

La place de l'aténolol dans l'hypertension

Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH et al. Aténolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004;364:1684-9.

Analyse: P. De Cort

RÉSUMÉ

Question clinique

Quelle est l'efficacité de l'aténolol sur la morbidité et sur la mortalité cardiovasculaires de patients présentant une hypertension artérielle?

Contexte

Dans l'étude LIFE, l'aténolol semble être moins efficace que le losartan pour réduire la morbi-mortalité cardiovasculaire de patients hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche¹. Une méta-analyse semble également remettre en question l'utilisation de l'aténolol après un infarctus du myocarde².

Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse.

Sources consultées

Les auteurs ont recherché des études pertinentes dans la Cochrane Library, Medline et des traités de références et ont pris contact avec des chercheurs renommés dans le domaine de l'hypertension.

Sélection des études

Toutes les RCTs qui évaluent, dans le cadre de l'hypertension essentielle, l'efficacité de l'aténolol en monothérapie versus placebo, versus absence de traitement ou versus autre antihypertenseur ont été prises en considération. Les critères de jugement primaires devaient être au préalable clairement définis. Aucune limite n'est fixée concernant l'âge, les antécédents cardiovasculaires et la comorbidité. Finalement, huit RCTs d'une moyenne de suivi de 4,6 ans sont incluses.

Population étudiée

Un total de 24 496 patients présentant une hypertension essentielle est inclus. Leur âge moyen est de 64,8 ans.

Mesure des résultats

La comparaison porte sur la mortalité totale, la mortalité cardiovasculaire, l'accident vasculaire cérébral (AVC), l'infarctus du myocarde, d'une part entre l'aténolol, le placebo ou l'absence de traitement et, d'autre part, entre l'aténolol et d'autres antihypertenseurs.

Résultats

Quatre études comparent l'aténolol avec un placebo ou une absence de traitement chez 6 825 patients d'un âge moyen de 70 ans, dont 2 193 patients ayant un antécédent d'accident ischémique transitoire (AIT). Malgré l'importante chute tensionnelle, versus placebo, aucune différence significative n'est observée pour la mortalité totale, pour la mortalité cardiovasculaire ou pour la survenue d'infarctus du myocarde ou d'AVC dans le groupe aténolol. Cinq études comparent l'aténolol à d'autres antihypertenseurs chez 17 671 patients d'un âge moyen de 62 ans. Aux côtés de 5 386 patients avec une hypertension non compliquée, 758 patients présentent un diabète de type 2, 2 334 une sténose carotidienne et 9 193 une hypertrophie ventriculaire gauche sévère. Malgré une diminution identique des chiffres tensionnels, en comparaison avec d'autres médicaments (n=17 671), une majoration de la mortalité, de la mortalité cardiovasculaire et du risque d'AVC est observée dans le groupe aténolol.

Conclusion des auteurs

Les auteurs remettent en question l'utilisation de l'aténolol comme traitement de l'hypertension et se posent la question de savoir si l'aténolol peut toujours être considéré comme un médicament de référence dans les études d'intervention chez des patients présentant de l'hypertension.

Financement

Non mentionné.

Conflits d'intérêt

Le premier auteur est impliqué dans les études ALPINE, SCOPE et ASCOT. Le deuxième auteur est impliqué dans l'étude LIFE et a reçu un dédommagement d'Astra Zeneca pour sa participation à l'étude ALPINE. Le troisième auteur a reçu un soutien financier d'Astra Zeneca et Parke-Davis. Tous les auteurs font partie du groupe d'étude sur l'hypertension du Swedish Council on Technology Assessment.

Tableau: Efficacité de l'aténolol versus placebo ou absence de traitement et versus autres antihypertenseurs, pour la réduction de la mortalité totale, de la mortalité cardiovasculaire et pour la prévention de l'infarctus du myocarde et de l'AVC chez des patients présentant une hypertension essentielle (IC à 95%).

