



F. DIEVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

L'étude HYVET : il faut traiter l'hypertension artérielle des sujets de 80 ans et plus

L'objectif de l'étude HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) était d'évaluer l'effet du traitement d'une élévation des chiffres tensionnels au-delà de 160 mmHg pour la systolique et de 90 mmHg pour la diastolique chez des patients âgés de 80 ans et plus, non institutionnalisés et non dépendants et n'ayant pas d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque patente et/ou de démence patente.

Cette étude, une fois le résultat connu (il existe un bénéfice clinique net à traiter l'hypertension artérielle des sujets âgés de plus de 80 ans), peut paraître anodine, voire "déplacée", nombre de médecins pensant que le bénéfice du traitement de l'hypertension artérielle était acquis, même au-delà de 80 ans. De fait, cette étude répond à une question clinique dont la réponse n'était pas connue jusqu'ici : y a-t-il un bénéfice clinique net à traiter l'hypertension artérielle des sujets de plus de 80 ans ?

En effet, les données jusqu'ici disponibles sur le sujet peuvent être résumées comme suit :

>>> **En 1992**, les résultats de l'étude MRC conduite chez des patients âgés de 65 à 74 ans avaient montré un résultat paradoxal : comparativement au placebo, il existe une tendance à une augmentation du risque de décès (augmenté de 7 % en valeur relative) et du risque d'événements cardiovasculaires mortels (augmenté de 7 % en valeur relative) chez les hypertendus traités par bêtabloquants.

>>> **En 1999**, une méta-analyse portant sur 1 670 patients âgés d'au moins 80 ans et inclus dans des essais cliniques avait permis de comptabiliser 57 AVC et 34 décès parmi les 874 patients inclus dans les groupes traités et 77 AVC et 28 décès parmi les

796 patients inclus dans les groupes contrôles. Ces résultats indiquaient donc que le traitement de l'hypertension artérielle des sujets de plus de 80 ans devait permettre de réduire le risque d'AVC de l'ordre de 34 % en valeur relative (IC 95 % : 8 à 52 %), mais ne prévenait pas le risque de décès (augmentation relative du risque non significative et de 6 % ; IC 95 % : -5 à 18 %). La tendance à une augmentation de mortalité devenait cependant significative lorsque n'étaient pris en compte que les études en double aveugle, avec une augmentation du risque de décès qui atteignait alors 14 % (IC 95 % : 0 à 31 % ; p = 0,05).

>>> **En 2003**, ce résultat plutôt paradoxal a été soutenu par un essai spécifiquement conduit chez les patients d'au moins 80 ans : l'étude HYVET-Pilot. Cette étude a été menée chez 1 283 patients ayant une pression artérielle comprise entre 160-219/90-109 mmHg, randomisés en un groupe sous diurétiques (n = 426), un groupe sous IEC (n = 413) et un groupe sans traitement (n = 426). Au terme d'un suivi moyen de 13 mois, il a été mis en évidence une réduction significative du risque d'AVC de 53 % (IC 95 % : 7 à 76 %), mais une tendance à l'augmentation de la mortalité totale (risque relatif : 1,23 ; IC 95 % : 0,75 à 2,01) sous traitement actif (sans différence entre les diurétiques et les IEC) par rapport à l'absence de traitement.

Aucune explication claire n'avait pu être établie concernant les causes d'une possible augmentation de la mortalité lors du traitement de l'hypertension artérielle du sujet âgé. D'anciennes hypothèses telle la nécessité de maintenir une pression tissulaire de perfusion élevée dans le grand âge avaient été suggérées, de même qu'un effet spécifique des traitements (comme par exemple le risque d'hypokaliémie induite par les diurétiques et donc de mort subite) ou l'effet de diminution de la pression artérielle chez ces patients augmentant le risque d'hypotension, notamment orthostatique, et donc de chute et de fracture, alitement et complications secondaires...

