

Arrêt des bêtabloquants après un infarctus du myocarde

Interruption of beta-blockers after a myocardial infarction

M. Zeitouni*, J. Silvain*

En 1962, James Black synthétisait le propranolol et le pronéthalol (1), révolutionnant la prise en charge de l'infarctus du myocarde et de l'angine de poitrine, mais aussi celle de l'insuffisance cardiaque chronique. À l'ère de la revascularisation coronaire précoce et des progrès des thérapies antiplaquettaires et hypolipémiantes, la place des bêtabloquants au moyen et long terme est remise en cause. Déterminer la durée optimale de traitement par bêtabloquants est une problématique importante, du fait des effets indésirables qui leur sont imputés, mais aussi du poids financier et médical qu'ils représentent sur l'ordonnance déjà bien remplie des patients coronariens.

Mode d'action

Les bêtabloquants font partie de la classe des antagonistes bêta-adrénergiques. Ils exercent un effet antagoniste sur la stimulation adrénérge, soit via les récepteurs bêta 1 adrénérge (cardiosélectifs), soit sur les récepteurs bêta 1 et 2 adrénérge (non cardiosélectifs). C'est princi-

palement l'effet sympatholytique bêta 1 qui est recherché dans le traitement de la cardiopathie ischémique : il entraîne une diminution de la fréquence cardiaque (effet chronotrope négatif), de la contractilité myocardique (effet inotrope négatif) et du débit cardiaque ainsi que de la pression artérielle. Les bêtabloquants agissent aussi sur l'appareil juxtaglomérulaire en inhibant la sécrétion de rénine, entraînant ainsi une diminution du volume extracellulaire et de la pression artérielle.

Enfin, ils antagonisent les facteurs catécholaminergiques sécrétés au moment de l'infarctus du myocarde et dans l'insuffisance cardiaque chronique, dont l'action délétère précipite la fibrose myocardique et augmente les besoins en oxygène. Au total, les bêtabloquants diminuent les besoins en oxygène et ralentissent la fibrose myocardique et le remodelage cardiaque. Ces bénéfices sont contrebalancés par des effets indésirables principalement dus aux bêtabloquants non cardiosélectifs : vasoconstriction artérielle périphérique, bronchospasme ou encore sécheresse oculaire et baisse de la libido (tableau I).

Tableau I. Principaux effets indésirables, contre-indications, interactions médicamenteuses et précautions d'emploi (non exhaustif).

Effets indésirables	Contre-indications	Interactions médicamenteuses	Précautions
<ul style="list-style-type: none"> • Fatigue, asthénie • Bradycardie • Troubles de la conduction • Bronchospasme • Vasoconstriction périphérique • Hypotension orthostatique • Troubles de l'érection • Baisse de la libido • Hypoglycémie 	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles de la conduction • Choc cardiogénique • Insuffisance cardiaque décompensée • Asthme • BPCO : possibilité d'utiliser les bêtabloquants cardiosélectifs si le patient est stabilisé • Maladie vasculaire périphérique sévère • Angine de poitrine d'origine vasospastique 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteurs calciques bradycardisants • Dépresseurs du nœud sinusal ou de la conduction auriculo-ventriculaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Diabétique • BPCO

* Action Study Group, Sorbonne Université Paris VI (UPMC), Inserm UMRS 1166, Institut de cardiologie, hôpital la Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris. www.action-coeur.org

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive.

Points forts⁺⁺

- » La prescription de bêtabloquants au long cours à la suite d'un infarctus du myocarde est fondée sur des études randomisées effectuées avant l'avènement des traitements modernes de reperfusion coronaire (fibrinolyse puis angioplastie).
- » Les résultats des études de registre ne sont pas en faveur d'un bénéfice de la prolongation d'un traitement par bêtabloquants après un infarctus du myocarde non compliqué.
- » L'étude française AβYSS sera la première étude randomisée évaluant l'interruption des bêtabloquants à partir de 6 mois suivant un infarctus non compliqué d'insuffisance cardiaque (FEVG > 40 %).

