

Bêta-bloquants après un infarctus du myocarde : utiles ?

Référence

Bangalore S, Makani H, Radford M, et al. Clinical outcomes with beta-blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2014;127:939-53. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.05.032

Analyse de

Thierry Christiaens, Klinische Farmacologie, Heymans Instituut voor Farmacologie, UGent, et Tom Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

Question clinique

En cas d'infarctus aigu du myocarde, quelle est l'efficacité des bêta-bloquants sur la mortalité et la morbidité versus les soins médicaux actuels optimaux (traitement de reperfusion et traitement par aspirine et statine) ?

Contexte

Une synthèse méthodique publiée en 1999 se basant sur d'(anciennes) études cliniques randomisées (RCTs) avait conclu que les bêta-bloquants utilisés après un infarctus aigu du myocarde étaient efficaces sur la morbidité et la mortalité (1). La question se pose de savoir si ce traitement est encore pertinent à l'heure d'un traitement de reperfusion par intervention de revascularisation ou par administration de thrombolytiques, d'antiagrégants et d'hypolipémiants.

Résumé

Méthodologie

Synthèse méthodique avec méta-analyse

Sources consultées

- PUBMED, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Google Scholar (jusqu'en février 2013)
- pas de restriction quant à la langue de publication.

Études sélectionnées

- 60 RCTs comparant des bêta-bloquants à un placebo, à l'absence de traitement ou à un autre traitement chez au moins 100 patients présentant un infarctus aigu du myocarde
- 40 études portant sur l'infarctus aigu du myocarde (débutées dans les 48 heures après l'apparition des symptômes) et 20 études dites "post-infarctus du myocarde" (débutées plus de 48 heures après l'apparition des symptômes)
- 12 études (n = 48806 patients) durant la période de reperfusion (> 50% des patients ont bénéficié d'un traitement de reperfusion avec revascularisation coronaire ou des thrombolytiques ou de l'aspirine ou une statine)
- 48 études (n = 31479 patients) durant la période précédant la reperfusion (= période de préreperfusion) ; la durée moyenne des études était de 10 mois (écart de quelques jours à 4 ans), 14 études (n = 20418 patients) ont duré plus d'un an
- critères d'exclusion : études comparant deux bêta-bloquants différents, patients atteints d'insuffisance cardiaque systolique.

Population étudiée

- au total, 102003 patients présentant un infarctus aigu du myocarde.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : mortalité globale
- critères de jugement secondaires : décès cardiovasculaire, mort subite, récurrence d'infarctus du myocarde, récurrence d'angor, insuffisance cardiaque, choc cardiogénique, AVC, arrêt des médicaments
- analyse en intention de traiter
- analyses de sous-groupes en fonction de la période "reperfusion" ou "préperfusion" ; existence ou non d'une dose de bêta-bloquant administrée antérieurement par voie intraveineuse ; effet après 30 jours, entre 30 jours et 1 an et > 1 an après l'infarctus du myocarde.

Résultats

- critère de jugement primaire
 - après un infarctus aigu du myocarde, avec les bêta-bloquants, une diminution statistiquement significative de la mortalité globale dans les études de la période de préperfusion a été observée (**ratio de proportions** de 0,86 avec IC à 95% de 0,79 à 0,94), mais pas dans les études de la période de reperfusion (ratio de proportions de 0,98 avec IC à 95% de 0,92 à 1,05)
 - dans les études "préperfusion", un avantage n'a été observé au niveau de la mortalité globale que lorsque des bêta-bloquants étaient administrés par voie intraveineuse lors de la phase aiguë, tant au jour 30, entre le jour 30 et l'année 1, et après 1 an
 - dans les études "reperfusion", l'administration de bêta-bloquants n'avait pas d'influence sur la mortalité globale
- critères de jugement secondaires
 - dans les 48 heures après un infarctus aigu du myocarde, dans les études "préperfusion", une diminution statistiquement significative de 13% de la mortalité cardiovasculaire, de 22% de la récurrence de l'infarctus du myocarde et de 12% de la récurrence de l'angor a été observée ; dans les études "reperfusion", une diminution de 28% de la récurrence de l'infarctus du myocarde et de 20% de la récurrence de l'angor a été observée, mais aussi une augmentation de 10% de l'insuffisance cardiaque et de 29% du choc cardiogénique
 - en "post-infarctus du myocarde", la réduction de l'infarctus du myocarde n'était plus statistiquement significative dans les études "reperfusion", et une augmentation statistiquement significative de 16% de l'insuffisance cardiaque dans les études "préperfusion" a été observée
 - dans les études "reperfusion", au jour 30, une diminution statistiquement significative de la récurrence de l'infarctus aigu du myocarde et de l'angor a été observée, mais aussi une augmentation de l'insuffisance cardiaque et du choc cardiogénique, tandis qu'entre le jour 30 et l'année 1, l'incidence de l'insuffisance cardiaque avait augmenté.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que, dans l'approche thérapeutique actuelle de l'infarctus aigu du myocarde, les bêta-bloquants n'apportent pas de bénéfice sur le plan de la mortalité globale, mais entraînent bien une diminution de récurrence de l'infarctus du myocarde et de l'angor à court terme au prix d'une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque et de choc cardiogénique. Les auteurs sont d'avis qu'il convient de revoir la force de la recommandation pour l'utilisation des bêta-bloquants après un infarctus du myocarde.

