

Traitement de l'hypertension des patients de 80 ans et plus : résultats de l'étude HYVET

Thierry Van Hees, Louise Mallet

Titre : *Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older.* N Engl J Med;2008;358:1887-98.

Auteurs : Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D et coll. pour le groupe d'étude HYVET.

Commanditaires : Étude financée par la British Heart Fondation et l'Institut de Recherches Internationales Servier et coordonnée par le Department of Care of the Elderly, Imperial College London.

Objectifs de l'étude : L'objectif primaire de l'étude consiste à évaluer les effets d'un traitement hypertenseur sur le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC), fatal ou non, chez les patients âgés de 80 ans et plus. Les objectifs secondaires incluent toutes les causes de décès, d'origine cardiovasculaire ou non, et des décès survenus à la suite d'un AVC.

Devis : Étude HYVET (*HY*per**T**ension in the *Ve*ry *E*lderly *T*rial) : étude clinique, multicentrique, à répartition aléatoire, menée en double aveugle. La taille de l'échantillon nécessaire pour mettre en évidence une diminution de 35 % du risque d'AVC, avec une puissance de 90 % et un risque alpha de 1 %, a été calculée à 10 500 années-patient, en supposant des événements de 40 par 1 000 années-patient.

Cadre de l'étude : L'étude a été menée dans 195 centres répartis dans 13 pays d'Europe de l'Est et de l'Ouest, de Chine, d'Australie et d'Afrique du Nord. Les premiers patients ont été répartis aléatoirement en février 2001. L'étude s'est terminée le 12 octobre 2007.

Patients : Un nombre de 4 761 patients ont été sélectionnés pour la phase délai de latence (*run-in*) de l'étude. De ceux-ci, 1 933 ont été placés dans le groupe actif et 1 912, dans le groupe placebo. Lors de la sélection, les patients devaient avoir 80 ans et plus et présenter une pression artérielle persistante définie comme étant une pression systolique de 160 mmHg. Une contre-indication à l'usage des médicaments testés, une hypertension maligne, une hypertension secondaire, un AVC hémorragique au cours des six derniers mois, une insuffisance cardiaque nécessitant un traitement antihypertenseur, une créatinine sérique >150 µmol/L, un potassium sérique <3,5 mmol/L ou >5,5 mmol/L, de la goutte, un diagnostic clinique de démence ou un état nécessitant des soins de longue durée représentaient des critères d'exclusion.

Les patients ont été informés de cesser la prise de tous leurs antihypertenseurs et de prendre un comprimé placebo pendant au moins deux mois avant le processus de répartition aléatoire. Une pression systolique située entre 160 et 199 mmHg et une pression diastolique se situant entre 90 et 109 mmHg constituaient un critère d'inclusion dans l'étude. En 2003, le protocole a été modifié et permettait l'inclusion de tous les patients présentant une pression diastolique <110 mmHg, ce qui permettait d'inclure aussi les patients ayant une hypertension systolique isolée.

Interventions : Après la répartition aléatoire, les patients recevaient soit de l'indapamide 1,5 mg à libération contrôlée soit un placebo. La pression systolique visée était de <150 mmHg et de <80 mmHg pour la pression diastolique. Si l'indapamide seul était insuffisant, l'investigateur pouvait ajouter du péridopril en deux paliers (2 mg ou 4 mg) ou le placebo correspondant. L'utilisation d'un agent antihypertenseur complémentaire pendant plus de trois mois entraînait le retrait du patient de l'étude, avec la possibilité de poursuivre l'étude en mode ouvert. Une pression systolique >220 mmHg ou une pression diastolique en position assise >110 mmHg du patient qui recevait le traitement maximum possible (indapamide 1,5 mg et péridopril 4 mg ou placebo correspondant) conduisait également à son retrait de l'étude.

