

Effet des bêtabloquants sur la mortalité après un infarctus du myocarde subi par des patients sans insuffisance cardiaque

Marie-Lawrence Monfette¹⁻³, Pharm.D., Emmie Lavallée^{1,2,4}, Pharm.D., Anne-Marie Bégin¹⁻³, Pharm.D., Alessandra Stortini³, Pharm.D., M.Sc., John Nguyen³, 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 de l'article, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

³Pharmacien(ne), Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁴Pharmacienne, Centre intégré de santé et services sociaux de Lanaudière, Terrebonne (Québec) Canada

Reçu le 13 juillet 2017; accepté après révision par les pairs le 22 novembre 2017

Titre : *Beta blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure : multicentre prospective cohort study.* BMJ 2016;354:i4801¹.

Auteurs : Puymirat E, Riant E, Aissoui N, Soria A, Ducrocq G, Coste P et coll.

Commanditaires : Le registre FAST-MI, registre de la Société française de cardiologie, est financé par des bourses des laboratoires Pfizer et Servier et par la Caisse nationale d'assurance maladie. L'implication des compagnies pharmaceutiques n'était toutefois pas mentionnée.

Cadre de l'étude : Les bénéfices des bêtabloquants (BB) après un infarctus du myocarde (IDM) ont initialement été démontrés dans les années 1980^{2,3}. En effet, dans l'étude ISIS-1, l'aténolol administré dans les premières 24 heures après un IDM était associé à une diminution de la mortalité à sept jours². La diminution de la mortalité a également été démontrée à plus long terme dans la méta-analyse réalisée par Freemantle et coll. L'utilisation des BB sur une période moyenne de 1,4 an a diminué le risque de mortalité toute cause de 23 %³. Ces études ont été réalisées avant le recours aux stratégies de reperfusion et avant l'utilisation désormais habituelle de la double thérapie antiplaquettaire, des statines et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA). L'étude COMMIT, réalisée après l'introduction de la reperfusion, n'a pas démontré de diminution de la mortalité dans les 28 jours qui suivent un IDM avec l'administration intraveineuse précoce de métoprolol suivie de la prise orale du médicament jusqu'à une dose de 200 mg par jour comparativement au placebo. Le risque d'un nouvel infarctus et de fibrillation ventriculaire avait toutefois diminué⁴. Aucune étude à répartition aléatoire contrôlée n'a évalué l'utilisation des BB à long terme après un IDM, ce qui a mené à des divergences entre les recommandations des lignes directrices américaines et européennes. Les lignes directrices américaines portant sur la prise en charge de l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (IMÉST) et sur la prise en charge de l'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (IMSÉST) recommandent de poursuivre l'administration d'un BB à long terme à tous les patients n'ayant pas de contre-indication^{5,6}. Il s'agit d'une classe de recommandation I sauf pour les patients ayant subi un IMSÉST et à faible risque, pour qui la classe de recommandation est IIa. Les lignes directrices européennes portant sur la prise en charge de l'IMÉST recommandent quant à elles de poursuivre l'administration d'un BB à long terme à tous les patients n'ayant pas de contre-indication, mais la classe de recommandation est IIa⁷. Quant aux IMSÉST, les lignes directrices européennes recommandent de poursuivre l'administration d'un BB à long terme uniquement aux patients dont la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) est inférieure ou égale à 40 % (classe I)⁸.

Ainsi, la présente étude a été réalisée en raison du manque d'études portant sur des patients traités par reperfusion et de la controverse entourant l'utilisation à long terme de BB à la suite d'un IDM pour des patients ne souffrant pas de dysfonction ventriculaire gauche. Elle visait à évaluer l'association entre la prise de BB et la mortalité à différents moments dans le temps, soit 30 jours, un an et cinq ans après un IDM.

Protocole de recherche : Il s'agit d'une étude de cohorte prospective et multicentrique examinant 223 centres en France. Cette étude porte sur une population de sujets provenant du registre français *French registry on acute ST-elevation and non ST-elevation myocardial infarction* (FAST-MI)^{9,10}. Ce registre a été conçu pour évaluer la prise en charge réelle de l'IDM en France. L'étude a été approuvée par un comité d'éthique indépendant.