	Aténolol versus placebo ou absence de traitement	Aténolol versus autres antihypertenseurs
Mortalité totale	RR 1,01 (0,89 – 1,15)	RR 1,13 (1,02 – 1,25)
Mortalité cardiovasculaire	RR 0,99 (0,83 – 1,18)	RR 1,16 (1,00 – 1,34)
Infarctus du myocarde	RR 0,99 (0,83 – 1,19)	RR 1,04 (0,89 – 1,20)
AVC	RR 0,85 (0,72 – 1,01)	RR 1,30 (1,12 – 1,50)



DISCUSSION

Considérations sur la méthodologie

Ce qui frappe d'emblée le lecteur de cette méta-analyse est le flou qui entoure les critères d'inclusion: des populations de patients totalement différentes sont incluses en ce qui concerne l'âge, la pression artérielle, les antécédents cardiovasculaires et la comorbidité. Seules trois des huit études concernent des patients avec une hypertension essentielle non compliquée. L'hétérogénéité statistique dans les calculs présentés n'est néanmoins qu'une seule fois significative et quasi significative dans un autre cas. Il est cependant évident pour le lecteur que l'hétérogénéité clinique est particulièrement importante: les populations incluses sont très hétérogènes. En outre, une des études incluses est en protocole ouvert. Comme l'aténolol est utilisé dans de nombreuses études comme un des premiers traitements ou comme deuxième médicament, toutes ces études n'ont pas été prises en considération pour cette analyse, ce qui explique le nombre fort réduit d'études retenues.

Aténolol versus placebo ou absence de traitement

Cette synthèse rappelle une synthèse méthodique similaire de Messerli³, également basée sur deux études ouvertes^{4,5}. Les deux études incluent des personnes âgées (>65 ans), des patients de première ligne présentant une hypertension essentielle (1 521 patients reçoivent de l'aténolol et 2 678 le traitement contrôle) et concluent que l'aténolol n'améliore pas les chiffres de mortalité totale, de mortalité cardiovasculaire, de décès par AVC et de morbidité coronarienne de manière significative. Une diminution significative du nombre d'AVC est cependant observée: OR 0,61 (IC à 95% de 0,51 à 0,72). C'est d'ailleurs sur base de cette synthèse de Messerli que le NHG-Standaard Hypertension a décidé de donner la préférence aux diurétiques pour l'hypertension non compliquée des personnes de plus de 60 ans⁶. La recommandation de la WVVH Hypertension est moins limitative et conclut, sur base, entre autres, de cette méta-analyse et d'autres, que les diurétiques à faibles doses et les β -bloquants (dans cet ordre) constituent le premier choix de traitement de l'hypertension non compliquée, indépendamment de l'âge⁷. La méta-analyse de Carlberg inclut davantage de patients, en raison des critères d'inclusion un peu moins sévères, ce qui permet d'ajouter deux études reprenant des patients avec AIT (1 104 patients reçoivent de l'aténolol et 813 un placebo). Dans une de ces deux études, tous les patients ne sont même pas hypertendus! Néanmoins, les conclusions restent similaires et aucune plus-value significative du traitement avec l'aténolol ne peut être montrée, même pas en ce qui concerne la prévention de l'AVC (RR 0,85; IC à 95% de 0,72 à 1,01). L'inclusion de deux études avec patients atteints d'AIT rend cette méta-analyse à ce point hétérogène qu'elle est de moindre intérêt que celle de Messerli et qu'une comparaison avec celle-ci est même inappropriée.

Aténolol versus autres antihypertenseurs

Il faut également souligner l'inclusion de nombreux patients présentant une hypertension compliquée: diabétiques (UKPDS: aténo-
lolo versus captopril), patients présentant un épaissement de l'intima carotidien (ELSA: aténo-
lolo versus antagoniste calcique) et une hypertrophie ventriculaire gauche sévère (LIFE: aténo-
lolo versus sartan²). Seules deux recherches incluent des patients présentant une hypertension non compliquée: l'étude MRC⁴ et l'étude HAPPHY⁸. L'étude HAPPHY analyse une population de patients (40-64 ans) ne présentant qu'une hypertension diastolique sans complication, population randomisée soit dans un groupe avec diurétique thiazidique (n=3 272) soit dans un groupe avec β -bloquant (météprolo-
lo ou aténo-
lolo, n=3 297). Seule la mortalité totale du groupe aténo-
lolo (n=1 604) est utilisable dans cette méta-analyse: RR 1,27; IC à 95% de 0,76 à 2,11. Mais cette «manœuvre» n'améliore pas la qualité de la méta-analyse.

Ce bras de la méta-analyse inclut donc beaucoup de patients présentant une hypertension compliquée et le deuxième médicament, servant de comparaison, est fort différent. Il est par ailleurs connu que les β -bloquants sont peu performants quand il s'agit de diminuer une hypertrophie ventriculaire gauche, d'un traitement chez un diabétique ou une personne atteinte d'athérosclérose. Les résultats de ce bras d'étude sont donc tout sauf étonnants: il existe, dans le groupe aténo-
lolo, une majoration de la mortalité totale, de la mortalité cardiovasculaire et de l'incidence d'AVC. Les deux bras de l'étude sont semblables uniquement pour la prévention d'un nouvel infarctus, mais c'est précisément pour ce calcul que l'hétérogénéité est statistiquement significative!

