



Disponible en ligne sur  
**SciVerse ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



## MISE AU POINT

# Mise au point sur les bêtabloquants pour les médecins vasculaires en 2012

## *Focus on beta-blockers for vascular specialists in 2012*

S. Mairesse, J. Blacher\*, M.-E. Safar

*Unité d'hypertension artérielle, prévention et thérapeutique cardiovasculaires, centre de diagnostic et de thérapeutique, université Paris-Descartes, Hôtel-Dieu, AP-HP, place du Parvis-Notre-Dame, 75004 Paris, France*

Reçu le 16 août 2010 ; accepté le 3 octobre 2011

Disponible sur Internet le 16 novembre 2011

### MOTS CLÉS

Cardiovasculaire ;  
Bêtabloquants ;  
Pression artérielle ;  
Artériopathie ;  
Risque

**Résumé** Depuis leur commercialisation en 1964, les indications cardiovasculaires des bêtabloquants sont reconnues et validées. De nombreuses études et méta-analyses ont confirmé leur intérêt. Ils réduisent la mortalité en post-infarctus, dans le syndrome coronarien aigu et chez le coronarien stable. L'insuffisance cardiaque (IC) par dysfonction systolique du ventricule gauche représente aussi une indication majeure du traitement bêtabloquant avec une diminution du taux de mortalité de l'ordre de 30%. Le contrôle de la fréquence cardiaque par bêtabloquant représente une des stratégies recommandées pour les patients en fibrillation auriculaire permanente. Les indications du traitement de première intention par bêtabloquant dans l'hypertension artérielle sont actuellement discutées. Leur effet sur l'incidence des événements coronariens et des accidents vasculaires cérébraux s'est révélé moins efficace comparativement aux autres classes thérapeutiques antihypertensives. Leur moindre effet sur la pression centrale serait, partiellement au moins, à l'origine de ces résultats. Ils sont toujours recommandés par la HAS et l'ESH comme choix thérapeutique de première intention de l'hypertension artérielle essentielle. Des études à plus long terme, basées sur la mesure de la pression centrale et comparant les différentes classes antihypertensives restent à réaliser. Concernant les autres indications des bêtabloquants en médecine vasculaire, beaucoup d'espoirs étaient fondés sur les bêtabloquants en vue de réduction du risque périopératoire des patients à risque allant subir une chirurgie non cardiaque. Néanmoins, les derniers résultats sont décevants et remettent en cause cette indication. Finalement, sous réserve de l'incertitude concernant les patients porteurs d'une ischémie critique, la majorité des patients porteurs d'une artériopathie périphérique ne présentent pas de contre-indication à la prescription d'un bêtabloquant. Pour certains, ils en ont même une indication élective.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [jacques.blacher@htd.aphp.fr](mailto:jacques.blacher@htd.aphp.fr) (J. Blacher).

**KEYWORDS**

Hypertension;  
Beta-blockers;  
Central pressure;  
Cardiovascular;  
Arteriopathy;  
Risk

**Summary** Since they were launched on the market in 1964, cardiovascular indications for beta-blockers have been validated and accepted worldwide. Numerous studies and meta-analysis have confirmed their benefits. They reduce mortality in post infarction and acute coronary syndrome populations and also in people with stable coronary heart disease. Moreover, heart failure with systolic left ventricular dysfunction is a major indication for this therapeutic class, providing a 30% decrease in mortality. In patients with permanent atrial fibrillation, beta-blockers are recommended for rate control. In hypertension patients, first-line drug treatment with beta-blockers is currently discussed. Indeed, several studies have shown that patients randomized in the beta-blocker arms experienced more coronary heart and cerebrovascular diseases than comparators. Their lesser effect on central blood pressure decrease could partially explain those results. Nevertheless, beta-blockers are still considered as first-line drugs for hypertension in the French and European guidelines. Long-term comparative studies focusing on central blood pressure are needed. Concerning the other indications for beta-blockers in vascular diseases, their use perioperatively to reduce surgical cardiovascular risk raised much hope, but the most recent results are disappointed and even suggest possible higher mortality. Finally, except for patients with critical ischemia of the lower limbs, presence of peripheral artery disease should probably be considered as a condition favoring their prescription.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**Introduction**

Depuis plus de 30 ans, les bêtabloquants (BB) sont utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle (HTA) et sont toujours cités comme traitement de première intention dans les différentes recommandations [1,2]. La physiologie du blocage adrénérique date de la fin des années 1940 avec Ahlquist qui met en évidence deux types différents de récepteurs adrénériques, les récepteurs alpha-adrénériques et les récepteurs bêta-adrénériques. James Black, par la suite, démontre que l'inhibition du système sympathique peut être bénéfique dans le traitement des troubles du rythme et dans l'angor. Les travaux de Black (prix Nobel de médecine et de physiologie en 1988) aboutissent notamment au développement du propranolol (PRO). Ce BB non sélectif commercialisé en 1964 (dix ans après l'introduction des diurétiques par Wilkins) devient le traitement de référence de l'angor et des arythmies [3]. Premier traitement conçu pour cibler un mécanisme physiopathologique : influencer favorablement la balance apports/besoins en oxygène du myocarde en diminuant ces derniers, au lieu d'augmenter les premiers en vasodilatant à l'exemple des nitrés, cibler cette part de la fréquence cardiaque qui dépend du système nerveux autonome [4]. Pritchard en 1964 souligne au cours d'un essai randomisé les propriétés antihypertensives du PRO [4]. L'effet de cet agent antihypertenseur est démontré les années suivantes, sur la base de l'étude d'une série d'agents pharmacologiques dotés de différents profils, non sélectifs, bêta-1 sélectif, avec activité sympathomimétique intrinsèque [3]. En 1975 Waagstein, raisonnant sur son expérience des BB à la phase aiguë de l'infarctus, les utilise pour la première fois chez une patiente en IC chronique considérée jusque-là comme une contre-indication absolue [4], l'effet inotrope négatif risquant d'altérer la fonction ventriculaire gauche avec un effet délétère sur l'évolution de la maladie. Par la suite, leur rôle au contraire favorable a été souligné : en inhibant le système nerveux sympathique, ils ralentissent la progression de la maladie et améliorent les symptômes et la survie [5]. Depuis les années 1970, de nombreux essais randomisés ont confirmé l'effet favorable

