

**Les bêtabloquants :
une classe thérapeutique bien évaluée
notamment dans l'hypertension artérielle
et la maladie coronaire**

F. DIÉVART, P. SABOURET

Éditorial

Les bêtabloquants : une classe thérapeutique bien évaluée notamment dans l'hypertension artérielle et la maladie coronaire



F. DIÉVERT
Elsan Clinique Villette,
DUNKERQUE.

■ Les bêtabloquants ont presque 60 ans

Les bénéfices cliniques des bêtabloquants ont été évalués et démontrés dans un large spectre de maladies cardiovasculaires, allant de l'infarctus aigu à l'hypertension artérielle, et même dans ce qui constituait initialement leur principale contre-indication : l'insuffisance cardiaque. Leur hétérogénéité a d'ailleurs été particulièrement soulignée dans le domaine de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée, où seules certaines molécules ont pu démontrer qu'elles apportent un bénéfice majeur s'exprimant dès la première année de traitement par une réduction de la mortalité toutes causes. Ces études dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ont clôturé le dernier cycle d'études des bêtabloquants.

■ Ancienneté des études : quelles conséquences ?

L'aspect positif de l'ancienneté relative de ces études a été une mise à disposition rapide de traitements permettant une amélioration pronostique des patients hypertendus et coronariens. En contrepartie, deux inconvénients méritent d'être soulignés :

- le premier est un problème de validité interne de ces études dont les méthodes ne répondent pas toujours aux critères actuels avec donc un doute sur la fiabilité de leurs résultats ;
- le deuxième concerne la validité externe de ces travaux qui ont été menés à une époque où les traitements reconnus bénéfiques étaient relativement rares, où le risque cardiovasculaire était plus élevé dans la population et où l'espérance de vie en bonne santé était plus courte conduisant le plus souvent à inclure des patients volontiers plus jeunes que ceux rencontrés aujourd'hui en pratique clinique.

■ Faut-il de ce fait remettre en question l'utilité des bêtabloquants ?

Non bien sûr. Mais, comme ils ne sont plus évalués dans des essais contrôlés, des doutes sur leur utilité ont été évoqués. Ces doutes reposent, d'une part, sur la méthode des méta-analyses incluant des études hétérogènes et, d'autre part, sur les limites des études de registres qui ne permettent pas de fournir des résultats suffisamment probants.

Pour répondre à toutes ces questions, il a semblé intéressant de proposer ce numéro spécial qui rappelle les principales caractéristiques des bêtabloquants et leur intérêt dans l'hypertension artérielle et la maladie coronaire.

Bonne lecture.



P. SABOURET
Collège National des
Cardiologues Français,
PARIS.

Quelle place pour les bêtabloquants dans le traitement de l'hypertension artérielle ?

F. DIÉVART

Elsan Clinique Vilette, DUNKERQUE.

RÉSUMÉ : Cela fait presque 60 ans que les bêtabloquants sont utilisés en clinique, notamment dans l'hypertension artérielle où leur apport a été évalué dans plusieurs essais thérapeutiques contrôlés. Après une controverse sur leur utilité dans l'hypertension artérielle apparue au début des années 2000, et alors que plusieurs recommandations proposent qu'ils soient utilisés en deuxième intention dans l'hypertension artérielle, il a paru utile de faire une mise au point sur leur intérêt dans cette maladie ou facteur de risque.

Les bêtabloquants : une classe hétérogène

Une vingtaine de bêtabloquants a été développée et une quinzaine est commercialisée. Toutes ces molécules ont des propriétés différentes conférant à cette classe thérapeutique une forte hétérogénéité, ne permettant pas d'extrapoler certains effets constatés avec une molécule donnée à une autre molécule de la classe.

Les propriétés différenciant les bêtabloquants doivent guider leur utilisation en pratique pour diverses raisons :

- l'efficacité antihypertensive qui est différente ;
- la durée d'action et donc le nombre de prises nécessaire ;
- la voie d'élimination (hépatique, rénale ou mixte) ;
- le risque d'effets secondaires (d'autant moins important que la molécule est très affine pour les récepteurs bêta-1 et peu affine pour les récepteurs bêta-2 aux doses pharmacologiques ; le ratio récepteurs bêta-1/bêta-2 étant de 70/30

au niveau cardiaque, les bêtabloquants ayant une plus grande affinité pour les récepteurs bêta-1 sont le plus souvent qualifiés de cardiosélectifs) ;

- l'existence d'une activité sympathomimétique intrinsèque (censée limiter certains effets comme la bradycardie) ;
- la lipophilie (conditionnant le franchissement ou non de la barrière hémato-encéphalique) ;
- les effets stabilisants de membrane dus à l'inhibition de courants ioniques.

