

Pas de bénéfice des bêtabloquants chez les coronariens dans REACH

OCT 3, 2012 Pascale Solère

New-York, Etats-Unis - Dans le registre **REACH** (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health), les bêtabloquants ne sont pas associés à un bénéfice pronostique chez les coronariens stables, y compris en post-infarctus, sauf peut-être durant la première année suivant l'évènement. C'est ce que suggère une analyse publiée ce jour dans le *Journal de l'American Medical Association* [1].

Selon ces résultats, les bêtabloquants n'apporteraient pas de bénéfice net en terme de morbi-mortalité, ni chez les sujets à haut risque cardiovasculaire, ni chez les coronariens n'ayant pas souffert d'infarctus, ni même, plus surprenant, chez les coronariens en post-infarctus ou tout du moins à distance de celui-ci.

Doit-on en conclure que le « B » du traitement BASIC (Bêtabloquant, Antiagrégant, Statine, IEC, Contrôle des facteurs de risque) n'est plus indispensable chez le coronarien à l'ère de la cardiologie moderne? Pas si sûr...

Ce travail lance toutefois un pavé dans la mare.



Pr Gabriel Steg

Non seulement il relance le débat sur l'intérêt des bêtabloquants chez les coronariens sans antécédent d'infarctus du myocarde (IDM), sujet déjà controversé. Affaire à suivre d'ailleurs puisque les recommandations européennes de prise en charge du coronarien sont en cours de réactualisation.

Alors qu'aujourd'hui une majorité de patients sont revascularisés lors d'un infarctus, ont-ils encore besoin systématiquement d'être bêtabloqués à vie ? - Pr Gabriel Steg (CHU Bichat, Paris) ”

Mais il vient en outre ébranler le dogme faisant des bêtabloquants une pierre angulaire du traitement de prévention post-infarctus. Avec à la clé, une question centrale : « Alors qu'aujourd'hui une majorité de patients sont revascularisés lors d'un infarctus, ont-ils encore besoin systématiquement d'être bêtabloqués à vie ? » demande le **Pr Gabriel Steg** (CHU Bichat, Paris), cosignataire du papier du *JAMA*, interrogé par *heartwire*.

Pas de différence pronostique significative

L'étude porte sur les sujets de REACH dont on connaissait à l'inclusion le statut vis-à-vis des bêtabloquants : sous traitement ou pas (en intention de traiter).

L'analyse utilise l'appariement des scores de propensité (propensity matching), technique courante lorsqu'on travaille sur des données observationnelles ou des registres. Cette approche est basée sur l'appariement de sujets sous bêtabloquants, avec des sujets non traités par bêtabloquants. Appliquée à des données observationnelles, elle permet de contrôler les biais habituellement gommés par la randomisation dans les études cliniques.

Au total, 44 708 sujets ont été inclus dans l'étude. Ils ont été répartis en 3 groupes :

- post-IDM (31%) : 14 000 patients, dont 67% sous bêtabloquant ;
- coronarien sans antécédent d'IDM (27%) : 12 000 patients, dont 57% sous bêtabloquant ;
- athéromateux à risque (42%) : 18 600 patients, dont 26% sous bêtabloquant.

Dans chaque groupe on a apparié des sujets sous bêtabloquant à des sujets non traités par bêtabloquant en fonction de scores de propensité, reflétant une « propension » à recevoir ou non le traitement en fonction des autres variables. L'analyse compare les pronostics de sujets traités ou non

par bêtabloquants (en intention de traiter) dans chacun de ces trois groupes.

Le critère primaire associe décès cardiovasculaires, IDM et AVC. Le critère secondaire ajoute au critère primaire les hospitalisations pour évènement athérothrombotique, et les revascularisations.

In fine, 21 860 patients ont été retenus dans l'analyse : 6700 patients en post-IDM, 7000 patients coronariens sans antécédents d'IDM, et 18 000 patients athéromateux à risque.

Or, au terme d'un suivi de 44 mois, aucune différence significative de morbi-mortalité cardiovasculaire n'apparaît associée à la prise ou non d'un bêtabloquant, et ceci, dans les deux groupes de coronariens, qu'ils soient en post-IDM ou sans antécédent d'IDM.

Dans le troisième groupe de patients non coronariens, mais à haut risque cardiovasculaire, les bêtabloquants sont même associés à un moins bon pronostic (RR=1,18 ; IC 95% [1,02-1,36]).

« Dans cette étude l'usage des bêtabloquants n'est pas associée à une réduction du risque composite d'évènements cardiovasculaires », concluent les auteurs.

Incidence du critère primaire (décès cardiovasculaire, IDM, AVC) en fonction de la prise ou non de bêtabloquant dans REACH

Groupe	décès/IDM/AVC (bras BB+ vs bras BB-)	RR (IC 95%)
Post-IDM (n=6700)	16,9% vs 18,6%	0,90 (0,79-1,03)
Coronarien sans ATCD d'IDM (n=7000)	12,9% vs 13,5%	0,92 (0,79-1,08)
Haut risque cardiovasculaire (n=18000)	14,2% vs 12,1%	1,18 (1,02-1,36)

Dans le groupe post-IDM, et dans l'année qui suit l'évènement, l'incidence du critère secondaire (décès cardiovasculaires, IDM, AVC, hospitalisations pour évènement athérothrombotique, revascularisations) est toutefois moindre parmi les patients sous bêtabloquant (RR=0,77 ; [0,64-0,92]). A l'intérieur de ce critère composite, l'écart est significatif pour les hospitalisations (RR=0,77 ; [0,62-0,95]), mais non pour le critère primaire (décès CV, IDM, AVC) RR=0,79 ; [0,60-1,04]).

