

Doses de bêta-bloqueurs et leur effet sur la survie après un infarctus du myocarde : étude OBTAIN

Catherine Awad^{1,2,3}, B.Pharm., M.Sc, Isabelle Baltazar^{1,3,4}, Pharm.D., M.Sc, Annie Galarneau^{1,2}, Pharm.D., M.Sc.

¹Candidate au programme de maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction de l'article, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

²Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada;

³Pharmacienne, Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie-Ouest - Hôpital Anna-Laberge, Châteauguay (Québec) Canada;

⁴Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Hôpital Cité-de-la-Santé de Laval, Laval (Québec) Canada

Reçu le 5 septembre 2016; Accepté après révision par les pairs le 7 février 2017

Titre : *Effect of beta-blocker dose on survival after acute myocardial infarction.* J Am Coll Cardiol 2015;66:1431-41¹.

Auteurs : Goldberger JJ, Bonow RO, Cuffe M, Liu L, Rosenberg Y, Shah PK et coll.

Commanditaires : Cette étude a été commanditée par le National Heart, Lung and Blood Institute, qui a nommé un comité pour surveiller son déroulement.

Cadre de l'étude : La recommandation d'utiliser les bêta-bloqueurs après un syndrome coronarien aigu (SCA) est basée sur de nombreuses études^{2,3,4}. Une méta-analyse effectuée en 1999 sur plus de 50 000 patients issus d'études à répartition aléatoire contrôlées a notamment démontré une diminution de la mortalité de 23 %. De plus, après deux ans de traitement, le nombre de patients à traiter était de 42 pour éviter un décès, ce qui appuyait l'usage à ce stade d'un bêta-bloqueur sur une période prolongée². Cependant, la méta-analyse de Bangalore et coll. séparant les études à répartition aléatoire contrôlées selon l'ère dans laquelle elles ont été faites (pré reperfusion *vs* reperfusion) a soulevé des questions en ne parvenant pas à démontrer une diminution de la mortalité cardiovasculaire sous l'effet des bêta-bloqueurs parmi les patients ayant subi un SCA sans dysfonction du ventricule dans l'ère des reperfusions³.

Différentes agences recommandent toujours l'usage des bêta-bloqueurs pendant et après un SCA pour tous les patients sans contre-indications⁵⁻⁷. Les données probantes recommandent encore de continuer indéfiniment l'utilisation du bêta-bloqueur en présence de dysfonction systolique ventriculaire gauche ou d'insuffisance cardiaque⁷⁻¹⁰. En absence de ces dernières, il n'y a pas de consensus sur la durée ni même sur les avantages de la prise de bêta-bloqueurs après un infarctus du myocarde (IM)⁵⁻¹⁰.

Bien que les recommandations officielles ne proposent pas de doses spécifiques de bêta-bloqueurs, les doses utilisées dans les études sont généralement des doses visées⁷. En termes de doses étudiées, on parle notamment du métoprolol dosé à 200 mg/jour, du carvedilol à 50 mg/jour, de l'aténolol à 100 mg/jour et du propranolol à 180 mg/jour^{4,11-14}. Cependant, les doses de bêta-bloqueurs utilisées en clinique sont souvent beaucoup plus faibles que celles étudiées^{15,16}. Une étude prospective française a démontré un taux d'utilisation de bêta-bloqueurs de 90,2 % un an après le SCA, alors qu'une étude américaine similaire a observé un taux de 60 à 70 %. Cependant, seulement 38,1 % et 12 % des patients atteignaient respectivement celles préconisées dans ces études^{15,16}. Des effets indésirables, tels que l'hypotension et la diminution des durées de séjour à la suite d'un IM figurent parmi les facteurs limitant la titration des doses de bêta-bloqueurs¹⁶.

L'étude OBTAIN (*Outcomes of Beta-Blocker Therapy After Myocardial INfarction*) permet d'aborder l'hypothèse de Bangalore, à savoir si la prise de bêta-bloqueur améliore la survie³. D'autre part, elle permet d'explorer l'effet de la dose de bêta-bloqueur sur la survie; question qui n'avait été que très peu abordée.

