

Bêta-bloquants et dépression : y-a-t-il vraiment une association?



Femie Chauvel MD

Vassili Panagides MD

Discipline médicale et milieu de formation :

Fellow en néphrologie

Fellow en cardiologie

Révisé par :

Dr Yves Lacasse

Contribution à la prise de décision clinique

L'étude de Bornand a été bien conduite, mais possède les limites inhérentes à une étude cas-témoins réalisée à partir d'une banque de données. La prise d'un bêta-bloquant ne s'associe pas à une augmentation cliniquement significative du risque de dépression

Référence de l'article

Bornand D, Reinau D, Jick SS, et al. β -blockers and the risk of depression: a matched case-control study. *Drug Saf* 2022 Jan 19. doi: 10.1007/s40264-021-01140-5.

Adresse de l'article via Pubmed

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35044637/>

Résumé structuré

Objectif

Déterminer s'il existe une association entre la prise d'un bêta-bloquant et la dépression.

Conception

Études cas-témoins.

Contexte de soins

Étude réalisée à partir d'une banque de données britannique représentative de la population générale recevant de soins de première ligne (11.3 millions de patients répartis dans 650 milieux cliniques).

Participants

Les patients âgés de 18 à 80 ans ayant reçu un nouveau diagnostic de dépression entre 2000 et 2016 ont été identifiés dans la banque de données à partir d'un diagnostic médical de dépression accompagné d'au moins 3 prescriptions d'un antidépresseur après la première inscription du diagnostic de dépression (« date index »). Pour chacun des cas identifiés, les chercheurs ont sélectionné dans la même base de données et de façon aléatoire un témoin n'ayant jamais reçu un diagnostic de dépression. Cet appariement a été réalisé en fonction de l'âge (± 2 ans), du sexe, de la clinique d'attache du patient et du nombre d'années d'inscription dans la base de données (± 2 ans).

Principales mesures des résultats

L'exposition aux bêta-bloquants a été déterminée à partir des prescriptions inscrites dans la base de données et catégorisée selon le début de l'utilisation (<90 jours vs. ≥ 90 jours avant la date index), sa durée (mesurée selon le nombre de prescriptions reçues [1-4 vs. 5-9 vs. ≥ 10]) et les propriétés physicochimiques du médicament prescrit. Plusieurs variables potentiellement confondantes ont été considérées, incluant l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, le tabagisme, l'éthylisme, l'indication du bêta-bloquant et les diagnostics neuropsychiatriques. Des analyses de régression logistique ont permis de calculer des rapports de cotes (ou *odds ratio* [OR]) exprimant l'association entre l'exposition aux bêta-bloquants et la dépression en plus d'ajuster cette mesure en fonction de plusieurs covariables.

Résultats

118 705 cas de dépression et autant de témoins ont été identifiés. L'ensemble des patients est constitué majoritairement de femmes (61.3%) dont l'âge moyen au moment

du diagnostic de dépression était de 40 ans. Les analyses ont démontré que le risque de dépression s'élève faiblement chez les patients ayant reçu déjà un bêta-bloquant (OR ajusté = 1.19; IC 95% : 1.16 – 1.23). Parmi ceux qui ont reçu un bêta-bloquant moins de 90 jours avant la date index, le risque de dépression est plus élevé chez ceux qui n'ont reçu antérieurement que 1 à 4 prescriptions (OR ajusté = 1.91; IC 95% : 1.72 – 2.12). Le risque s'abaisse chez ceux qui ont reçu au moins 10 prescriptions (OR ajusté = 0.89; IC 95% : 0.85 – 0.94). La prise de propranolol (un bêta-bloquant lipophile) est associée à une augmentation du risque de dépression (OR ajusté = 1.89; IC 95% : 1.71 – 2.10). Lorsque le bêta-bloquant est utilisé pour le traitement d'une maladie neuropsychiatrique, le risque de dépression s'élève davantage (OR ajusté = 6.33; IC 95% : 5.16 – 7.76).

Conclusion des auteurs de l'article

La prise d'un bêta-bloquant ne s'associe pas à une augmentation cliniquement significative du risque de dépression. Le risque élevé retrouvé lorsque le bêta-bloquant est prescrit pour le traitement d'une maladie neuropsychiatrique est confondu par l'indication du traitement.

Commentaires

Pertinence de l'étude

En 2014, les bêta-bloquants occupaient le quatrième rang parmi les médicaments sur ordonnance les plus consommés par les Canadiens âgés de 25 à 79 ans [1]. La prévalence de la dépression dans la population canadienne adulte est d'environ 5%; 1 canadien sur 9 souffrira de dépression au cours de sa vie [2]. S'il existait un risque accru de dépression chez les patients sous bêta-bloquant, cette situation aurait des implications cliniques significatives.