Mots-clés

Infarctus du myocarde
Bêtabloquant
Revascularisation coronaire

Des études randomisées anciennes chez des patients non revascularisés

À partir des années 1980, les bêtabloquants deviennent un pilier de la prévention secondaire de l'infarctus du myocarde : à la phase précoce, pour limiter la taille de l'infarctus (2-4) et prévenir la survenue de troubles du rythme ventriculaire ou supraventriculaire (5, 6), et sur le long terme, pour diminuer les symptômes angineux, la récurrence d'infarctus du myocarde et les décès cardiovasculaires (7, 8). Les preuves de ces bénéfices sont issues d'essais thérapeutiques datant de plus de 30 ans et concernent essentiellement une administration intraveineuse avec des critères de jugement évalués précocement.

En 1981, une étude suédoise randomise 1 395 patients dans un protocole comparant le métoprolol à un placebo et démontre une réduction de 36 % de la mortalité et de 35 % des ré-infarctus à 90 jours, avec un maintien du bénéfice à 1 an (8). L'étude *International Study of Infarct Survival-ISIS-1* (9) est une deuxième étude randomisée avec 16 000 patients dans un groupe aténolol en intraveineuse puis per os pendant une semaine versus placebo : elle montrait une réduction de 15 % des décès cardiovasculaires à 1 semaine, sans données solides sur le long terme. Il est impératif de noter qu'aucun patient de ces études ne bénéficiait d'une revascularisation, et que seuls 5 % avaient un antiplaquettaire sur leur ordonnance de sortie.

Enfin, 2 méta-analyses de l'ère prérevascularisation montrent des résultats contradictoires :

- la première de Yusuf et al., réunissant les études Göteborg et MIAMI (10), montrait une réduction non significative de la mortalité ;
- la seconde, plus récente (1999) et plus large, avec 31 études et 24 974 patients suivis pendant 1,4 année, montrait une diminution de la mortalité de 20 % (11). C'est sur cette étude de prérevascularisation que les recommandations internationales AHA/ACC et ESC 2012 plaident en faveur d'une prescription sur le long terme (jusqu'à 3 ans) [12].

Des données contradictoires issues des registres

La prescription de bêtabloquants à la sortie d'une unité de soins intensifs cardiologiques (USIC) après un infarctus du myocarde atteint 90 % dans la plupart des registres européens récents, et est souvent maintenue à vie. Cette attitude est solidement validée chez les patients rentrant dans l'insuffisance cardiaque chronique, par les études CIBIS-II (13) et MERIT-HF (14). A contrario, la prescription de bêtabloquants après un infarctus du myocarde non compliqué se heurte à 3 problématiques majeures sur le long terme : elle repose uniquement sur des études de registres, seuls 5 à 7 % des patients souffrent d'insuffisance cardiaque chronique après un infarctus du myocarde, et elle vise une population de plus en plus jeune, chez qui les effets indésirables sont moins bien acceptés (15, 16).

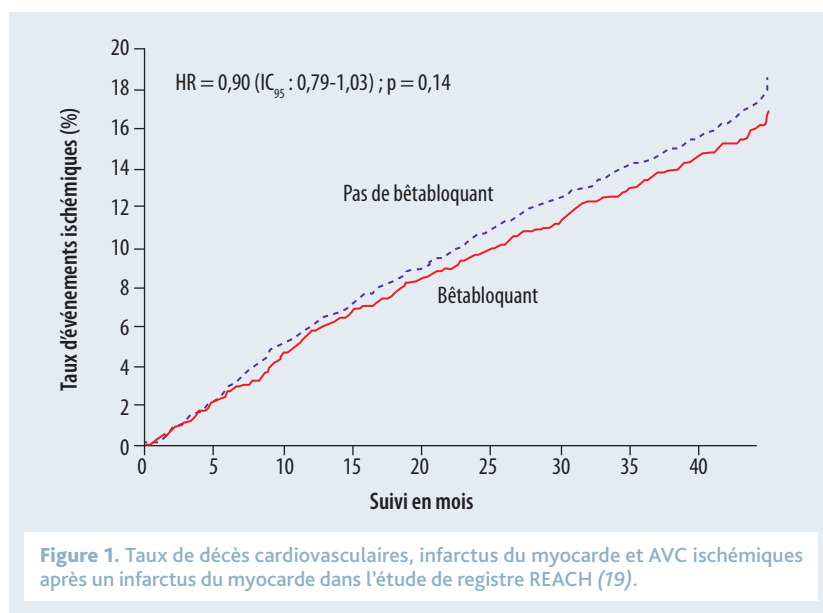
En 2015, J.J. Goldberger montrait, dans une étude de registre multicentrique de 7 000 patients suivis pendant 2 ans, que la prescription de bêtabloquants diminuait la mortalité (17). La même année, une autre étude de registre avec 19 000 patients montrait une discrète diminution de la mortalité chez les patients avec un infarctus du myocarde (HR = 0,85),