Plusieurs éléments différencient ainsi les diverses molécules de la classe des bêtabloquants utilisables par voie orale, en matière d'effet antihypertensif (**tableau I**) :

>>> La demi-vie :

- souvent courte pour les molécules de première génération comme le propranolol (3 à 6 heures), le métoprolol succinate (3 à 5 heures) et le labétalol (4 à 8 heures) ;
- intermédiaire pour celles de deuxième génération comme l'aténolol (6 à 7 heures), le bisoprolol (10 à 12 heures) ;

- prolongée pour les dernières générations comme le nébivolol (10 à 30 heures).

Une durée d'action prolongée a pu être obtenue pour certaines molécules de première génération par des adaptations galéniques comme avec le métoprolol LP (durée d'action de 24 heures) et le propranolol LP.

>>> La source principale d'élimination :

- hépatique pour le propranolol, le labétalol, le métoprolol succinate ;
- rénale pour l'aténolol ;
- mixte pour le bisoprolol et le nébivolol.

>>> L'existence d'une activité sympathomimétique intrinsèque

C'est-à-dire la possibilité, en se fixant sur le récepteur bêta, de maintenir une stimulation modérée de ce récepteur. Les molécules ayant une activité sympathomimétique intrinsèque sont par ordre décroissant d'importance de celle-ci : le pindolol, l'aprénozolol, l'oxprénolol, le cartéolol, l'acébutolol et le céliprolol.

| | Sans ASI | Avec ASI |
|---------------------|--|------------------------|
| Non cardiosélectifs | Nadolol, propranolol, timolol | Oxprénolol, pindolol |
| Cardiosélectifs | Aténolol, bétaxolol, bisoprolol, métoprolol, nébivolol | Acébutolol, céliprolol |

Tableau 1 : Classification des bêtabloquants en fonction de deux propriétés, l'existence ou non d'une activité sympathomimétique intrinsèque (ASI) et la cardiosélectivité ou non (affinité plus importante pour le récepteur bêta-1 que pour le récepteur bêta-2 à doses pharmacologiques).

Les molécules sans activité sympathomimétique intrinsèque sont l'aténolol, le bétaxolol, le labétalol, le métoprolol, le nadolol, le propranolol et le timolol.

>>> La lipophilie

Elle permet d'obtenir des concentrations cérébrales plus élevées d'une molécule. Cela permettrait de diminuer les décharges sympathiques dans l'hypothalamus et d'augmenter le tonus vagal. Certaines études suggèrent que les bêtabloquants plus lipophiles, comme le timolol ou le métoprolol, diminueraient de façon plus importante le risque de mort subite que les bêtabloquants moins ou non lipophiles, comme l'aténolol [1].

>>> La puissance relative du blocage des récepteurs bêta-1

Si l'on attribue une valeur de 1 au blocage des récepteurs bêta-1 pour le propranolol, les autres bêtabloquants ont une puissance relative différente avec, par ordre décroissant, le bétaxolol (5 à 8), le pindolol (6), le timolol (6), le nadolol (2 à 4), l'aténolol (1), le métoprolol (1), l'oxprénolol (0,5-1), le céliprolol (0,4), l'acébutolol (0,3) et le labétalol (0,25).

>>> La sélectivité pour les récepteurs bêta-1

Le propranolol et le timolol, bêtabloquants de première génération, ont une affinité équivalente pour les récepteurs bêta-1 et bêta-2. Le blocage des récepteurs bêta-2 favorise la résistance à l'insuline. Les molécules ayant une forte sélectivité pour les récepteurs bêta-1 sont par ordre alphabétique : l'acébutolol, l'aténolol, le

bétaxolol, le céliprolol et le métoprolol. La sélectivité bêta-1 diminue le risque d'effets secondaires tels la bronchoconstriction et la vasoconstriction. Il est à noter que plus la dose d'un bêtabloquant est élevée, moins la sélectivité pour les récepteurs bêta-1 est importante.

>>> L'existence d'un effet alpha-bloquant associé

Deux bêtabloquants ont une action associée de blocage des récepteurs alpha : le labétalol et le carvedilol (qui n'a pas d'indication dans l'hypertension artérielle en France). Il est à noter que le nébivolol est un bêtabloquant particulier ayant un effet vasodilatateur modéré, médié par l'oxyde nitrique et sans effet alphabloquant.

>>> L'effet stabilisateur de membrane

La molécule ayant le plus fort effet stabilisateur de membrane est le propranolol, puis viennent l'acébutolol, l'alprénolol, l'oxprénolol et ensuite le bétaxolol et le pindolol. Les autres bêtabloquants n'ont pas d'effet stabilisateur de membrane reconnu.