>>> **En 2005**, dans le texte des recommandations de la Haute Autorité de Santé pour la prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle, il était entre autres précisé au chapitre concernant le sujet âgé :

- Il a été démontré que la réduction de la pression artérielle diminuait l'incidence des événements cardiovasculaires, l'insuffisance cardiaque, les AVC et le risque de démence chez le patient âgé de plus de 60 ans, et ce jusqu'à l'âge de 80 ans, dans l'HTA systolique isolée et l'HTA systolo-diastolique (grade A).

- Au-delà de 80 ans, les bénéfices du traitement antihypertenseur sont en cours d'évaluation. Cependant, les données actuelles justifient l'intervention thérapeutique chez ces patients, en raison d'un bénéfice sur la prévention des AVC (grade B).

- En pratique, il est recommandé d'adapter la prise en charge tensionnelle en fonction de la sévérité des comorbidités, de l'atteinte des organes cibles, du risque iatrogène, de la tolérance, de l'espérance de vie et de la qualité de vie du patient.

- L'objectif théorique du traitement chez l'hypertendu âgé, jusqu'à 80 ans, est d'obtenir une PAS/PAD < 140/90 mmHg. Toutefois, cet objectif doit être modulé en fonction du niveau de pression artérielle initiale, si cette PA est très élevée (PAS > 180 mmHg), une diminution de 20 à 30 mmHg est déjà un résultat acceptable.

- En pratique, au-delà de 80 ans, l'objectif thérapeutique est d'atteindre une PAS < 150 mmHg, en l'absence d'hypotension orthostatique (grade B).

- Le traitement non médicamenteux a fait la preuve de son efficacité. Toutefois, chez le sujet très âgé (> 80 ans), il est souvent difficile à mettre en œuvre. Il est recommandé de ne pas proposer de restriction sodée.

- Il est recommandé d'initier un traitement antihypertenseur, dans un premier temps, par une monothérapie à faible dose, en particulier après 80 ans.

- Chez ces patients âgés, le maniement de certaines classes thérapeutiques, dont les diurétiques, les IEC et les ARA II, justifie une surveillance régulière de la fonction rénale (créatinine sérique et DFG : notamment en cas de prescription conjointe de médicaments à potentiel néphrotoxique (ex. : AINS sur une courte durée).

- Au-delà de 80 ans, il est recommandé de ne pas dépasser la prescription de plus de 3 antihypertenseurs et de se contenter de la baisse tensionnelle obtenue avec ces thérapeutiques.

Ainsi, dans ce texte des recommandations de 2005, le traitement de l'hypertension artérielle au-delà de 80 ans était plutôt recommandé tout en précisant que son intérêt réel était en cours d'évaluation. L'évaluation dont il était question se rapportait à l'étude HYVET dont les résultats principaux ont été présentés lors des sessions scientifiques de l'American College of Cardiology, peu avant leur publication dans le *New England Journal of Medicine*.

■ METHODE DE L'ETUDE HYVET

1. – Objectif

L'objectif de l'étude HYVET était d'évaluer les bénéfices et les risques du traitement de l'hypertension artérielle des patients âgés de 80 ans et plus. De façon plus spécifique, l'objectif était d'évaluer si un traitement de l'hypertension artérielle chez des sujets d'au moins 80 ans pouvait réduire de 35 % le risque d'AVC fatal ou non.

2. – Type d'essai

Il s'agit d'un essai thérapeutique contrôlé, conduit en double aveugle contre placebo, multicentrique et international (Europe de l'Ouest avec 86 patients, Europe de l'Est avec 2 144 patients, Chine avec 1 526 patients, Australasie avec 19 patients et Tunisie avec 70 patients).

3. – Critères d'inclusion

Les patients inclus devaient avoir 80 ans ou plus et une pression artérielle systolique en position assise comprise entre 160 et 199 mmHg après un mois sous placebo et supérieure ou égale à 140 mmHg juste avant la randomisation, et une pression artérielle diastolique en position assise comprise entre 90 et 109 mmHg.