Highlights

- » The prescription of long-term beta-blockers following myocardial infarction is based on randomized studies conducted before the advent of modern coronary reperfusion therapy (fibrinolysis and angioplasty).
- » The results of registry studies do not support the benefit of extending beta-blocker therapy after uncomplicated myocardial infarction.
- » The French ABYSS study will be the first randomized study evaluating discontinuation of beta-blockers from 6 months after an uncomplicated heart failure infarction (LVEF > 40%) and will answer the question of the utility of long term beta-blockers use after an acute MI.

Keywords

Myocardial infarction
Beta-blockers
Coronary revascularization



après un suivi moyen de 3,7 années (18). À l'opposé, l'étude de registre longitudinale REACH (*Reduction of Atherothrombosis for Continued Health*) incluant 6 758 patients matchés par score de propension concluait à l'absence de bénéfice des bêtabloquants sur la mortalité, les ré-infarctus et les AVC, après un suivi médian de 42 mois (figure 1, p. 17) [19]. Depuis 2016, deux études de registre concluent également à l'absence de bénéfice d'un traitement prolongé par bêtabloquants :

- l'étude de E. Puymirat et al. issue de FAST-MI (n = 2 679) montrait une diminution de la mortalité à 30 jours mais pas à 1 an (20) ;
- l'étude de T.B. Dondo et al., *Myocardial Ischaemia National Audit Project* (MINAP), avec un effectif nettement plus important (n = 179 810) concluait à l'absence de bénéfice à 1 an après utilisation d'un score de propension (21).

De manière très intéressante, une méta-analyse de 60 études randomisées effectuée par S. Bangalore et al. (22) compare l'impact des bêtabloquants avant et après l'ère de la reperfusion précoce chez 102 003 patients : bien qu'ils gardent un bénéfice à la phase précoce, leur intérêt après 1 mois semble discutable chez les patients correctement revascularisés (tableau II) [22]. Ce manque de preuve à l'ère moderne a entraîné une baisse du niveau de recommandations à une classe IIa-B dès 2014, maintenue dans les dernières recommandations ESC STEMI 2017, sans aucune indication de durée.

Bêtabloquants : quand les arrêter après un infarctus du myocarde ?

Décider de la poursuite ou de l'arrêt des bêtabloquants en consultation est une réelle problématique, surtout chez les patients jeunes et actifs chez qui les effets indésirables peuvent entraîner une gêne importante (troubles de la libido, troubles érectiles, asthénie). Les études de registres REACH, FAST-MI et plus récemment le projet MINAP remettent en cause l'utilité de la prescription de bêtabloquants au long cours. En réalité, aucune étude randomisée n'a encore répondu à la question de la durée de prescription à l'ère de la revascularisation précoce.

L'étude randomisée AβYSS (*Assessment of beta blocker interruption after uncomplicated myocardial infarction on Safety and Symptomatic cardiac events requiring hospitalization*) sera la première à évaluer une durée de traitement chez les patients souffrant d'une cardiopathie ischémique sans insuffisance cardiaque. Il s'agit d'un programme hospitalier de recherche clinique mené par l'équipe de l'Institut de cardiologie de la Pitié-Salpêtrière, réunissant 40 centres français, pour randomiser en ouvert la poursuite des bêtabloquants habituellement prescrits (bras contrôle) versus l'interruption des bêtabloquants (bras expérimental). L'étude inclura 3 700 patients à au moins 6 mois d'un infarctus du myocarde non compliqué (figure 2). L'hypothèse

Tableau II. Impact des bêtabloquants après un infarctus du myocarde, avant et après l'ère de la revascularisation, selon la méta-analyse de S. Bangalore et al. (22).

