

Cet article a été publié en anglais dans le numéro 71 (septembre-octobre 2008) de la *Therapeutics letter*², publication indépendante du département de pharmacologie et thérapeutique de l'Université de Colombie britannique (Canada), sous le titre : *Treatment of elevated blood pressure in the very elderly : Less is better*. Comme le soulignent nos confrères canadiens, il est essentiel de savoir si le traitement médicamenteux améliore le pronostic cardiovasculaire de ces patients très âgés, mais aussi d'en mesurer le rapport bénéfices/risques en termes de santé globale, sur la mortalité toutes causes et les morbidités de toute nature.

Comme pour tous les exemplaires de la *Therapeutics letter*, cette synthèse a fait l'objet de la relecture de 60 experts et généralistes afin de corriger d'éventuelles incohérences et de vérifier que l'information – fond et forme – correspondait bien à l'approche clinique du problème.

V. Musini
A. Tejani
T.L. Perry
K. Bassett
J.M. Wright¹
University of British
Columbia

Mots clés :
diurétique, HTA, IEC,
personne âgée

Hypertension artérielle du sujet très âgé

Moins, c'est mieux...

Le risque d'accidents cardiovasculaires sévères augmente avec l'avancée en âge et l'hypertension artérielle (HTA). Mais dans le même temps, le risque de chutes et autres accidents sévères associés à l'hypertension orthostatique est majoré par l'âge mais aussi par la prise de médicaments antihypertenseurs. **On ne peut donc envisager le traitement médicamenteux de l'hypertension des personnes très âgées qu'en ayant fait la part des choses, notamment en termes de mortalité totale et de morbidité grave** [1].

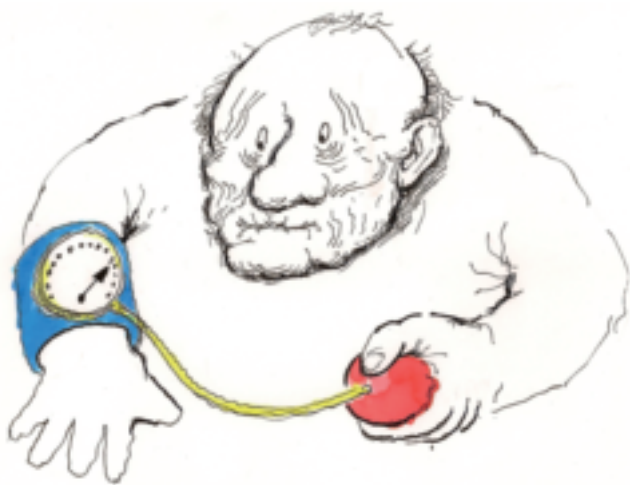
Médicamenteux antihypertenseurs chez les personnes âgées de 60 à 79 ans

Une revue *Cochrane* publiée en 1998 [2] a évalué le bénéfice du traitement médicamenteux de l'HTA

systolique (pression artérielle systolique égale ou supérieure à 160 mmHg) du sujet âgé de 60 ans et plus en termes de mortalité et de morbidité. Elle a inclus les 21 908 patients, pour la plupart âgés de 60 à 79 ans, de 15 essais randomisés contrôlés dont la durée dépassait 1 an. La majorité de ces essais avait été réalisée dans les pays occidentaux, était terminée depuis 3 à 6 ans, et avait utilisé comme traitement de première ligne soit un diurétique soit un bêtabloqueur, d'autres médicaments pouvant être ajoutés secondairement si nécessaire. Cette méta-analyse a montré à la fois une réduction de mortalité [RR 0,88 (CI 95 % 0,82-0,98), ARR = 1,7 %, NNT = 59 pour 5 ans³] et du risque combiné accident vasculaire cérébral (AVC)/maladie coronarienne [RR 0,73 (0,68-0,77), ARR = 5 %, NNT = 20 pour 5 ans]. Mais les informations disponibles ne concernent pas les événements adverses graves.

2. La *Therapeutics letter* s'appuie sur l'analyse critique des données factuelles issues en priorité des essais contrôlés, donc de patients semblables à ceux qui ont été inclus dans les essais, ce qui ne permet pas nécessairement de les extrapoler à d'autres patients. *Therapeutics Initiative* a le soutien financier du ministère de la Santé de Colombie britannique. La *Therapeutics letter* est en accès libre et gratuit sur www.ti.ubc.ca.