Mécanisme d'action des bêtabloquants dans l'hypertension artérielle

Si, par définition, les bêtabloquants bloquent les récepteurs bêta, le mécanisme de leur effet antihypertenseur n'est pas encore parfaitement compris. Il est actuellement admis que cette action antihypertensive est principalement médiée par trois facteurs :

- une inhibition de la libération de rénine par les reins ;

- une action antagoniste compétitive sur les récepteurs bêta-1 entraînant une diminution du rythme, de la contractilité et du débit cardiaque ;
- une inhibition des centres vasomoteurs.

1. Inhibition de la libération de rénine par les reins et actions neurohormonales

L'administration de bêtabloquants provoque une diminution de la sécrétion de rénine par les cellules juxtaglomérulaires rénales et, par voie de conséquence, une diminution de l'activité rénine plasmatique et une réduction des concentrations d'angiotensine II et d'aldostérone plasmatiques. Ces effets participent pleinement à l'action antihypertensive des bêtabloquants et s'observent dès les faibles doses de bêtabloquants (*fig. 1*).

Les bêtabloquants augmentent aussi les taux plasmatiques des facteurs natriurétiques peptidiques (BNP, NT-proBNP) et diminuent les taux plasmatiques d'endothéline-1 [2] et l'apoptose cardiaque induite par les catécholamines [3].

2. Action antagoniste compétitive sur les récepteurs bêta

Les catécholamines endogènes, adrénaline et noradrénaline, agissent par l'intermédiaire des récepteurs alpha et bêta. Les bêtabloquants ressemblent structurellement aux catécholamines, ce qui leur permet de "leurrer" les récepteurs bêta.

Les récepteurs bêta sur lesquels agissent plus ou moins sélectivement les bêtabloquants se divisent en :

- récepteurs bêta-1 : ils sont principalement présents au niveau cardiaque. Leur blocage a un effet inotrope négatif, chronotrope négatif, dromotrope négatif, bathmotrope négatif et lusitrope négatif. Il y a aussi des récepteurs bêta-1 dans les intestins, les tissus sécrétant de la rénine dans le rein, les tissus responsables de la