des BB dans la cardiopathie ischémique : post-infarctus, syndrome coronarien aigu, et dans l'angor. Depuis les années 1980, les BB sont devenus une indication majeure dans l'IC par dysfonction systolique du ventricule gauche. Les BB sont recommandés pour le contrôle de la fréquence cardiaque, stratégie adoptée pour la majorité des patients en FA. L'efficacité antihypertensive des BB jugée sur la pression brachiale est approuvée, identique à celle des quatre autres grandes familles d'antihypertenseurs développées : diurétiques, inhibiteurs calciques (IC), inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de l'angiotensine II (ARA II) et additive à la leur. L'efficacité des BB sur la réduction des événements cliniques notamment cérébro-vasculaires est depuis quelque temps controversée. Le rôle modulateur des différentes thérapeutiques antihypertensives sur la pression centrale pourrait en être à l'origine. Par ailleurs, quelques études, actuellement controversées, prêtent aux BB des propriétés de réduction du risque cardiovasculaire périopératoire chez les patients à risque cardiovasculaire accru, opérés de chirurgie non cardiaque. Enfin, les BB ont mauvaise presse chez les patients souffrant d'une artériopathie périphérique. Ils sont même formellement contre-indiqués dans l'ischémie critique ; néanmoins, les bases physiopathologiques sur lesquelles reposent cette contre-indication sont fragiles, probablement simpliste et de nombreux auteurs considèrent, au contraire, qu'ils ont une indication électorale chez beaucoup de patients porteurs d'une artériopathie périphérique. Cette revue se propose de faire un point actuel sur l'utilisation des BB en pathologie cardiovasculaire.

**Les indications cardiaques****Maladie coronarienne**

Les maladies cardiovasculaires représentent depuis plus de 20 ans la cause principale de morbidité et de mortalité dans les pays industrialisés [6,7]. Une large part des décès d'origine cardiovasculaire est due à l'insuffisance coronaire :

**Tableau 1** Facteurs de risque utilisés pour estimer le risque cardiovasculaire global [5].

*Cardiovascular risk factors used to calculate global cardiovascular risk [5].*

Âge (> 50 ans chez l'homme et > 60 ans chez la femme)

Tabagisme (tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans)

Antécédents familiaux d'accident cardiovasculaire précoce

Infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père ou chez un parent du premier degré de sexe masculin

Infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 65 ans chez la mère ou chez un parent du premier degré de sexe féminin

AVC précoce (< 45 ans)

Diabète (diabète traité ou non traité)

Dyslipidémie

LDL-cholestérol  $\geq 1,60$  g/L (4,1 mmol/L)

HDL-cholestérol  $\leq 0,40$  g/L (1 mmol/L) quel que soit le sexe

**Tableau 2** Traitements médicamenteux de la maladie coronaire recommandés par la HAS [9].

*Drug treatment of coronary heart disease according to French guidelines [9].*

Traitements réduisant les événements cardiovasculaires graves et la mortalité

Bêtabloquant dans le post-infarctus

Aspirine ou, en cas de contre-indication, clopidogrel (hors-AMM) ou association aspirine–clopidogrel

Dans les suites d'un SCA avec ou sans sus-décalage du segment ST

En cas de traitement par endoprothèse coronarienne (hors-AMM)

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion ayant l'AMM dans le post-infarctus

Statine

Traitements réduisant les symptômes uniquement

Trinitrine d'action immédiate à la demande en cas de crise angineuse ou avant un effort important

Inhibiteur calcique à libération prolongée ou dérivés nitrés à libération prolongée, notamment en cas de contre-indication formelle aux bêta-bloqueurs

Inhibiteur calcique à libération prolongée ou dérivés nitrés à libération prolongée en association aux bêta-bloqueurs en cas d'efficacité insuffisante de ces derniers

