

Question clinique

Quelle est l'efficacité des bêtabloquants sur la mortalité et sur la morbidité cardiovasculaire chez les patients avec antécédent d'infarctus du myocarde, chez les patients atteints de coronaropathie sans antécédent d'infarctus du myocarde et chez ceux qui présentent uniquement des facteurs de risques de coronaropathie ?

Référence Bangalore S, Steg PC, Deedwania P, et al. β -blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012;308:1340-9.

Analyse Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Texte sous la responsabilité de la rédaction néerlandophone

Contexte

Les bêtabloquants cardiosélectifs constituent le traitement d'entretien de premier choix pour les patients souffrant d'angor stable¹. Cette recommandation se fonde principalement sur d'anciennes études menées chez des patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde² et sur l'extrapolation des résultats favorables des bêtabloquants dans les études portant sur l'insuffisance cardiaque³. La recommandation qui préconise également l'administration de bêtabloquants chez les patients présentant un risque élevé de coronaropathie s'appuie sur ces mêmes données.

Résumé de l'étude

Population étudiée

- recrutement entre décembre 2003 et juin 2004 dans le cadre d'une étude d'observation internationale (44 pays) portant sur l'athéromatose (REACH)⁴ de 68 000 patients âgés de 45 ans ou plus atteints de maladie cérébro-vasculaire, de coronaropathie ou d'artériopathie périphérique documentée ou ayant au moins 3 facteurs de risque de maladie cardiovasculaire
- inclusion de 44 708 patients pour lesquels la prise ou non de bêtabloquants est connue ; après appariement sur les scores de propension (voir *Concepts et outils en Evidence-Based Medicine*, p. 103) âge moyen de 68 à 69 ans, IMC de 27 à 28, 50 à 75 % d'hommes, 9 à 10 % de fumeurs, 73 à 96 % d'hypertension, 69 à 74 % d'hypercholestérolémie, 37 à 52 % de diabète, 40 à 62 % d'angor stable, 9 à 18 % d'antécédents d'AIT, 11 à 30 % d'antécédents d'AVC et 7 à 22 % d'antécédents d'insuffisance cardiaque.

Protocole d'étude

- étude d'observation de cohortes, prospective
- avec 3 cohortes : antécédents d'infarctus du myocarde aigu (IMA) (n = 14 043 dont 67 % prennent un bêtabloquant) ; antécédents de coronaropathie (angioplastie coronaire transluminale percutanée, pontage aorto-coronarien ou preuve d'ischémie myocardique) sans infarctus du myocarde (n = 12 012 dont 57 % prennent un bêtabloquant) ; absence de coronaropathie mais présence d'au moins 3 facteurs de risque cardiovasculaire (n = 18 653 dont 26 % prennent un bêtabloquant)
- suivi médian de 44 mois (IQR 35 à 45 mois).

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire composite: mortalité cardiovasculaire + infarctus du myocarde non fatal + AVC non fatal
- critère de jugement secondaire : critère de jugement primaire + hospitalisation pour événement athéromatose ou intervention de revascularisation (coronaire, cérébrale, périphérique)
- critères de jugement tertiaires : mortalité globale, mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal, hospitalisation
- analyse en intention de traiter de la population après appariement sur les scores de propension

Résultats

- 21 860 patients repris dans l'analyse
- critère de jugement primaire : pas de différence significative entre les patients qui prennent un bêtabloquant et ceux qui n'en prennent pas dans les cohortes avec antécédent d'infarctus du myocarde et de coronaropathie ; dans la cohorte sans antécédent de cardiopathie ischémique mais avec au moins 3 facteurs de risque, significativement plus de décès cardiovasculaires + infarctus myocardiques non fatals + AVC non fatals chez les patients sous bêtabloquants (HR de 1,18 avec IC à 95 % de 1,02 à 1,36 ; p = 0,02)
- critère de jugement secondaire : significativement plus fréquent chez les patients sous bêtabloquants que chez ceux qui n'en prennent pas dans la cohorte avec antécédent de coronaropathie (sans infarctus du myocarde) (HR de 1,14 avec IC à 95 % de 1,03 à 1,27 ; p = 0,01) et dans la cohorte sans antécédents de cardiopathie ischémique mais avec au moins trois facteurs de risque (HR de 1,12 avec IC à 95 % de 1,00 à 1,24 ; p = 0,04)
- critères de jugement tertiaires : significativement plus d'hospitalisations chez les patients sous bêtabloquants dans la cohorte avec antécédents de coronaropathie (sans infarctus du myocarde) (HR de 1,17 avec IC à 95 % de 1,04 à 1,30 ; p = 0,01).

