



Le choix des agents antihypertenseurs a-t-il un impact sur la morbidité vasculaire des femmes ménopausées et hypertendues ?

Article de référence

Wassertheil-Smoller S, Pasty B, Greenland P, Oberman A, Kotchen T, Mouton C et coll. Association between cardiovascular outcomes and antihypertensive drug treatment in older women. JAMA, déc 2004; 292(23): 2849-59.

Résumé

Objectif

Évaluer de façon prospective la différence de morbidité et de mortalité cardiovasculaires chez des femmes ménopausées, hypertendues et sans maladie cardiovasculaire (MCV) traitées par différentes classes d'antihypertenseurs seuls ou en association.

Conception

Étude de cohorte multicentrique portant sur les femmes hypertendues au sein de l'étude WHI (Womens' Health Initiative Observational Study).

Contexte

Étude réalisée dans 40 centres cliniques des États-Unis.

Participant

Cette recherche a porté sur les 30 219 femmes hypertendues sans MCV, identifiées parmi les participantes de l'étude WHI et évaluées sur une période de 5,9 années en moyenne.

Principale mesure de résultats

La relation entre l'emploi au départ a) d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), d'un bêtabloquant (BB), d'un inhibiteur des canaux calciques (BCC) ou d'un diurétique, ou b) d'une combinaison de ces classes de médicaments et l'incidence de maladie coronarienne ou d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de décès par MCV.

Résultats

Parmi les 30 219 femmes étudiées, 11 294 (57 %) étaient traitées au départ en monothérapie par l'une des quatre classes de médicaments à l'étude, tandis que 4493 autres (23 %) bénéficiaient d'un traitement combiné. Le traitement en monothérapie par un BCC, comparé aux diurétiques, a été associé à un plus grand risque de décès par MCV (risque relatif 1,55; IC 95 %, 1,02 à 2,35). Les patientes sous traitement combiné associant un diurétique et un BCC ont présenté un risque accru de 85 % de décès par MCV (RR 2,16; IC 95 %, 1,16 à 4,03) par rapport à celles qui prenaient des bêtabloquants et des diurétiques. Cependant, il n'y a pas eu de différence entre les groupes sur le plan de la morbidité en monothérapie comme en traitement combiné.

Conclusion

Un traitement combiné de BCC et de diurétique administré à des femmes hypertendues et ménopausées sans antécédent de MCV a été associé à un plus important risque de décès cardiovasculaire par rapport aux autres combinaisons étudiées. Le traitement par diurétique en monothérapie a été égal ou supérieur aux autres classes de médicaments pour prévenir les complications vasculaires.

Commentaire

La majorité des études dont nous disposons pour établir l'impact des divers traitements antihypertenseurs sur les événements vasculaires portent principalement sur des hommes. Voici une étude qui porte exclusivement sur une clientèle féminine âgée de 50 ans à 79 ans et ménopausée. Que nous apprend-elle ?

Notons dès le départ qu'il s'agit d'une étude d'observation de cohorte et non pas d'un essai clinique. Les chercheurs ont classé au départ les 30 219 patientes hypertendues mais sans MCV en fonction des antihypertenseurs qu'elles prenaient, puis ils ont suivi de façon prospective l'apparition de la morbidité ou de la mortalité cardiovasculaires. En fait, on n'a étudié que 15 797 patientes puisque 57 % de la cohorte de départ prenait un des médicaments à l'étude en monothérapie et 23 %, une médication à l'étude en bithérapie. En effet, on ne pouvait étudier celles qui ne prenaient aucune médication et on a exclu de l'étude celles qui prenaient d'autres classes (par exemple un ARA) ou plus de deux antihypertenseurs. Il s'agit d'une étude de cohorte d'importance représentant la variété des milieux socioéconomiques et ethniques américains dont le suivi moyen a été de 5,9 années en perdant la trace de seulement 6 % des patientes. La tension artérielle de base de tous les sous-groupes a été jugée comparable, oscillant entre 133 et 141 sur 77 à 79. Elles étaient traitées depuis quatre à huit ans selon ces mêmes sous-groupes.