Agoniste potassique en cas d'intolérance aux bêtabloquants

Autres anti-angineux validés par une AMM

première cause de mortalité chez les hommes de plus de 45 ans et chez les femmes de plus de 65 ans [8]. Le diagnostic de la maladie coronarienne aiguë (angor instable, infarctus du myocarde [IDM]) ou chronique (angor stable), sa prise en charge thérapeutique et son suivi sont dès lors standardisés reposant sur des critères devenant de plus en plus précis au fil des années grâce à l'amélioration des technologies. L'estimation du risque cardiovasculaire global (Tableau 1) et l'identification d'autres localisations de la maladie athéromateuse (membres inférieurs, carotides, aorte abdominale) sont essentiels à prendre en compte [9]. Puis, après la description des facteurs de risque cardiovasculaire principaux, l'évaluation du risque de développer un événement cardiovasculaire s'est affinée avec l'apparition des nouveaux « marqueurs de risque cardiovasculaire » [10]. La plupart des essais thérapeutiques randomisés évaluant l'effet des antihypertenseurs (Hope, Progress, Europa, Insight, Value) ou l'effet des statines (Ascot, Cards, HPS) sur la morbi-mortalité cardiovasculaire utilisent la sommation des facteurs de risque pour définir les populations à risque cardiovasculaire élevé [11]. Le terrain cardiovasculaire et l'identification des sujets à haut risque est donc depuis de nombreuses années correctement identifié validé et reconnu. Qu'en est-il de la prise en charge thérapeutique de ces patients dont le pronostic est largement déterminé par la maladie coronaire aiguë et chronique? Quelle est la place des BB? En 2007, la Haute Autorité de santé (HAS) publie des recommandations pour le traitement médicamenteux de la maladie coronaire où les BB sont en bonne place (Tableau 2) [9].

En post-infarctus, les arguments en faveur de l'utilisation des BB sont validés [12]. En 1965, on rapportait que l'administration de PRO après un IDM réduisait la mortalité aiguë. Depuis, de nombreuses méta-analyses à partir d'études randomisées [13] et d'études observationnelles [9] ont confirmé l'intérêt des BB réduisant la mortalité chez les

patients ayant fait un IDM. En effet les BB réduisent la mortalité d'environ 23% dans les essais prospectifs et jusqu'à 40% dans les études observationnelles [13,14]. Le traitement de 84 patients pendant un an prévient un décès et le traitement de 107 patients prévient une récurrence d'infarctus non fatale [15]. Le bénéfice est plus important à long terme qu'à court terme.

Dans le contexte de syndrome coronarien aigu, Commit, une étude récente, concluait que le traitement par BB réduisait le risque de récurrence et de fibrillation ventriculaire mais devait être administré dans un contexte de stabilité hémodynamique [16]. Le bénéfice des BB en phase aiguë ayant déjà été démontré dans de nombreuses études telles que Miami, ISIS-1, TIMI [17–19].

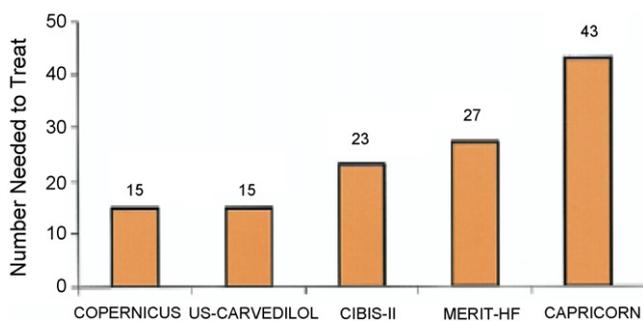
Le traitement par BB est recommandé chez le patient coronarien stable [20]. Dans l'essai thérapeutique d'équivalence Invest [21], randomisé ouvert, 22 576 patients coronariens de 50 ans et plus ont été randomisés pour recevoir une stratégie basée sur IC (vérapamil) ou sur traitement BB (aténolol). L'incidence du décès, des IDM, des accidents vasculaires cérébraux (AVC) était similaire dans les deux groupes. Le résultat pour le critère principal entre les deux stratégies n'était pas statistiquement différent y compris dans les analyses en sous-groupes (diabète ou non, âge supérieur ou non à 70 ans, homme et femme, HVG ou non, etc.) La HAS recommande en première intention les BB et IC de longue durée d'action chez le patient hypertendu coronarien stable [11].

## Insuffisance cardiaque chronique

L'IC symptomatique concernerait environ 500 000 français (environ 60 % d'IC systolique). Sa prévalence est croissante et serait de 12 % chez les personnes âgées de plus de 60 ans. Elle représente la première cause d'hospitalisation. L'HTA est le facteur étiologique retrouvé dans la majorité des cas chez les personnes âgées hospitalisées pour des symptômes évocateurs d'IC [22]. L'IC systolique symptomatique chronique associe aux symptômes une preuve objective d'une dysfonction cardiaque systolique au repos, avec une fraction d'éjection (FE) inférieure à 40%. De nombreuses études ont montré une réduction importante du taux de mortalité (30 %) et de morbidité chez les patients en IC traités par BB, ainsi qu'une amélioration des symptômes et du confort [23,24]. Selon les études, le traitement de 15 à 43 patients atteints d'IC prévient un décès [12]. Les BB sont bénéfiques dans l'IC chronique et leur prescription est donc légitime [12,25]. Des méta-analyses (Fig. 1) montrent un bénéfice de mortalité en cohorte de population avec IC chez les personnes âgées comme chez les jeunes, chez les hommes comme les femmes, chez les diabétiques comme chez les non-diabétiques, chez les patients avec fraction d'éjection inférieure ou supérieure à 25 % ainsi que chez les patients avec ou sans antécédents de traitement par bloqueurs du système rénine-angiotensine [12]. L'American Heart Association (ACC/AHA) recommande la prescription de BB chez les patients présentant une IC systolique [26].