Protocole de recherche : Entreprise en 2007, l'étude OBTAIN est un registre observationnel prospectif multicentrique (26 centres aux États-Unis et un au Canada) recueillant des données détaillées sur les doses de bêta-bloqueurs de tout patient ayant eu un IM pour accompagner l'étude PACE-MI (*PACEmaker and Beta-blocker Therapy Post-Myocardial INfarction*)^{1,17}. Les données de cette étude ont révélé une utilisation presque universelle des bêta-bloqueurs, mais à des doses correspondant le plus souvent à moins de 25 % des doses utilisées dans les essais cliniques. À la fin de l'étude en 2009, il a été décidé de poursuivre la tenue du registre pour évaluer la survie des patients sur au moins deux ans afin de tester l'hypothèse selon laquelle il existe une relation dose-réponse qui favorise un effet bénéfique des bêta-bloqueurs sur la survie. Le protocole a été modifié pour inclure l'évaluation de la survie. Des sites qui avaient entrepris cette étude à l'origine, 21 ont continué leur participation (dont le site canadien), ce qui représente 92 % des patients du

registre initial. Cinq autres sites américains ont également été recrutés. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de chaque site.

Patients : Les patients admis pour un IM dans les centres participants étaient inscrits dans un registre. Le diagnostic de l'IM reposait soit sur une élévation des créatines kinases de plus de deux fois la limite supérieure normale ou sur une élévation des troponines de plus de trois fois la limite supérieure normale. À ce critère devait s'ajouter soit une douleur à la poitrine (ou autre symptôme laissant supposer un IM) ou des changements à l'électrocardiogramme pouvant signifier un IM. Les données collectées comportaient les caractéristiques démographiques de base, les données sur les hospitalisations, le type et la dose du bêta-bloqueur prescrit au congé ainsi que de l'information concernant l'IM subi par le patient.

Interventions : Le bêta-bloqueur et la dose étaient choisis par le médecin traitant. Les doses de bêta-bloqueurs prescrites à la sortie d'hôpital, déterminées en fonction de la dose administrée, ont servi à répartir les patients en cinq groupes : pas de bêta-bloqueur (BB), entre 0 % et 12,5 % (BB-0-12,5), entre 12,5 % et 25 % (BB-12,5-25), entre 25 % et 50 % (BB-25-50) et plus de 50 % (BB-50) de la dose visée.

Points évalués : L'objectif primaire de cette étude visait la durée de survie jusqu'à la mort, toutes causes confondues, avec une survie censurée à deux ans. La survie était évaluée un an et deux ans après l'IM au moyen d'une revue des dossiers, d'une communication directe avec le patient ou sa famille et de la consultation de fichiers administratifs. Un suivi à plus long terme de la survie après trois ans a pu être effectué dans certains sites ayant participé au registre original.

Résultats : Le registre comptait 7057 patients. De ce nombre, 332 sont décédés à l'hôpital et 43 ont été perdus au suivi. Le tableau I montre les caractéristiques des 6682 patients ayant quitté l'hôpital. La plupart des caractéristiques étaient différentes entre les groupes. Il y avait notamment davantage de sujets de race noire dans le groupe BB-50 que dans les autres groupes (14,8 % dans le groupe BB-50 comparativement à 8 % dans le groupe BB-0-12,5). De plus, les patients du groupe BB-50 avaient en général un profil de comorbidités plus lourd, ils présentaient davantage d'hypertension, de dyslipidémie, d'insuffisance cardiaque, d'antécédents d'IM et de pontages aortocoronariens (PAC). Les caractéristiques de l'IM démontraient également quelques disparités entre les quatre groupes. Le pourcentage d'IM avec une élévation du segment ST (STEMI) était plus élevé dans le groupe BB-0-12,5 (49,6 %) comparativement au groupe BB-50 (36,7 %). Par ailleurs, le taux de reperfusion par intervention coronarienne percutanée (ICP) était plus élevé dans le groupe recevant une faible dose de bêta-bloqueur; par exemple 45,7 % des patients du groupe BB-0-12,5 ayant fait un IM sans élévation du segment ST ont subi une ICP comparativement à 31,1 % dans le groupe BB-50. Cette tendance a aussi été observée parmi les patients ayant fait un STEMI. Notons enfin qu'un plus grand nombre de patients ayant reçu un bêta-bloqueur au congé avaient fait un STEMI et présentaient plus souvent du diabète, de l'hypertension et de la dyslipidémie que ceux n'en ayant pas reçu. Ces derniers étaient toutefois plus souvent atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC).