Conclusion des auteurs

Les auteurs de cette étude d'observation concluent que, chez les patients ayant une coronaropathie avec ou sans antécédents d'infarctus du myocarde et chez les patients présentant seulement des facteurs de risque cardiovasculaire de développer une coronaropathie, un traitement par bêtabloquants n'est pas associé à un nombre plus faible d'événements cardiovasculaires.

Financement de l'étude Sanofi-Aventis, Bristol-Myers Squibb, Waksman Foundation.

Conflits d'intérêt des auteurs tous les auteurs mentionnent des conflits d'intérêt avec différentes firmes pharmaceutiques.

Considérations sur la méthodologie

Comme dans toute étude d'observation, les chercheurs constatent, après constitution des trois cohortes, qu'il existe des différences significatives quant aux caractéristiques de base (telles que l'âge, l'IMC, les habitudes tabagiques, l'hyperlipidémie, l'hypertension, le diabète, les antécédents cardiovasculaires et la prise de médicaments) entre les 2 groupes à comparer (les personnes qui prennent des bêtabloquants et celles qui n'en prennent pas). S'ils n'avaient pas tenu compte de ces facteurs de confusion, le lien entre la consommation ou la non-consommation de bêtabloquants et la présence d'événements cardiovasculaires aurait été biaisé. Pour éviter cela, ils ont appliqué la méthode d'appariement sur les scores de propension, avec succès, comme le montrent les tableaux où figurent les caractéristiques de base : l'application de cette méthode a fait disparaître les différences entre les différentes sous-cohortes. Comme avec toute méthode d'appariement, il est cependant encore toujours possible qu'un facteur de confusion ait persisté, comme la classe pharmacologique et la posologie des bêtabloquants ou l'indication de leur application. De plus, avec cette méthode d'appariement il n'est pas possible d'éviter qu'un nombre relativement important de participants abandonnent l'étude, ce qui diminue la puissance de celle-ci. Une analyse supplémentaire par régression avec correction pour tenir compte des scores de propension portant sur l'ensemble du groupe d'étude n'a cependant pas pu montrer de différence avec l'analyse utilisant la méthode de l'appariement sur les scores de propension. En raison de l'effet favorable connu des bêtabloquants sur l'insuffisance cardiaque³, les auteurs ont également effectué une analyse de sensibilité excluant les patients présentant une insuffisance cardiaque. Cela n'a pas eu d'influence sur les résultats. Toutes les analyses ont été effectuées en intention de traiter. Les auteurs n'ont pas tenu compte de la poursuite ou non de la consommation de bêtabloquants après l'enregistrement.

Mise en perspective des résultats

Cette étude d'observation montre qu'un traitement par bêtabloquants chez les patients présentant une coronaropathie, avec ou sans antécédent d'infarctus du myocarde, n'est pas associé à un nombre plus faible d'événements cardiovasculaires. En cas d'angor stable sans antécédent d'infarctus, un effet favorable des bêtabloquants, des antagonistes du calcium et des nitrates n'avait jamais été montré⁵. Une méta-analyse des études contrôlées randomisées et des études avec permutation a comparé l'effet entre les bêtabloquants, les antagonistes du calcium et les nitrates à longue durée d'action chez les patients ayant un angor stable⁶. Les résultats n'ont pas montré de différence significative quant à la mortalité entre le traitement par bêtabloquants et le traitement par antagonistes du calcium (OR 0,97 avec IC à 95 % de 0,67 à 1,38). Le traitement par bêtabloquants, comparativement au traitement par antagonistes du calcium, a entraîné moins d'épisodes d'angor par semaine (OR 0,31 avec IC à 95 % de 0,00 à 0,62). Malgré ce manque de preuve, le guide du NHC a conclu en 2004¹ que les bêtabloquants constituent le traitement de premier choix de l'angor stable, sur base de l'affirmation que l'effet favorable des bêtabloquants sur la mortalité des patients ayant fait un infarctus du myocarde pouvait être extrapolé aux patients ayant un angor stable. L'effet favorable des bêtabloquants après un infarctus du myocarde est cependant remis en cause parce qu'il est étayé dans des études anciennes² menées chez des patients sans intervention de reperfusion comme elles sont aujourd'hui pratiquées et qui n'ont pas