Patients : Les critères d'inclusion et d'exclusion du registre s'appliquent également aux sujets de la présente étude. Pour être inclus dans le registre, les patients devaient être âgés d'au moins 18 ans, être admis à une unité de soins intensifs dans les 48 heures après les premiers symptômes d'IDM, avoir une élévation des troponines ou une augmentation des taux sériques de deux fois la limite supérieure à la normale de créatine kinase (CK) ou de créatine kinase-MB (CK-MB). Les patients devaient aussi remplir au moins un des critères suivants : des symptômes d'IDM, des ondes Q pathologiques sur

Pour toute correspondance : Marie-Lawrence Monfette, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, 1051, rue Sanguinet, Montréal (Québec) H2X 0C1, CANADA; Téléphone : 514 890-8000; Télécopieur : 514 412-7381; Courriel : marielawrencemonfette@hotmail.fr

au moins deux territoires contigus à l'électrocardiogramme ou un changement du segment ST (élévation ou dépression) de plus de 0,1 mV. Le registre excluait les patients présentant un infarctus survenant dans les 48 heures après une procédure thérapeutique et ceux dont le diagnostic d'IDM était finalement exclu. Étaient également exclus les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque, présentant un IDM de classe Killip supérieure à un ou ayant une FEVG inférieure à 40 % dûment consignée pendant l'hospitalisation. Le recrutement s'est déroulé du 1^{er} octobre au 3 novembre 2005. La période d'inclusion des patients diabétiques a duré un mois de plus. Le consentement des sujets à participer à l'étude était indispensable. Il y avait trois types de populations dans l'étude qui sont présentés à la figure 1.

Interventions : L'exposition et l'historique des patients étaient collectés de façon prospective par des moniteurs de recherche travaillant pour la Société française de cardiologie. L'historique cardiovasculaire, le traitement médicamenteux au moment de l'admission, les facteurs de risque, l'évolution clinique, les interventions au cours de l'hospitalisation, le diagnostic ainsi que les médicaments au congé, particulièrement les BB, étaient colligés. Les patients ayant reçu un BB dans les 48 heures après l'admission constituaient le groupe exposé de la population 1, alors que les patients n'en ayant pas reçu constituaient le groupe témoin de la population 1.

La population 2 était composée des patients en vie au moment du congé et identifiés au moyen d'un registre municipal. Les patients détenant une prescription pour un BB formaient le groupe exposé et ceux sans BB formaient le groupe témoin. Les moniteurs de recherche contactaient les patients, leur famille ou les médecins. Si ceux-ci rapportaient un événement ayant mené à une hospitalisation, la feuille sommaire d'hospitalisation et les notes d'évolution médicales liées à cet épisode étaient évaluées.

