

# LES BÊTABLOQUANTS SONT-ILS ENCORE DES MÉDICAMENTS DE PREMIER CHOIX POUR LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE NON COMPLIQUÉE?

J.M. KRZESINSKI (1), A. SAINT-REMY (2)

**RÉSUMÉ :** L'hypertension artérielle expose à un risque cardio-vasculaire proportionnel aux valeurs de pression artérielle. Le traitement de l'hypertension artérielle réduit ce risque. Jusqu'il y a peu, les médicaments de première ligne comprenaient entre autres, les bêta-bloquants. Suite à diverses méta-analyses, la Société Britannique d'Hypertension a récemment mis les bêtabloquants au banc des accusés, responsables d'une moins bonne protection cardio-vasculaire que les autres agents antihypertenseurs et source de diabète, surtout en association avec les diurétiques.

**MOTS-CLÉS :** *Hypertension artérielle - Traitement antihypertenseur - Bêtabloquant - Risque cardio-vasculaire*

## INTRODUCTION

Le traitement de l'hypertension artérielle a profondément évolué au cours des 40 dernières années suite au développement de nouvelles familles d'agents antihypertenseurs et à la compréhension du bénéfice thérapeutique apporté par un abaissement tensionnel, en terme de prévention cardio-vasculaire.

Rappelons que le traitement antihypertenseur repose principalement sur une décision prise à la faveur d'un calcul du risque cardio-vasculaire où tous les facteurs de risque doivent être pris en considération.

## QUELS MÉDICAMENTS ANTIHYPERTENSEURS EN PREMIÈRE LIGNE?

La Société Européenne d'Hypertension Artérielle avait publié en 1999 des recommandations privilégiant surtout diurétiques et bêtabloquants en première ligne du traitement médicamenteux de l'hypertension artérielle après l'introduction des mesures hygiéno-diététiques (1). Molécules efficaces en termes de chute de pression artérielle, elles étaient aussi les moins coûteuses.

En 2003, la même Société Européenne d'Hypertension Artérielle avait sensiblement modifié ses directives en élargissant les choix des médicaments de première ligne. Le but restait de réduire absolument la pression artérielle, mais en tenant compte des particularités de certaines classes médicamenteuses qui présentaient un

## EVIDENCE FOR AVOIDING THE USE OF BETA-BLOCKERS AS FIRST LINE THERAPY IN HYPERTENSION

**SUMMARY :** Arterial hypertension is a significant risk factor for cardiovascular disease, proportional to the blood pressure level. Treating hypertension reduces the risk. Until recently, beta-blockers were considered as a first line class for hypertension management. The British Hypertension Society has recently pronounced that using beta-blockers as first line antihypertensive therapy is no good choice since these agents are less protective than other antihypertensive classes against cardiovascular disorders and diabetes mellitus, especially when used in association with diuretics.

**KEYWORDS :** *Arterial hypertension - Antihypertensive drugs - Beta-blockers - Cardiovascular risk*

«plus» dans la gestion de la comorbidité souvent associée à l'hypertension artérielle. Pouvaient être utilisés diurétiques, bêtabloquants mais aussi antagonistes calciques ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion (2). Ceci était conforté par l'analyse d'études randomisées (3) et résumé dans les Folia (4).

En 2006, les recommandations de la Société Britannique d'Hypertension Artérielle, rejointes par celles de la Société Canadienne d'Hypertension Artérielle pour les sujets de plus de 60 ans, modifient ce premier choix. Le principal changement est l'exclusion des bêtabloquants comme l'une des principales options de première ligne pour le traitement de l'hypertension artérielle non compliquée (5, 6).

Il faut cependant vivement insister sur le fait, qu'en présence d'une situation d'angor, de post-infarctus ou de décompensation cardiaque, les bêtabloquants restent, en cas d'hypertension artérielle, un choix quasi incontournable.

Par contre, pour l'hypertension artérielle non compliquée, le recours à un bêtabloquant en première ligne peut être considéré comme une option non optimale.

## POURQUOI CE CHANGEMENT D'ATTITUDE?

Cette décision de changement s'appuie sur les données de l'essai thérapeutique ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial) et sur plusieurs méta-analyses (7-9). Ces dernières ont pu constater que les bêtabloquants sont moins efficaces dans la prévention cardio-vasculaire, notamment au niveau des AVC. Ils aug-

(1) Professeur, Chargé de cours, ULg, Chef de Service, Service de Néphrologie, CHU Sart Tilman, Liège.

