 bases de données alors que 3 bases sont actuellement recommandées. Ils ont cependant trouvé 25 901 articles à partir de termes MeSH appropriés pour n'en sélectionner que 19 sur base de critères d'inclusion et d'exclusion correctement décrits. La qualité des études a été évaluée par un outil validé de l'US Preventive Task Force⁵ dont les 8 critères ayant été utilisés pour discriminer la qualité des études ont entièrement décrits. Deux chercheurs ont sélectionné et noté la qualité des études de façon indépendante. 14 études ont été gradées de bonne qualité méthodologique tandis que 5 études ont été gradées comme acceptables. Les auteurs des études originelles ont été contacté personnellement si besoin. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont clairement établis mais leur respect à l'inclusion des études est parfois difficile à comprendre : non inclusion de patients diabétiques mais inclusion de patients avec maladie cardiovasculaire. Un biais de publication a été recherché pour chaque item étudié par funnel plot. Les analyses statistiques sont adéquates. Les résultats sont clairement présentés. Aucun conflit d'intérêt des auteurs n'est mentionné.

Interprétation des résultats

Sur les 19 études incluses dans l'analyse, 13 concernent des populations asiatiques et 6 seulement des Etats-Unis ou d'Europe. La population asiatique représente 80,4% de la population totale incluse, ce qui représente une réelle limite d'extrapolabilité des résultats observés. La durée du suivi des études incluses a varié de 4 à 36 ans, 3 études sur les 19 ont inclus exclusivement des femmes, 5 études n'avaient pas exclus les patients ayant présenté des événements cardiovasculaires avant inclusion : tous ces éléments expliquent en partie l'hétérogénéité observée. Les auteurs relèvent que leur synthèse méthodique a étendu sa sélection d'études grâce à un grand nombre de MeSH adéquats, ce qui leur aurait permis de trouver des études qui n'avaient pas été incluses dans des synthèses méthodiques antérieures. Selon eux, cela pourrait expliquer pourquoi cette synthèse méthodique montre clairement une augmentation du risque d'AVC lié à la préhypertension. Il faut noter qu'une synthèse méthodique avec méta-analyse publiée en 2011 avait déjà montré cette augmentation de risque, mais uniquement en cas de préhypertension de haut grade².

La question principale à la lecture de ces résultats est : une prise en charge thérapeutique médicamenteuse

est-elle indiquée pour tous les patients présentant une PA $\geq 120/80$ mm Hg ? Nous sommes extrêmement réservés : faire l'observation d'un risque majoré lié à une situation particulière n'induit en aucun cas la preuve qu'il faille prendre en charge ce risque. Nous avons déjà discuté de cette problématique dans Minerva⁶. D'autre part, aucune étude d'intervention de haute qualité méthodologique n'est parvenue à montrer un résultat probant dans une population présentant une préhypertension, contrairement à des études de plus faible qualité méthodologique^{7,8}. Pour rappel, une synthèse méthodique de bonne qualité de 4 RCTs chez 8912 patients, publiée en 2011⁹ et réalisée par la Cochrane Collaboration, n'a pas montré que traiter une PA comprise entre 140/90 et 160/95 mm Hg sans autre facteur de risque cardiovasculaire associé entraîne une balance bénéfice-risque favorable après 4 à 5 ans de suivi, ni en termes de mortalité, ni en termes d'apparition d'une maladie coronarienne, ni en termes d'AVC. Les effets indésirables quant à eux avaient été 5 fois supérieur dans le groupe traitement vs le groupe placebo. Il ne s'agit naturellement pas de la population étudiée dans la présente synthèse méthodique, mais il faut se souvenir de ces derniers résultats avant de se précipiter les yeux fermés et de proposer à tous les patients avec une PA $> 120/80$ mm Hg une prise en charge thérapeutique médicamenteuse.

Références

1. Elliott WJ, Black HR. Prehypertension. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4:538-48.
2. Lee M, Saver JL, Chang B, et al. Presence of baseline prehypertension and risk of incident stroke: a meta-analysis. *Neurology* 2011;77:1330-7.
3. Fukuhara M, Arima H, Ninomiya T, et al. Impact of lower range of prehypertension on cardiovascular events in a general population: the Hisayama Study. *J Hypertens* 2012;30:893-900.
4. Thomas F, Blacher J, Benetos A, et al. Cardiovascular risk as defined in the 2003 European Blood Pressure Classification: the assessment of an additional predictive value of pulse pressure on mortality. *J Hypertens* 2008;26:1072-7.
5. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, et al. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med* 2001;20:21-35.
6. Chevalier P, Debauche M. Prévention ou façonnage de maladie ? [Editorial] *MinervaF* 2008;7(7):97.
7. Lüders S, Schrader J, Berger J, et al; PHARAO Study Group. The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *J Hypertens* 2008;26:1487-96.
8. Sipahi I, Swaminathan A, Natesan V, et al. Effect of antihypertensive therapy on incident stroke in cohorts with prehypertensive blood pressure levels: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43:432-40.
9. Diao D, Wright JM, Cundiff DK, Gueyffier F. Pharmacotherapy for mild hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 8.
10. Traiter une PA entre 140/90 et 160/95 mm Hg : pas de bénéfice prouvé. *Rev Prescr* 2013;33:929.

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse de bonne qualité méthodologique mais dont les résultats ne sont pas facilement extrapolables montre un lien significatif entre préhypertension (bas grade et haut grade) et risque d'AVC.

Pour la pratique

A notre connaissance, aucun guide de pratique ne recommande de prendre en charge avec des médicaments les patients présentant une préhypertension artérielle (PA de 120-139/80-89 mm Hg). Mieux vaut proposer des conseils non médicamenteux pour diminuer le risque cardiovasculaire même si leur balance bénéfice-risque n'est pas bien établie : activité physique régulière, réduction de la consommation de sel et, si nécessaire, réduction de poids et réduction d'une consommation excessive d'alcool¹⁰.