4. – Critères d'exclusion

Les principaux critères d'exclusion étaient :

- une hypertension artérielle maligne connue (hémorragies rétiniennes, ou exsudats, ou œdème papillaire),
- des chiffres de pression artérielle systolique supérieurs ou égaux à 200 mmHg et/ou des chiffres de pression artérielle

diastolique supérieurs à 109 mmHg après 2 mois sous placebo,

- une insuffisance cardiaque patente justifiant un traitement diurétique ou par IEC. Les patients ne prenant que de la digoxine pouvaient être inclus,
- une insuffisance rénale (créatininémie supérieure à $150 \mu\text{mol/L}$),
- un antécédent d'hémorragie cérébrale ou sous-arachnoïdienne dans les 6 mois précédents,
- une espérance de vie limitée par une pathologie associée,
- une HTA secondaire,
- une goutte,
- une démence patente,
- un patient institutionnalisé et dépendant.

5. – Stratégie thérapeutique évaluée

Après arrêt de tout traitement antihypertenseur, les patients étaient mis sous placebo pendant 2 mois afin de s'assurer qu'ils avaient une hypertension artérielle. Ils étaient ensuite randomisés pour recevoir en double aveugle :

- soit un diurétique (l'indapamide à 1,5 mg/j en forme à libération prolongée) associé à un IEC si nécessaire (le perindopril à 2 mg ou 4 mg, une fois par jour),
- soit l'équivalent placebo.

La posologie du traitement (ou du placebo) était ajustée en fonction d'un objectif de pression artérielle inférieure à 150/80 mmHg.

6. – Critère primaire

Le critère primaire évalué était la survenue de tout AVC (fatal ou non). L'hypothèse évaluée était que le traitement devait pouvoir réduire de 35 % le risque de tout AVC, en prenant comme référence ce qui avait été mis en évidence dans les essais conduits chez les sujets plus jeunes.

Il a été estimé qu'il serait nécessaire de suivre pendant 5 ans 2 100 patients pour obtenir un résultat significatif (à 1 %) et avec une puissance de 90 %, en prenant en compte un taux d'événements de 40/100 patients-années dans le groupe placebo.

7. – Critères secondaires

Les critères secondaires étaient :

- la mortalité totale,
- la mortalité cardiovasculaire,
- la mortalité cardiaque,

- la mortalité par AVC,
- l'incidence des fractures.

Les bénéfices seront validés avec un niveau de significativité de 5 % et une puissance de 80 % s'il est mis en évidence une réduction relative de :

- 18 % de la mortalité totale (en prenant en compte un taux d'événements de 80/100 patients-années dans le groupe placebo),
- 25 % de la mortalité cardiovasculaire (en prenant en compte un taux d'événements de 40/100 patients-années dans le groupe placebo),
- 39 % de la mortalité cardiaque (en prenant en compte un taux d'événements de 16/100 patients-années dans le groupe placebo),
- 48 % de la mortalité par AVC (en prenant en compte un taux d'événements de 10/100 patients-années dans le groupe placebo),
- 21 % de l'incidence des fractures (en prenant en compte un taux d'événements de 60/100 patients-années dans le groupe placebo).

8. – Critères tertiaires

D'autres critères ont aussi été évalués :

- l'incidence des lésions rétinienne,
- l'insuffisance cardiaque patente,
- l'insuffisance rénale,
- l'incidence des dissections aortiques,
- les infarctus aigus du myocarde.

9. – Suivi prévu

Il a été prévu d'inclure 4 000 patients, l'étude a débuté en novembre 2000 et devait se terminer en octobre 2008.

■ RESULTATS DE L'ETUDE HYVET

L'étude a été arrêtée le 10 août 2007, soit avant son terme prévu, lorsqu'il a été mis en évidence, lors d'une analyse intermédiaire, une diminution significative de la mortalité totale et des AVC.