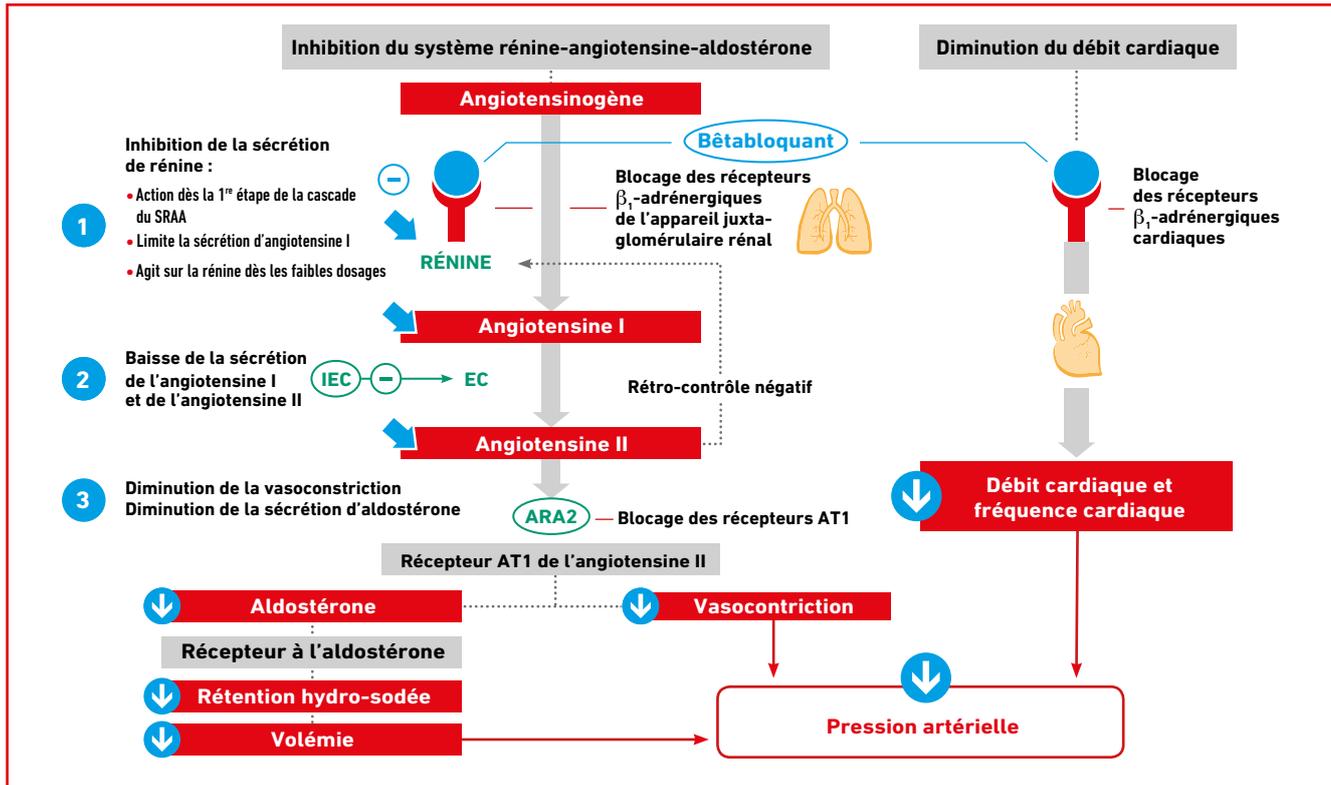


Fig. 1 : Effet anti-hypertenseur des bêtabloquants. IEC : inhibiteur de conversion. EC : Enzyme de conversion. ARA2 : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II.

sécrétion oculaire d'humeur aqueuse, les tissus adipeux et, à un degré moindre, dans les bronches ;

- récepteurs bêta-2 : ils sont principalement présents dans les vaisseaux sanguins, les bronches, l'utérus et le système digestif et les tissus sécréteurs d'insuline dans le pancréas. Ils représentent environ 30 % des récepteurs bêta cardiaques. Leur blocage induit une bronchoconstriction et une vasoconstriction ;
- récepteurs bêta-3 : ils sont principalement présents dans le tissu adipeux et partiellement dans le tissu cardiaque.

Plusieurs éléments sont à retenir :

- il n'y a pas une catégorie unique d'un sous-groupe de récepteur bêta pour un tissu donné, mais un taux relatif de chaque sous-groupe de récepteur ;
- la population des récepteurs bêta n'est pas statique, leur densité peut augmenter lors d'un blocage chronique par les bêtabloquants et, par exemple, le nombre de récepteurs bêta-2 augmente

lors du blocage chronique des récepteurs bêta-1 [4] ;

- la densité des récepteurs bêta diminue avec l'âge ;
- l'effet antihypertenseur des bêtabloquants semble essentiellement dépendre du blocage des récepteurs bêta-1 et non du blocage des récepteurs bêta-2. Les bloqueurs des récepteurs bêta-1 ont le même effet antihypertenseur, qu'ils soient bêta-2 bloqueurs ou non ;
- les bêtabloquants sont des inhibiteurs compétitifs des récepteurs bêta et leur action dépend du *ratio* entre la concentration de bêtabloquants et de catécholamines au site du récepteur ;
- l'effet antihypertenseur des bêtabloquants est constaté même lors de l'utilisation de faibles doses.

3. Inhibition des centres vasomoteurs

L'inhibition de la stimulation bêta-2-adrénergique du muscle lisse vasculaire augmente le tonus vasculaire, car

il n'est plus contrôlé que par le tonus alpha-1-adrénergique. Cet effet est également soutenu par une hyperstimulation sympathique en réponse à la diminution du débit cardiaque. C'est pourquoi les résistances vasculaires augmentent en début de traitement par les bêtabloquants, ce qui peut entraîner une vasoconstriction. Celle-ci peut être ressentie par les patients qui peuvent se plaindre de "mains froides" et de fatigue musculaire. Cet effet est le plus souvent transitoire et l'administration chronique de bêtabloquants entraîne une diminution des résistances vasculaires, ce qui est probablement induit par une diminution des concentrations d'angiotensine circulante.

Effets indésirables et contre-indications

Les bêtabloquants sont relativement bien tolérés si leurs précautions d'emploi et leurs contre-indications sont respec-

tées. Les principales contre-indications sont constituées par les bradycardies symptomatiques, l'insuffisance chronotrope, les blocs auriculoventriculaires des deuxième et troisième degrés, et l'asthme sévère. Les contre-indications relatives sont constituées par le broncho-emphysème, le phénomène de Raynaud, certaines rhinites allergiques et certains psoriasis. Dans l'insuffisance cardiaque, seuls certains bêtabloquants peuvent être utilisés (bisoprolol, métoprolol et nébivolol) à dose progressive et ne doivent pas être introduits hors du milieu hospitalier en cas de décompensation aiguë.

Évaluation des bêtabloquants dans l'HTA

Certains bêtabloquants ont été évalués dans plusieurs essais thérapeutiques de morbi-mortalité conduits dans l'HTA

(**tableau II**) contrôlés contre placebo (4 essais) ou contre des comparateurs actifs, des diurétiques (4 essais), des IEC (2 essais) ou des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 ou des antagonistes calciques (5 essais).