En 2007, la HAS établit des recommandations pour la prise en charge médicamenteuse de l'IC systolique symptomatique chronique ayant pour objectifs la réduction des symptômes et l'amélioration de la qualité de vie, la réduction du nombre et de la durée des hospitalisations, la réduction de la mortalité, le ralentissement de la progression de la maladie. Le traitement standard recommandé chez tous les patients comprend les diurétiques, les IEC et les BB [22] :

- diurétiques en cas de rétention hydrosodée : diurétiques de l'anse ou thiazidiques à posologie minimale pour traiter la rétention hydrosodée ;



**Figure 1** Bénéfice démontré des bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque chronique exprimé en nombre de patients devant être traités pour une vie sauvée dans les principaux essais contrôlés [7].

*Proven benefits of beta-blockers in heart failure with, for each study, the number of patients needed to treat to avoid one death in the major therapeutic trials.*

- IEC : traitement de référence en première intention à la dose maximale tolérée (titration jusqu'au dosage reconnu efficace) ;
- bêtabloquants : chez les patients en IC stable ; avec titration progressive adaptée par paliers ; à la dose maximale tolérée (titration jusqu'au dosage reconnu efficace).

## Fibrillation atriale

La prévalence de la FA, de l'ordre de 0,4 % à 1 % dans la population générale, augmente rapidement avec l'âge. Elle augmente avec l'existence et la sévérité d'une insuffisance cardiaque (IC) congestive ou d'une atteinte valvulaire cardiaque associée. La gravité de la FA est liée aux risques thromboemboliques et à la cardiopathie sous-jacente [27].

L'enjeu thérapeutique est réel. La stabilité hémodynamique associée à une fréquence cardiaque adéquate et l'estimation du risque thromboembolique sont les objectifs majeurs de cette prise en charge thérapeutique. En 2007, la HAS établit les recommandations pour le traitement du trouble du rythme qui repose sur deux options non exclusives : le contrôle du rythme et le contrôle de la fréquence cardiaque (FC) [27]. Le contrôle de la FC est la stratégie recommandée pour la majorité des patients en FA permanente ou persistante en cas de bonne tolérance et ce d'autant que les sujets sont âgés ou présentent une cardiopathie. Les agents pharmacologiques per os recommandés pour contrôler la FC sont les BB et les IC bradycardisants. Dans les situations aiguës, chez les patients symptomatiques en FA rapide, les formes intraveineuses des BB ou IC, qui ont prouvé leur efficacité chez les patients hémodynamiquement stables, sont recommandées [27]. Une méta-analyse incluant près de 12 000 patients en IC systolique, et donc à risque élevé de FA, a montré que les BB réduisaient significativement (27 % environ) l'incidence des FA. En conséquence, les recommandations 2009 de l'ESH énoncent que des antécédents de FA et d'IC systolique peuvent constituer des indications spécifiques pour les BB [28]. Chez les patients symptomatiques, et ce, d'autant s'ils sont jeunes, la stratégie de contrôle du rythme reste la référence. La grande majorité des patients a besoin d'un traitement anti thrombotique (AVK ou aspirine) au long cours pour réduire le risque de survenue d'un accident thromboembolique.

## Les indications dans l'hypertension artérielle

### Les recommandations du traitement par bêtabloquants des dix dernières années

En 1999, les recommandations de l'ESH privilégiaient comme traitement de première intention, après avoir initié les mesures hygiéno-diététiques, les diurétiques et les BB. En 2003, l'ESH élargissait le choix des médicaments de première intention en tenant compte des particularités de certaines classes médicamenteuses qui apportent des bénéfices supplémentaires dans la prise en charge des comorbidités associées à l'HTA. L'ESH recommandait donc la prescription des diurétiques, des BB mais aussi des IC et des IEC dans le traitement de première ligne de l'HTA [1]. En 2005, les recommandations de la HAS pour la prise en charge

des patients adultes atteints d'HTA essentielle suivent la même voie que celles de l'ESH. La réduction du risque cardiovasculaire dépend avant tout de la baisse de la PA, quelle que soit la classe d'antihypertenseur utilisée. Cinq classes d'antihypertenseurs sont recommandées en première intention dans le traitement de l'HTA essentielle non compliquée [11] : diurétiques, IEC, ARA II, IC, BB. En 2006, les recommandations de la Société britannique d'HTA, rejointes par celles de la Société américaine du « Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) » et celles de la Société canadienne d'HTA (pour les sujets de plus de 60 ans) ont pourtant exclu les BB comme traitement de première intention de l'HTA non compliquée [29]. L'ESH en 2007 puis en 2009 ne suit cependant pas les Britanniques et les Nord-américains et souligne que les cinq classes d'antihypertenseurs ont largement fait leurs preuves en termes de morbi-mortalité et restent toujours indiquées en première intention [28]. Quelles sont les raisons de ces discordances ?

### Prévention des événements cardiovasculaires : le débat

Deux grands essais randomisés, Life [30] et Ascot [31], ont respectivement montré la supériorité d'un ARA II et d'un IC par rapport à un traitement de première intention par BB en termes de survenue d'un AVC (Life), et en termes de mortalité (Ascot).