Implications cliniques : halte à l'acharnement

Que retenir de cette étude ?

« Peut-être tout simplement qu'il ne faut pas s'acharner à distance de l'infarctus si le traitement est mal toléré », selon le Pr Steg.

« Il y a aujourd'hui un vrai débat sur l'utilisation en chronique des bêtabloquants chez les coronariens. Ce sont certes de formidables antiangineux. Mais a-t-on un réel bénéfice dans l'angor contrôlé ? Les données sont extrêmement ténues. Les quelques essais probants chez le coronarien concernent le post-infarctus. Et ils sont maintenant très anciens. Ils datent de bien avant l'ère de la thrombolyse et de l'angioplastie. Leur pertinence dans l'environnement pharmacologique d'aujourd'hui est donc très incertaine. Et hors infarctus c'est vraiment par extension que l'on donne des bêtabloquants, sur des données physiopathologiques, des croyances, des habitudes, mais sans aucune preuve d'un bénéfice clinique en terme de décès/AVC/infarctus », rappelle le Pr Steg.

“ Hors infarctus, c'est vraiment par extension que l'on donne des bêtabloquants, sur des données physiopathologiques, des croyances, des habitudes, mais sans aucune preuve d'un bénéfice clinique en terme de décès/AVC/infarctus - Pr Steg

Bien sûr, il existe des limites, inhérentes à tout registre. « Il était intéressant de tester dans REACH le bénéfice des bêtabloquants. Un thème cher à **Sripal Bangalore** (New York) qui a beaucoup publié "contre" les bêtabloquants dans l'HTA », relève le Pr Steg.

Les BB étant génériques...cette analyse risque d'être le seul élément dont on dispose pendant très longtemps - Pr Steg

« Mais attention, Il s'agit d'une étude d'observation (registre). Même après ajustement sur tous les facteurs possibles, on ne peut exclure un biais. Le résultat ne peut donc que générer des hypothèses demandant à être vérifiées dans une vaste étude randomisée. Sauf que... les bêtabloquants étant génériques une telle étude a peu de chances de voir le jour. Cette analyse risque d'être le seul élément dont on dispose pendant très longtemps », souligne le Pr Steg.

Un rapport bénéfice/risque incertain

« Après ajustement multivarié, et réalisation d'une analyse de propension à recevoir des bêtabloquants, à quoi s'ajoutent diverses analyses de sensibilité, on retrouve de façon assez claire qu'il n'y a pas d'effet net protecteur contre les événements cardiovasculaires », résume le Pr Steg. « On peut manifestement exclure un effet bénéfique majeur, même si l'on ne peut pas exclure un effet neutre ou mineur ».

L'insistance qu'on doit mettre au traitement des coronariens par bêtabloquants après la phase aiguë de l'infarctus, est donc probablement assez modeste. Et c'est un point important en pratique clinique. Les bêtabloquants ont en effet pas mal d'effets secondaires, et pas seulement sexuels : fatigue, exacerbation de BPCO chez des coronariens souvent fumeurs, exacerbation des syndromes de Raynaud, sans compter les cauchemars (valable pour les bêtabloquants passant la barrière hémato-encéphalique).

« La balance bénéfice/risque n'est donc pas toujours triviale », souligne le Pr Steg. « Mais désormais, en pratique clinique, si le patient supporte le traitement, c'est très bien, parfait. Mais si la tolérance est mauvaise, je ne m'acharnerai plus - sauf, dans une certaine mesure, en post-infarctus où je pense qu'il faut continuer à s'y attacher au moins durant la première année ».

Le registre REACH, sponsorisé par Sanofi-Aventis, Bristol-Myers Squibb et the Waksman Foundation (Tokyo, Japan), est reconnu par la World Heart Federation.

L'analyse statistique, sponsorisée par Sanofi-Aventis, a été réalisée par les statisticiens du TIMI Study Group. Les conflits d'intérêts des auteurs sont listés dans le papier du *JAMA*

Référence

1. Bangalore S, Steg PG, Deedwania P et coll. β -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012; 308:1340-49

Liens

- **En post-IDM, les bêtabloquants oui mais pas trop tôt !**
[heartwire > Actualités ; 10 mai 2011]
- **POISE montre les dangers d'initier trop brusquement un bêtabloquant à forte dose en péri-opératoire**
[heartwire > Actualités ; 17 juin 2008]
- **Bénéfice homogène des IEC chez les coronariens quel que soit le risque de base et les traitements associés**
[heartwire > Actualités WCC ; 7 septembre 2006]
- **Bêta-bloquant : le génotype du récepteur β 2-adrénergique prédit la mortalité en post-infarctus**
[heartwire > Actualités ; 10 octobre 2005]