reçu un traitement « moderne », leur myocarde étant donc resté probablement plus sclérotique. Par conséquent, si l'étude de Bangalore n'a pas trouvé de lien entre la prise de bêtabloquants et une diminution des événements cardiovasculaires, l'explication pourrait résider dans le fait que, parmi les patients qui avaient un antécédent d'infarctus du myocarde, plus de 80 % ont reçu un traitement par aspirine et statine, et plus de 50 %, un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Ce n'est qu'en cas d'infarctus myocardique récent (≤ 1 an) que l'on a vu un effet significativement positif avec les bêtabloquants sur le critère de jugement secondaire (OR 0,77 avec IC à 95 % de 0,64 à 0,92) et une diminution du nombre d'hospitalisations (OR 0,77 avec IC à 95 % de 0,62 à 0,95).

Cette étude d'observation n'a pas non plus montré d'effet favorable d'un bêtabloquant chez les patients présentant un risque accru de coronaropathie. La survenue d'un infarctus du myocarde ou d'un AVC (critères de jugement tertiaires) n'a pas diminué de manière significative avec les bêtabloquants (respectivement HR de 1,36 avec IC à 95 % de 0,97 à 1,90, $p = 0,08$ et HR de 1,22 avec IC à 95 % de 0,99 à 1,52, $p = 0,06$). Minerva a déjà analysé une étude montrant qu'en cas d'hypertension essentielle chez les personnes de plus de 60 ans, les bêtabloquants ne constituaient plus le traitement de premier choix en raison d'une augmentation significative d'un critère de jugement composite comprenant la mortalité, l'infarctus myocardique non fatal et l'AVC⁷.

Conclusion de Minerva

Cette étude d'observation permet de conclure que les bêtabloquants n'ont pas d'effet favorable dans la prévention des événements cardiovasculaires, ni chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde aigu, ni chez ceux qui ont un antécédent de coronaropathie sans infarctus du myocarde, ni chez ceux qui ont un risque accru de coronaropathie. Il n'a pas encore été montré dans une étude contrôlée que les bêtabloquants sont utiles dans cette indication.

Pour la pratique

Si des crises d'angor surviennent à une fréquence supérieure à 2 par semaine, le guide de pratique du NHC recommande l'administration de métoprolol à raison de 100 à 200 mg en 2 doses par jour. En cas d'effets indésirables ou de contre-indications des bêtabloquants, ce sont les nitrates à longue durée d'action qui sont recommandés. Les antagonistes du calcium, tels que le diltiazem, ne constituent que le troisième choix¹. Pour cette indication, les Clinical Knowledge Summaries (CKS) ne font cependant pas de différence entre les bêtabloquants et les antagonistes du calcium⁸. En cas de coronaropathie, le guide du NHC recommande les bêtabloquants, quelle que soit la pression artérielle. Les CKS recommandent également les bêtabloquants après un infarctus du myocarde, mais seulement pendant un an et uniquement en absence d'insuffisance cardiaque. Au-delà d'un an, les CKS ne recommandent les bêtabloquants qu'en cas de dysfonction ventriculaire gauche¹⁰. Cette recommandation se retrouve aussi dans les récentes recommandations européennes pour le traitement du syndrome coronarien aigu¹¹, et c'est le seul cas dans lequel l'étude ici analysée apporte quelques preuves.