(2) Docteur en Epidémiologie, Service de Néphrologie, CHU Sart Tilman, Liège.

TABLEAU I : L'ATÉNOLOL *VERSUS* PLACEBO DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION. MÉTA-ANALYSE (N=6.825 PATIENTS) (9)

Critère	Risque relatif	IC 95%
Mortalité globale	1,01	0,89 – 1,15
Mortalité cardio-vasculaire	0,99	0,83 – 1,18
Infarctus du myocarde	0,99	0,83 – 1,19

mentent aussi le risque de développement d'un diabète par rapport aux autres classes thérapeutiques (Tableaux I et II).

En 1999, certains auteurs avaient déjà souligné que l'aténolol, bêtabloquant cardio-sélectif le plus largement utilisé (75%) dans les études comparatives du traitement de l'hypertension artérielle, comparé au placebo, n'avait que peu ou pas d'effet cardio-protecteur chez des patients ayant pourtant présenté un infarctus du myocarde (10,11).

Ces observations n'avaient pas suscité grand intérêt. Par la suite, l'aténolol est resté fort populaire et considéré comme un médicament de référence dans de nombreux essais thérapeutiques dans le cadre de l'hypertension artérielle.

En 2004, Carlberg et al. réalisaient une intéressante méta-analyse de l'efficacité de l'aténolol dans le traitement de l'hypertension artérielle (9). Comparé au placebo, ce bêtabloquant n'a pas réduit la mortalité globale ou cardio-vasculaire, ni l'incidence de l'infarctus du myocarde, alors que la réduction de pression artérielle était plus importante. Dans cette même méta-analyse, l'aténolol comparé aux autres agents antihypertenseurs semblait même augmenter la mortalité globale, la mortalité cardio-vasculaire et les AVC. Ces données suggèrent donc que l'aténolol ne constitue pas ou plus le médicament de choix pour le traitement de l'hypertension artérielle.

Malgré ces résultats assez décevants, l'aténolol a été le médicament comparateur du losartan dans l'étude LIFE (Losartan Intervention For End point reduction in hypertension study) (12). Dans cet essai, le losartan est sorti largement vainqueur, notamment au niveau de la prévention des AVC, pour un contrôle de pression artérielle identique à celui obtenu sous aténolol, chez les patients hypertendus avec hypertrophie ventriculaire gauche électrique.

Une autre méta-analyse portant toujours sur l'hypertension artérielle, a montré que le traitement par bêtabloquant entraînait une réduction

TABLEAU II : L'ATÉNOLOL *VERSUS* AUTRES ANTIHYPERTENSEURS DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION. MÉTA-ANALYSE (N=17.671 PATIENTS) (9)

Critère	Risque relatif	IC 95%
Mortalité globale	1,13*	(1,02 – 1,25)
Mortalité cardio-vasculaire	1,16*	(1,00 – 1,34)
AVC	1,30*	(1,12 – 1,50)

\* Statistiquement significatif

tion des AVC inférieure de 16% à celle obtenue avec d'autres agents antihypertenseurs (13). Par comparaison au placebo, le risque d'AVC n'était réduit que de 19% soit environ la moitié de ce qui était attendu d'après les études anciennes concernant le traitement de l'hypertension artérielle. Cette réduction de protection était surtout liée avec l'utilisation d'aténolol et observée principalement chez les patients de plus de 60 ans (6).

Une troisième méta-analyse et revue systématique, publiée en 2006, confirme que l'efficacité des bêtabloquants est inférieure, pour réduire les complications cardio-vasculaires, à celle des antagonistes calciques et des inhibiteurs du système rénine-angiotensine (8). Comparés aux diurétiques, ils semblent donner des résultats similaires, mais ont été moins bien tolérés (les arrêts de traitement sous bêtabloquants ont été plus fréquents).