Sur cette période, il y a eu un nombre limité d'événements vasculaires : 5 % de maladies coronariennes, 2 % d'AVC et 1,3 % de décès par MCV dans cette clientèle hypertendue sans antécédent de maladie vasculaire (sauf pour 5,6 % de diabétiques et 18 % d'hyperlipémiques). L'étude a eu la puissance nécessaire pour montrer une plus grande proportion de décès par MCV dans le groupe traité en monothérapie par un BCC (risque relatif de 1,55 par comparaison avec les diurétiques; IC 95 %, 1,02 à 2,35; $p=0,04$), mais l'intervalle de confiance est large et recoupe presque la valeur nulle. Notez l'absence de différence d'effet entre les BCC de type dihydropyridine et les non-dihydropyridines. Par contre, une telle différence n'a pas été démontrée possiblement par manque de puissance.

Pour les traitements combinés, on a démontré un excès de mortalité pour la combinaison diurétique et BCC (risque relatif de 1,85 par comparaison avec les diurétiques et les bêtabloquants après ajustement selon différents facteurs; IC 95 %, 1,02 à 3,36; $p=0,05$), mais pas de différence en ce qui concerne la morbidité.

L'étude est fondée sur la médication de départ seulement et sans vérifier la prise réelle de cette médication, ni sa durée, ni les changements intervenus en cours d'observation ou préalablement. Les chercheurs ont recueilli leurs données méticuleusement, prenant des moyens importants pour bien repérer et catégoriser tous les événements qui sont intervenus. Ils ont de plus vérifié par de nombreuses analyses l'impact sur les résultats de multiples facteurs confondants potentiels tels que l'âge et le sexe, le tabagisme et les lipides, etc. Toutefois, il est possible que d'autres facteurs confondants n'aient pas été pris en compte par exemple des facteurs qui auraient conduit le médecin traitant à choisir une molécule en particulier, tels que la présence de comorbidité. Il serait intéressant de faire une analyse de sous-groupes sur les femmes ménopausées de l'étude ALLHAT afin de vérifier si les résultats sont comparables.

À la suite de la lecture de cette étude, je serais portée à adopter une attitude prudente quant au choix de la médication pour ma clientèle féminine hypertendue de plus de 50 ans, à savoir introduire plus souvent un diurétique en monothérapie, puis le combiner si nécessaire avec un bêtabloquant ou un IECA plutôt qu'avec un BCC, alors que le guide de pratique 2004 de la Société canadienne d'hypertension* propose plutôt de commencer indifféremment par une des cinq grandes classes de médicaments. Puis-je appliquer ces mêmes principes à ma clientèle masculine ? Ce serait bien la première fois que j'extrapolerais à des patients des données obtenues chez des patientes...

Référence

* Le programme éducatif canadien sur l'hypertension (PECH) 2004.
Site Web : www.chs.md

Équipe de rédaction de l'UMF Laval

Dre Michèle Aubin
Dr Jean-Marie Auger
Dr Stéphane Rioux
Dre Danielle Saucier

Comité de révision

Dr Michel Labrecque,
coordonnateur
Dr Michel Cauchon,
coordonnateur adjoint
Dr Michèle Aubin
Dr Sylvie Dodin
Dr Pierre Frémont
Dr France Légaré
Dr Isabelle Marc
Dr Julien Poitras

Faites-nous part de vos commentaires

Toute correspondance doit être adressée à :
L'actualité médicale
« Critique et pratique »
1200, avenue McGill College,
bureau 800
Montréal (QC) H3B 4G7

Nous vous invitons également à communiquer

par courrier électronique avec l'auteur :
danielle.saucier@mfa.ulaval.ca

Voir aussi en page 32

SUVIMAX ET SUPPLÉMENTS VITAMINIQUES

Le pour et le contre

Dre Dodin, Permettez-moi d'exprimer ma surprise face aux conclusions que vous apportez à l'étude Suvimax dans la critique du 23 février 2005.