Considérations pour la pratique

Les considérations suivantes s'imposent. En cas d'hypertension non compliquée chez des patients d'âge moyen, aucune conclusion ne peut être tirée sur base de cette méta-analyse. La plupart des patients sont, en effet, âgés d'au moins 60 ans, avec une moyenne d'âge de 64 ans. Pour ce motif, nous devons faire appel à des méta-analyses antérieures⁹: les β -bloquants restent un premier choix, en tenant compte des avantages potentiels (traitement de la tachycardie, du tremblement essentiel et de la migraine) et des inconvénients (pratique de sport, pathologies respiratoires obstructives). En cas d'hypertension non compliquée chez des patients de plus de 60 ans, nous avons avantage à nous baser sur la synthèse de Messerli, bien qu'elle présente également des limites (seules deux études avec β -bloquant en premier choix et à chaque fois l'aténolol). La conclusion pourrait en être que, chez les personnes âgées présentant une hypertension non compliquée, un diurétique serait un meilleur premier choix que l'aténolol (un β -bloquant cardiosélectif hydrophile). Les résultats obtenus avec les β -bloquants plus lipophiles tels que le métoprolo-
lo, le timolol, le propranolol, doivent encore être

évalués dans ce contexte afin de pouvoir émettre un jugement sur un éventuel effet de classe des β -bloquants chez les personnes âgées. Les effets indésirables des β -bloquants en cas d'hypertension non compliquée chez les personnes âgées n'ont donc été étudiés, de façon limitée, que pour l'hydrophile aténolol. Lors de la mise à jour de la recommandation de la WVVH, ceci devra être pris en considération.

En raison de sa grande hétérogénéité, cette méta-analyse ne nous permet pas de tirer de conclusion quant à la place des β -bloquants dans le traitement de l'hypertension compliquée. D'autres études ont montré leur efficacité après

un infarctus du myocarde ou en cas d'insuffisance cardiaque. Les molécules lipophiles métoprolol, timolol et propranolol ont montré une réduction de la mortalité totale et cardiovasculaire après un infarctus du myocarde². L'étude MERIT HF¹⁰ semble montrer, chez des patients âgés de plus de 70 ans, que l'ajout de métoprolol à longue durée d'action à un traitement classique d'insuffisance cardiaque, diminue le risque relatif de mortalité de 34% (NST 27 durant un an). Comme cet effet favorable a aussi été montré pour le carvedilol, le bisoprolol et le nébivolol, il semble donc constituer un effet de classe des β -bloquants (lipophiles).

RECOMMANDATION POUR LA PRATIQUE



Les auteurs de cette méta-analyse mettent en garde contre l'effet limité voire défavorable de l'aténolol dans le traitement de l'hypertension chez le sujet âgé. D'importantes limites méthodologiques rendent cependant cette conclusion douteuse. Les recommandations de la WVVH restent donc valables: les β -bloquants, aux côtés des diurétiques thiazidiques, restent un premier choix pour l'hypertension chez de jeunes patients présentant une hypertension non compliquée. Des recherches complémentaires restent nécessaires pour les patients plus âgés.

La rédaction

Références

1. De Cort P. Losartan ou aténolol pour l'hypertension: résultats de l'étude LIFE. *Minerva F* 2003;2(2):20-3.
2. Freemantle N, Cleland J, Young P et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730-7.
3. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? *JAMA* 1998;279:1903-7.
4. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992;304:405-12.
5. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *BMJ* 1986;293:1145-51.
6. Walma EP, Thomas S, Prins A et al. NHG-Standaard Hypertensie. *Huisarts Wet* 2003;46:435-49.
7. De Cort P, Philips H, Govaerts F, Van Royen P. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Hypertensie. *Huisarts Nu* 2003;32:387-411.
8. Wilhelmssen L, Berglund G, Elmfeldt D et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. *J Hypertens* 1987;5:561-72.
9. De Cort P. Het effect van antihypertensiva: een overzicht. *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30(7):324-7.
10. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353:2001-7.

Noms de marque

Aténolol: Tenormin®

Bisoprolol: Emconcor®, Isoten®

Captopril: Capoten®

Carvédilol: Kredex®, Dimitone®

Métoprolol: Lopresor®, Seloken®, Selozok®

Nébivolol: Nobiten®

Propranolol: Inderal®

Timolol: Blocadren®