1. Traduction-adaptation J.P. Vallée, rédacteur en chef de *Médecine*, avec la permission de J.M. Wright, co-auteur et éditeur de la *Therapeutics letter*.



On considère actuellement comme robustes et bien établies les preuves en faveur du traitement de l'HTA systolique (PAS (160 mmHg) de la majorité des patients âgés de 60 à 79 ans.

Qu'en est-il chez les personnes âgées de plus de 79 ans ?

Jusqu'à l'été 2008, les données en faveur du traitement médicamenteux de l'HTA des patients âgés de plus de 80 ans étaient principalement celles de la méta-analyse d'un sous-groupe de RCT issue de la revue *Cochrane* citée ci-dessus [3]. Celle-ci, publiée en 1999, analysait les données de 7 essais ayant inclus 1 670 patients âgés de 80 ans ou plus. Elle montrait une réduction du nombre total d'AVC [RR 0,67 (95 % CI 0,48-0,93)], mais pas de diminution de la mortalité [RR 1,09 (95 % CI 0,95-1,25)]. Les auteurs concluaient qu'il n'était pas exclu que le traitement ait induit une augmentation de mortalité chez les patients traités et que des essais ultérieurs étaient nécessaires.

Qu'avons-nous appris des deux études HYVET ?

Les investigateurs de l'essai contrôlé randomisé *HYper-tension in the Very Elderly Trial* ont conçu deux essais dont l'objectif était de déterminer si le traitement de l'HTA était réellement bénéfique dans ce groupe des plus âgés.

Les investigateurs d'HYVET ont commencé par un essai pilote randomisé contrôlé multicentrique ouvert publié en 2003 [4] réalisé dans 10 pays européens ; 1 283 patients ayant une pression artérielle de 160-219/90-109 mmHg ont été inclus. Trois types de stratégies de traitement de 1^{re} ligne leur étaient alloués par tirage au sort : diurétique thiazidique, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), ou pas de traitement. La pression cible visée

était inférieure à 150/80 mmHg. Les doses de médicaments de 1^{re} ligne pouvaient être doublées et une petite dose de diltiazem ajoutée secondairement. Le suivi a duré 13 mois en moyenne. La mortalité totale a été identique dans les deux bras traitement *versus* non-traitement [RR 1,23 (95 % CI 0,75-2,01)]. Le total des événements adverses sévères n'a pas été rapporté. Le nombre total d'AVC a été réduit dans les deux groupes traitement *versus* non-traitement [RR 0,50 (95 % CI 0,26-0,95)]. Ces résultats ne répondaient donc pas à la question concernant les effets bénéfiques du traitement médicamenteux sur la mortalité totale, mais ont aidé à construire l'essai suivant [4] publié en août 2008.

HYVET [5] a inclus 3 845 patients de 80 ans ou plus ayant une pression artérielle systolique égale ou supérieure à 160 mmHg dans 13 pays d'Europe (ouest et est), Chine, Australie et Afrique du nord. Ces patients ont été randomisés à un traitement actif ou un placebo identique. Le traitement actif était un médicament proche des thiazides, l'indapamide 1,5 mg (équivalent à environ 12,5 mg d'hydrochlorothiazide), auquel il pouvait être ajouté selon une stratégie marche par marche l'IEC périmopril à 2 mg/j, augmenté à 4 mg si nécessaire. La cible tensionnelle visée était < 150/80 mmHg. Le suivi a duré en moyenne 1,8 an. Dans le groupe traitement actif, 26 % des patients n'ont utilisé que l'indapamide, 24 % y ont ajouté 2 mg de périmopril et 50 % 4 mg de périmopril. Une pression artérielle inférieure à 150/80 mmHg a été atteinte par 48 % des patients sous traitement actif et 20 % des patients sous placebo.

Les auteurs d'HYVET ont utilisé comme critères d'évaluation les *Hazard Ratios (HR)* et la survenue d'événements de toute nature, et non le nombre de patients ayant subi au moins un « événement ». Il est donc impossible de calculer les réductions de risque relatif ou absolu, excepté pour la mortalité, qui pouvait être le seul événement pour ces patients. L'essai a montré que le traitement actif avait réduit la mortalité totale [RR 0,82 (95 % CI 0,69-0,99), ARR = 2,2 %, NNT = 48 pour 2 ans]. Les auteurs ont aussi rapporté le nombre d'événements adverses sévères : 358 dans le groupe traitement actif, 448 dans le groupe placebo. Le critère primaire, le nombre total d'AVC, n'a pas été significativement réduit [HR 0,70 (95 % CI 0,49-1,01)], mais le nombre d'insuffisances cardiaques, fatales ou non, a été réduit [HR 0,36 (95 % CI 0,22-0,58)].