Points évalués : Les patients ont été suivis au moins tous les trois mois durant la première année, et au moins tous les six mois par la suite. Lors de ces visites, on collectait les données concernant les pathologies en cours à ce moment-là, les médicaments et la tension artérielle. Une fois par an, on effectuait un examen plus complet, comprenant des dosages sanguins (sodium, potassium, urée, créatinine, glucose, acide urique, cholestérol total et HDL, hémoglobine et hématocrite), un électrocardiogramme et l'évaluation des fonctions

Thierry Van Hees, B.Sc. Pharm, Ph.D. est chargé de cours en pharmacie clinique, Université de Liège. Au moment de la rédaction de l'article, il effectuait un stage en gériatrie au Centre universitaire de santé McGill.

Louise Mallet, B.Sc. Pharm, Pharm.D., CGP, est professeure titulaire de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et pharmacienne à l'unité de gériatrie, Centre universitaire de santé McGill.

cognitives en utilisant le *Mini-Mental State Examination de Folstein* (MMSE). Les événements susceptibles de constituer un point de mesure, dont les AVC et les décès, ont été revus par un comité indépendant et classés d'après les définitions reprises dans le protocole. Trois analyses intermédiaires étaient prévues dans le protocole après que 70, 140 et 210 cas d'AVC aient été rapportés.

Résultats : L'analyse des données a été effectuée avec l'intention de traiter. Il n'y avait pas de différence significative entre les patients des deux groupes au début de l'étude, tant du point de vue des caractéristiques démographiques, des paramètres cliniques sur le plan cardiaque (tension artérielle, hypotension orthostatique, hypertension systolique isolée, rythme cardiaque), des antécédents cardiaques (hypertension, maladie cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC, traitement anti-hypertenseur, insuffisance cardiaque), que des facteurs de risque cardiovasculaire (consommation de tabac, diabète, cholestérol, créatinine sérique, acide urique et indice de masse corporelle).

Les patients ont été recrutés principalement en Europe de l'Est (56 %) et en Chine (40 %). L'Europe de l'Ouest et l'Afrique du Nord représentent chacune environ 2 % des patients inclus dans l'étude. L'Australie représente moins de 0,5 pour cent. L'âge moyen des patients était de 83,5 ans, avec des extrêmes allant de 80 à 105 ans. La répartition des patients par classe d'âge montre que 73 % des patients avaient entre 80 et 84 ans, 22,4 % entre 85 et 89 ans et 4,6 % avaient atteint ou

dépassé 90 ans. La durée médiane du suivi des patients a été d'une année et huit mois. Plus de 90 % des patients étaient connus pour être hypertendus et un tiers d'entre eux n'avaient pas reçu de traitement contre l'hypertension. Seuls 11,8 % des participants avaient des antécédents cardiovasculaires et 6,9 %, un diabète. La créatininémie était inférieure à 150 µmol/L.

L'étude a été interrompue pour des raisons éthiques avant d'avoir atteint le nombre d'années-patient prévu et alors que le nombre d'AVC par 1 000 années-patient était inférieur à l'hypothèse de départ (19 contre 40). Les principaux résultats sont décrits dans le tableau I.

Conclusion : Selon les auteurs de cette étude, un traitement antihypertenseur à base d'indapamide 1,5 mg en libération prolongée avec ou sans péridopril (2 ou 4 mg), appliqué à la personne de plus de 80 ans a permis d'atteindre la pression sanguine cible de <150/80 mmHg.

Discussion

Les données présentées sont-elles fiables ?