La durée médiane du suivi était de 2,1 années. Au total, 567 (8,5 %) patients ont quitté l'hôpital sans bêta-bloqueur. Les raisons fournies pour ne pas leur administrer de bêta-bloqueurs comportaient l'hypotension (26 %), les désordres du système de conduction (16 %), les maladies pulmonaires (17 %), l'insuffisance cardiaque (9 %), l'utilisation de drogue (5 %), l'invalidité (5 %) ou autres (22 %). Quant aux patients ayant reçu une prescription de bêta-bloqueur au congé, ils se répartissaient comme suit : 24 % (groupe BB-0-12,5), 37,2 % (BB-12,5-25), 25,5 % (BB-25-50) et 13,4 % (BB-50). Quelques modifications de doses de bêta-bloqueurs ont dû être apportées au cours de la première année qui a suivi leur congé. Douze pour cent (12 %) des patients du groupe BB-50 ont été traités par la suite avec une dose de bêta-bloqueur égale ou inférieure à 25 % de celle visée. Par ailleurs, 4 % des patients assignés au groupe BB-12,5-25 ont reçu plus de 50 % de la dose visée.

La prise de bêta-bloqueurs, toutes doses confondues, était associée à une diminution de la mortalité de 45 % par rapport au groupe de patients n'ayant pas pris de bêta-bloqueur (intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] 0,33-0,55). Le nombre de sujets à traiter (NNT) calculé est de 10. Comparativement au groupe BB-50, l'analyse multivariée étendue n'a pas démontré de différence statistiquement significative du risque de décès dans les trois autres groupes de traitement aux bêta-bloqueurs (voir tableau II). Dans l'analyse multivariée étendue, des covariables supplémentaires étaient prises en compte, telles que la revascularisation à l'hôpital, les antécédents d'IM, de PAC, d'insuffisance cardiaque chronique, de MPOC, d'insuffisance rénale terminale ainsi que l'indice de masse corporelle.

La comparaison entre les patients ayant reçu une dose élevée de bêta-bloqueur (plus de 50 % de la dose visée) et ceux ayant reçu une faible dose (égale ou inférieure à 25 % de la dose visée), révélait que le RR non ajusté faisait état d'une diminution de la mortalité parmi les sujets prenant de faibles doses (RR non ajusté : 0,758; IC 95 % : 0,651-0,883, $p = 0,0004$). L'analyse multivariée ajustée et celle étendue ajustée pour les variables supplémentaires ont également démontré une influence avantageuse des doses faibles sur la mortalité. Cependant, ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs (RR ajusté : 0,857; IC 95 % : 0,734-1,002, $p = 0,05$; RR ajusté étendu : 0,889; IC 95 % : 0,754-1,048, $p = 0,16$).

Tableau I. Caractéristiques des sujets stratifiées selon l'usage de bêta-bloqueurs*