Dans l'étude Life [30] : 9193 patients hypertendus (PAS de 160 à 200 mmHg ; PAD de 95 à 115 mmHg) de 55 à 80 ans ayant une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) définie par des critères électrocardiographiques ont été randomisés pour recevoir un ARA II (Losartan) (éventuellement associé à un diurétique thiazidique) ou un BB (aténolol) éventuellement associés à un diurétique thiazidique. Les résultats indiquent que le Losartan, à PA similaire, apporte une protection cardiovasculaire significativement plus marquée que l'aténolol, notamment concernant les risques d'AVC chez les patients hypertendus porteurs d'une HVG électrique. Il en a été conclu que les BB sont inférieurs aux autres classes médicamenteuses concernant la prévention des AVC. Dans l'étude Ascot [31], 19257 patients hypertendus avec au moins trois autres facteurs de risque ont été randomisés. La stratégie à base d'aténolol s'est révélée moins efficace pour l'incidence des événements coronariens, réduite de -14% (par rapport au groupe amlodipine) et des AVC réduite de -23% (par rapport au groupe amlodipine).

Des critiques sont faites par certains experts [32]. Les deux études utilisaient précocement une association anti-hypertensive et la grande majorité des patients traités par BB recevaient une association (BB et diurétique thiazidique) [32]. L'ESH en 2007 [32] confirme ce qui avait déjà été souligné par la HAS en 2005 [11]. Certains agents antihypertenseurs pourraient exercer des effets bénéfiques spécifiques indépendamment de leur effet hypotenseur, par exemple sur les AVC pour les IC et sur les événements coronaires pour les IEC [32]. Cependant, cet effet est clairement plus faible (5–10%) que l'effet protecteur dominant procuré par la baisse des chiffres tensionnels proprement dits [32]. Ces différences pour le patient hypertendu essentiel,

restent probablement moins importantes que le niveau tensionnel atteint [11].

En 2009, l'ESH rapporte les résultats d'une vaste méta-analyse (147 essais randomisés) montrant une légère infériorité des BB dans la prévention des AVC (réduction de 17% au lieu de 29% avec les autres agents). Elle retrouve un effet similaire sur la prévention des événements coronaires et l'IC, ainsi qu'une supériorité des BB chez les patients avec événement coronaire récent [28]. Les résultats du suivi sur 20 ans des patients diabétiques traités par aténolol et captopril de l'étude UKPDS [33] ont montré une incidence d'événements cardiovasculaires comparable dans les deux groupes de traitement, avec toutefois une réduction de la mortalité toutes causes en faveur du BB. Ces résultats sont cohérents avec les résultats d'études observationnelles qui présentent l'intérêt d'avoir porté sur de grandes populations de patients avec un suivi sur de plus longues durées que dans les essais randomisés [28].

### Rôle de la pression centrale – rappels physiopathologiques

Le diagnostic et le traitement de l'HTA se basent traditionnellement sur des mesures tensionnelles prises au niveau de l'artère humérale.

Les grosses artères permettent d'atténuer les oscillations de pression liées à l'éjection ventriculaire intermittente grâce à l'élasticité de leur paroi. Quand la distensibilité artérielle est amoindrie (vieillesse), il y a une diminution de l'amortissement de la pression, premier mécanisme contribuant à l'élévation de la pression systolique avec l'âge. La rigidité accrue de la paroi artérielle tend également à augmenter la PAS en accélérant la vitesse de propagation de l'onde de pouls. La contraction ventriculaire et, à un moindre degré, les ondes de réflexion remontant l'arbre artériel, modulent l'onde de pouls. En cas de perte de l'élasticité de la paroi artérielle la vitesse de propagation de l'onde de pouls s'accélère, de même que celle des ondes de réflexion. Le retour prématuré des ondes de réflexion dans l'aorte peut survenir à la fin de la systole, avec comme résultat une augmentation de la pression systolique centrale. La distensibilité pariétale module aussi la pression diastolique. À une FC donnée, la pression régnant dans l'artère diminue en effet d'autant plus rapidement et d'autant plus que la paroi du vaisseau est plus rigide. Avec l'âge et le vieillissement artériel, la pression systolique tend à augmenter et la pression diastolique à diminuer. Ainsi, la pression systolique centrale (aortique ou carotidienne) serait en relation plus étroite avec le risque cardiovasculaire [35]. La pression centrale peut être déterminée aujourd'hui à partir de l'onde de pouls périphérique (mesurée par tonométrie d'aplanation) à laquelle est appliquée une fonction de transfert pour déduire l'impact des ondes de réflexion sur la pression dans l'aorte thoracique [34–36].

### Les essais cliniques validant le concept de la pression centrale : Reason et Cafe

Des essais cliniques récents ont montré que pour un même abaissement de la pression artérielle (PA) périphérique, des

stratégies thérapeutiques différentes peuvent ne pas avoir le même impact sur la pression systolique centrale [36].

L'essai clinique Reason [37,38] a comparé pendant un suivi d'une année l'efficacité antihypertensive d'une association fixe faiblement dosée (périndopril 2 mg + indapamide 0,625 mg) à celle de l'aténolol, 50 mg. La baisse de la PA s'est avérée plus importante dans le groupe (périndopril/indapamide) que dans celui traité par aténolol. En ce qui concerne la pression systolique, la différence entre les deux traitements était à la fin de l'étude deux fois plus grande au niveau de l'aorte thoracique (8,8 mmHg) qu'au niveau huméral (4,1 mmHg). La régression de l'HVG était meilleure sous périndopril et indapamide, peut-être en relation avec son effet positif sur la pression centrale [37].