Lorsqu'une compagnie pharmaceutique vient nous vanter les effets bénéfiques de sa médication antihypertensive ou hypolipémiante, nous sommes impressionnés par une diminution de 15 % à 20 % en prévention primaire.

Les effets secondaires de toutes les médications permettant de diminuer le risque de deux types de pathologies majeures, qu'il s'agisse d'une pathologie cardiovasculaire ou de cancer, sont très supérieurs à ceux que provoque l'ajout d'une multivitamine! De plus, le coût de quelques sous pour des vitamines se compare avantageusement avec le *lipitor*, etc.

Une diminution de 30 % du risque de cancer sans effet secondaire notable ne vous convainc pas!

Vous citez la complexité de démontrer un effet pour un produit dont les taux de base varient. La seule conclusion que j'y vois est que les femmes mangent mieux que les hommes! L'échantillonnage n'était donc pas suffisant pour les femmes.

Mais a-t-on isolé les sous-groupes, dont les personnes âgées etc.? Vous savez que le taux de déficience de la vitamine B 12 est de 10 % chez les personnes de plus de 65 ans. La déficience en vitamine D est à 80 % durant les mois d'hiver dans les régions nordiques. L'effet protecteur de la lutéine ne fait plus de doute pour protéger contre la dégénérescence maculaire. Cela fait plusieurs pilules que l'on peut retrouver en quantité suffisante dans une Centrum à 0,08 \$!

Qui de nous, médecins, peut se vanter de manger au moins cinq portions de fruits ou de légumes frais chaque jour? Il faut promouvoir une bonne alimentation, mais nous devons surtout être réalistes et pragmatiques.

Notre devoir est de trouver les interventions ayant le meilleur rapport qualité/coût/effet préventif. C'est pour cette raison que je suis plutôt favorable à la prescription de multivitamines. Cette étude me conforte.

Gaetan Houle, MD

Cher Dr Houle, Je vous remercie des commentaires que vous avez très justement soulevés à la suite de la critique de l'article et sur lesquels j'aimerais revenir. Tout d'abord, je me permettrais un petit point de clarification: seules les vitamines antioxydantes sont abordées dans le cadre de l'essai clinique Suvimax et dans la critique parue dans *L'actualité médicale* du 23 février 2005, et les éléments de discussion se limiteront à ces dernières.

Au début des années 1990, les résultats de plusieurs grandes études d'observation suggéraient en effet une association inverse entre l'incidence des cancers et des maladies cardiovasculaires et l'apport de vitamines antioxydantes^{1,3}. L'incidence des cancers était en effet 30 % à 40 % plus faible chez les individus dont les apports ou les concentrations sanguines en antioxydants étaient élevés. Plusieurs essais cliniques ont alors été menés pour confirmer les résultats très prometteurs de ces études d'observation. Contrairement aux résultats des études d'observation, deux essais cliniques de grande envergure, les essais cliniques ATBC et CARET, rapportaient une incidence plus élevée de cancer du poumon (18 % et 28 % respectivement) chez les participants ayant été aléatoirement assignés à la prise d'antioxydants, comparativement au placebo^{4,5}. En 2004, les suppléments vitaminiques sont de nouveau sur la sellette avec la publication des résultats de deux méta-analyses mettant de nouveau en question les effets protecteurs des suppléments vitaminiques sur l'incidence des MCV et des cancers, la dernière méta-analyse d'octobre 2004 suggérant même une augmentation de la mortalité par cancer gastro-intestinal associée à la prise de suppléments de bêta-carotène^{6,7}.