	Bêta-bloqueur au congé de l'hôpital		Dose de bêta-bloqueur (% de la dose visée)			
	Non N = 567 (8,5 %)	Oui N = 6115 (91,5 %)	BB- 0-12,5	BB- 12,5-25	BB- 25-50	B-50
Caractéristiques des patients						
Âge, M ± ÉT	65,1 ± 14,7	63,7 ± 13,5	64,5 ± 13,6	62,6 ± 13,6	64,0 ± 13,3	64,2 ± 13,1
Hommes, n (%)	349 (61,6)	4195 (68,6)	971 (67,1)	1555 (68,5)	1056 (68,5)	570 (70,5)
Race, n (%)						
Blanche	438 (77,2)	4851 (79,3)	1164 (80,4)	1792 (79,8)	1220 (79,2)	617 (76,3)
Noire	69 (12,2)	654 (10,7)	116 (8,0)	226 (10,1)	185 (12,0)	120 (14,8)
Comorbidités, n (%)						
Diabète	152 (26,9)	1985 (32,5)	399 (27,6)	688 (30,7)	533 (34,6)	336 (41,6)
Hypertension	357 (63,1)	4177(68,4)	857 (59,2)	1465 (65,3)	1131 (73,4)	666 (82,4)
Dyslipidémie	276 (48,8)	3336 (54,6)	723 (49,9)	1154 (51,4)	893 (58,0)	523 (64,8)
Antécédent d'infarctus du myocarde	115 (20,3)	1277 (20,9)	250 (17,3)	411 (18,3)	378 (24,6)	217 (26,9)
Insuffisance cardiaque	70 (12,4)	635 (10,4)	135 (9,3)	177 (7,9)	174 (11,3)	137 (17,0)
Pontage coronarien	69 (12,2)	815 (13,3)	143 (9,9)	238 (10,6)	240 (15,6)	178 (22,0)
AVC/ICT	58 (10,2)	640 (10,5)	133 (9,2)	199 (8,9)	183 (11,9)	115 (14,2)
MPOC	102 (18,0)	618 (10,1)	150 (10,4)	222 (9,9)	150 (9,7)	83 (10,3)
Fumeur actif	206 (36,9)	1997(33,1)	486 (33,9)	804 (36,2)	482 (32,0)	211 (26,5)
Caractéristiques de l'infarctus du myocarde						
STEMI, n (%)						
Thrombolyse	25 (12,4)	365 (13,6)	79 (11,0)	146 (14,6)	105 (16,1)	32 (10,8)
ICP primaire	147 (73,1)	2241 (83,3)	630 (87,9)	864 (86,3)	526 (80,8)	203 (68,4)
Revascularisation (ICP différée ou PAC)	41 (20,4)	444 (16,5)	105 (14,6)	149 (14,9)	115 (17,7)	71 (23,9)
NSTEMI, n (%)						
Thrombolyse	14 (3,8)	95 (7,5)	22 (3,0)	38 (3,1)	20 (2,2)	14 (2,7)
ICP primaire	126 (34,4)	1409 (41,2)	334 (45,7)	565 (45,4)	333 (37,5)	159 (31,1)
Revascularisation (ICP différée ou PAC)	84 (23,0)	1106 (32,3)	233 (31,9)	409 (32,9)	292 (32,8)	164 (32,0)
TAS à l'admission, mmHg	133,3 ± 31,2	141,0 ± 29,7	135,8 ± 27,5	140,1 ± 28,6	142,9 ± 30,6	148,7 ± 32,5
FC à l'admission, battements/min	82,9 ± 23,4	82,9 ± 21,2	81,3 ± 20,1	81,3 ± 20,2	84,2 ± 22,0	87,5 ± 23,6
Insuffisance cardiaque à l'admission	71 (12,5)	616 (10,1)	167 (11,5)	179 (8,0)	150 (9,7)	112 (13,8)
FEVG						
	48,8 ± 14,5	46,7 ± 12,8	45,3 ± 13,6	47,6 ± 12,4	46,4 ± 12,6	47,2 ± 12,8
Médicaments au congé de l'hôpital, n (%)						
Métoprolol			923 (63,7)	1645 (73,2)	1052 (68,3)	522 (64,5)
Carvédilol			505 (34,9)	468 (20,8)	340 (22,1)	174 (21,5)
Aspirine	477 (84,1)	5708 (93,3)	1352 (93,4)	2099 (93,4)	1450 (94,1)	745 (92,1)
IECA/BRA	282 (49,7)	4150 (67,9)	899 (62,1)	1541 (68,6)	1084 (70,3)	581 (71,8)
Statine	404 (71,8)	5363 (87,8)	1246 (86,2)	2003 (89,2)	1330 (86,4)	726 (89,7)
Double thérapie antiplaquettaire	314 (55,4)	4246 (69,4)	997 (68,9)	1580 (70,3)	1074 (69,7)	546 (67,5)

Abréviations : AVC : accident vasculaire cérébral; BRA : bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine; ÉT : écart-type; FC : fréquence cardiaque; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche; ICP : intervention coronarienne percutanée; ICT : ischémie cérébrale transitoire; IECA : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; M : moyenne; STEMI : infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST; MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique; NSTEMI : infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST; TAS : tension artérielle systolique

*Adapté du tableau I de Goldberger et coll.¹

Tableau II. Rapport de risque ajusté pour l'analyse primaire et l'analyse secondaire^a

	Analyse pré-spécifiée					
	Univariée		Multivariée ^b		Analyse multivariée étendue	
	RR (IC 95 %)	p	RR (IC 95 %)	p	RR (IC 95 %)	p
Analyse primaire						
Comparaison avec l'absence de bêta-bloqueur						
BB-0-12,5 (n = 1448)	0,486 (0,385-0,614)	< 0,0001	0,530 (0,418-0,673)	< 0,0001	0,576 (0,379-0,877)	0,01
BB-12,5-25 (n = 2247)	0,395 (0,316-0,493)	< 0,0001	0,492 (0,392-0,617)	< 0,0001	0,562 (0,374-0,843)	0,005
BB-25-50 (n = 1541)	0,547 (0,437-0,685)	0,0009	0,593 (0,471-0,746)	< 0,0001	0,649 (0,435-0,970)	0,04
BB-50 (n = 809)	0,626 (0,487-0,806)	0,002	0,615 (0,475-0,797)	0,0002	0,666 (0,440-1,007)	0,05
Comparé à BB-50						
BB-0-12,5 (n = 1448)	0,776 (0,612-0,983)	0,05	0,862 (0,677-1,098)	0,23	0,865 (0,667-1,123)	0,28
BB-12,5-25 (n = 2247)	0,630 (0,503-0,789)	<0,0001	0,799 (0,635-1,005)	0,05	0,843 (0,664-1,071)	0,16
BB-25-50 (n = 1541)	0,873 (0,695-1,097)	0,49	0,963 (0,765-1,213)	0,75	0,975 (0,769-1,237)	0,84
Analyse secondaire						
≤ 25 % vs ≥ 50 %	0,758 (0,651-0,883)	0,0004	0,857 (0,734-1,002)	0,05	0,889 (0,754-1,048)	0,16