Dans l'étude Cafe [39], dérivant de l'étude Ascot [27], la PA a été mesurée à la fois conventionnellement au niveau du bras et au niveau central. Dans cet échantillon de patients, la pression systolique centrale était significativement plus basse, de 4,3 mmHg en moyenne ( $p < 0,0001$ ), dans le groupe traité par IC, en comparaison du groupe traité par BB.

### La pression centrale : un rôle clé

Ces études montrent ainsi que des médicaments antihypertenseurs agissant par des mécanismes différents peuvent abaisser la PA de manière égale au niveau de l'artère humérale, mais avoir un retentissement différent au niveau de la pression centrale [36]. Un des mécanismes physiopathologiques expliquant les divergences de résultats en termes de complications cardiovasculaires notamment des AVC entre les différentes thérapeutiques anti-antihypertensives pourrait être ainsi lié à cette pression centrale. Néanmoins la baisse moins importante de la pression systolique centrale observée sous aténolol par rapport à d'autres modalités thérapeutiques ne peut dès lors pas être nécessairement extrapolée à l'ensemble des BB [36]. L'aténolol aurait un effet limité sur la compliance vasculaire. La propagation de l'onde de pouls se ralentit peu sous l'action de ce médicament. La conséquence en est le maintien d'une amplification systolique de la pression centrale par les ondes réfléchies [40]. Cela semble être bien le cas chez les malades hypertendus : les bloqueurs du système rénine-angiotensine et les IC ont été démontrés en effet ralentir plus efficacement que les BB, la vitesse de propagation de l'onde de pouls [40]. L'étude Explor s'est intéressée aux effets de différents antihypertenseurs sur la pression centrale. Les patients hypertendus, résistants à une monothérapie par amlodipine, étaient randomisés en deux groupes, le premier associait l'amlodipine au valsartan et le second l'amlodipine à l'aténolol. Malgré une réduction similaire de la pression brachiale dans les deux groupes, les patients randomisés valsartan/amlodipine avaient une réduction plus marquée de la pression artérielle systolique (PAS) centrale (4 mmHg de différence). Cette réduction n'était pas liée à une réduction de la rigidité artérielle qui était similaire entre les deux groupes mais à des modifications des ondes de réflexion (index d'augmentation), et ceci même après ajustement sur les différences de fréquence cardiaque entre les deux groupes [41].

## Les autres indications des bêtabloquants en médecine vasculaire

### Bêtabloquants et risque cardiaque périopératoire

Indiscutablement, les patients allant bénéficier d'une revascularisation chirurgicale, quel qu'en soit le site, sont des patients à fort risque cardiovasculaire périopératoire. Différents experts ont proposé différentes stratégies dans la prévention de la survenue des complications périopératoires cardiovasculaires chez ces patients. Certains, vu le niveau de risque élevé, étaient partisans d'explorations invasives (coronarographie) au moindre doute. D'autres réservaient ces explorations invasives exclusivement aux patients porteurs d'une ischémie myocardique lors d'un test d'ischémie (épreuve d'effort, scintigraphie myocardique, écho de stress, IRM de stress). D'autres encore, plus parcimonieux, ne réservaient les explorations invasives qu'aux patients présentant une ischémie extrêmement précoce ou extrêmement sévère. Les limites de ces stratégies invasives sont bien connues ; en particulier, si une endoprothèse coronaire est posée, le mois de double antiagrégation plaquettaire impose de retarder le geste chirurgical. Qui plus est, si une endoprothèse active est posée, ce mois devient un an au risque de voir la pathologie initiale évoluer sans pouvoir intervenir ou de prendre le risque de thrombose de stent.

À partir du milieu des années 1990, certains essais thérapeutiques réalisés en chirurgie non cardiaque, chez des patients à risque cardiovasculaire élevé, soit parce qu'ils étaient coronariens, soit parce qu'ils étaient à risque d'être coronariens, ont montré qu'une stratégie pharmacologique pouvait être payante. L'un des premiers essais thérapeutiques méthodologiquement corrects a été publié dans le *New England Journal of Medicine* en 1996 [42]. Il a concerné 200 patients randomisés soit dans le groupe aténolol, soit dans le groupe placebo. Le bêtabloquant était prescrit avant, pendant et après la chirurgie ; et les patients étaient suivis deux ans après l'intervention. Les résultats étaient très impressionnants puisque les événements cardiovasculaires, la mortalité cardiovasculaire et même la mortalité totale étaient réduits dans le groupe des patients ayant bénéficié de l'aténolol en comparaison des patients traités par le placebo [42]. Malheureusement, par la suite, d'autres essais de petites et moyennes envergures, ne retrouvaient pas ces résultats encourageants. En 2008, ont été publiés dans le *Lancet* les résultats de l'étude Poise, cherchant à répondre de façon robuste à la question du bénéfice des BB en périopératoire de la chirurgie non cardiaque chez des patients à risque élevé. Les investigateurs ont randomisé 8351 patients, le bêtabloquant (métoprolol) était débuté quelques heures avant la chirurgie et poursuivi pendant un mois. Le critère principal de jugement était un critère composite associant le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et l'arrêt cardiaque. Le critère principal de jugement composite a été atteint moins fréquemment dans le groupe métoprolol (244 patients, 5,8%) que dans le groupe placebo (290 patients, 6,9%). Le risque était réduit de 16% avec un risque de première espèce de 4%. En revanche, il y avait une augmentation statistiquement significative à la fois des accidents vasculaires cérébraux dans le

groupe métoprolol (RR = 2,17,  $p = 0,005$ ) et des décès toute cause (RR = 1,33,  $p = 0,03$ ) [43]. L'étude Poise pose donc la question du rapport bénéfice/risque. Faut-il chercher à améliorer le risque cardiaque au prix d'une augmentation du risque cérébral et de la mortalité totale ?