Plusieurs méta-analyses de ces essais thérapeutiques ont été effectuées et leurs résultats ne sont pas toujours concordants selon les études incorporées et les méthodes utilisées.

En 2005, une méta-analyse a semblé montrer que les bêtabloquants, en l'occurrence l'aténolol, auraient un moindre effet de diminution des AVC que les autres classes thérapeutiques [5], contribuant à ne plus proposer les bêtabloquants en première intention dans l'hypertension artérielle. Cependant, dans une méta-analyse de Law *et al.* parue en 2009 [6], il est démontré que, comparativement au placebo et chez les hypertendus n'ayant pas de

maladie coronaire, les bêtabloquants réduisent de 22 % le risque d'événements coronaires et de 41 % le risque d'AVC pour une réduction de 10 mmHg de pression artérielle systolique ou une réduction de 5 mmHg de pression artérielle diastolique. L'intérêt de cette méta-analyse est de montrer que l'effet du traitement est induit par la variation de pression artérielle car, d'une part, cet effet est comparable à ce qui est obtenu en moyenne avec les autres classes thérapeutiques pour la même réduction de pression artérielle et, d'autre part, la variation du risque d'événements est celle attendue dans les études prospectives d'observation pour une même variation de pression artérielle.

Place des bêtabloquants dans les recommandations récentes pour le traitement de l'hypertension artérielle

Dans toutes les recommandations récentes, que ce soit celles de la Société internationale d'hypertension artérielle (ISH) de 2020 [7], celles conjointes de la Société européenne d'hypertension artérielle (ESH) et de la Société européenne de cardiologie (ESC) de 2018 [8] ou les recommandations nord-américaines de 2017 [9], les bêtabloquants sont considérés comme des traitements de deuxième intention en raison de méta-analyses de référence qui semblent montrer une moindre prévention des AVC avec ces traitements, mais sans aucune différence entre les classes thérapeutiques concernant la réduction de la mortalité totale et des événements cardiovasculaires majeurs.

Les bêtabloquants restent indiqués en première intention dans des indications spécifiques, comme une insuffisance cardiaque, un angor, un antécédent d'infarctus du myocarde, une fibrillation atriale ou chez les femmes jeunes, enceintes ou envisageant de l'être et, dans ce cas, à la place des IEC ou des ARA 2. Il est par ailleurs précisé dans les recommandations nord-américaines

| Étude (année de parution) | Bêtabloquants évalués | Comparateurs |
|---|-----------------------|--|
| Bêtabloquants vs placebo | | |
| IPPPSH (1985) | Oxprénolol | Placebo |
| MRC (1985) | Propranolol | Placebo |
| Coope (1986) | Aténolol | Placebo |
| MRC OA (1992) | Aténolol | Placebo |
| Bêtabloquants vs diurétique | | |
| Berglund (1981) | Propranolol | Diurétique |
| VA COOP (1982) | Propranolol | Diurétique |
| HAPPHY (1987) | Aténolol, métoprolol | Diurétique |
| MAPHY (1991) | Métoprolol | Diurétique |
| Bêtabloquants vs IEC | | |
| UKPDS 39 (1998) | Aténolol | IEC |
| AASK (2002) | Métoprolol | IEC |
| Bêtabloquants vs ARA 2 ou antagoniste calcique | | |
| LIFE (2002) | Aténolol | ARA 2 |
| ELSA (2002) | Aténolol | Inhibiteur calcique |
| AASK (2002) | Métoprolol | Inhibiteur calcique |
| INVEST (2003) | Aténolol | Inhibiteur calcique non dihydropyridinique |
| ASCOT (2005) | Aténolol | Inhibiteur calcique |

Tableau II : Essais thérapeutiques contrôlés ayant évalué l'effet des bêtabloquants dans l'hypertension artérielle.