Les bêtabloquants se révèlent donc être des agents antihypertenseurs moins protecteurs, occasionnant des effets secondaires plus fréquents et, donc, à ne pas utiliser en première ligne du traitement de l'hypertension artérielle. En outre, des études comparatives de la persistance de traitement par différentes classes d'antihypertenseurs (en monothérapie) ont montré que, après un an, plus de 50% des patients traités par bêta-bloquants avaient arrêté leur médication (14). L'asthénie, les extrémités froides, la diminution de tolérance à l'effort, l'impuissance sont les principaux effets secondaires qui conditionnent le manque d'adhérence au traitement.

Si on se réfère à l'étude ASCOT (7) qui compare une stratégie moderne de lutte contre l'hypertension artérielle basée sur l'association amlodipine-perindopril à un traitement classique par diurétique-bêtabloquant (à savoir le bendrofluméthiazide et l'aténolol), les résultats ont montré que l'association amlodipine-perindopril réduisait le nombre total d'AVC ainsi que la mortalité par rapport à la stratégie classique.

Il y avait aussi moins de nouveaux cas de diabète et d'insuffisance rénale par rapport à l'association aténolol-bendrofluméthiazide. Ceci a conduit certains auteurs à promouvoir les nouveaux agents antihypertenseurs (15).

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer cette différence de protection. Une d'entre elles souligne l'importance de la pression centrale aortique et suggère que la réduction de cette dernière serait moins bonne lors de l'utilisation de l'association bêtabloquant-diurétique par rapport au traitement plus moderne. Cette hypothèse a été démontrée pour la première fois dans l'étude CAFE (sous-étude d'ASCOT) dont les résultats ont indiqué qu'au-delà de la diminution de pression artérielle périphérique, la diminution de la pression centrale serait surtout responsable de la réduction des complications cardio-vasculaires et de l'hypertrophie cardiaque (16).

Par ailleurs, il a été déjà constaté que la régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche était moindre sous bêta-bloquants, que la rigidité des grosses artères et les résistances artériolaires augmentaient plutôt qu'elles ne diminuaient sous ce type de médicament et que la dysfonction endothéliale n'était pas corrigée.

Une autre explication est d'ordre métabolique avec notamment les différences d'incidence de diabète observées selon la classe d'antihypertenseurs utilisée. Ainsi, les diurétiques et les bêtabloquants, mais surtout leur association, influenceraient significativement la survenue d'un diabète chez les sujets prédisposés. C'est une des raisons qui incitent à la prudence pour le traitement des patients jeunes ou légèrement hypertendus pour lesquels le bénéfice de la diminution de pression artérielle pourrait être neutralisé par le risque cardio-vasculaire accru associé à la survenue d'un diabète (17).

#### FAUT-IL SE PRIVER DE TOUS LES BÊTABLOQUANTS EN HYPERTENSION ARTÉRIELLE ?

Toutes ces méta-analyses peuvent être critiquées: études hétérogènes, variation dans les doses et dans la fréquence des prises de bêtabloquants, pas de prise en considération du critère «insuffisance cardiaque».

Si l'aténolol (le plus étudié) ne s'avère pas être une molécule très protectrice, que pouvons-nous dire des nouveaux bêtabloquants qui possèdent d'autres propriétés que le blocage bêta sélectif ?

TABLEAU III : RECOMMANDATIONS BRITANNIQUES POUR LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION NON COMPLIQUÉE

Patient	< 55 ans	≥ 55 ans ou patients noirs de tout âge
1ère étape	A	C ou D
2e étape	A + C ou A + D	
3e étape	A + C + D	

A : IEC (ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II si intolérance)  
D : diurétique  
C : antagoniste calcique

Ces nouvelles molécules exercent bien souvent un effet vasodilatateur, soit par inhibition alpha comme pour le carvedilol, soit par la libération d'oxyde nitrique (NO) lors d'un traitement par nébivolol.

De plus, des études cliniques suggèrent que les bêtabloquants de troisième génération pourraient améliorer la sensibilité à l'insuline ou tout au moins, être «métaboliquement» neutres chez les patients insulino-résistants (18).

Les avantages de ces propriétés en termes de protection cardio-vasculaire chez l'hypertendu restent cependant à démontrer.

Il faut aussi rappeler que le traitement de l'hypertension artérielle nécessite souvent plusieurs médicaments antihypertenseurs et que les bêtabloquants resteront quasi incontournables à un moment ou l'autre de ces étapes de renforcement thérapeutique, mais il convient de choisir peut-être avec plus de circonspection la molécule à utiliser.

