

β -bloquants chez les hypertendus âgés de plus ou de moins de 60 ans

Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of β -blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ* 2006;174:1737-42.

Analyse : P. De Cort

RÉSUMÉ

Question clinique

Existe-t-il une différence dans l'efficacité d'un traitement de l'hypertension essentielle par β -bloquants entre les patients d'un âge supérieur ou inférieur à 60 ans ?

Contexte

Dans une méta-analyse récemment publiée par Lindholm, les β -bloquants sont rayés de la carte comme traitement de premier choix de l'hypertension, pour le motif qu'en comparaison avec les autres antihypertenseurs, ils augmenteraient le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC)¹. Une hétérogénéité clinique des études a été évoquée. Une méta-analyse de différents sous-groupes en fonction de l'âge était donc justifiée.

Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

Sources consultées

PubMed (1950 à 2006) et les listes de références des méta-analyses antérieures reprises dans MEDLINE et la Cochrane Library. En outre, des spécialistes canadiens de l'hypertension ont été consultés.

Études sélectionnées

Les études cliniques randomisées concernant les β -bloquants comme traitement de premier choix pour l'hypertension, et évaluant leur efficacité sur les événements cardiovasculaires majeurs (AVC, infarctus du myocarde (IM), mortalité) sont sélectionnées, ainsi que des études randomisées en protocole ouvert mais avec évaluation en aveugle. Les études dans lesquelles les patients reçoivent des « médicaments plus anciens » sont reprises si au moins 50% des patients reçoivent dans ce bras d'étude un β -bloquant. 21 études sont retenues, pour un total de 145 811 patients inclus.

Population concernée

Les études sont réparties en deux groupes sur base de leurs critères d'inclusion et de l'âge moyen des patients : patients <60 ans (50 612 « jeunes » patients dans dix études) et >60 ans (95 199 patients « plus âgés » dans onze études).

DISCUSSION

Méthodologie

Les auteurs de cette méta-analyse ont pallié plusieurs des limites observées dans la méta-analyse de Lindholm¹. Davantage de bonnes études concernant l'hypertension traitée par β -bloquants sont incluses ; en répartissant les populations d'étude en catégories d'âge, les résultats de-

Mesure des résultats

Le critère de jugement primaire est un critère cardiovasculaire composite (décès ou infarctus du myocarde non fatal ou AVC). Les critères de jugement secondaires sont insuffisance cardiaque, décès, infarctus du myocarde non fatal et AVC. Les résultats donnés en intention de traiter sont extraits par deux chercheurs indépendamment l'un de l'autre. Un modèle d'effet aléatoire est utilisé.

Résultats

Dans les *RCTs contrôlées versus placebo*, le risque relatif du critère de jugement primaire est significativement plus bas avec les β -bloquants (RR 0,86 ; IC à 95% de 0,74 à 0,99) chez les patients <60 ans, mais pas chez les patients de plus de 60 ans (RR 0,89 ; IC à 95% de 0,75 à 1,05). Dans les *études comparatives*, il n'y a pas de différence entre les β -bloquants et les autres antihypertenseurs chez des jeunes patients (RR 0,97 ; IC à 95% de 0,88 à 1,07). Chez les patients âgés de plus de 60 ans, un traitement avec un β -bloquant entraîne une majoration significative du critère de jugement primaire (RR 1,06 ; IC à 95% de 1,01 à 1,10) et un risque majoré d'AVC (RR 1,18 ; IC à 95% de 1,07 à 1,30).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que les β -bloquants ne sont plus recommandés comme traitement de premier choix dans l'hypertension essentielle chez les patients âgés de plus de 60 ans, sauf en cas d'indication spécifique. Les β -bloquants réduisent la mortalité et la morbidité cardiovasculaires chez les patients de moins de 60 ans.

Financement

Canadian Health Research Foundation, St. Paul's Hospital Foundation Research New Investigator, Alberta Heritage Foundation for Medical Research et The University of Alberta/Merck Frosst/Aventis Chair in Patient Health Management.

Conflits d'intérêt

Aucune mention.

viennent homogènes. Ils ont cependant associé des études ouvertes, comparatives et contrôlées versus placebo ; ni la comorbidité ni le degré d'hypertension ne sont mentionnés.