POINTS FORTS

- Les bêtabloquants sont une classe thérapeutique hétérogène d'antagonistes compétitifs spécifiques des récepteurs bêta-adrénergiques.
- Depuis leur apparition au début des années 1960, il a été démontré qu'ils apportent de multiples bénéfices cliniques dans l'hypertension artérielle, l'infarctus aigu du myocarde, le post-infarctus du myocarde, plusieurs troubles du rythme et l'insuffisance cardiaque. Ils constituent un apport majeur en thérapeutique cardiovasculaire.
- Dans l'hypertension artérielle, le mode d'action exact de leur effet hypotenseur n'est pas parfaitement élucidé et trois mécanismes, plus ou moins complémentaires, sont envisagés :
 - une inhibition de la libération de rénine par les reins ;
 - une action antagoniste compétitive des effets des catécholamines au niveau des récepteurs bêta du cœur, entraînant une diminution du rythme, de la contractilité et du débit cardiaques ;
 - une inhibition des centres vasomoteurs.
- L'effet antihypertenseur des bêtabloquants s'exerce dès les faibles doses.
- Leur effet bénéfique dans l'hypertension artérielle a été démontré contre placebo.
- Dans certains essais contrôlés conduits dans l'hypertension artérielle, l'aténolol est apparu moins efficace que d'autres classes thérapeutiques à prévenir certains événements cardiovasculaires, essentiellement le risque d'AVC, conduisant plusieurs recommandations à proposer les bêtabloquants en deuxième intention dans l'hypertension artérielle, hors cas spécifiques.
- Il n'a pas été démontré que ce qui a été constaté avec l'aténolol dans ces essais cliniques est extrapolable aux autres bêtabloquants, tant la classe est hétérogène en matière de sélectivité sur les récepteurs bêta et en matière de durée d'action des molécules sur le nyctémère.
- Dans l'hypertension artérielle, les bêtabloquants ont des indications préférentielles dans l'hypertension artérielle du sujet jeune, lorsqu'il y a certaines comorbidités comme une maladie coronaire, une altération de la fonction cardiaque ou des troubles du rythme ou encore dans certaines situations cliniques comme un état hyperadrénergique.
- La place des bêtabloquants comme traitement de l'hypertension artérielle chez les sujets âgés est controversée.
- L'association d'un bêtabloquant à un antagoniste calcique dihydropyridinique a un effet synergique en matière de diminution de pression artérielle et minimise le risque d'effets secondaires.

que, chez l'insuffisant cardiaque, ce sont le métoprolol succinate et le bisoprolol qui sont les molécules à utiliser.

La nouveauté des recommandations de l'ESH-ESC 2018 avait été de proposer de débiter le traitement par une association thérapeutique fixe de deux molécules à pleine dose (excepté pour les patients ayant une pression artérielle normale haute et les patients fragiles), les recommandations de l'ISH 2020 proposant en première intention une association thérapeutique fixe de deux molécules de classes thérapeutiques différentes mais à faible dose.

Cette stratégie repose sur le constat, d'une part, qu'une grande partie des hypertendus n'est pas traitée et qu'une grande partie de ceux qui sont traités ne sont pas à l'objectif et, d'autre part, qu'il existe une inertie thérapeutique des médecins et une mauvaise observance des patients. Pour améliorer cette situation, c'est-à-dire obtenir un meilleur contrôle tensionnel en population, l'objectif est d'obtenir une efficacité rapide en proposant d'emblée la stratégie la plus simple :

- commencer par une monothérapie en augmentant la dose en cas d'inefficacité, expose à un faible effet tensionnel additionnel et à une augmentation des effets secondaires ;
- alterner les monothérapies expose à une perte de temps et à une relative lassitude ;
- utiliser des associations de traitement sans recourir aux associations thérapeutiques fixes expose à un traitement plus complexe.

C'est donc par pragmatisme qu'une association thérapeutique fixe est préconisée comme traitement pharmacologique initial de l'hypertension artérielle. Les classes thérapeutiques à privilégier en première intention, hors situation cliniques particulières, sont :

- pour l'ISH 2020 : un inhibiteur du système rénine-angiotensine (IEC ou ARA 2) et un antagoniste calcique dihydropyridinique ;

– pour l'ESH/l'ESC : un inhibiteur du système rénine-angiotensine et un antagoniste calcique ou un diurétique.

Quel bêtabloquant ? Quelle place ? Quelle association ?

Au terme de cet aperçu, trois questions peuvent être envisagées pour la pratique.

1. Quel bêtabloquant utiliser ?

Deux éléments doivent guider le choix d'un bêtabloquant dans le traitement de l'hypertension artérielle :

– le premier est le fait qu'il a été évalué dans un essai thérapeutique contrôlé ayant démontré son bénéfice clinique ;
– le second, du fait des considérations exposées plus avant, est qu'il doit posséder certaines propriétés permettant une utilisation simple (durée d'action prolongée compatible avec une seule prise par jour), avec un bénéfice clinique potentiellement important (comme une forte lipophilie et pas d'activité sympathomimétique intrinsèque) et moins d'effets indésirables (affinité plus importante pour les récepteurs bêta-1 que pour les récepteurs bêta-2). À ce titre, le succinate de métoprolol à libération prolongée semble remplir l'ensemble de ces conditions [10].