Les antioxydants alimentaires exercent leurs effets par leur interaction et leur synergie avec d'autres nutriments présents dans les mêmes sources alimentaires. Un supplément pris isolément et en grande quantité est donc ingéré sans les effets additionnels des autres cofacteurs potentiellement très importants. D'autre part, de récents travaux suggèrent que les vitamines n'exerceraient leur effet antioxydant qu'à de faibles doses et qu'elles pourraient au contraire avoir un effet pro-oxydant à des doses élevées⁸. Il reste cependant à déterminer le seuil à partir duquel cet effet bénéfique antioxydant ne se ferait plus sentir. Recommander à nos patients de combler leurs besoins en vitamines antioxydantes par une alimentation riche en fruits et en légumes peut éviter en grande partie le risque de la prise de doses excessives.

Comme le suggère la revue scientifique⁹ que vous avez annexée, certains sous-groupes de patients sont à risque élevé de déficience vitaminique (personnes âgées, végétariens, dépendants à l'alcool et personnes souffrant de malabsorption). Recommander à ces patients la prise de vitamines sous forme de suppléments s'ils ne peuvent combler leurs besoins par l'alimentation est absolument justifié (c'est d'ailleurs l'une de mes conclusions). Le supplément d'acide folique dans le cadre de la prévention des anomalies du tube neural ou de vitamine D pour la prévention des fractures ostéoporotiques en est un bon exemple.

Malheureusement, les individus qui prennent des suppléments vitaminiques (soit 61 % des personnes interrogées selon Santé Canada – juillet 2004) ont vraisemblablement déjà leurs besoins de vitamines comblés par l'alimentation. En effet, les individus qui prennent des suppléments

vitaminiques se caractérisent par un niveau socio-économique et une scolarité plus élevés, sont plus souvent des femmes et sont majoritairement âgés de 40 à 55 ans.

Les résultats de l'étude Suvimax sont, je vous l'accorde, d'une très grande importance parce qu'ils suggèrent une réduction d'environ 30 % de la mortalité par cancer et de la mortalité de toutes causes associées à la prise de faibles doses d'un complexe antioxydant, et ce, chez les hommes seulement. À titre de comparaison, lors d'une récente méta-analyse, les statines ont été associées à des réductions de l'ordre de 15 % de la mortalité de toutes causes¹⁰.

Mais deux éléments importants doivent également retenir notre attention en tant que cliniciens: l'association a été observée avec la prise d'un supplément à des doses minimales (correspondant aux doses fournies par cinq fruits et légumes par jour) seulement d'une part et uniquement chez les hommes de la population générale

(dont l'apport initial était insuffisant) d'autre part. Les trois composantes des résultats de cet essai clinique doivent être prises en considération: oui, nous devons recommander à tous nos patients un apport de vitamines antioxydantes par une alimentation équilibrée, évitant ainsi le risque d'un apport excessif. Une bonne évaluation des apports nutritionnels de nos patients nous permettra de cibler les patients dont les apports sont insuffisants et qui bénéficieraient d'une prise de vitamines antioxydantes sous forme de suppléments, et ce, à des doses minimales. Enfin, favoriser une alimentation équilibrée s'inscrit davantage dans une approche globale de promotion des bonnes habitudes de vie et nécessite une responsabilisation du patient. La recommandation de la prise de vitamines sous forme de pilule engage peu le patient et peut créer à tort un effet de fausse sécurité.

Dre Sylvie Dodin, MD



¹ Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med* 1993; 328: 1444-9.

² Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993; 328: 1450-6.

³ Van Poppel G, Goldbohm RA. Epidemiologic evidence for beta-carotene and cancer prevention. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 1393S-402S.

⁴ Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD et coll. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1150-5.

⁵ The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 1029-35.

⁶ Eidelman RS, Hollar D, Hebert PR, Lamas GA, Hennekens CH. Randomized trials of vitamin E in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1552-6.

⁷ Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2004; 364: 1219-28.

⁸ Young AJ, Lowe GM. Antioxidant and prooxidant properties of carotenoids. *Arch Biochem Biophys* 2001; 385: 20-7.

⁹ Fairfield KM, Fletcher RH. Vitamins for chronic disease prevention in adults: scientific review. *JAMA* 2002; 287: 3116-26.

¹⁰ Cheung BM, Lauder IJ, Lau CP, Kumana CR. A meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 640-51.