Importance des résultats

Les résultats obtenus ne supportent pas cette association. Les chercheurs rapportent un risque de dépression plus élevé parmi ceux qui ont reçu jusqu'à 4 prescriptions de bêta-bloquant, dont au moins une dans les 90 jours ayant précédé la date index (OR ajusté = 1.91; IC 95% : 1.72 – 2.12). Il s'agit par contre d'une élévation du risque plutôt marginale, comme celui relié à la prise du propranolol. En effet, certains auteurs suggèrent que, dans une étude cas-témoin, une élévation du risque beaucoup plus importante (OR > 4.0) est nécessaire afin de déclarer qu'il existe peut-être une association de cause à effet [3]. De plus, les chercheurs rapportent une réduction paradoxale du risque de dépression chez ceux qui ont reçu au moins 10 prescriptions d'un bêta-bloquant, dont au moins une dans les 90 jours antérieurs à la date index (OR ajusté = 0.89; IC 95% : 0.85 – 0.94). S'il existait une véritable association entre dépression et bêta-bloquants, une relation dose-effet aurait été attendue, ce qui n'est pas le cas. Les chercheurs ont reconnu que le risque accru retrouvé lorsque le bêta-

bloquant est prescrit pour le traitement d'une maladie neuropsychiatrique est évidemment confondu par l'indication du traitement.

Critique de la méthodologie

L'utilisation des banques de données pose un énorme problème quant à la validité des diagnostics et la mesure de l'exposition. D'abord, quelle est la validité du diagnostic de dépression? Les auteurs réfèrent à une étude de validation du diagnostic de dépression dans cette banque de données [4]. Cette étude indique que l'algorithme utilisé pour l'identification des cas de dépression a une faible sensibilité (29%), mais une excellente spécificité (96%). Il est donc probable que les cas de dépression identifiés soient bien réels (en raison de la forte spécificité de l'algorithme), bien que la majorité des cas soit manqués (en raison de la faible sensibilité de l'algorithme). Aussi, il est possible que certains cas manqués de dépression se soient retrouvés parmi les témoins. Comme dans toutes les études cas-témoins, l'appariement des cas et des témoins n'est pas parfait. On remarque d'ailleurs plus d'anxiété, de troubles du sommeil et de patients sous benzodiazépines dans le groupe « dépression ». On parle ici de biais de sélection potentiel pouvant conduire à un biais de confusion. Les méthodes statistiques utilisées (régression logistique multivariée avec ajustement pour les variables confondantes connues) ont limité l'impact de ces biais. Aussi, la mesure de la « consommation » de bêta-bloquants repose uniquement sur les prescriptions remises, et non pas sur la prise véritable de la médication. Il est probable que cette situation ait été à l'origine d'un biais d'information impossible à quantifier. Les chercheurs ont tenu compte de la relation temporelle entre le nouveau diagnostic de dépression et les prescriptions de bêta-bloquants, mais n'ont pu démontrer une relation dose-effet entre l'exposition et la maladie.

Mise en perspective selon l'état des connaissances

Les auteurs ont procédé à une étude cas-témoins, sans préciser les raisons de ce choix méthodologique. Leurs données permettraient pourtant de procéder à une étude de cohorte afin d'élever le niveau de preuve. Il existe peut-être mieux encore! Une multitude d'essais cliniques randomisés comparant un bêta-bloquant à un placebo ont été réalisées dans plusieurs indications. La toxicité des bêta-bloquants a souvent été rapportée dans ces études, incluant leurs effets neuro-psychiatriques. Les résultats de ces essais randomisés ont fait l'objet récemment d'une méta-analyse [5]. Les auteurs de cette méta-analyse n'ont pas trouvé de risque accru de dépression chez les patients ayant reçu un bêta-bloquant (31 essais randomisés ; 28 334 patients ; OR : 1.02 ; IC 95%: 0.83 – 1.25 ; $I^2 = 22\%$)

Références

1. Statistique Canada. Consommation de médicaments sur ordonnance chez les Canadiens de 6 à 79 ans. Rapports sur la santé, vol. 25, no 6, p. 3 à 10, Juin 2014. No 82-003-X au catalogue.

2. Knoll AD, MacLennan RN. Prevalence and correlates of depression in Canada: Findings from the Canadian Community Health Survey. *Canadian Psychology/Psychologie canadienne* 2017; 58: 116–23.
3. Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet* 2002; 359: 248-52.
4. John A, McGregor J, Fone D, et al. Case-finding for common mental disorders of anxiety and depression in primary care: an external validation of routinely collected data. *BMC Med Inform Decis Mak* 2016; 16: 35.
5. Riemer TG, Villagomez Fuentes LE, Algharabkly EAE, et al. Do β -blockers cause depression? Systematic review and meta-analysis of psychiatric adverse events during β -blocker therapy. *Hypertension* 2021; 77: 1539-48.

Disclaimer:

All content is provided for information and education and not as a substitute for the advice of a physician. CMA Impact Inc. assumes no responsibility or liability arising from any error or omission or from the use of any information contained herein.