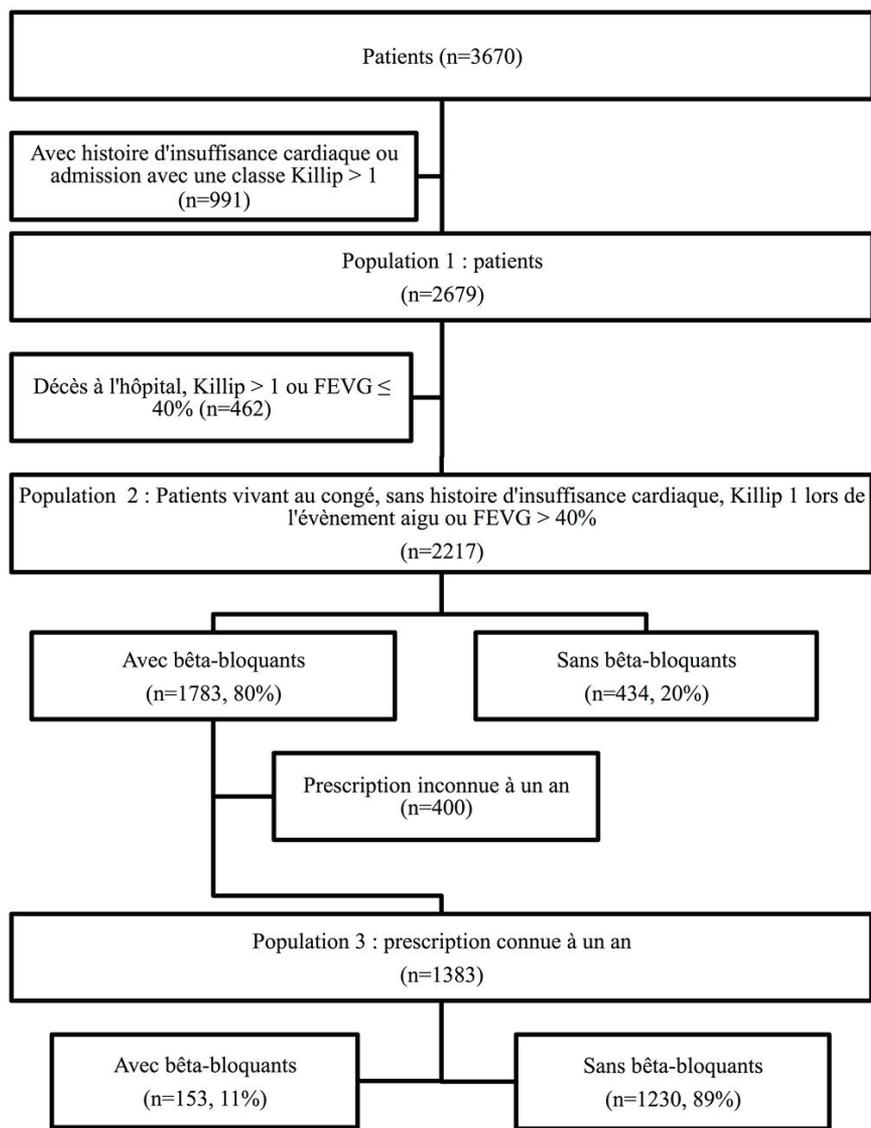


Figure 1. Schéma de l'étude^a

Abréviation : FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche

^aAdapté avec autorisation de la référence 1 (BMJ 2016;354:i4801)

Finalement, l'utilisation des médicaments était rapportée par les patients au suivi et s'appuyait parfois sur des copies d'ordonnances médicales. Les patients dont l'information sur l'utilisation des médicaments était disponible un an plus tard étaient inclus dans la population 3. Les patients prenant des BB constituaient le groupe exposé alors que ceux n'en prenant plus constituaient le groupe témoin.

Points évalués : Le paramètre primaire d'évaluation prenait en compte la mortalité comparée entre les patients recevant ou non un BB. La mortalité était évaluée à différents moments au cours de l'étude parmi les trois populations de patients. Les patients inclus dans la population 1 étaient évalués en fonction de la mortalité à 30 jours, ceux de la population 2 en fonction de la mortalité à un an et ceux de la population 3 en fonction de la mortalité à cinq ans.

Une analyse secondaire a également été effectuée auprès des patients de la population 3, qui recevaient une statine au congé de l'hôpital. La mortalité à cinq ans était comparée entre les patients qui recevaient toujours une statine un an plus tard et ceux qui n'en recevaient plus.

Résultats :

Utilisation des BB dans les premières 48 heures après l'admission et mortalité à 30 jours

Au total, 3670 dossiers de patients ont été révisés pour inclure 2679 patients dans l'étude. Parmi ces 2679 patients, 76,5 % avaient reçu un BB dans les 48 heures après leur admission. Les caractéristiques des patients inclus dans la population 1 sont présentées dans le tableau I. La mortalité à 30 jours était de 2,3 % parmi les patients ayant reçu des BB et de 8,6 % parmi ceux n'en ayant pas reçu. Les résultats montrent donc une diminution du rapport de risque instantané (RR) statistiquement significative de 54 % avec l'administration des BB (RR ajusté selon les covariables : 0,46; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] 0,26-0,82; $p = 0,008$). Le risque de décès avait également diminué de façon statistiquement significative parmi les patients ayant reçu un BB après un appariement au score de propension (RR : 0,57; IC 95 % : 0,36 – 0,92; $p = 0,02$).

Utilisation des BB au congé et mortalité à un an

Parmi les 2217 patients en vie à la sortie de l'hôpital et sans histoire de FEVG inférieure ou égale à 40 %, 1783 ont reçu un BB. La mortalité un an après l'admission était de 3,4 % parmi les patients ayant reçu un BB et de 7,8 % parmi ceux n'en ayant pas reçu. Cette différence était non statistiquement significative (RR ajusté selon les covariables : 0,77; IC 95 % : 0,46-1,30; $p = 0,32$). Il en était de même pour le RR après l'appariement au score de propension (RR : 0,85; IC 95 % : 0,50-1,47; $p = 0,57$).