1. – Population

Un total de 3 845 patients ont été enrôlés dans cette étude parmi les 4 761 entrés dans la phase de prérandomisation. L'âge moyen était de 83 ans, 60 % des patients étaient des femmes et 90 % étaient connus comme hypertendus, parmi lesquels un tiers ne recevaient pas de traitement antihypertenseur préalablement à la randomisation.

2. – Suivi

Le suivi médian a été de 1,8 an au terme duquel le statut vital n'était pas connu pour 17 patients.

3. – Effets sur les critères intermédiaires: la pression artérielle

A l'inclusion, la pression artérielle était en moyenne à 173 /90 mmHg en position assise et 168/88 mmHg en position debout.

Au terme de l'essai, 25,8 % des patients du groupe expérimental recevaient l'indapamide 1,5 mg LP seul, 23,9 % recevaient l'indapamide 1,5 mg LP + 2 mg de perindopril et 49,5 % recevaient l'indapamide 1,5 mg LP + 4 mg de perindopril.

Au terme de l'essai, dans le groupe sous placebo, la pression artérielle systolique en position assise avait diminué de 14,5 mmHg et la pression artérielle diastolique en position assise de 6,8 mmHg, la pression artérielle systolique en position debout avait diminué de 13,6 mmHg et la pression artérielle diastolique en position debout de 7,0 mmHg. Toujours au terme de l'essai, dans le groupe sous traitement actif, la pression artérielle systolique en position assise avait diminué de 29,5 mmHg et la pression artérielle diastolique en position assise de 12,9 mmHg, la pression artérielle systolique en position debout avait diminué de 28,3 mmHg et la pression artérielle diastolique en position debout de 12,4 mmHg: soit une différence entre les groupes en termes de pression artérielle enregistrée en position assise de 15/6,1 mmHg et de pression artérielle enregistrée en position debout de 15,9/5,4 mmHg.

4. – Critères cliniques évalués

L'analyse finale en intention de traiter a permis de prendre en compte 13 AVC et 54 décès supplémentaires (par rapport aux données de l'analyse intermédiaire ayant conduit à l'arrêt de l'étude). Les résultats principaux de l'étude sont reproduits

dans le *tableau I*. Le bénéfice du traitement a commencé à apparaître dès la première année.

Ils mettent en évidence:

- l'absence d'effet significatif sur les événements du critère primaire (soit 51 événements dans le groupe expérimental contre 69 dans le groupe contrôle),
- une réduction significative des AVC fatals (de 39 % en valeur relative), les AVC fatals ayant représenté 60 % des cas d'AVC dans cette classe d'âge et dans le groupe placebo,
- une diminution significative de la mortalité toute cause (de 21 % en valeur relative, 431 décès étant survenus pendant l'étude). Aucune cause particulière de décès n'a diminué de façon significative, mais tous les types de décès semblent avoir été moins nombreux, y compris les décès de cause non cardiovasculaire ou inconnue,
- pas d'effet significatif sur le risque d'infarctus du myocarde,
- une diminution significative et très ample du risque d'insuffisance cardiaque (diminution relative du risque de 64 %),
- une diminution significative du risque d'événements cardiovasculaires majeurs (diminution relative du risque de 34 %).

5. – Tolérance

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les groupes en ce qui concerne les variations de kaliémie ($p = 0,09$), d'uricémie ($p = 0,07$), de glycémie ($p = 0,56$) et de créatininémie ($p = 0,30$).

Diminuer la pression artérielle des sujets de plus de 80 ans permet de prolonger la durée de vie.