	RR événement à 30 jours		RR événement entre 30 jours et 1 an		RR événement après 1 an	
	Ère pré-reperfusion	Ère post-reperfusion	Ère pré-reperfusion	Ère post-reperfusion	Ère pré-reperfusion	Ère post-reperfusion
Décès cardiovasculaire	0,87 (0,78-0,98)	1,00 (0,91-1,09)	0,79 (0,71-0,88)	1,50 (0,53-4,21)	0,73 (0,48-1,11)	NA
Mort subite	0,77 (0,78-0,98)	0,94 (0,86-1,01)	0,61 (0,49-0,76)	NA	0,64 (0,43-0,97)	NA
Infarctus du myocarde	0,78 (0,62-0,97)	0,72 (0,72-0,83)	0,77 (0,64-0,91)	0,71 (0,23-2,25)	0,81 (0,62-1,06)	NA
Angine de poitrine	0,88 (0,82-0,95)	0,80 (0,65-0,98)	0,94 (0,75-1,18)	1,03 (0,72-1,48)	NA	NA
AVC ischémique	2,96 (0,47-18,8)	1,09 (0,91-1,30)	1,54 (0,60-3,95)	4,0 (0,45-35,79)	0,20 (0,01-4,20)	NA
Insuffisance cardiaque	1,05 (0,89-1,23)	1,29 (1,18-1,40)	1,07 (0,91-1,27)	3,83 (1,56-9,41)	0,25 (0,03-2,25)	NA
Choc cardiogénique	1,05 (0,9-1,24)	1,64 (1,55-1,73)	1,88 (0,51-6,96)	NA	NA	NA

M. Zeitouni déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

J. Silvain déclare avoir des liens d'intérêts avec Algorhythm, Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS, Gilead Sciences, Sanofi-Aventis (honoraires pour conseils, conférences ; prise en charge dans le cadre de congrès).

testée est celle de la non-infériorité de l'interruption des bêtabloquants à 6 mois d'un infarctus, sur un critère composite clinique évalué à au moins 1 an de suivi, associant mortalité toutes causes, AVC ischémique, infarctus du myocarde et hospitalisation pour raison cardiovasculaire. L'étude analysera par ailleurs le bénéfice potentiel en termes d'amélioration de la qualité de vie et la diminution des effets indésirables liée à l'arrêt des bêtabloquants.

Conclusion

La prescription des bêtabloquants après un infarctus du myocarde fait partie des pratiques cliniques depuis plus de 40 ans. Néanmoins, les preuves de leur utilité au long cours à l'ère de la reperfusion coronaire et chez les patients n'ayant pas d'insuffisance cardiaque manquent cruellement. Bien qu'une durée de prescription au-delà d'une année n'apporte, semble-t-il, aucun bénéfice après un infarctus du myocarde non compliqué dans des études de registre récentes, aucune étude randomisée n'a encore répondu à la question de la durée optimale de prescription des bêtabloquants. L'étude française ABYSS menée par le groupe Action-Cœur, première étude randomisée à s'intéresser à

