

Les bêtabloquants ont-ils un rôle dans le traitement de l'hypertension?

OUI

Nadia Khan MD FRCPC MSc Finlay A. McAlister MD FRCPC MSc

Les recommandations du Programme éducatif canadien sur l'hypertension de 2006¹ continuent d'inclure les bêtabloquants sur la liste des thérapies de première intention appropriées pour l'hypertension sans complication chez les personnes de moins de 60 ans (mais pas pour celles de plus de 60). Par ailleurs, une récente méta-analyse, largement communiquée publiquement, signalait que l'utilisation des bêtabloquants était associée à un risque accru d'AVC², semant la controverse entourant le rôle de ces agents dans le traitement de l'hypertension. De nombreux médecins de famille sont maintenant aux prises avec les questions suivantes:

1. Les bêtabloquants ont-ils un rôle dans le traitement de l'hypertension?
2. Si l'état du patient est stable et bien contrôlé avec la thérapie aux bêtabloquants, faut-il changer sa thérapie?

La pathophysiologie de l'hypertension

L'efficacité des bêtabloquants peut varier selon l'âge, compte tenu des différences dans la pathophysiologie de l'hypertension entre les patients plus jeunes et ceux plus âgés. Les patients plus jeunes ont tendance à développer une hypertension avec une impulsion sympathique et un débit cardiaques élevés, mais avec une élastance artérielle normale - un état atténué par l'effet bêtabloquant. Les patients plus âgés font généralement de l'hypertension systolique avec une rigidité artérielle accrue. Par conséquent, on pourrait s'attendre à ce que les agents qui ont peu d'effet sur l'élastance artérielle, comme les bêtabloquants, soient moins bénéfiques pour les patients plus âgés.

Données probantes tirées des études cliniques

Ces variations dans l'efficacité selon l'âge ont largement été démontrées dans les études cliniques. Messerli et ses collègues ont publié une méta-analyse des études sur l'hypertension qui évaluaient les bêtabloquants chez les patients de plus de 60 ans³. Dans une analyse regroupant 10 études

NON

James P. McCormack PharmD

When your heart's on fire, you must realize, smoke gets in your eyes.

The Platters, Smoke Gets in Your Eyes

En 1996, un collègue et moi écrivions dans le chapitre sur l'hypertension d'un manuel que les bêtabloquants avaient une efficacité éprouvée pour réduire la morbidité et la mortalité (M&M)¹. En rétrospective, la seule façon que nous ayons pu le croire, c'était que nous ignorions les résultats de la plupart des grandes études sur les bêtabloquants et l'hypertension.

Le tableau 1 résume les données scientifiques disponibles, tirées d'études contrôlées contre placebo étudiant les effets des bêtabloquants sur la M&M lorsqu'ils sont utilisés pour l'hypertension². Cinq des 7 études n'ont pas pu démontrer que les bêtabloquants avaient un effet sur les critères d'évaluation respectivement de l'AVC, de l'infarctus du myocarde (IM) ou de la mortalité globale par rapport au placebo. Dans les 2 études

Tableau 1. Sommaire des résultats comparant les bêtabloquants à un placebo ou des données de groupes témoins ouverts

ANNÉE	NOM DE L'ÉTUDE	N	MÉDICAMENT À L'ÉTUDE	AVC	IM	DÉCÈS
1985	CMR	13 057	Propranolol	NSS	NSS	NSS
1985	IPPPSH	6357	Oxprénolol	NSS	NSS	NSS
1986	HEP	720*	Aténolol	SS	NSS	NSS
1991	STOP	1627*	Aténolol, métoprolol, pindolol	SS	NSS	SS
1992	CMR Old	3315	Aténolol	NSS	NSS	NSS
1993	Dutch TIA	874	Aténolol	NSS	NSS	NSS
1995	TEST	1471	Aténolol	NSS	NSS	NSS

Dutch TIA—Étude hollandaise sur l'accident ischémique transitoire, HEP—Étude sur l'hypertension chez les patients âgés, IPPPSH—Étude prospective internationale sur la prévention primaire de l'hypertension, IM—Infarctus du myocarde, CMR—Étude du Conseil médical de la recherche sur l'hypertension légère, NSS—aucune différence statistique dans les critères d'évaluation entre les groupes avec bêtabloquants et ceux avec placebo, SS—différence statistique dans les critères d'évaluation entre les groupes avec bêtabloquants et ceux avec placebo/ groupes témoins ouverts, STOP—Étude suédoise sur les patients âgés souffrant d'hypertension, TEST—Étude sur le Tenormin après un AVC et un accident ischémique transitoire.