Les éditorialistes des revues de médecine vasculaire présentent des points de vue discordants. Faut-il réserver cette prescription à certains types de chirurgie ? À certains types de patients ? Ne faut-il plus utiliser les BB en périopératoire de chirurgie chez des patients à risque cardiovasculaire élevé ? Une chose est sûre, il ne faut pas stopper les BB aux patients antérieurement traités. Pour les autres patients, il semble difficile d'émettre des recommandations avec un niveau de preuve élevé à ce jour.

### Les bêtabloquants sont-ils contre-indiqués ou sont-ils au contraire indiqués chez les patients souffrant d'une artériopathie périphérique ?

Jusque dans les années 1980, les BB étaient accusés de mille maux chez les patients claudicants et étaient formellement contre-indiqués. L'hypothèse physiopathologique qui prévalait était que le blocage des récepteurs bêta-2 périphériques allait entraîner une vasoconstriction réduisant donc le périmètre de marche et aggravant la vascularisation périphérique. En cas d'ischémie critique, les BB pouvaient même faire basculer le patient dans le précipice !

Puis, comme souvent en médecine, certains apprentis sorciers adorant expérimenter des thérapeutiques chez des patients présentant une contre-indication, certaines observations puis certaines séries ont remis en question ce postulat.

En 1991, Radack et Deck rapportent les résultats d'une méta-analyse rassemblant tous les essais randomisés contrôlés publiés jusqu'alors expérimentant des BB chez des patients porteurs d'artériopathie périphérique [44]. Ils ont montré qu'il n'existait pas de réduction de la distance de marche sans douleur chez les patients randomisés BB en comparaison aux autres. Depuis la publication de cette méta-analyse, ce concept est fortement remis en cause ; mais les préjugés ayant la vie dure, beaucoup de médecins continuent à considérer que l'artériopathie périphérique représente une contre-indication à la prescription de BB.

Et pourtant, de très nombreuses enquêtes épidémiologiques ont montré que les patients porteurs d'une artériopathie périphérique étaient des patients à risque cardiovasculaire élevé. Ils ne sont pas à moindre risque que des patients coronariens qui ont déjà présenté un IDM ou que des patients cérébro-vasculaires aux antécédents d'AVC. En ce sens, beaucoup d'entre eux tirent probablement plus bénéfice que maléfice (si maléfice il y a) de la prescription de BB et certains experts considèrent que, chez les patients porteurs d'une artériopathie périphérique, le BB devrait être au même niveau de prescription que d'autres classes thérapeutiques dont l'indication n'est pas discutée comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les statines ou encore les antiagrégants plaquettaires.

Il reste probablement encore une inconnue dans ce domaine et elle concerne les patients porteurs d'une ischémie critique. Plusieurs observations rapportent une aggravation des pressions de perfusion et donc des lésions

des patients en ischémie critique lorsqu'ils sont soumis à un traitement par BB mais ces affirmations ont un niveau de preuve faible ; il n'y a pas eu, à notre connaissance, d'essai randomisé dans ce domaine. La contre-indication existe encore dans le Vidal et il semble difficile de donner quelque recommandation que cela soit.

Finalement, sous réserve de l'incertitude concernant les patients en ischémie critique, la majorité des patients souffrant d'une artériopathie périphérique ne présentent pas de contre-indication à la prescription d'un BB. Pour certains, ils en ont même une indication élective.

### Conclusion

Les indications cardiaques des BB dans la maladie coronarienne, l'IC et la fibrillation auriculaire (FA) sont validées. Concernant l'HTA, après analyse soigneuse de la littérature concernant la protection cardiovasculaire conférée aux BB chez des patients hypertendus, il ne convient ni de céder à la chasse aux sorcières que l'on peut lire dans les éditoriaux des revues médicales de ces quelques dernières années, ni de ne pas tenir compte de données probantes et relativement convaincantes de la littérature. Il semble raisonnable de :

- réduire globalement les prescriptions de BB dans l'HTA, notamment chez le diabétique et le patient « métabolique » ;
- se souvenir que cette polémique concerne exclusivement les prescriptions réalisées dans le cadre de l'HTA, et pas le post-infarctus ou l'IC ;
- ne pas modifier des traitements à la fois efficaces et bien tolérés, même si ces traitements comprennent des BB ;
- chez les sujets jeunes (moins de 60 ans), l'efficacité des BB paraît équivalente aux autres antihypertenseurs ;
- enfin, ne pas considérer que les BB sont délétères, au pire ils sont efficaces mais un peu moins efficaces que les autres antihypertenseurs.