Abréviations : BB-0-12,5 : entre 0 % et 12,5 % de la dose visée; BB-12,5-25 : entre 12,5 % et 25 % de la dose visée; BB-25-50 : entre 25 % et 50 % de la dose visée; B-50 : >50 % de la dose visée; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; RR : rapport de risque

^aAdapté du tableau II de Goldberger et coll.¹

^bLes variables utilisées dans l'analyse multivariée étaient : l'âge, le sexe, l'ethnicité blanche ou hispanique, les enzymes cardiaques, la fonction d'éjection ventriculaire gauche, le diabète, l'hypertension, l'hypercholestérolémie, l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST, la thérapie thrombolytique, l'intervention coronarienne percutanée, la durée de séjour et les autres médicaments prescrits au congé (aspirine, IECA/ARA, statines)

Tableau III. Variables utilisées dans les analyses multivariées

Variables communes aux ensembles 1 et 2	Ensemble 1	Ensemble 2 (étendu)
Âge	Fraction d'éjection ventriculaire	Âge (quadratique, cubique)
Ln (troponine)	Ethnicité (blanc)	Antécédents d'IM
Ln (LOS) (jours)	Ethnicité (hispanique)	
Sexe masculin		Antécédents de pontage aortocoronarien
Diabète		Revascularisation à l'hôpital
Hypertension		Antécédents de MPOC
Dyslipidémie		Antécédents d'IC chronique
STEMI		Antécédents de maladies rénales (phase terminale)
Thérapie thrombolytique		Antécédents d'accident cérébrovasculaire ou ischémique transitoire
Intervention coronaire percutanée		Présence de défibrillateur implantable
Intervention coronaire percutanée		IMC (IMC, quadratique, cubique)
Usage d'aspirine		
Usage IECA/ARA		
Usage de statines		