Données tirées de Lindholm et al.²

*Environ 60% des sujets prenaient des thiazidiques.

OUI

publiées avant 1999 (n=16 164), ils ont découvert qu'il n'y avait pas de différence significative entre les bêtabloquants et le placebo dans la réduction de la mortalité cardiovasculaire, toutes causes confondues. En raison de ces données, les recommandations canadiennes sur le traitement de l'hypertension¹ préconisent de ne pas utiliser les bêtabloquants comme monothérapie initiale pour l'hypertension sans complication chez les personnes âgées. Les recommandations continuent cependant à endosser l'usage des bêtabloquants pour les patients âgés avec une insuffisance cardiaque congestive ou des antécédents d'infarctus du myocarde (IM) ou de l'angine symptomatique et comme agents de deuxième ou troisième intention pour les patients dont l'hypertension n'est pas contrôlée.

Dans leur méta-analyse, Lindholm et ses collègues ont combiné 18 études (n= 106 460) évaluant l'utilisation des bêtabloquants sans égard à l'âge des patients². Dans cette analyse, il n'y avait pas de différence dans le risque d'IM ou de décès. Par contre, si les bêtabloquants étaient associés avec un risque réduit d'AVC (risque relatif réduit [RR] 19%, intervalle de confiance à 95% [IC] 7% à 29%) dans les études contrôlées contre placebo, ceci représentait une réduction moindre que celle de 32% observée avec d'autres agents antihypertenseurs dans les études contrôlées contre placebo⁴. Dans les études comparant un agent antihypertenseur avec un autre, les patients qui ont reçu des bêtabloquants avaient un risque plus élevé de 16% d'avoir un AVC par rapport aux patients qui prenaient d'autres antihypertenseurs.

Compte tenu des différences plausibles dans l'efficacité des bêtabloquants selon l'âge, nous avons analysé à nouveau toutes les études sur les bêtabloquants pour l'hypertension selon l'âge des participants⁵. Dans les études où l'âge moyen dépassait 60 ans, les bêtabloquants étaient associés à un risque accru d'AVC, d'IM ou de décès par rapport aux autres antihypertenseurs (RR 1,07, IC à 95% 1,00 à 1,14), principalement attribuable à une augmentation de 18% (IC à 95% 7% à 30%) du risque d'AVC. Dans les études où l'âge moyen des patients était de moins de 60 ans, il n'y avait pas de différence dans les résultats composés au chapitre de l'AVC, de l'IM ou du décès entre les patients prenant des bêtabloquants et ceux qui prenaient d'autres agents (RR 0,97, IC à 95% 0,88 à 1,07).

Profil de la tolérabilité et des effets secondaires

Comme tous les agents antihypertenseurs, les bêtabloquants peuvent avoir des effets secondaires. Cependant, contrairement à la croyance populaire, les bêtabloquants sont généralement bien tolérés et ne nuisent pas à la qualité de vie⁵. Ils sont contre-indiqués dans certains cas, comme l'asthme modéré à grave, mais ils

NON

qui ont fait valoir des différences importantes, environ 60% des sujets prenaient des thiazidiques, ce qui pourrait avoir contribué aux bienfaits observés. Lindholm et ses collègues ont récemment publié ces résultats sous forme de méta-analyse². En comparaison du placebo, les bêtabloquants n'ont produit aucun effet statistiquement significatifs sur les coronaropathies ou la mortalité, mais il y avait une réduction relative de 19% (réduction absolue <0,5%) dans l'AVC. C'est la moitié de ce que l'on observe habituellement avec les autres antihypertenseurs. En examinant seulement les études comparant l'aténolol à un placebo, aucune réduction statistiquement significative n'a été constatée selon l'un ou l'autre des critères d'évaluation.