Nous ne savons pas quel β -bloquant est utilisé, ni ne connaissons la durée de l'étude. Une homogénéité clini-



que n'est donc pas présente et nous ne pouvons tirer des conclusions que pour des patients hypertendus « jeunes » ou « plus âgés ». Les choix des critères de jugement diffèrent entre les études. Les auteurs justifient leur propre choix d'un critère composite en arguant que, de ce fait, une éventuelle plus-value d'un médicament précis n'est pas surévaluée. Par exemple, si un médicament protège spécifiquement de la survenue d'un AVC, le risque de gain pour un autre critère de jugement est plus élevé chez ces personnes « protégées ». Ces patients sélectionnés seraient alors défavorisés par ce médicament sur le long terme. C'est la raison pour laquelle, selon les auteurs, le critère de jugement « mortalité totale » et « la somme des autres critères de jugement plus importants pour des patients hypertendus » (infarctus du myocarde, AVC) est du plus grand intérêt. Ce choix nous paraît plausible.

Stratification par âge

Un choix du médicament antihypertenseur en fonction de l'âge a été proposé sur base de la physiopathologie et des résultats de quelques méta-analyses²⁻⁶. Des RCTs, stratifiant les participants par groupe d'âge, font cependant défaut pour soutenir cette hypothèse⁷. Chez des patients âgés de moins de 60 ans, un traitement de première ligne par β -bloquants semble bénéfique et son efficacité non inférieure à celle d'un autre antihypertenseur de première ligne. Il faut cependant souligner que les résultats de quatre études reprises dans cette méta-analyse (trois versus diurétiques (n=488) et une versus antagoniste calcique ou IEC (n=1 094)) ne sont pas inclus dans les calculs pour des raisons imprécises. La situation des personnes âgées d'au moins 60 ans semble différente. Versus placebo, un traitement par β -bloquant réduit significativement le risque d'AVC (RR 0,78 ; IC à 95% de 0,63 à 0,98) et d'insuffisance cardiaque (RR 0,54 ; IC à 95% de 0,37 à 0,81), mais pas d'infarctus du myocarde ni de mortalité totale. En comparaison avec d'autres antihypertenseurs, les β -bloquants protègent significativement moins contre l'AVC (RR 1,18 ; IC à 95% de 1,07 à 1,30), mais non en ce qui concerne l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque ou la mortalité totale. Lindholm a lui aussi mentionné un risque accru d'AVC de 19% avec un β -bloquant comparé à un autre antihypertenseur¹. Une comparaison approfondie entre les deux méta-analyses n'est cependant pas possible. Lindholm ne

rapporte pas de critère de jugement composite et compare l'aténolol avec les autres β -bloquants, sans déterminer différents groupes d'âge. Si la méta-analyse de Khan et coll. nous apporte des précisions quant à l'efficacité des β -bloquants chez des patients plus jeunes, des questions subsistent au niveau des sous-groupes de patients plus âgés présentant une hypertension compliquée. La question de l'éventuelle plus-value des β -bloquants liposolubles reste également discutée^{8,9}.

Le contexte

En 1998 Messerli^{10,11} fut le premier à jeter un pavé dans la mare, à une époque où les β -bloquants avec les diurétiques thiazidiques occupaient une première place incontestée dans le traitement initial d'une hypertension primaire non compliquée, sur base de deux seules études^{12,13} qui recommandaient la prudence chez des patients âgés. Le NHG-Standaard (2003) a repris ce message à son compte¹⁴. En 2004, Carlberg et coll. concluent, au terme d'une méta-analyse incluant 24 496 patients d'un âge moyen de 65 ans, que l'aténolol doit même être abandonné^{8,9}. Cette conclusion fut même étendue, sans autre preuve, à tous les groupes d'âges et de patients ! Lindholm y a rajouté une couche¹. Il conclut que tous les β -bloquants doivent être évités dans toutes les situations, sans argumenter avec des preuves solides pour ce qui concerne les patients d'âge moyen, les patients avec situation spécifique ou les β -bloquants liposolubles. Il est étonnant que le guide de pratique de NICE suive la même voie dans ses conclusions « basées sur des preuves » concernant une stratégie globale de traitement de l'hypertension¹⁵. Ces recommandations placent les β -bloquants en quatrième étape dans la stratégie thérapeutique ! Leur recherche (limitée) dans la littérature ne montre cependant pas de différence d'efficacité clinique entre les β -bloquants et les diurétiques thiazidiques, ni davantage de mortalité totale pour les β -bloquants versus antagonistes calciques ; elle montre bien une plus-value des IEC et des β -bloquants chez des jeunes. NICE reconnaît que les études ne possèdent pas une puissance suffisante pour permettre des affirmations basées sur des preuves concernant les patients plus jeunes, les groupes spécifiques présentant une hypertension compliquée ou à propos des traitements avec des β -bloquants autres que l'aténolol.