Financement de l'étude

Pas de financement externe.

Conflits d'intérêts des auteurs

Un des auteurs avait des liens avec plusieurs firmes médicales.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

La sélection des études et la recherche de biais, selon les directives de la Cochrane Collaboration (2), dans les différentes études ont été effectuées en aveugle par deux auteurs indépendants. Le risque de **biais** était important dans trois quarts des études “préperfusion” et dans la moitié des études “reperfusion”. Vu les critères d'inclusion et d'exclusion, beaucoup d'études ont été sélectionnées avec inclusion d'un nombre élevé de patients, mais au prix d'une hétérogénéité clinique très importante. Ainsi, il y a une grande diversité de plans expérimentaux (critères de jugement divergents), de tailles de population ($n = 100$ à $n = 46000$), de lieux (unité coronaire, domicile), de durées (5 jours à 3 ans) et d'utilisation des médicaments (13 bêta-bloquants différents à différentes doses, tant par voie intraveineuse que par voie orale). L'analyse de sous-groupe selon l'approche (supposée) (préperfusion versus reperfusion) constitue en fin de compte une “comparaison historique” améliorée. Les différences importantes entre les deux groupes quant à l'effet semblent étayer cette distinction, mais on pourrait tout aussi bien les attribuer au hasard. Les méta-analyses ont été effectuées en **intention de traiter**. Des **analyses de sensibilité** ont également été effectuées, lesquelles n'ont jamais montré de différences dans les résultats.

Interprétation des résultats

Se demander si, dans la politique actuelle des soins de cardiologie, les bêta-bloquants administrés après un infarctus du myocarde apportent un avantage en termes de mortalité et de morbidité est une question très pertinente. Seules 12 études ont été menées durant la période de reperfusion, contre 48 études durant la période de préperfusion. L'étude COMMIT (3) représentait à elle seule 94% de la population de “reperfusion” et avait donc un grand poids dans la méta-analyse (64 sur un total d'environ 66) (4). Dans cette étude, plus de 45000 patients chinois ont reçu du métoprolol durant la phase aiguë d'un infarctus du myocarde, d'abord par voie intraveineuse puis per os. Après 30 jours, aucun bénéfice en termes de mortalité globale n'a été observé ; idem pour le critère de jugement combinant mortalité, infarctus du myocarde et arrêt cardiaque. Le nombre de récurrences d'infarctus du myocarde était moindre mais au prix d'un plus grand nombre de cas de choc cardiogénique, surtout au cours du premier jour. Tous les patients ont reçu de l'aspirine, 50% ont reçu un double traitement antiagrégant plaquettaire, deux patients sur trois ont reçu un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), et 54% une fibrinolyse. Il est permis de douter que ces résultats puissent être extrapolés à une population occidentale (qui a d'autres caractéristiques génétiques et pour laquelle les facteurs environnementaux ne sont pas les mêmes). Il est toutefois certain qu'une analyse de sensibilité excluant cette étude ne peut pas non plus montrer un avantage des bêta-bloquants sur la mortalité. Pourtant, avec une population d'étude totale de 48806 patients avec l'ensemble des études “reperfusion”, la puissance était suffisante pour montrer une différence en termes de mortalité. Les auteurs expliquent l'absence d'effet sur la mortalité par le fait que la reperfusion prévient la formation de tissu cicatriciel dans la zone infarctée, ce qui réduit la probabilité de troubles du rythme, et annule ainsi le rôle protecteur possible des bêta-bloquants. L'effet inotrope négatif des bêta-bloquants pourrait aussi expliquer pourquoi l'avantage dans la prévention de la récurrence de l'infarctus du myocarde (nombre de sujets à traiter (NNT) : 209) soit neutralisé par un accroissement du risque d'insuffisance cardiaque (nombre nécessaire pour nuire (NNH) : 79) et du risque de choc cardiogénique (NNH : 90). La question de l'utilité d'un traitement aigu, pour le médecin de famille, et la question d'un traitement par bêta-bloquants pendant les premières années post-infarctus sont pertinentes dans une population de patients polymédiqués (notamment aspirine, statines, contrôle strict de la pression artérielle comme prévention secondaire). La pratique habituelle d'un traitement par bêta-bloquants pendant la première année post-infarctus provient d'une étude ‘préperfusion’ qui montre une diminution du risque de mortalité aiguë (5). Suite à la présente synthèse méthodique, on ne connaît