Ces constatations ne sont pas nouvelles. Des méta-analyses antérieures^{3,4} remettaient en question l'utilisation des bêtabloquants pour l'hypertension, surtout chez les personnes âgées. Compte tenu de cette incertitude, on se serait attendu à ce que l'utilisation des bêtabloquants (spécialement l'aténolol) chez les aînés soit minimale. Rien ne s'éloigne plus de la réalité. Des données de l'assurance-médicaments en Colombie-Britannique portant sur les patients de plus de 65 ans démontrent que le nombre d'ordonnances d'aténolol a augmenté chaque année de 2003 à 2005. C'était le bêtabloquant le plus prescrit en 2004 et en 2005 et ce nombre s'élève maintenant à ¼ de million de prescriptions par année.

Dans une méta-analyse plus récente⁵, les auteurs ont fait la distinction entre les études sur les bêtabloquants portant sur les sujets plus jeunes (<60) et celles sur les plus âgés (≥60). Chez les patients de moins de 60 ans, en utilisant les résultats moyens composés pour l'IM, l'AVC et la mortalité, les auteurs ont calculé un ratio de risque de 0,86, avec la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% se trouvant juste en-dessous (0,99) du magique 1. Selon leurs estimations, les bêtabloquants ont produit une réduction absolue de 0,5% (sur 5 ans) dans ce résultat combiné. Ces constatations ont incité les auteurs à déclarer que chez les patients plus jeunes, les bêtabloquants étaient associés à une réduction significative dans la morbidité et la mortalité cardiovasculaires⁵. Il est intéressant de souligner que la principale étude utilisée pour étayer cette affirmation était celle du Conseil médical de la recherche (CMR) sur l'hypertension légère⁶. Cette étude signalait que les incidents cardiovasculaires n'étaient pas diminués chez les fumeurs prenant du propranolol et que la mortalité toutes causes confondues était réduite chez les hommes suivant un traitement actif (thiazidiques ou bêtabloquants), mais augmentait chez les femmes. L'espace empêche une critique plus approfondie de cette méta-analyse, mais l'un des problèmes d'une analyse rétrospective des données se situe dans le fait que, si on examine assez de critères

OUI

semblent sécuritaires chez les patients ayant une maladie pulmonaire chronique obstructive avec une réversibilité mineure des voies aériennes et ceux qui souffrent de la maladie du sinus ou un bloc auriculo-ventriculaire. Si certaines études démontrent des effets indésirables sur la résistance à l'insuline et le profil lipidique, les plus récents bêtabloquants avec effets vasodilatateurs, comme le carvedilol, ont des effets neutres sur la sensibilité à l'insuline et le profil lipidique⁷. Des méta-analyses ne signalent aucune augmentation importante des symptômes de la dépression⁸ ni d'exacerbation de la claudication chez les patients atteints de maladies artérielles périphériques⁹. Les bêtabloquants sont associés à de la fatigue et à la dysfonction sexuelle, mais les risques absolus sont plutôt faibles (fatigue, 18 patients sur 1 000; dysfonction sexuelle, 5 sur 1000).

Conclusion

Les bêtabloquants ont-ils un rôle dans le traitement de l'hypertension? Même si les bêtabloquants ne devraient pas être utilisés comme monothérapie de première intention chez les patients âgés souffrant d'hypertension, ils demeurent un traitement de première intention raisonnable chez les patients de moins de 60 ans atteints d'hypertension sans complication ou pour les patients de tous âges ayant une défaillance cardiaque, de l'angine symptomatique ou ayant eu un IM au cours des 2 dernières années, et ils demeurent des agents auxiliaires raisonnable pour l'hypertension non contrôlée.