Utilisation des BB à un an et mortalité à cinq ans

Parmi les 1383 patients ayant reçu un BB à la sortie de l'hôpital, toujours en vie un an après l'admission et dont les informations relatives à l'ordonnance étaient disponibles, 1230 prenaient toujours un BB un an après l'admission. La mortalité cinq ans après l'admission était de 7,6 % parmi les patients prenant un BB à un an et de 9,2 % parmi ceux l'ayant cessé. Après ajustement selon les covariables, les résultats montrent une différence non statistiquement significative du RR (RR ajusté selon les covariables : 1,19; IC 95 % : 0,65-2,18; $p = 0,57$). De façon similaire, le RR après appariement au score de propension n'était pas statistiquement significatif (RR : 1,10; IC 95 % : 0,41-2,97; $p = 0,85$).

Utilisation des statines et mortalité à cinq ans

Parmi les 1256 patients ayant reçu à la fois un BB et une statine à la sortie de l'hôpital, 89 % prenaient toujours une statine un an après l'admission. La mortalité cinq ans après l'admission était de 5,8 % parmi les patients prenant une statine et de 16,9 % parmi ceux l'ayant cessée. Les résultats montrent donc une diminution du RR statistiquement significative de 58 % en présence de statines (RR ajusté : 0,42; IC 95 % : 0,25-0,72; $p = 0,001$). Les résultats après appariement au score de propension étaient similaires (RR : 0,46; IC 95 % : 0,27-0,79; $p = 0,004$).

Tableau I. Caractéristiques de base des sujets de la population^{1a}

Caractéristiques	Sans bêtabloquant (n = 659)	Bêtabloquant (n = 2050)	Sans bêtabloquant (n = 502)	Bêtabloquant (n = 502)
	Avant appariement au score de propension		Après appariement au score de propension	
Âge, M (ÉT)	68,0 (13,6)	63,7 (13,6)	66,1 (13,1)	65,7 (12,7)
Sexe féminin, n (%)	210 (33)	539 (26)	161 (32)	161 (32)
Facteurs de risque, n (%)				
Hypertension	374 (59)	1095 (53)	286 (57)	269 (54)
Hypercholestérolémie	299 (48)	983 (48)	249 (50)	234 (47)
Tabagisme actif	173 (28)	698 (34)	149 (30)	155 (31)
Diabète	207 (33)	645 (31)	154 (31)	160 (32)
ATCD médicaux, n (%)				
AVC ou ICT	54 (9)	114 (6)	36 (7)	30 (6)
IDM	108 (17)	280 (14)	83 (17)	71 (14)
MVAS	67 (11)	113 (6)	52 (10)	34 (7)
Médicaments avant l'admission, n (%)				
Antiplaquettaires	227 (36)	535 (26)	173 (35)	157 (31)
Statines	181 (29)	532 (26)	148 (30)	135 (27)
Bêtabloquants	81 (13)	520 (25)	63 (13)	61 (12)
IECA	116 (18)	324 (16)	86 (17)	86 (17)
ARA	110 (17)	281 (14)	88 (18)	89 (18)
Caractéristiques de l'IDM à la date d'index ^b , n (%)				
IMÉST	335 (53)	1161 (57)	277 (55)	281 (56)
Bloc de branche gauche	23 (4)	34 (2)	16 (3)	15 (3)
Angiographie coronarienne (≤ 48 h)	412 (66)	1634 (80)	393 (78)	396 (79)
ICP (≤ 48 h)	249 (40)	1055 (51)	237 (47)	243 (48)
Reperfusion en IMÉST				
Thrombolyse	80 (24)	369 (32)	ND	ND
ICP primaire	117 (35)	458 (39)	ND	ND
PAC	22 (3)	88 (4)	ND	ND
Médicaments reçus pendant l'hospitalisation (≤ 48 h), n (%)				
HFPM	354 (56)	1421 (69)	291 (58)	299 (60)
Clopidogrel	490 (78)	1905 (93)	427 (85)	439 (88)
Statine	372 (59)	1721 (84)	ND	ND
Types de bêtabloquant, n (%)				
Aténolol	NA	820 (40)	NA	ND
Acébutolol	NA	462 (23)	NA	ND
Bisoprolol	NA	448 (22)	NA	ND
Métoprolol	NA	208 (10)	NA	ND
Dose de bêtabloquant prescrite au congé (%)				
Au moins 50 % de la dose optimale	NA	1339 (68)	ND	ND