L'avenir nous dira si les nouveaux BB, probablement plus efficaces que les anciens en matière de baisse de pression centrale, amèneront le surplus d'efficacité nécessaire à la réhabilitation des BB en première ligne dans l'HTA.

Enfin, concernant les autres indications des BB en médecine vasculaire ; beaucoup d'espoirs étaient fondés sur les BB en vue de réduction du risque périopératoire des patients à risque allant subir une chirurgie non cardiaque. Néanmoins, les résultats du plus vaste essai thérapeutique randomisé réalisé jusqu'à maintenant sont décevants, avec même un sur-risque de mortalité totale. Finalement, sous réserve de l'incertitude concernant les patients porteurs d'une ischémie critique, la majorité des patients porteurs d'une artériopathie périphérique ne présentent pas de contre-indication à la prescription d'un BB. Pour certains, ils en ont même une indication élective.

### Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

## Références

- [1] European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21: 1011–53.
- [2] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, William CC, Cuschman WC, Green LA, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289: 2560–72.
- [3] Tsalta D, Anastasakis E, Papadogiannis DE. Beta-blockers in the treatment of hypertension: latest data and opinions. *Hellenic J Cardiol* 2008;49:37–47.
- [4] Ennezat PV, Gonin X, Darchis J, De groote P, Lamblin N, Bauters C, et al. Delayed recovery of left ventricular systolic dysfunction: “give time to medical therapy”. *Minerva Cardioangiol* 2007;55:426–7.
- [5] Manurung D, Trisnohadi HB. Beta blockers for congestive heart failure. *Acta Med Indones* 2007;39:44–8.
- [6] Uemura K, Piza Z. Trends in cardiovascular disease mortality in industrialized countries since 1950. *World Health Stat Q* 1988;41:155–78.
- [7] Thom TJ. International mortality from heart disease: rates and trends. *Int J Epidemiol* 1989;18(suppl. 1):S20–8.
- [8] Pyörälä K, De backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D, On behalf of the Task Force. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994;15:1300–31.
- [9] HAS. Maladie coronarienne 2005. Pour élaborer la section maladie coronarienne, les recommandations de l’ANAES de 2002, de la Société française de cardiologie et de l’Association de langue française pour l’étude du diabète et des maladies métaboliques de 2004, et 3 recommandations étrangères Task Force 2002, ACP 2004 et Task Force 2006.
- [10] Chambless LE, Folsom AR, Sharrett AR, Sorlie P, Couper D, Szklo M, et al. Coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Clin Epidemiol* 2003;56:880–90.
- [11] HAS. Prise en charge des patients adultes atteints d’hypertension artérielle essentielle. Actualisation 2005. Argumentaire.
- [12] Bangalore S, Messerli FH, Kostis JB, Pepine CJ. Cardiovascular protection using beta-blockers: a critical review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:563–72.
- [13] Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27:335–71.
- [14] Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:489–97.
- [15] Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730–7.
- [16] Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1622–32.
- [17] The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985;6:199–226.
- [18] First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet* 1986;2:57–66.
- [19] Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, Lambrew CT, Diver DJ, Smith HC, et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B study. *Circulation* 1991;83:422–37.
- [20] Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2092–197.
- [21] Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805–16.
- [22] HAS. Guide Affection de longue durée. Insuffisance cardiaque systolique symptomatique chronique; mars 2007.
- [23] CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
- [24] Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194–9.
- [25] Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel JP. Clinical effects of b-adrenergic blockade in chronic heart failure. A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomised trials. *Circulation* 1998;98:1184–91.
- [26] Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001;104:2996–3007.
- [27] HAS. Guide Affection de longue durée. Fibrillations auriculaires; juillet 2007.
- [28] Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121–58.
- [29] Krzesinski JM, Saint-Remy A. Les bêtabloquants sont-ils encore des médicaments de premier choix pour le traitement de l’hypertension artérielle non compliquée? *Rev Med Liege* 2007;62:254–7.
- [30] Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004–10.
- [31] Dahlof B, Sever SP, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, 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.
- [32] Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the

- European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105–87.
- [33] Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412–9.
- [34] Asmar R. Pulse wave velocity in therapy. In: Safar M, editor. *Arterial Stiffness and Pulse Wave Velocity Clinical Applications*. Paris: Elsevier; 1999, p. 143–64.
- [35] O'Rourke MF, Adji A. An updated clinical primer on large artery mechanics: implications of pulse waveform analysis and arterial tonometry. *Curr Opin Cardiol* 2005;20:275–81.
- [36] Waeber B, Feihl F. Implications cliniques de la pression centrale. *Rev Med Suisse* 2006;13:2037–9.
- [37] De Luca N, Asmar RG, London GM, O'Rourke MF, Safar ME, REASON Projects Investigators. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects. *J Hypertens* 2004;22:1623–30.
- [38] London GM, Asmar RG, O'Rourke MF, Safar ME. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:92–9.
- [39] Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. 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;113:1213–25.
- [40] Waeber B, Feihl F. Traitement antihypertenseur selon les recommandations 2007 de l'ESH/ESC. *Rev Med Suisse* 2007;12:2003–4.
- [41] Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S, EXPLOR Trialist Group. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension* 2010;55:1314–22.
- [42] Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I, Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. *N Engl J Med* 1996;335:1713–20.
- [43] Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1839–47.
- [44] 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;151:1769–76.