Si l'état du patient est stable et bien contrôlé avec la thérapie aux bêtabloquants, faut-il changer sa thérapie? Même si les données des études ne répondent pas directement à cette question, les études sur l'hypertension démontrent collectivement que le facteur le plus important pour améliorer les résultats, c'est un bon contrôle de la pression artérielle; le choix de l'agent est moins important¹⁰. ❁

D^{re} Khan est professeure adjointe au Centre des sciences de l'évaluation de la santé et des résultats de la Division de médecine interne générale à l'University of British Columbia à Vancouver. **D^r McAlister** est professeur agrégé à la Division de médecine interne générale à l'University of Alberta à Edmonton.

Remerciements

D^{re} Khan est une jeune investigatrice de GENESIS (Instituts canadiens de recherche en santé [ICRS] et Fondation des maladies du cœur du Canada), nouvelle investigatrice des ICRS et nouvelle investigatrice de la St Paul's Hospital Foundation. **D^r McAlister** est appuyé financièrement par l'Alberta Heritage Foundation for Medical Research, les ICRS et la chaire de l'University

NON

d'évaluation, un facteur d'importance statistique peut s'en dégager, y compris ceux mentionnés par le CMR.

Alors pourquoi, au milieu des années 1990, mon collègue et moi-même avons-nous déclaré qu'il avait été démontré que les bêtabloqueurs réduisaient la morbidité et la mortalité associées à l'hypertension? En rétrospective, je crois que nous avons commis les erreurs

- de considérer les thiazidiques et les bêtabloquants comme un groupe plutôt que d'étudier les agents séparément,
- de ne pas remettre en question le lien entre les marqueurs de substitution (pression artérielle) et la M&M,
- de ne pas exiger des données scientifiques convaincantes des études contrôlées randomisées pour faire des recommandations et
- en choisissant des bêtabloquants pour une thérapie à la suite d'un IM ou pour des patients qui souffraient déjà d'angine, de migraine ou de tremblements essentiels et en pensant que nous obtenions un «2 pour 1».

Nous n'étions pas les seuls à faire ces déclarations. Par exemple, le rapport de la Société canadienne d'hypertension artérielle en 1993 disait que, depuis 1988, 3 études avaient confirmé l'efficacité des diurétiques et des bêtabloquants et avaient démontré une réduction marquée et considérable dans le risque d'accident vasculaire cérébral⁷. Les 3 études citées n'appuient pas cette conclusion en ce qui concerne les bêtabloquants.

Les recommandations du Programme éducatif canadien sur l'hypertension préconisaient les bêtabloquants comme l'un de 5 médicaments de première intention pour une thérapie initiale. Les lignes directrices de 2005 et 2006 étaient semblables, mais elles précisaient que les bêtabloquants ne devraient être utilisés que chez les personnes de moins de 60 ans.

Alors, après 42 ans d'utilisation de ces agents, que savons-nous des effets des bêtabloquants sur la morbidité et la mortalité associées à l'hypertension?

- Les études sur des patients de plus de 60 ans n'ont fait valoir aucun bienfait.
- Les études sur l'aténolol n'ont prouvé aucun avantage.
- Les études sur les patients de moins de 60 ans n'ont pas révélé de bienfait selon les critères d'évaluation cardiovasculaires individuels.
- Si on recherche en rétrospective des différences statistiques significatives, une réduction absolue de 0,5% dans un critère d'évaluation cardiovasculaire composé est possible chez des patients de moins de 60 ans.
- Une récente méta-analyse² a démontré que les bêtabloquants avaient moins d'effets sur certains critères d'évaluation (en particulier, l'AVC) que d'autres agents antihypertenseurs.

Selon moi, ces données ne justifient pas de

OUI

of Alberta/Merck Frosst/Aventis en gestion de la santé des patients.