2. Chez quel hypertendu prescrire un bêtabloquant ?

D'après les dernières recommandations rappelées précédemment, la place des bêtabloquants est celle d'un traitement de deuxième intention ou à réserver en première intention dans certaines situations cliniques, notamment chez le sujet jeune, chez les patients ayant des caractéristiques évoquant une hyperadrénargie et chez ceux ayant certaines maladies associées (maladie coronaire, altération de la fonction cardiaque).

Pourquoi ne pas les utiliser chez les sujets âgés alors qu'ils sont efficaces à diminuer la pression artérielle de cette

population [11] ? La raison de ce relatif ostracisme vis-à-vis des bêtabloquants provient des résultats de l'étude MRC [12] dans laquelle les bêtabloquants ont paru inférieurs aux diurétiques pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients âgés. Mais cette étude, citée volontiers comme la référence contre l'utilisation des bêtabloquants chez les hypertendus âgés, a de nombreuses limites ne permettant pas d'apprécier de façon fiable les effets respectifs d'un diurétique et d'un bêtabloquant chez ces patients. En effet, il y a eu 25 % de perdus de vue et, chez les 63 % de patients randomisés pour recevoir le bêtabloquant, celui-ci a été arrêté pendant l'étude ou les patients ont été perdus de vue. C'est ainsi que plus de la moitié des hypertendus âgés suivis durant toute l'étude ne recevaient plus de bêtabloquant à la fin de l'étude.

3. Pourquoi les bêtabloquants sont-ils considérés comme des traitements de deuxième intention dans les recommandations ?

Les essais cliniques contre placebo ont démontré que les bêtabloquants peuvent réduire les événements cardiovasculaires majeurs chez les patients hypertendus. Mais quelques essais menés contre comparateur actif ont suggéré que ces traitements pourraient être inférieurs aux autres classes thérapeutiques pour réduire ce risque, notamment celui d'accident vasculaire cérébral. Ces essais, essentiellement les études LIFE et ASCOT-BP, ont été conduits avec l'aténolol contre un bloqueur du système rénine-angiotensine et leurs résultats ne peuvent pas être extrapolés aux autres bêtabloquants du fait des caractéristiques particulières de l'aténolol, notamment sa courte durée d'action, sa non-cardiosélectivité et son absence de lipophilie. Ainsi, par exemple, dans les études LIFE et ASCOT-BP, où l'aténolol est apparu inférieur aux comparateurs actifs, il était prescrit en une prise par jour alors que, dans l'étude INVEST, en étant prescrit en deux prises quotidiennes, il n'a pas été

inférieur à son comparateur, un antagoniste calcique non dihydropyridinique, chez des hypertendus ayant une maladie coronaire.

4. Avec quel autre antihypertenseur associer un bêtabloquant lorsque cela est nécessaire ?

Dans la majorité des cas, une monothérapie n'est pas suffisante pour contrôler l'hypertension artérielle. Il devient alors nécessaire d'associer deux traitements agissant en synergie par des mécanismes d'action différents et complémentaires de façon à ce que chacun puisse diminuer les effets indésirables potentiels de l'autre (fig. 2).

>>> Il est démontré qu'il existe une synergie hypotensive à associer un traitement à action neurohormonale (bloqueur du système rénine-angiotensine ou bêtabloquant) avec un antagoniste calcique ou un diurétique.

>>> Associer un bloqueur du système rénine-angiotensine et un bêtabloquant n'est, en revanche, pas une option à envisager car ces deux classes thérapeutiques agissent sur le même système neuro-humoral et il n'y a pas ou peu d'effet synergique sur la baisse de pression artérielle.

>>> L'association d'un bêtabloquant et d'un diurétique apparaît synergique mais majore plusieurs effets indésirables comme le risque d'élévation de la glycémie et celui d'hypotension orthostatique.

>>> L'association d'un antagoniste calcique non dihydropyridinique et d'un bêtabloquant majore le risque de bradycardie.

>>> L'association préférentielle est donc celle d'un bêtabloquant et d'un antagoniste calcique dihydropyridinique, qui permet d'obtenir une synergie d'action sur la baisse de pression artérielle tout en réduisant le risque d'effets indésirables grâce aux mécanismes de contre-régulation des deux classes qui se neutra-