Abréviations : ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine; IC : insuffisance cardiaque; IECA : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; IMC : indice de masse corporelle; STEMI : infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST; Ln : logarithme naturel; LOS : durée de séjour; MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?
Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement? Non. Durant l'hospitalisation, chaque patient recevait un bêta-bloqueur choisi par son médecin traitant. Toutefois, un appariement par score de propension a été réalisé afin d'obtenir des groupes ayant des caractéristiques similaires selon les variables ciblées.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? Non. Des 7057 patients inclus dans le registre, 4,7 % d'entre eux sont décédés durant l'hospitalisation et 43 ont été perdus au suivi. Seuls les 6682 patients restants ont été pris en compte dans l'analyse des résultats.
Le suivi des patients a-t-il été mené à terme? Oui. Les pertes au suivi représentaient moins de 1 % des patients inscrits dans le registre.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)? Il ne s'agit pas d'une étude à répartition aléatoire. Le patient a été analysé selon la dose de bêta-bloqueur prescrite lors de son congé. Ainsi, les changements de dose en cours d'étude n'ont pas été pris en considération. L'analyse des résultats ne tient pas compte des pertes au suivi.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné? Non, puisqu'il s'agit d'un registre.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude? Non. Les groupes étaient très différents tant sur le plan du profil des comorbidités que des caractéristiques de l'IM. Les analyses multivariées et par score de propension ont permis de partiellement corriger pour ces différences.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche? Il est impossible de statuer sur cet aspect, d'autant que les profils de comorbidités varient énormément. De plus, la diversité des raisons entraînant le choix de la dose a probablement été la cause de la variété des choix.
QUELS SONT LES RÉSULTATS?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement? L'usage de doses plus élevées (BB-50) n'a pas permis de démontrer une amélioration de la survie par rapport aux doses de bêta-bloqueurs plus faibles. En revanche, les résultats ont démontré que les patients ayant reçu un bêta-bloqueur au congé, toutes doses confondues, avaient 45 % moins de risque de décès que ceux n'ayant pas reçu ce traitement, avec un nombre de sujets à traiter (NNT) de 10.
Quelle est la précision de l'effet évalué? Les intervalles de confiance de rapport de risques (RR) pour l'analyse primaire comparant le groupe BB-50 aux trois autres groupes de traitement ne sont généralement pas étroits, ce qui diminue la précision de l'effet évalué. Le même constat peut être fait pour l'analyse secondaire comparant le groupe recevant des doses élevées de bêta-bloqueurs à celui recevant un bêta-bloqueur à faible dose.
LES RÉSULTATS VONT-ILS M'ÊTRE UTILES DANS LE CADRE DE MES SOINS PHARMACEUTIQUES?
Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients? Oui. Tout patient admis pour un épisode d'IM aigu a été inclus au registre. Il ne semblait pas y avoir d'autres critères d'inclusion ou d'exclusion. À cet égard, la population à l'étude représentait bien la population cible. La plupart des sites étaient américains avec un seul site canadien. Ceci reflète relativement bien la pratique nord-américaine. Cependant, les caractéristiques des groupes de patients jumelés par score de propension n'étaient pas disponibles.
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération? Non. L'objectif primaire évaluant la mortalité toutes causes confondues était adéquat. Cependant, d'autres objectifs cliniques auraient dû être pris en considération, comme la mortalité cardiovasculaire, le taux de répétition de l'infarctus et des paramètres intermédiaires, tels que la fréquence cardiaque et la tension artérielle.
Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs? Non. L'usage de doses plus élevées n'a pas démontré d'avantage supérieur sur la survie comparativement à de plus faibles doses. On a néanmoins observé une tendance à une amélioration de la survie à de faibles doses de bêta-bloqueurs, sans que le résultat soit statistiquement significatif. Par ailleurs, bien que la littérature scientifique ne soit pas unanime à ce sujet, la prise de bêta-bloqueurs, toutes doses confondues, a été associée à une plus faible mortalité comparativement à l'absence de bêta-bloqueur. Il est toutefois difficile d'évaluer cliniquement les réelles retombées de la prise de bêta-bloqueurs, étant donné le manque de précision des résultats et les différents biais d'indication pouvant modifier les résultats.

Discussion

Bien que les bêta-bloqueurs aient amélioré la survie globale des patients de l'étude, les doses plus élevées ne semblaient pas augmenter les chances de survie. Ce résultat nous amène à nous questionner sur les doses à viser pour les patients qui ont fait un IM.

L'étude OBTAIN comporte plusieurs points forts, dont sa grande taille d'échantillon de patients provenant de plusieurs centres, l'inclusion de patients ayant subi un ICP, le traitement médical relativement optimal des patients, l'évaluation de l'effet à plus long terme par rapport à d'autres études ainsi que la possibilité de généraliser les résultats à la population cible.

Cette étude présente cependant plusieurs limites. Puisqu'il s'agit d'un registre, la répartition des patients dans chaque groupe n'était pas faite de façon aléatoire. La décision de prescrire, ainsi que le choix de l'agent et de la dose, était laissée au médecin traitant selon le patient, sans être spécifiée à priori. Ceci a pu induire un biais d'indication : le médecin était peut-être plus enclin à prescrire une dose plus élevée aux patients plus malades, plus à risque ou aux patients n'ayant pas eu de reperfusion rapide par ICP. D'ailleurs, les caractéristiques des patients n'étaient pas réparties de façon

uniforme entre les groupes; il est donc bel et bien possible que les différences cliniques entre les patients aient dicté la dose de bêta-bloqueur. Il n'est pas exclu que l'état d'un patient plus malade soit aussi plus difficile à contrôler et que celui-ci soit plus enclin à mourir.