pas l'effet à long terme des bêta-bloquants chez les patients bénéficiant d'une reperfusion après un infarctus du myocarde. Une étude de cohorte récente remet l'effet d'un traitement systématique avec des bêta-bloquants en doute (6). Pour connaître la réponse à cette question il faudrait une RCT reposant sur un protocole de recherche correct examinant quel avantage supplémentaire apporterait un bêta-bloquant, un à trois ans après une prise en charge initiale intensive d'un infarctus du myocarde (avec reperfusion).

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse montre qu'avec le traitement actuel de reperfusion et de prévention secondaire par des antiagrégants et des hypolipémiants, les bêta-bloquants ne paraissent pas utiles durant la phase aiguë et les premières semaines qui suivent un infarctus du myocarde. La recherche doit néanmoins se poursuivre pour connaître l'effet du traitement à long terme des bêta-bloquants.

Pour la pratique

Le guide de bonne pratique d'EBMPracticeNet sur l'infarctus aigu du myocarde recommande, dans la phase initiale du traitement, un bêta-bloquant (métoprolol 2 à 5 mg i.v.) en cas de tachycardie, d'arythmie ou d'hypertension artérielle (7). Dans le contexte médical belge, cette recommandation présente peu d'intérêt pour le médecin généraliste. L'instauration d'un bêta-bloquant doit être envisagée dans tous les cas d'infarctus aigu du myocarde après stabilisation hémodynamique et en l'absence de contre-indications (7,8). L'administration à vie d'un bêta-bloquant est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque systolique. En absence d'insuffisance cardiaque systolique, le traitement devrait être poursuivi pendant au moins 12 mois (8). Cette synthèse méthodique avec méta-analyse remet en cause l'utilisation systématique des bêta-bloquants dans la phase (sub) aiguë de l'infarctus du myocarde chez les patients qui reçoivent un traitement de reperfusion et qui suivent une prévention secondaire avec des antiagrégants et des hypolipémiants. L'utilité d'un traitement à long terme d'un traitement avec des bêta-bloquants post-infarctus reste indéterminée.

Références

1. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730-7. DOI: 10.1136/bmj.318.7200.1730
2. Higgins J, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0. Oxford, UK: The Cochrane Collaboration, 2011.
3. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al; COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1622-32. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67661-1
4. Michiels B. Qu'entend-on par le « poids » d'une étude et méta-analyse ? *MinervaF* 2016;15(10):266-7.
5. Hjalmarson A. Effects of beta blockade on sudden cardiac death during acute myocardial infarction and the postinfarction period. *Am J Cardiol* 1997;80:35J-39J.
6. Puymirat E, Riant E, Aissoui N, et al. β blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. *BMJ* 2016;354:i4801. DOI: 10.1136/bmj.i4801
7. Syndrome coronarien aigu et infarctus du myocarde. Duodecim Medical Publications. Dernière revue contextuelle: 10/11/2016.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Myocardial infarction: cardiac rehabilitation and prevention of further cardiovascular disease. Clinical guideline 172. NICE, 2013.