■ COMMENTAIRES

1. – Synthèse

L'étude HYVET lève donc le doute concernant le traitement de l'hypertension artérielle des sujets d'au moins



Critères	Taux pour 1 000 patients par an (nombre d'événements)		Risque relatif	Intervalle de confiance à 95 %	Valeur de p
	Groupe actif	Groupe placebo			
	n (%)				
AVC					
Fatal ou non fatal	12,4 (51)	17,7 (69)	0,70	0,49-1,01	0,06
Décès par AVC	6,5 (27)	10,7 (42)	0,61	0,38-0,99	0,046
Décès					
Toutes causes	47,2 (196)	59,6 (235)	0,79	0,65-0,95	0,02
De cause non CV ou inconnue	23,4 (97)	28,9 (114)	0,81	0,62-1,06	0,12
De cause CV	23,9 (99)	30,7 (121)	0,77	0,60-1,01	0,06
De cause cardiaque	6,0 (25)	8,4 (33)	0,71	0,42-1,19	0,19
Par insuffisance cardiaque	1,5 (6)	3,0 (12)	0,48	0,18-1,28	0,14
Fatal ou non fatal					
Tous infarctus du myocarde	2,2 (9)	3,1 (12)	0,72	0,30-1,70	0,45
Toutes insuffisances cardiaques	5,3 (22)	14,8 (57)	0,36	0,22-0,58	< 0,001
Tous événements CV	33,7 (138)	50,6 (193)	0,66	0,53-0,82	< 0,001
Les décès de cause cardiaque ont été définis comme résultant d'un infarctus du myocarde, d'une insuffisance cardiaque ou d'une mort subite. Les événements CV ont été définis comme les décès de cause CV, ou les AVC, les infarctus du myocarde et les insuffisances cardiaques.					

Tableau 1 : Résultats principaux de l'étude HYVET, en termes d'événements fatals et non fatals et en intention de traiter.

80 ans : il existe un bénéfice clinique net à diminuer la pression artérielle des sujets de plus de 80 ans, comme cela est exprimé par la diminution significative de la mortalité totale.

2. – Analyse

Les résultats paradoxaux antérieurement disponibles concernant l'augmentation possible de mortalité associée au traitement de l'hypertension artérielle des sujets d'au moins 80 ans pouvaient donc être le fait d'un manque de puissance (62 décès totalisés dans la méta-analyse de 1999 de François Gueyffier, 79 décès dans l'étude HYVET-Pilot et 431 dans l'étude HYVET).

Dès lors qu'une réduction de mortalité totale a été observée dans l'étude HYVET, son arrêt prématuré devenait éthiquement logique. Cet arrêt prématuré de l'étude et la prise en compte de quelques événements supplémentaires rendent probablement compte de l'absence de significativité enregistrée sur le résultat principal, bien qu'une tendance nette à la diminution de l'ensemble des AVC soit mise en évidence et qu'une réduction significative des AVC fatals soit démontrée. On retiendra aussi de cette étude que l'effet majeur du traitement, en termes d'amplitude, est la réduction du risque d'insuffisance cardiaque. A l'heure où il n'y a pas de traitement validé de l'insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée, ce résultat démontre qu'il existe au moins un traitement préventif : **le meilleur traitement de l'insuffisance**



cardiaque du sujet âgé semble donc être, au terme de l'étude HYVET, la diminution de la pression artérielle.

Par ailleurs, cette étude fournit des données intéressantes sur les éléments du pronostic de cette classe d'âge, en retenant que la population enrôlée est une population sélectionnée. Chez ces patients, la mortalité annuelle est de 6 % par an et elle est de cause cardiovasculaire dans la moitié des cas (51 % des cas), et donc de cause non cardiovasculaire (ou inconnue) dans l'autre moitié des cas. Parmi les événements cardiovasculaires (fatals ou non) qui surviennent dans cette classe d'âge chez 5 % des patients par an, 35 % seront des AVC, 29 % des insuffisances cardiaques et 6,9 % des infarctus du myocarde. Les AVC sont donc la première cause d'événements cardiovasculaires chez ces sujets, suivis de près par l'insuffisance cardiaque, deux événements dont le risque est diminué par le traitement de l'hypertension artérielle.