CONCLUSION



Cette méta-analyse conclut que les β -bloquants n'entrent pas en ligne de compte comme traitement de premier choix de l'hypertension essentielle chez les patients âgés d'au moins 60 ans. Chez les patients de moins de 60 ans, les β -bloquants réduisent la mortalité et la morbidité cardiovasculaires. Sur base d'autres méta-analyses et des preuves disponibles, nous pouvons conclure que les β -bloquants restent un premier choix chez des patients hypertendus < 60 ans, comme d'autres antihypertenseurs avec un même rapport coût/efficacité. Chez les patients âgés d'au moins 60 ans, les β -bloquants restent un premier choix pour l'hypertension essentielle, en cas de présence d'une comorbidité spécifique (entre autres angor, post infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque). Les preuves sont insuffisantes pour étayer un choix préférentiel des β -bloquants liposolubles.

Références

1. 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.
2. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534-43.
3. De Cort P. Les diurétiques restent un premier choix pour traiter l'hypertension artérielle non compliquée. *MinervaF* 2004;3(3):47-9.
4. 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.
5. De Cort P. La diminution de la pression artérielle : le fondement de la réduction du risque cardiovasculaire. *MinervaF* 2003;2(2):30-1.
6. Turnbull F. Blood Pressure Lowering Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
7. Weiss R. Review: β -blockers differ in their efficacy for preventing major cardiovascular events in younger and older patients. *Evid Based Med* 2006;11:168.
8. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004;364:1684-9.
9. De Cort P. La place de l'aténolol dans l'hypertension. *MinervaF* 2005;4(10):160-2.
10. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are β -blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? *JAMA* 1998;279:1903-7.
11. Celis H. Effectiviteit van bèta-blokkers bij oudere hypertensiepatiënten. *Huisarts Nu (Minerva)* 1999;28:77-9.
12. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992;304:405-12.
13. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *BMJ* 1986;293:1145-51.
14. Walma EP, Grundmeijer HGLM. NHG-Standaard Hypertensie (derde herziening). *Huisarts Wet* 2003;46:435-49.
15. National Institute of Health and Clinical Excellence. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care. NICE 2006. www.nice.org.uk/CG034

Bronchodilatateurs: les anticholinergiques en premier choix dans la BPCO?

Salpeter SR, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: anticholinergics, but not β -agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. *J Gen Intern Med* 2006;21:1011-9.

Analyse : JP. Sturtewagen, P. Chevalier

RÉSUMÉ

Question clinique

Dans le traitement de la BPCO, quelles sont la sécurité et l'efficacité relatives des anticholinergiques et des β_2 -mimétiques ?

Contexte

Un traitement bronchodilatateur est recommandé dans le traitement de la BPCO à partir du stade II de la classification de GOLD (modérément sévère)¹. Les anticholinergiques et les β_2 -mimétiques sont généralement considérés comme des choix équivalents. Un risque potentiel des β_2 -mimétiques à longue durée d'action dans l'asthme a, à nouveau, attiré l'attention sur la sécurité des β_2 -mimétiques². Leur sécurité, comme celle des anticholinergiques, n'avait pas encore fait l'objet d'une méta-analyse. La balance efficacité/sécurité de ces médicaments devait aussi encore être évaluée dans une méta-analyse.

Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

Sources consultées

Medline, Embase, Cochrane Library de 1966 à 2005, plus les références dans les articles trouvés et les dossiers de la FDA.

Etudes sélectionnées

Etudes randomisées, contrôlées, évaluant les β_2 -mimétiques ou les anticholinergiques versus placebo ou les uns versus les autres, chez des patients présentant une BPCO, traités pendant au moins trois mois, et mentionnant au moins une exacerbation de BPCO motivant un abandon de traitement ou une hospitalisation, ou encore un décès d'origine respiratoire. Sur 88 publications potentielles, 22 correspondent aux critères d'inclusion. Elles ont une durée moyenne de 20 mois (3 à 60). Les études livrant des données communes pour l'asthme et la BPCO ont été exclues. Les anticholinergiques utilisés sont l'ipratropium ou le tiotropium. Les β_2 -mimétiques sont le salbutamol, le métaprotérénol ou les LABA, formotérol ou salmétérol.

Population étudiée

Les études sélectionnées incluent un total de 15 276 patients atteints de BPCO, d'un âge moyen de 59,6 à 63,5 ans selon les groupes (β_2 -mimétique, anticholinergique ou placebo). Les patients ont recours à des corticostéroïdes dans 56 à 58% des cas selon le groupe.

Mesure des résultats

Les critères de jugement sont le nombre d'exacerbations de BPCO motivant un abandon de traitement ou une