#### ATTITUDE PRATIQUE

Les directives britanniques recommandent donc pour le traitement de l'hypertension artérielle non compliquée d'utiliser trois classes d'agents antihypertenseurs : soit, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC); soit, si ceux-ci sont mal tolérés, les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II, soit les diurétiques ou encore les antagonistes calciques (5).

Le traitement de l'hypertension non compliquée commencera donc chez un sujet de moins de 55 ans par un IEC et chez les sujets plus âgés par un antagoniste calcique ou un diurétique. Dans un deuxième temps, si la pression artérielle n'a pas atteint les valeurs cibles souhaitées, on associera un inhibiteur de l'enzyme de conversion avec soit un antagoniste calcique, soit un diurétique. Si la cible n'est toujours pas

atteinte, une trithérapie comprenant IEC, antagoniste calcique et diurétique, est suggérée. Les bêtabloquants ne viendront qu'en 4<sup>ème</sup> ligne thérapeutique (Tableau III).

Rappelons cependant que les bêtabloquants restent les maîtres choix après infarctus du myocarde, chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique ou encore chez le jeune hypertendu tachycarde. Dans ce cadre, il vaudra mieux utiliser le bisoprolol, le carvedilol, le métoprolol ou le nebivolol. Les bêtabloquants resteront certainement aussi impliqués dans le traitement de certaines formes d'arythmie, d'angor et de migraine.

## CONCLUSION

Ces méta-analyses (sous certains aspects critiques) ont donc sérieusement remis en question le premier choix thérapeutique dans le traitement de l'hypertension artérielle. Très prochainement arriveront les nouvelles directives européennes qui sont prévues pour mi-2007. Gageons que ces directives nuanceront plus les recommandations britanniques basées sur les résultats d'études qui remettent en doute l'effet protecteur de la diminution isolée de pression artérielle humérale.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Krzesinski J-M.— Actualisation de la prise en charge de l'hypertension artérielle. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 683-687.
2. Guidelines Committee.— 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*, 2003, **21**, 1011-1053.
3. Blood pressure lowering treatment trialists' collaboration.— Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*, 2003, **362**, 1527-1535.
4. Traitement initial de l'hypertension : état de la question. *Folia Pharmacotherapeutica*, 2004, **31**, 28-32.
5. <http://www.nice.org.uk/CG034NICEguideline>.— Les nouveaux antihypertenseurs sont plus intéressants en terme de prévention du risque cardio-vasculaire que les «anciens» comprenant bêta-bloquants et diurétiques.
6. Khan N, McAlister F.— Re-examining the efficacy of  $\beta$ -blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ*, 2006, **174**, 1737-1742.
7. Dahlöf B, Sever P, Poulter N et al.— Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2005, **366**, 895-906.
8. Bradley HA, Wiysonge CS, Volmink JA, et al.— How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*, 2006, **24**, 2131-2141.
9. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH.— Atenolol in hypertension : is it a wise choice? *Lancet*, 2004, **364**, 1684-1689.
10. Wiysonge CS, Bradley H, Mayosi B et al.— Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, **1**, CD002003.
11. Freemantle N, Cleland J, Young P, ET AL.— Beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*, 1999, **318**, 1730-1737.
12. Dahlöf B, Devereux R, Kjeldsen S, et al.— Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*, 2002, **359**, 995-1003.
13. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O.— Should  $\beta$  blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*, 2005, **366**, 1545-1553.
14. Hasford J, Mimram A, Simons W.— A population-based European cohort study of persistence in newly diagnosed hypertensive patients. *J Hum Hypertens*, 2002, **16**, 569-575.
15. Staessen J.A., Brikenhäger W.H.— Evidence that new antihypertensives are superior to older drugs. *Lancet*, 2005, **366**, 869-871.
16. O'Rourke M for The CAFE investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes (ASCOT) investigators.— Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. Principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*, 2006, **113**, 1213-1225.
17. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A.— New-onset diabetes and hypertensive drugs. *J Hypertens*, 2006, **24**, 3-10.
18. Stump G, Hamilton M, Sowers J.— Effect of antihypertensive agents on the development of type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc*, 2006, **81**, 796-806.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J.M. Krzesinski, Chef de Service, Service de Néphrologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.