Abréviations : ARA : antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II; ATCD : antécédents; AVC : accident vasculaire cérébral; ÉT : écart-type; HFPM : héparine de faible poids moléculaire; IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; ICP : intervention coronarienne percutanée; ICT : ischémie cérébrale transitoire; IDM : infarctus du myocarde; M : moyenne; MVAS : maladie vasculaire athérosclérotique; NA : non applicable; ND : non disponible; PAC : pontage aortocoronarien; IMÉST : infarctus du myocarde avec élévation du segment ST

^aAdapté de la référence 1 (BMJ 2016;354:i4801)

^bLa date d'index représente la date d'entrée du patient dans l'étude

Grille d'évaluation

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?
Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement? NON. Il s'agit d'une étude de cohorte, et l'inclusion des patients dans deux groupes de traitement était déterminée selon leur exposition aux BB après leur admission à l'hôpital pour un IDM.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? NON. Les patients inclus dans la population 2 différaient de ceux de la population 1. En effet, les patients inclus dans la population 1 qui sont décédés pendant l'hospitalisation, qui ont développé des symptômes d'insuffisance cardiaque (classe Killip supérieure à 1) ou dont la FEVG a diminué en deçà de 40 % ont été exclus de la population 2. Parmi les patients de la population 2, seuls ceux qui avaient reçu un BB au congé, qui étaient vivants après un an et dont les détails de l'ordonnance étaient disponibles étaient inclus dans la population 3. Ainsi, les conclusions tirées à partir des différentes populations ne s'appliquent pas à tous les patients inclus dans cette étude.
Le suivi des patients a-t-il été mené à terme? OUI. Les auteurs rapportent un taux de perte au suivi en raison du manque d'information sur le statut vital de 0,3 % à un an et de 4,1 % à cinq ans.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)? Il s'agit d'une étude de cohorte, donc cette question n'est pas applicable.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concernés ? NON. Tous connaissaient le type de traitement donné ou reçu. En effet, l'usage ou le non-usage de la thérapie médicamenteuse dépendait du choix du clinicien, et l'équipe médicale en était informée. Les investigateurs n'ont joué aucun rôle dans le choix du traitement.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude? Au sein de la population 1 présentée dans le tableau I, les patients non exposés étaient plus âgés, présentaient plus de comorbidités ou d'antécédents cardiovasculaires et recevaient moins souvent de traitements médicamenteux concomitants (antiplaquettaires, statines et anticoagulants) que les patients du groupe exposé. Ceci pourrait s'expliquer par le fait qu'en phase aiguë d'un IDM, les patients les plus malades reçoivent moins souvent des BB, ce qui représente un biais d'indication. L'appariement au score de propension a permis d'obtenir des caractéristiques de base des patients davantage similaires dans les groupes sans toutefois éliminer les différences entre les groupes. En effet, il y avait une plus grande proportion de patients ayant déjà subi une ICP et souffrant de maladie vasculaire périphérique dans le groupe non exposé. Ainsi, au départ, avant l'appariement au score de propension, le risque de décès semblait plus élevé dans le groupe non exposé. Ce score aura donc permis de diminuer cette différence de risque, sans l'éliminer.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche? La prise de médicaments concomitants était décrite seulement pour certaines classes d'agents utilisés en phase aiguë d'un IDM ou encore en prévention secondaire. Ainsi, les patients pouvaient prendre tout autre médicament, y compris des bloqueurs des canaux calciques non dihydropyridines (BCC non DHP), sans que cette information soit consignée. Par ailleurs, l'atteinte des cibles de traitement, comme l'hémoglobine glyquée et la tension artérielle, n'est pas connue.
QUELS SONT LES RÉSULTATS
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement? Si l'on considère uniquement les RR après ajustement et ceux après appariement au score de propension, les seuls résultats statistiquement significatifs concernent la population 1. Ainsi, les patients recevant un BB dans les premières 48 heures après leur admission pour un IDM ont connu une diminution de 54 % du risque de décès à 30 jours comparativement aux patients n'en recevant pas. En comparant à l'étude à répartition aléatoire COMMIT qui n'a pas montré de différence statistiquement significative de l'utilisation d'un BB après un IDM sur la mortalité intrahospitalière ou à 28 jours après l'événement, l'effet obtenu dans la présente étude semble surestimé. Cet effet pourrait s'expliquer par la différence entre les groupes au départ, par la présence d'un biais d'indication pouvant sous-estimer le RR et par la faible taille de l'échantillon comparativement à l'étude COMMIT ⁴ . En effet, lorsque la taille de l'échantillon est faible et que la survenue des événements de l'objectif principal est peu fréquente, un événement supplémentaire affecte de façon plus importante la mesure d'association que lorsque la taille de l'échantillon est grande. Il est à noter que les patients de l'étude COMMIT ont reçu jusqu'à 200 mg par jour de métoprolol par voie intraveineuse puis par voie orale et qu'une partie d'entre eux présentaient des signes d'insuffisance cardiaque.
Quelle est la précision de l'effet évalué? Les résultats de la population 1 liés à l'utilisation de BB montrent un IC 95 % large, donc imprécis. Concernant les populations 2 et 3, la majorité des résultats liés à l'utilisation de BB montrent un IC 95 % large, donc imprécis.
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/NON. La population à l'étude était semblable à celle qu'on retrouve en pratique dans un contexte d'IDM. En effet, les traitements qui étaient utilisés dans l'étude en phase aiguë et en prévention secondaire étaient similaires à ceux que reçoivent nos patients. Toutefois, la proportion de patients ayant reçu une statine, de l'aspirine, du clopidogrel, un IECA ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) à la sortie d'hôpital était plus faible que dans une autre étude observationnelle et plus faible que dans la population générale ^{11,12} . De plus, environ 55 % des IDM dans l'étude étaient des IMÉST alors que la proportion des IDM qui se révèlent être des IMÉST dans la population actuelle est plutôt de 25 à 40 % ¹³ . Finalement, environ 40 % des patients de chacun des groupes ont subi une intervention coronarienne percutanée (ICP) alors qu'une proportion plus importante de patients en pratique courante subit cette intervention plutôt qu'une thrombolyse, ce qui représente la pratique du début des années 2000 ¹¹ .
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération? NON. La mortalité associée à l'usage de BB à différents moments (30 jours, un an et cinq ans) constituait le paramètre d'évaluation principal dans la présente étude. Il s'agit d'un paramètre clinique direct plutôt qu'une estimation à partir d'un paramètre intermédiaire. Bien que le choix du paramètre primaire soit pertinent, d'autres paramètres importants n'ont pas été évalués. Il aurait été intéressant d'étudier l'effet des BB sur le risque d'un nouvel infarctus, d'arythmies malignes ou sur les symptômes angineux. Les BB avaient montré un bénéfice concernant certains de ces paramètres dans l'étude COMMIT ⁴ .
Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs? OUI/NON. D'une part, l'utilisation de BB dans les premières 48 heures après l'admission d'un patient pour un IDM était associée à une diminution statistiquement significative du risque de décès à 30 jours. D'autre part, la réduction statistiquement significative du risque de décès avec les BB n'a pas été conservée à un an, ni à cinq ans. Il est possible qu'un manque de puissance soit en cause, étant donné les résultats non statistiquement significatifs et la largeur des IC 95 %. Puisqu'aucune taille d'échantillon n'a été calculée par les auteurs, la puissance de l'étude ne peut être vérifiée. Il n'est donc pas possible de statuer sur la nécessité ou non de poursuivre les BB à long terme.