Le protocole de départ prévoyait le recrutement de 2 100 patients suivis pendant une période de cinq ans¹. En réalité, dans l'étude finale, un peu moins de 4 000 patients ont été répartis aléatoirement et ont bénéficié d'un suivi médian d'une année et huit mois². Il semble que le recrutement des patients dans les différents pays ait été plus difficile que prévu : 195 centres ont participé à l'étude, principalement en Chine et en Europe de l'Est. Le critère qui prévoyait l'exclusion des patients souffrant d'hyper-

Tableau I : Résultats de l'étude

	Traitement actif (n = 1 933)	Placebo (n = 1 912)	P	RR	RRR	RAR	NPT
Objectif primaire							
AVC fatal ou non	51 (2,6 %)	69 (3,6 %)	0,06	0,72	27%	0,01	100
Objectifs secondaires : Décès							
Décès d'un AVC	27 (1,4 %)	42 (2,3 %)	0,046	0,64	36%	0,008	125
Décès toutes causes	196 (10 %)	235 (12,3 %)	0,02	0,81	19%	0,023	44
Décès d'origine cardiovasculaire	99 (5,1 %)	121 (6,3 %)	0,06	0,81	19%	0,012	83
Décès d'origine cardiaque	25 (1,3 %)	33 (1,7 %)	0,19	0,76	24%	0,004	250
Décès par insuffisance cardiaque	6 (0,31 %)	12 (0,63 %)	0,14	0,49	51%	0,0032	312
Objectifs secondaires : Événements fatals ou non							
Insuffisance cardiaque	22 (1,14 %)	57 (2,98 %)	<0,001	0,38	62%	0,0184	54
Événement cardiovasculaire	138 (7,1 %)	193 (10 %)	<0,001	0,71	29%	0,03	33

AVC : accident vasculaire cérébral; RR : risque relatif; RRR : réduction du risque relatif; RAR : réduction du risque absolu ; NPT : nombre de patients à traiter

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables ?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupes de traitement ?	OUI. Les patients ont été répartis de façon aléatoire entre les bras de l'étude. La répartition aléatoire a été réalisée par strates en fonction de l'âge et du genre. Dans les grands centres, des blocs permutés de 4 et 6 patients ont été utilisés pour assurer une répartition équitable dans chacun des deux bras.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude ? Le suivi des patients a-t-il été mené à terme ?	NON. 65,4 % des patients du groupe placebo et 66,3 % du groupe traité ont été suivis jusqu'à la fin de l'étude ou jusqu'à leur décès. Une grande majorité des abandons sont liés à un retrait volontaire de l'étude et à la fermeture de certains centres par le comité de suivi (données peu fiables) ou pour des raisons administratives (changement de législation nationale).
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter) ?	OUI. L'évaluation de l'objectif primaire et des objectifs secondaires a été effectuée en intention de traiter. Les résultats de tous les patients répartis aléatoirement ont été intégrés depuis la date de la répartition aléatoire jusqu'à la dernière donnée disponible (fin de l'étude, décès, fermeture du centre, abandon, exclusion de l'étude et suivi en mode ouvert).
Les traitements ont-ils été administrés à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concernés ?	OUI. Les événements susceptibles de constituer un point de mesure (entre autres AVC, décès, insuffisance cardiaque, etc.) étaient revus par un comité indépendant et classés d'après les définitions reprises dans le protocole.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude ?	OUI. Il n'y avait pas de différence significative entre les patients des deux groupes.
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche ?	Les auteurs ne rapportent aucune information à ce sujet. La réduction moyenne de la pression systolique après une année et huit mois est de 14 mmHg dans le groupe placebo, contre 28 mmHg dans le groupe traité.

Quels sont les résultats ?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement ?	Par rapport à l'objectif primaire, on note une tendance non statistiquement significative à une diminution du risque d'AVC de 30 % (95 % IC, -1 à 51 ; p = 0,06). Par rapport aux objectifs secondaires, le nombre total de décès toutes causes incluses a diminué de 21 % dans le groupe traité (95 % IC, 4 à 35 ; p = 0,02). Le risque de décès à la suite d'un AVC ou d'une cause cardiovasculaire a été réduit de 39 % (95 % IC, 1 à 62 ; p = 0,05) et 23 % (95 % IC, -1 à 40 ; p = 0,06) respectivement.
Quelle est la précision de l'effet évalué ?	Un intervalle de confiance de 95 % a été fixé.

Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre des mes soins pharmaceutiques ?

Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients ?	OUI, en l'absence de recommandations claires sur le sujet et même si la population d'Amérique du Nord n'est pas représentée dans l'étude. Soulignons que l'indapamide 1,5 mg en libération prolongée n'est pas disponible au Canada.
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été considérés ?	NON. Le protocole initial prévoyait également d'étudier l'effet d'un traitement antihypertenseur entre autres sur le taux de fractures, les lésions rétinienne, l'insuffisance rénale, les anévrismes aortiques. Ces résultats ne sont pas présentés dans l'article. Le protocole n'envisage pas de méthode pour vérifier l'adhésion des patients au traitement ni l'utilisation concomitante de produits naturels ou de produits en vente libre.
Est-ce que les bienfaits obtenus sont cliniquement significatifs ?	OUI. La diminution raisonnable de la tension artérielle de < 150/80 chez les patients de 80 ans et plus a réduit le nombre de décès, toutes causes incluses, de manière significative avec un nombre de patients à traiter de 44 pendant une année et huit mois. L'étude se montre peu critique par rapport aux effets secondaires d'un traitement antihypertenseur appliqué à la personne âgée, soit l'hypotension orthostatique, les chutes ou la détérioration de la fonction rénale.

tension systolique isolée a été modifié en cours d'étude pour permettre l'inclusion de ces patients; la durée de l'étude a été plus longue que prévu.

Le nombre d'abandons est également important pour ce genre d'étude. Environ un tiers des patients n'est pas allé jusqu'au bout de l'étude. Une grande majorité des abandons sont liés à un retrait volontaire de l'étude (14 %) et à la fermeture de certains centres par le comité de suivi (données peu fiables, soit 8,5 %) ou pour des raisons administratives (changement de législation nationale, soit 8,8 %). On peut également s'interroger sur la qualité des données collectées. Le double-aveugle a-t-il été respecté dans tous

les centres ? Les patients étaient-ils fidèles au traitement ? Les patients utilisaient-ils d'autres produits susceptibles de modifier leur réponse au traitement (alimentation, produits naturels ou produits en vente libre) ?

La population à l'étude est-elle représentative de nos populations ?

La population ayant participé à l'étude analysée semblait être en bonne santé avec seulement 6,5 % de fumeurs actifs, 6,8 % de diabétiques, taux de cholestérol total égal à 5,3 mmol/L et l'indice de masse corporelle égal à 24,7. On peut raisonnablement penser que la morphologie, les

conditions de vie, le régime alimentaire et l'environnement d'un patient chinois de 80 ans ou d'un patient venant d'Europe de l'Est sont fortement différents de ceux d'un Américain du Nord du même âge.

Les conclusions sont-elles fiables ?

Le protocole prévoyait trois analyses intermédiaires après que 70, 140 et 210 cas d'AVC aient été rapportés. L'étude s'est terminée prématurément lors de la seconde analyse en raison de bienfaits significatifs dans le groupe traité, en termes de réduction du nombre d'AVC de 41 % ($p = 0,009$) et du nombre de décès de 24 % ; $p = 0,007$), quelle qu'en ait été la cause. Il semblerait qu'entre les données conduisant à la décision de mettre un terme à l'étude (avril 2007) et les données de l'analyse finale des résultats (octobre 2007), 13 AVC et 54 décès soient venus perturber ces résultats, puisque l'analyse finale nous donne une réduction du risque d'AVC de 30 % ($p = 0,06$) et de décès de 21 % ($p = 0,02$). Par rapport à l'objectif primaire, on note une tendance non significative à une diminution du risque d'AVC.

Faut-il traiter tous nos patients âgés souffrant d'hypertension avec de l'indapamide ou du périmdopril ?