Correspondance à: D^{re} Nadia Khan, Centre for Health Evaluation and Outcomes Sciences, 620B—1081 Burrard St, St Paul's Hospital, Vancouver, BC V6Z 1Y6; téléphone 604 266-0961; télécopieur 604 266-0962; courriel nakhan@shaw.ca

Références

1. Khan NA, McAlister FA, Rabkin SW, Padwal R, Feldman RD, Campbell NR, et al. The 2006 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension. Part II—therapy. *Can J Cardiol* 2006;22(7):583-93.
2. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should β blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545-53.
3. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are β -blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998;279:1903-7.
4. Psaty BP, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534-44.
5. Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of β -blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ* 2006;174:1737-42.
6. Dobre D, van Jaarsveld CH, Dejongste MJ, Haaijer Ruskamp FM, Ranchor AV. The effect of beta-blocker therapy on quality of life in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16(2):152-9.
7. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of β -blocking agents? *Am J Hypertens* 1998;11:1258-65.
8. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Sedrakyan A, Curtis JP, Krumholz HM. β -blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA* 2002;288:351-7.
9. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1991;151(9):1769-76.
10. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003;21:1055-76.

POINTS DE REPÈRE

- Les bêtabloquants sont un traitement de première intention approprié pour les patients de moins de 60 ans ayant une hypertension sans complication ou pour les patients de tous âges souffrant de défaillance cardiaque, d'angine symptomatique ou qui ont subi un infarctus du myocarde au cours des 2 dernières années.
- Les bêtabloquants sont des agents auxiliaires raisonnables pour l'hypertension non contrôlée.
- Les études sur l'hypertension démontrent collectivement que le facteur le plus important pour améliorer les résultats se situe dans un bon contrôle de la pression artérielle; le choix de l'agent importe moins.

NON

recommander comme médicaments de première intention des bêtabloquants pour l'hypertension. Mais, pour ne pas me faire vertement critiquer de jeter le bébé avec l'eau du bain, je crois fortement que les bêtabloquants (sauf l'aténolol, bien entendu) seraient clairement un solide choix de médicaments de première intention pour des hommes hypertendus plus jeunes, non fumeurs, qui souhaitent réduire leur risque cardiovasculaire de 0,5%, chez qui il a été démontré une intolérance à tous les autres antihypertenseurs de première intention (à dose appropriée). ✪

D^r McCormack est professeur à la Faculté des sciences pharmaceutiques à l'University of British Columbia, à Vancouver.

Correspondance à: D^r James P. McCormack, Faculty of Pharmaceutical Sciences, UBC, Vancouver, BC V6Z 1Y6; téléphone 604 603-7898; télécopieur 604 822-3035; courriel jmccorma@interchange.ubc.ca

Références

1. McCormack JP, Brown G, Rangno R, Levine M, Ruedy J. *Drug therapy decision-making guide*. Philadelphie, Pa: WB Saunders; 1996.
2. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should β blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545-53.
3. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are β -blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998;279:1903-7.
4. Messerli FH, Beevers DG, Franklin SS, Pickering TG. B-Blockers in hypertension—the emperor has no clothes: an open letter to present and prospective drafters of new guidelines for the treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:870-3.
5. Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of β -blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ* 2006;174:1737-42.
6. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *BMJ (Clin Res Ed)* 1985;291:97-104.
7. Ogilvie RI, Burgess ED, Cusson JR, Feldman RD, Leiter LA, Myers MG. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 3. Pharmacologic treatment of essential hypertension. *CMAJ* 1993;149:575-84.

POINTS DE REPÈRE

- Seules de rares données scientifiques font valoir que les bêtabloquants réduisent la morbidité et la mortalité associées à l'hypertension, surtout s'il s'agit de personnes âgées.
- Les cliniciens devraient se montrer sceptiques avant d'utiliser des médicaments pour lesquels des données probantes sont disponibles seulement pour des marqueurs de substitution.
- Il faudrait réévaluer tous les patients de 60 ans et plus qui prennent des bêtabloquants seulement pour l'hypertension, parce que ces médicaments ne font pas partie d'une classe d'agents qui réduisent la morbidité et la mortalité.
- Même chez les patients de moins de 60 ans, à mon avis, les bêtabloquants ne devraient pas être des médicaments de première intention.