Discussion

Bien que les BB soient utilisés en phase aiguë et à long terme après un IDM, les preuves justifiant leur utilisation dans un contexte de reperfusion coronarienne sont limitées pour les patients dont la fraction d'éjection ventriculaire gauche est préservée^{5-8,13}.

La seule étude à répartition aléatoire contrôlée réalisée à l'ère de la reperfusion coronarienne est l'étude COMMIT publiée en 2005, dans laquelle la grande majorité des IDM était des IMÉST et les traitements reçus par les patients étaient sous-optimaux. En effet, aucun patient n'a été traité

par ICP, seulement la moitié des patients ont reçu une double thérapie antiplaquettaire et les statines n'étaient pas utilisées de façon standard au moment du recrutement des patients de cette étude. De plus, la durée du suivi étant courte, soit 28 jours d'hospitalisation au maximum, elle ne permet pas de statuer sur l'effet des BB à long terme⁴.

Quelques études observationnelles de plus ou moins grande envergure, réalisées à l'ère de la reperfusion, ont évalué l'effet à plus long terme des BB. Dans l'étude réalisée par Bangalore et coll., utilisant le registre REACH, le recours aux BB après un IDM n'était pas associé à une diminution statistiquement significative du risque de décès cardiovasculaire, d'IDM non fatal ou d'accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal à 43 mois de suivi (RR = 0,90; IC 95 % : 0,79-1,03; $p = 0,14$)¹⁴. Plus récemment, dans l'étude réalisée par Dondo et coll. sur des patients sans insuffisance cardiaque ou dysfonction ventriculaire, l'utilisation des BB n'a pas pu être associée à une diminution de la mortalité toute cause un an après l'IDM (coefficient de l'effet du traitement moyen : 0,07; IC 95 % : -0,60-0,75; $p = 0,827$)¹⁵.