L'étude pilote comparait trois groupes de patients : sans traitement, traités avec un diurétique (bendrofluazide 2,5 mg ou hydrochlorothiazide 25 mg), traités avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'énalapril (IECA) (lisinopril 5 mg ou énalapril 10 mg)^{1,3}. Le choix de l'indapamide et du périmdopril comme modes de traitement a peut-être été influencé par l'industrie qui a financé l'étude principale.

Les diurétiques de type thiazidique sont souvent proposés en première intention pour le traitement de l'hypertension⁴. L'indapamide conserve un effet pharmacologique comme anti hypertenseur en présence d'une insuffisance rénale modérée à grave (clairance à la créatinine < 30 ml/min) grâce à son action directe sur la résistance vasculaire périphérique⁵. La dose initiale recommandée d'indapamide à libération rapide pour le traitement de l'hypertension est de 1,25 mg et peut être augmentée à 2,5 mg après quatre semaines. La demi-vie plasmatique de l'indapamide est de 15 à 25 heures, ce qui permet son administration quotidienne⁶. Certains auteurs ont démontré qu'une formulation à libération prolongée de 1,5 mg serait aussi efficace qu'une formulation à libération rapide de 2,5 mg et était associée à un risque plus faible d'hypokaliémie⁷. L'indapamide 1,5 mg à libération prolongée n'est pas disponible au Canada.

Les auteurs de l'étude HYVET soulignent le fait que l'association d'un diurétique de type thiazidique et d'un IECA a permis de maintenir le potassium sérique à un niveau comparable entre les deux groupes, alors que 73,4 % des patients étaient traités par l'association indapamide périm-

dopril dans le groupe traité. Les auteurs ne n'expliquent pas en détail l'influence du type de traitement (indapamide seul ou associé au périmdopril) sur la diminution du risque d'AVC ou de décès. En l'absence d'un groupe traité avec un agent antihypertenseur d'une autre classe thérapeutique, on ne devrait pas conclure hâtivement à un effet de molécule, ni à un effet de classe pharmacologique.

Avec quel objectif ?

Le protocole d'étude de cette population âgée de 80 ans et plus propose une pression artérielle cible ($< 150/80$ mmHg). Après une année et huit mois, la pression moyenne systolique et diastolique avait diminué de 14 ± 19 mmHg et 7 ± 11 mmHg, respectivement dans le groupe placebo, et de 28 ± 16 mmHg et 12 ± 10 mmHg, respectivement dans le groupe actif. La valeur cible de pression est atteinte par 20 % des patients dans le groupe placebo, et 48 % dans le groupe actif ($p < 0,0001$). On est donc loin d'un traitement plus agressif de l'hypertension comme pour les patients plus jeunes et avec autres comorbidités, mais cela suffit à montrer une tendance à la réduction du risque d'AVC et du risque de décès.

Et qu'en est-il des effets secondaires ?

Les auteurs se montrent peu critiques par rapport aux effets secondaires liés à l'utilisation des antihypertenseurs par les personnes âgées : hypotension orthostatique, vertiges, hyponatrémie, hyperkaliémie, augmentation du risque de chute, toux. Certaines de ces données devaient être collectées d'après le protocole, mais les résultats ne sont pas disponibles.

Quelles sont les autres questions restées sans réponse ?

Est-ce que le traitement de l'hypertension dans cette population peut prévenir l'apparition de démence ? Est-ce que les résultats de cette étude peuvent être extrapolés à des sujets plus fragiles ? Est-ce qu'il existe des données concernant l'observance thérapeutique chez les 80 ans et plus ? Est-ce que les effets indésirables associés aux médicaments, par exemple l'hypotension orthostatique et les chutes, sont importants ?

Faut-il traiter l'hypertension de patients ayant dépassé 80 ans ?