Le taux de reperfusion plus élevé dans le groupe de bêta-bloqueur à faible dose brouille aussi les pistes : est-ce que la différence de mortalité est due à la reperfusion? Heureusement, l'analyse multivariée présentée par la suite a tout de même permis de contrôler un grand nombre de variables potentiellement confondantes. Une certaine confusion résiduelle subsiste néanmoins en raison des variables confondantes qui n'ont pas été mesurées, notamment l'étendue de la maladie coronarienne et les valeurs atteintes de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle. Par ailleurs, l'analyse multivariée effectuée avec l'ensemble étendu des variables a permis de contrôler davantage de facteurs pertinents, notamment l'indice de masse corporelle, les antécédents d'IM et de PAC. Somme toute, les deux ensembles de variables utilisés pour les analyses multivariées ont l'avantage de prendre en compte beaucoup de variables qui étaient inégalement réparties entre les groupes et qui, pour certaines d'entre elles, avaient un effet indépendant sur la survie. De plus, l'analyse de sensibilité multivariée et du

score de propension étudiant la survie à trois ans continuait de démontrer que la pleine dose ne procurait aucun avantage supplémentaire. Il n'y a toutefois pas d'information sur le nombre de patients inclus dans cette analyse.

Soulignons un point négatif de l'analyse concernant la présentation des courbes de survie de Kaplan-Meier non ajustées. Compte tenu du nombre important de variables confondantes détecté par la présence de groupes non comparables et du possible biais d'indication, ces courbes ne permettent pas de tirer de conclusion.

Les analyses sont basées sur l'utilisation de la dose reçue au moment du congé, sans prise en compte des ajustements de doses subséquents, ce qui entraîne aussi un biais qu'il n'est malheureusement pas possible de contrôler. Comme chaque patient peut avoir une augmentation ou une diminution de sa dose au fil du temps, il est possible que certains patients aient été mal classés. Que le changement de dose ait eu lieu quelques semaines après la sortie d'hôpital ou deux ans plus tard influencera aussi l'importance du biais, mais cette information n'est pas disponible. Bien que les auteurs concluent que seule une minorité de patients ont eu une augmentation de dose, il n'y a malgré tout que 52,4 % des patients qui ont gardé la même dose après deux ans. L'ampleur des changements de doses n'est pas connue; reste à savoir si elle était suffisante pour entraîner un changement de catégorie de plusieurs patients. Ce genre de biais pourrait avoir pour effet de masquer ou de diminuer la force d'une association.

En ce qui concerne le suivi, la durée du suivi médian de 2,1 années semble un peu courte pour permettre l'évaluation de l'objectif primaire de survie. De plus, l'absence de paramètres cliniques, tels que la tension artérielle et la fréquence cardiaque, ajoute un point négatif à cette étude. La titration de la dose étant laissée au médecin traitant, aucune information n'est disponible sur la façon dont elle a été faite et les raisons pour lesquelles un changement de dose était nécessaire. Une analyse complète aurait nécessité la comparaison entre les groupes de la proportion de patients atteignant les cibles cliniques ou, minimalement, l'obtention des données sur la pression artérielle après le début du traitement. En effet, l'étude ne clarifie pas à quel point l'effet bénéfique des bêta-bloqueurs est lié à leur efficacité à réduire la pression artérielle et la fréquence cardiaque. D'ailleurs, à ce sujet, une méta-analyse d'essais à répartition aléatoire contrôlés laisse entendre qu'une relation existe entre la réduction de la fréquence cardiaque au repos et les avantages cliniques, entre autres sur la mortalité cardiaque et la mortalité toutes causes confondues¹⁸. En présentant l'atteinte des doses sans en présenter leur efficacité, les auteurs sont-ils passés à côté d'une partie de la réponse? L'absence de ces informations reste un point négatif qui empêche une analyse en profondeur et l'utilisation concrète de l'information fournie par cette étude. Il est aussi à noter que l'observance des patients à leur traitement n'a pas été mesurée; les effets de l'inobservance sont probablement plus importants lors d'omission de doses élevées de bêta-bloqueurs que lors d'omission de faibles doses.

Peu d'études se sont penchées sur les conséquences de doses considérées comme sous-thérapeutiques. En 1998, l'étude rétrospective de Barron démontrait une meilleure réduction de la mortalité cardiovasculaire dans le groupe recevant des

doses 50 % inférieures à celles visées. On observait dans ce groupe une tendance à une meilleure revascularisation et à une réduction de thrombolyse¹⁹. Selon l'étude de Grall et coll., l'utilisation de bêta-bloqueur en prévention secondaire de STEMI améliorerait la survie à un an seulement chez les patients souffrant de dysfonction ventriculaire; les doses 50 % supérieures à celles visées étaient plus efficaces que celles 50 % inférieures à la dose visée ou que l'absence de bêta-bloqueur. Certaines variables importantes étaient néanmoins exclues du modèle d'analyse malgré une distribution inégale entre les groupes¹⁶. Dans la présente étude, comme il n'y avait pas de stratification selon la dysfonction ventriculaire (fraction d'éjection moyenne entre 45 et 48 % à l'arrivée), il n'est pas possible de comparer les résultats avec ceux de l'étude de Grall.