La présente étude était initialement intéressante sur le plan clinique, puisque les données d'utilisation des BB dans le contexte des soins actuels sont limitées.

Concernant les forces de l'étude, l'étude de cohorte prospective est un choix de protocole de recherche approprié pour évaluer l'effet du traitement sur plusieurs années, dans un contexte réel de prise en charge d'un IDM. De plus, les patients recrutés dans cette étude ont été identifiés à partir du registre populationnel FAST-MI^{9,10}. Il s'agit d'un choix de registre adéquat, puisqu'il a été conçu pour évaluer la prise en charge de l'IDM en France. Ainsi, beaucoup d'informations relatives à l'IDM ont été collectées, sauf les doses précises des BB, les voies d'administration et les raisons d'arrêt des BB. De plus, la plupart des critères d'admissibilité étaient adéquats, sauf ceux des biomarqueurs qui seront discutés dans la section des limites. La définition de l'IDM était semblable à la définition universelle de l'IDM^{5,6,8}. Par ailleurs, la mortalité comme paramètre d'évaluation principal est adéquate, puisqu'il s'agit du paramètre le plus objectif et le plus important sur le plan clinique. Toutefois, d'autres paramètres d'évaluation importants n'ont pas été évalués, comme le risque de nouvel infarctus et d'arythmie. La durée du suivi prévue de cinq ans est une force de l'étude, puisque les études antérieures avaient évalué l'effet des BB sur une durée maximale de quatre ans^{3,14,16,17}.

L'étude présentait néanmoins plusieurs limites. D'abord, les auteurs ont utilisé les CK et les CK-MB comme critère d'inclusion alors qu'il s'agit de biomarqueurs non spécifiques pour le dommage myocardique, qui ne sont plus recommandés par les lignes directrices. En effet, les troponines devraient être exclusivement utilisées pour le diagnostic^{5-8,13}. L'utilisation de ces marqueurs reflète cependant la pratique de 2005, soit l'année du déroulement de l'étude. Ensuite, l'absence de calcul d'une taille d'échantillon constitue une limite importante, puisque ceci nous empêche de connaître la puissance statistique de l'étude et ainsi d'extrapoler les résultats. Toutefois, en la comparant à l'étude COMMIT qui nécessitait 45 000 patients pour obtenir la puissance nécessaire, il est peu probable qu'avec 1 300 à 2 600 patients, une puissance adéquate aurait pu être atteinte⁴. De plus, il existait un

risque d'erreur de classification de l'exposition. En effet, concernant la population 2, le fait d'avoir une ordonnance de BB au congé ne signifiait pas que le patient prenait réellement le BB. Ceci a pu faire tendre le RR vers la valeur nulle. Par ailleurs, l'utilisation d'un score de propension constitue généralement un avantage dans une étude observationnelle, puisqu'il permet d'obtenir des groupes similaires. Toutefois, dans cette étude, bien que les groupes aient été davantage similaires après l'appariement au score de propension, des différences étaient toujours présentes entre les deux groupes. De plus, le score de propension a diminué de façon considérable la taille de l'échantillon et donc la puissance de l'étude.

Par ailleurs, l'étude comportait plusieurs biais réels ou potentiels. Premièrement, l'utilisation des BCC non DHP n'a pas été rapportée dans l'étude alors qu'il s'agit d'un traitement de deuxième intention lorsque les BB sont contre-indiqués ou inefficaces. Bien que l'effet des BCC non DHP sur la mortalité après un IDM soit controversé, il s'agit d'un biais de confusion important. Deuxièmement, un biais de mémoire était possible, puisque l'exposition à un BB était rapportée par les patients de façon rétrospective. De plus, les médecins, les patients ou leur famille rapportaient eux-mêmes les événements ayant mené à une hospitalisation. Le suivi était assuré par des moniteurs en recherche, mais l'utilisation d'un questionnaire standardisé n'a pas été rapportée. Troisièmement, un biais d'indication était possible, car en phase aiguë d'un IDM, les patients les plus malades, tels que les patients à risque de choc cardiogénique, reçoivent moins souvent des BB. Le RR pourrait être sous-estimé dans la population 1, ce qui confère un avantage au groupe de patients recevant un BB. Enfin, un biais de temps immortel était présent pour la population 1 de l'étude, puisqu'une période non exposée dans le groupe traité avec un BB, soit la période entre le diagnostic d'IDM et le début de la prise du médicament, était considérée à tort comme une période de traitement. Une analyse a toutefois été effectuée pour tenir compte de ce biais en excluant les patients décédés dans les premières 48 heures après leur admission. Le RR obtenu avec cette analyse était similaire au RR ajusté selon les covariables.