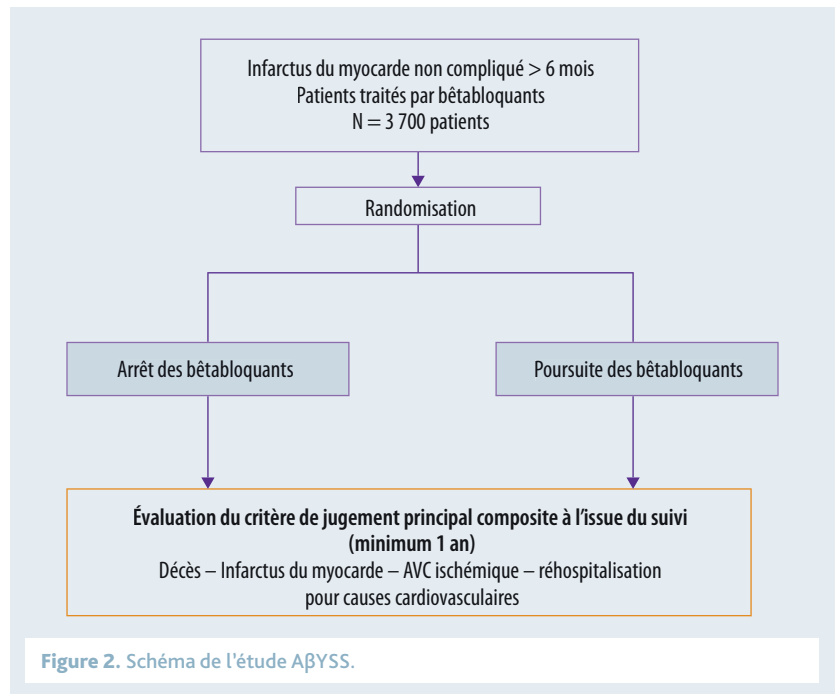


Figure 2. Schéma de l'étude ABYSS.

la question, évaluera une interruption des bêtabloquants 6 mois après un infarctus du myocarde sans insuffisance cardiaque. ■

Références bibliographiques

- Black JW, Stephenson JS. Pharmacology of a new adrenergic beta-receptor-blocking compound (Nethalide). *Lancet* 1962;2(7251):311-4.
- Lange R, Kloner RA, Braunwald E. First ultra-short-acting beta-adrenergic blocking agent: its effect on size and segmental wall dynamics of reperfused myocardial infarcts in dogs. *Am J Cardiol* 1983;51(10):1759-67.
- Maroko PR, Kjekshus JK, Sobel BE et al. Factors influencing infarct size following experimental coronary artery occlusions. *Circulation* 1971;43(1):67-82.
- Hjalmarson A, Herlitz J. Limitation of infarct size by beta blockers and its potential role for prognosis. *Circulation* 1983;67(6 Pt 2):168-71.
- Norris RM, Barnaby PF, Brown MA et al. Prevention of ventricular fibrillation during acute myocardial infarction by intravenous propranolol. *Lancet* 1984;2(8408):883-6.
- Rydén L, Ariniago R, Arnan K et al. A double-blind trial of metoprolol in acute myocardial infarction. Effects on ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1983;308(11):614-8.
- The Norwegian multicenter study group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 304(14):801-7.
- Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomised trial. *Lancet* 1981;2(8251):823-7.
- ISIS-1 (First International Study Of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet* 1986;2(8498):57-66.
- The MIAMI Research Trial Group. Metoprolol in acute myocardial infarction. A randomised placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985;6(3):199-226.
- Freemantle N, Cleland J, Young P et al. Beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730-7.
- Steg PG, James SK, Atar D et al.; Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33(20):2569-619.
- CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353(9146):9-13.
- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353(9169):2001-7.
- Jernberg T, Johanson P, Held C et al. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2011;305:1677-84.
- Puymirat E, Simon T, Steg PG et al. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2012;308:998-1006.
- Goldberger JJ, Bonow RO, Cuffe M et al. Effect of beta-blocker dose on survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(13):1431-41.
- Andersson C, Shilane D, GoAS et al. Beta-blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(3):247-52.
- Bangalore S, Steg G, Deedwania P et al. REACH Registry Investigators. Beta-blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012;308(13):1340-9.
- Puymirat E, Riant E, Aissoui N et al. β -blockers and mortality after acute myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. *BMJ* 2016;354:i4801.
- Dondo TB, Hall M, West RM et al. β -Blockers and mortality after acute myocardial infarction in patients without Heart Failure or Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(22):2710-20.
- Bangalore S, Makani H, Radford M et al. Clinical outcomes with β -blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2014;127(10):939-53.