Somme toute, les résultats de cette étude se veulent rassurants quant à la pratique actuelle, selon laquelle la plupart des patients ne reçoivent en général qu'une fraction des doses étudiées dans les essais cliniques. En effet, les paramètres hémodynamiques du patient ou des problèmes de tolérance empêchent souvent de titrer jusqu'aux doses visées. De plus, certains patients bénéficient possiblement d'un suivi moins étroit que d'autres, comme les patients ne présentant pas d'insuffisance cardiaque ou d'autres comorbidités, telles que la MPOC et le diabète.

Conclusion

Bien que cette étude ne permette pas de conclure à une quelconque relation entre la dose de bêta-bloqueur après un IM et la mortalité, il semble d'emblée qu'il n'y ait pas d'effet délétère à en donner une dose plus faible. Il y aurait cependant un désavantage à ne pas en donner du tout. Cette étude permet d'établir l'équipose clinique, c.-à-d. qu'il n'est actuellement pas possible de déterminer à priori quelle dose est la meilleure en ce qui a trait au risque de décès. Il est possible qu'il n'existe pas de dose optimale unique pouvant convenir à tous les patients ayant subi un IM. Les doses pourraient plutôt être individualisées selon les paramètres cliniques, tels que la fréquence cardiaque, l'absence de symptômes angineux et la tolérance du patient.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts actuel ou potentiel en relation avec le présent article.

Remerciements

Cet article a été réalisé dans le cadre du cours Communication scientifique de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Les auteurs en remercient les responsables et les collaborateurs. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

Références

1. Goldberger JJ, Bonow RO, Cuffe M, Liu L, Rosenberg Y, Prediman K et coll. Effect of beta-blocker dose on survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1431-41.
2. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730-7.
3. Bangalore S, Makani H, Radford M, Thakur M, Toklu B, Katz SD et coll. Clinical outcomes with beta-blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2014;127:939-53.
4. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, Holmberg S, Malek I, Nyberg G et coll. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction: A double-blind randomised trial. *Lancet* 1981; 2:823-7.
5. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA et coll. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e78-140.
6. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR et coll. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e139-228.
7. National Institute for Health and Care Excellence, 2013. Myocardial infarction: cardiac rehabilitation and prevention of further MI. [en ligne] <https://www.nice.org.uk/guidance/cg172/resources/myocardial-infarction-cardiac-rehabilitation-and-prevention-of-further-mi-35109748874437> (site visité le 15 mars 2016).
8. ESC-STEMI Steg G, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, Borger MA et coll. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33 :2569-619.
9. ESC-NSTEMI Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et coll. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2016;37:267.
10. Smith SC, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA et coll. AHA/ACC secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2432-46.
11. Dargie H, Colucci W, Ford I, Lopez Sendon JL, Remme W, Sharpe N et coll. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: The CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357:1385-90.
12. 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;2:57-66.
13. Viskin S, Kitzis I, Lev E, Zak Z, Heller K, Villa Y et coll. Treatment with beta-adrenergic blocking agents after myocardial infarction: from randomized trials to clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1327-32.
14. B-Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction: I. Mortality results. *JAMA* 1982;247:1707-14.
15. Arnold SV, Spertus JA, Masoudi FA, Daugherty SL, Maddox TM, Li Y et coll. Beyond medication prescription as performance measures: optimal secondary prevention medication dosing after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1791-801.
16. Grall S, Biere L, Le Nezet M, Bouvier JM, Lucas-Chauvelon P, Richard C et coll. Relationship between beta-blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor dose and clinical outcome following acute myocardial infarction. *Circ J* 2015;79:632-40.
17. Goldberger JJ, Bonow RO, Cuffe M, Dyer A, Greenland P, Rosenberg Y et coll. Post-myocardial infarction beta-blocker therapy: the bradycardia conundrum. Rationale and design for the Pacemaker & beta-blocker therapy post-MI (PACE-MI) trial. *Am Heart J* 2008;155:455-64.
18. Cucherat, M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2007;28:3012-9.
19. Barron H, Viskin S, Lundstrom R, Swain B, Truman A, Wong C et coll. B-Blocker dosages and mortality after myocardial infarction: data from a large health maintenance organization. *Arch Intern Med* 1998;158:449-53.