Les données de ces deux études HYVET ajoutées à celles de la précédente méta-analyse *Cochrane* permettent de faire une nouvelle méta-analyse sur 9 essais randomisés incluant 6 798 participants âgés de 80 ans ou plus. Cette nouvelle méta-analyse ne montre pas d'effet sur la mortalité totale [RR 0,97 (95 % CI 0,87-1,08)], mais une réduction significative du nombre total d'AVC [RR 0,67 (95 % CI 0,54-0,84)]. Ceci se traduit par une diminution du risque absolu des AVC de 4 % (NNT = 25 pour 5 ans) dans une population très âgée où l'incidence des AVC est de 12 % durant cette période (incidence constatée dans le groupe contrôle de l'essai *Systolic Hypertension in the Elderly trial* [3] chez des personnes âgées de 80 ans et plus).

Quelles en sont les conséquences pour la clinique ?

Les preuves que l'abaissement de la pression artérielle est bénéfique chez les personnes âgées de 80 ans ou plus ayant une pression artérielle systolique égale ou supérieure à 160 mmHg ont été obtenues chez des individus recrutés pour des essais cliniques, donc relativement bien portants. **Ils ne sont pas extrapolables à une population malade ou fragile.** La méta-analyse des résultats d'HYVET et des données antérieures montre que l'incidence des AVC diminue, mais pas la mortalité totale. Ces données justifient la proposition d'un traitement médicamenteux à des personnes âgées hypertendues en relative bonne santé, pour éviter à de tels patients de faire un AVC.

Le choix du meilleur traitement n'est pas résolu par la méta-analyse. **Cependant, le plus grand essai (HYVET [5]), le seul qui ait démontré un net bénéfice en réduisant à la fois la mortalité et le nombre d'événements adverses graves, fournit une approche relativement simple :** commencer avec un thiazide faiblement dosé, puis ajouter si nécessaire un IEC lui aussi à faible dose ; doubler la dose d'IEC une fois si nécessaire pour obtenir une pression artérielle inférieure à 150/80 mmHg. On peut s'attendre avec cette approche à ce que la moitié des patients réussissent à atteindre une pression artérielle inférieure à 150/80 mmHg. Cette approche prudente de la prise en charge de l'HTA est corroborée par la récente étude observationnelle suédoise chez des patients de 85 ans et plus, qui suggère qu'une pression artérielle systolique comprise entre 140 et 160 mmHg est optimale chez les très âgés [6].

Références :

1. Serious Adverse Event Analysis: Lipid-Lowering Therapy Revisited. Therapeutics Letter. 2001;42.
2. Mulrow CD, Lau J, Cornell J, Brand M. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly.
3. Cochrane Database of Systematic Reviews 1998, Issue 2. ArtNo.: CD000028. DOI : 10.1002/14651858.CD000028.
4. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, et al. for the INDANA group. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomized controlled trials. Lancet. 1999;353:793-6.
5. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, Gil-Extremera B, Nachev C, et al. on behalf of the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) Working Group. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. J of Hypertens. 2003;21:2409-17.
6. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. for the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. NEJM. 2008;358:1887-98.
7. Molander L, Lövheim H, Norman T, Nördstrom P, Gustafson Y. Lower systolic blood pressure is associated with greater mortality in people aged 85 and older. J Am Geriatr Soc. 2008;56:1853-9.

En résumé, quel traitement de l'HTA chez les patients âgés de 80 ans ou plus ?

- ▶ Divers traitements médicamenteux utilisés en prévention primaire chez des patients en relative bonne santé ayant une pression artérielle systolique supérieure à 160 mmHg ont démontré leur bénéfice en termes de risque d'AVC, mais pas de mortalité.
- ▶ Un large essai randomisé a montré que l'utilisation de petites doses de thiazides en première ligne, puis d'IEC à dose faible à moyenne en seconde ligne, était associée à une réduction du taux de mortalité et d'événements adverses graves.
- ▶ Avec ce traitement, une pression artérielle inférieure à 150/80 mmHg peut être obtenue chez environ 50 % des patients.