Puisque les lignes directrices européennes et américaines sont similaires quant aux traitements recommandés en phase aiguë et chronique d'un IDM et malgré le fait qu'une proportion plus faible de patients dans l'étude aient reçu des traitements concomitants que dans la pratique actuelle, il y a peu de raisons de croire que la population à l'étude soit très différente de la population québécoise. De surcroît, la définition de l'IDM est similaire à celle utilisée en pratique, et les critères d'inclusion et d'exclusion sont pour la plupart adéquats, ce qui augmentait la validité externe de l'étude^{5-8,13}. Ainsi, les bénéfices obtenus sur la survie à 30 jours avec l'utilisation des BB dans les premières 48 h après l'admission sont généralisables à notre population, bien que la largeur des IC 95 % laisse entendre une grande variabilité de l'effet obtenu. Concernant les résultats sur la mortalité à un an et à cinq ans, les IC 95 % traversent l'effet nul et sont larges, ce qui permet de penser à un manque de puissance statistique. Ainsi, les résultats pour les populations 2 et 3 ne sont pas concluants.

Conclusion

L'étude a mis en évidence une diminution statistiquement significative de la mortalité à 30 jours avec l'utilisation de BB en phase aiguë d'un IDM pour des patients sans insuffisance cardiaque ni dysfonction ventriculaire gauche. L'étude ne nous permet toutefois pas de tirer des conclusions sur les effets des BB au-delà de 30 jours. D'autres études observationnelles de plus grande envergure laissent entendre que les BB ne réduisent pas le risque de mortalité ou d'événements cardiovasculaires un ou deux ans après un IDM^{14,15}. Il serait souhaitable d'avoir une étude à répartition aléatoire contrôlée évaluant l'effet des BB à long terme, qui nous permettrait de nous prononcer sur la durée minimale d'utilisation des BB. La présente étude ne permet donc pas de modifier les pratiques et les lignes directrices actuelles.

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 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 remercient les responsables. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

Références

1. Puymirat E, Riant E, Aissoui N, Soria A, Ducrocq G, Coste P et coll. Beta blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. *BMJ* 2016;354:i4801.
2. 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.
3. 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.
4. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX et coll. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1622-32.
5. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA et coll. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation* 2013;127:529-55.
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. *Circulation* 2014;130:2354-94.
7. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et coll. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European society of cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2017;00:1-66.
8. Roffi M, Patrono C, Collet JP, 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: task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2016;37:267-315.
9. Cambou JP, Simon T, Mulak G, Bataille V, Danchin N. The french registry of acute ST elevation or non-ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI): Study design and baseline characteristics. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2007;100:524-34.
10. Danchin N, Puymirat E, Steg PG, Goldstein P, Schiele F, Belle L et coll. Five-year survival in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction according to modalities of reperfusion therapy: the french registry on acute ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI) 2005 Cohort. *Circulation* 2014;129:1629-36.
11. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M et coll. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American heart association. *Circulation* 2015;131:e29-322.
12. Yang JH, Hahn JY, Song YB, Choi SH, Choi JH, Lee SH et coll. Association of beta-blocker therapy at discharge with clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:592-601.
13. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr et coll. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/Non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation* 2012;126:875-910.
14. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S et coll. β -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012;308:1340-9.
15. Dondo TB, Hall M, West RM, Jernberg T, Lindahl B, Bueno H et coll. β -Blockers and mortality after acute myocardial infarction in patients without heart failure or ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2710-20.
16. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:489-97.
17. Nakatani D, Sakata Y, Suna S, Usami M, Matsumoto S, Shimizu et coll. Impact of beta blockade therapy on long-term mortality after ST-segment elevation acute myocardial infarction in the percutaneous coronary intervention era. *Am J Cardiol* 2013;111:457-64.