3. – Questions en suspens

Cette étude apporte donc des enseignements majeurs pour la pratique, mais ne permet pas de résoudre des questions parmi lesquelles :

- la population incluse dans l'étude HYVET étant très sélectionnée en termes de critères d'exclusion, le résultat observé peut-il être extrapolé aux hypertendus âgés insuffisants rénaux, insuffisants cardiaques ou ayant une démence débutante ?
- quelles doivent être les cibles du traitement en termes de chiffres de pression artérielle chez le sujet de 80 ans et plus ? Doit-on adopter les mêmes cibles que chez le sujet plus jeune ou convenir qu'un abaissement de la systolique en dessous de 150 mmHg reste l'objectif raisonnable ? L'étude HYVET incite à une diminution similaire à celle adoptée pour les sujets plus jeunes, la pression artérielle atteinte dans le groupe sous traitement actif dans HYVET a en effet été de 143,5/78,3 mmHg,
- la bonne tolérance du traitement évaluée, en termes biologiques notamment (effets sur la kaliémie, la glycémie...), est-elle, parmi les diurétiques thiazidiques, spécifique à l'indapamide 1,5 mg LP ou résulte-t-elle du fait que 75 % des patients traités recevaient aussi un IEC ?

■ CONCLUSION

L'étude HYVET est un essai thérapeutique majeur pour plusieurs raisons :

- elle a pris en compte une population qui devient numériquement très importante, les sujets très âgés, chez lesquelles la prévalence de l'hypertension artérielle est très élevée,

Notes

L'indapamide 1,5 mg à libération prolongée est un diurétique thiazidique, commercialisé en France sous le nom de Fludex 1,5 mg LP. C'est cette forme qui a été évaluée dans l'étude HYVET.

Le perindopril est un IEC commercialisé en France sous le nom de Coversyl en comprimés à 2, 4 et 8 mg.

- elle démontre que l'abaissement des chiffres de pression artérielle jusqu'à une systolique proche de 140 mmHg et une diastolique inférieure à 80 mmHg permet de diminuer la mortalité totale,
- plus encore, ce traitement permet de réduire de façon importante les deux principales causes d'événements cardiovasculaires dans cette classe d'âge : les AVC et l'insuffisance cardiaque.

Dès lors, il ne doit pas y avoir d'hésitation à proposer un traitement chez l'hypertendu d'au moins 80 ans et/ou à maintenir un traitement antihypertenseur s'il avait été débuté avant cet âge. Les événements cliniques prévenus étant parmi les plus fréquents dans ce type de population, le traitement de l'hypertension artérielle des sujets d'au moins 80 ans peut être considéré comme un enjeu de Santé publique majeur. Enfin, parce qu'il s'agit de la stratégie évaluée dans cette étude, parce que sa tolérance est bonne et parce qu'il existe un bénéfice clinique net, l'initiation d'un traitement de l'hypertension artérielle chez le sujet d'au moins 80 ans doit comprendre de l'indapamide LP 1,5 mg/j, suivie d'un traitement par un IEC (en l'occurrence le perindopril) en cas de non atteinte des objectifs tensionnels, c'est-à-dire un abaissement des chiffres tensionnels en dessous de 140/90 mmHg. ■

Bibliographie

Protocole de l'étude HYVET

BULPITT CJ *et al.* J. Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) : protocol for the main trial. *Drugs Aging*, 2001 ; 18 : 151-64.

BULPITT C *et al.* Fracture risk and the use of a diuretic (indapamide sr) ± perindopril : a substudy of the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). *Trials*, 2006 ; 7 : 33.

PETERS R *et al.* A substudy protocol of the hypertension in the Very Elderly Trial assessing cognitive decline and dementia incidence (HYVET-COG) : An ongoing randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Drugs Aging*, 2006 ; 23 : 83-92.

PINTO E *et al.* Rationale and methodology of monitoring ambulatory blood pressure and arterial compliance in the Hypertension in the Very Elderly Trial. *Blood Press Monit*, 2006 ; 11 : 3-8.

Résultats de l'étude HYVET

BECKETT NS FOR THE HYVET STUDY GROUP. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med*, 2008 ; 358 : 1 887-98.