Il faut se rappeler que, dans les années 1970, l'augmentation de la tension artérielle des personnes âgées était considérée comme étant un effet physiologique normal du vieillissement. L'étude SHEP est venue modifier considérablement le traitement de l'hypertension des personnes âgées de plus de 60 ans⁸.

Une méta-analyse regroupant des essais à répartition aléatoire effectués sur des patients hypertendus âgés de plus de 60 ans a inclus des octogénaires. Les résultats de

cette méta-analyse démontrent que chez les plus de 80 ans, le traitement sous antihypertenseur permet une réduction significative des complications cardiovasculaires (AVC, insuffisance cardiaque, événements cardiovasculaires). Cependant, aucun effet bénéfique n'a été noté sur le taux global de mortalité⁹.

Cette étude apporte des données intéressantes sur le traitement de l'hypertension de patients qui ont dépassé 80 ans. Faute d'éléments probants clairs, les recommandations nationales se basaient sur des hypothèses relatives aux bienfaits d'un traitement antihypertenseur appliqué à des personnes très âgées. Cette étude démontre qu'une prise en charge modérée de l'hypertension est bénéfique en termes de réduction des AVC et de décès d'origine cardiovasculaire ou non. Il ne faut donc pas craindre de traiter l'hypertension des personnes ayant atteint ou dépassé 80 ans. Le choix de l'antihypertenseur sera fonction des comorbidités des patients. Cependant, les règles de prescription doivent être respectées : efficacité, innocuité et observance.

Pour toute correspondance :

Louise Mallet

Professeure titulaire de clinique

Faculté de pharmacie

Université de Montréal

C.P. 6182, Succursale Centre-Ville

Montréal (Québec) H3C 3J7

Téléphone : 514 343 7002

Télécopieur : 514 343 6120

Courriel : louise.mallet@umontreal.ca

Références

1. Bulpitt C, Fletcher AE, Beckett N, Coope J, Gil-Extremera B, Forett F et coll. Hypertension in the very elderly trial (HYVET): Protocol for the main trial. *Drugs & Aging* 2001;18:151-64.
2. Beckett N, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D et coll. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98.
3. Bulpitt C, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, Gil-Extremera B, Choudomir N et coll. Results of the pilot study for the hypertension in the very elderly trial. *J Hypertens* 2003;21:2409-17.
4. Beauchemin JP. Hypertension artérielle. Dans : Arcand M, Hébert R, rédacteurs. *Précis pratique de gériatrie*. 3^e éd, Québec : Edisem-Maloine; 2007, p.655-64.
5. Bataillard A, Schiavi P, Sassard J. Pharmacological properties of indapamide: Rationale for use in hypertension. *Clin Pharmacokinet* 1999;37(suppl 1):7-12.
6. Chaffman M, Heel RC, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Indapamide: a review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in hypertension. *Drugs* 1984;28:189-235.
7. Robinson DM, Wellington K. Indapamide sustained release: A review of its use in the treatment of hypertension. *Drugs* 2006;66:257-71.
8. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older patients with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255-62.
9. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom t, Fagard R et coll. Antihypertensive drugs in very old people : a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1991;265:3255-64.

FORMATION CONTINUE



26 septembre 2008 — Journée de formation GASTROLOGIE-HÉPATOLOGIE

- Lieu : Montréal
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org



2 et 7 octobre 2008 — Soirées de formation en ONCOLOGIE

- Lieu : 2 octobre, Montréal – 7 octobre, Québec
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org



26 octobre 2008 — Journée de formation MYTHES OU RÉALITÉS

- Lieu : Québec
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776



L'ABC de la révision d'un article scientifique — Soirées de formation et développement

- Lieu : Québec, 4 novembre 2008 – Montréal, 5 novembre 2008 – Sherbrooke, 17 novembre 2008
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org



12 au 14 novembre 2008 — Organiser le quotidien, planifier l'avenir - Séminaire administratif

- Lieu : Grand Lodge, Tremblant
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org