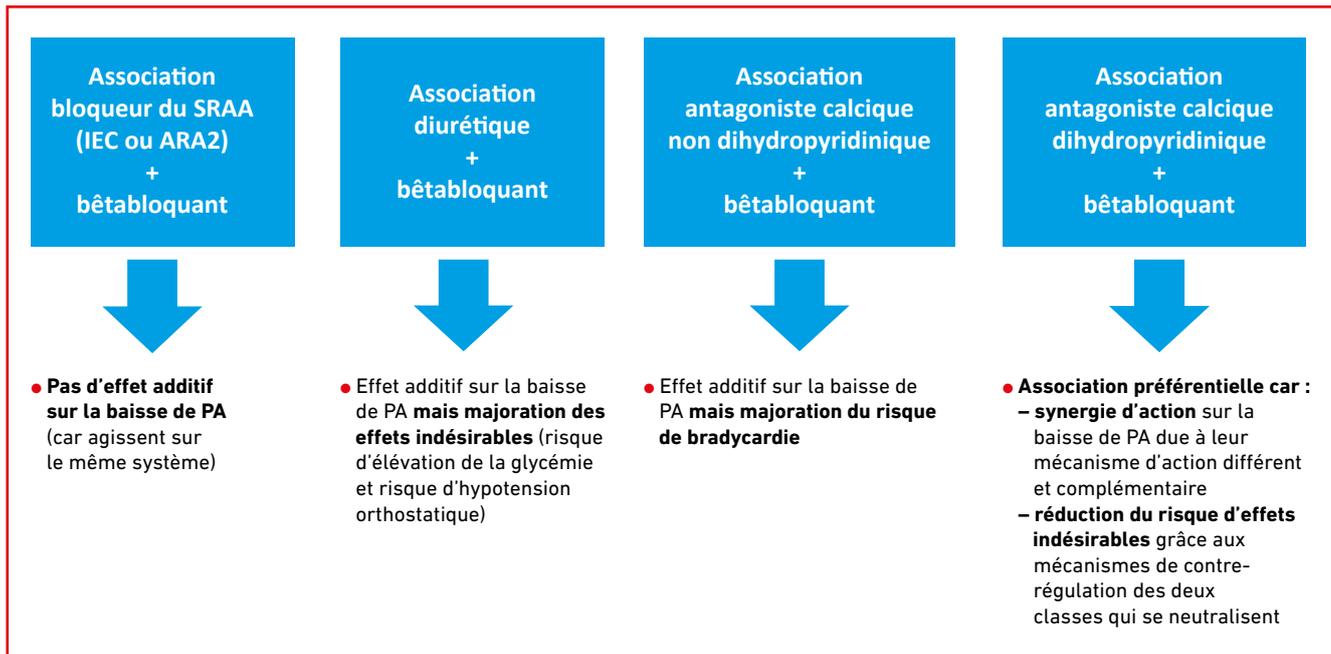


Fig. 2 : Avec quel autre antihypertenseur associer un bêtabloquant ?

lisent : les bêtabloquants préviennent la tachycardie réflexe induite par les antagonistes calciques et les antagonistes calciques compensent la vasoconstriction périphérique réflexe induite par les bêtabloquants.

Il est de plus recommandé de privilégier les associations fixes pour améliorer l'observance.

BIBLIOGRAPHIE

- PITT B. The role of beta-adrenergic blocking agents in preventing sudden cardiac death. *Circulation*, 1992;85(Suppl 1):107-111
- KRUM H, GU A, WILTSHIRE-CLEMENT M *et al*. Changes in plasma endothelin-1 levels reflects clinical response to beta-blockade in chronic heart failure. *Am Heart J*, 1996;131:337-341.
- CRUICKSHANK JM, DEGAUTE JP, KUURNE T *et al*. Reduction of stress/catecholamine induced cardiac necrosis by B1 selective blockade. *Lancet*, 1987;2:585-589.
- KAUMANN AJ. Some aspects of heart beta adrenoceptor function. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1991;5:549-560.
- LINDHOLM LH, CARLBERG B, SAMUELSSON O. Should betablockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*, 2005; 366:1545-1553.
- LAW MR, MORRIS JK, WALD NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomized trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*, 2009;338:b1665.
- 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Unger T *et al*. *Hypertension*, 2020;75:1334-1357.
- 2018 European Society of Cardiology/ European Society of Hypertension Guidelines. Williams B *et al*. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*, 2018;36:1953-2041.
- 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/Apha/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guidelines. Whelton PK *et al*. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/Apha/ASH/ASPC/NMA/PCNA. Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High blood pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*, 2017;71:e13-e115.
- GRASSI G. Metoprolol in the treatment of cardiovascular disease: a critical reappraisal. *Curr Med Res Opin*, 2018; 34:1635-1643.
- MATTERSON BJ, REDA DJ, CUSHMAN WC *et al*. Single drug therapy for hypertensive men: a comparison of 6 hypertensive agents with placebo. *N Engl J Med*, 1993;328:914-921.
- Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ*, 1992;304:405-412.

Prise en charge médicamenteuse des patients coronariens chroniques : une place validée pour les bêtabloquants

P. SABOURET

Collège National des Cardiologues Français – PARIS.

RÉSUMÉ : Les recommandations européennes sur la prise en charge des patients coronariens ont été publiées en 2019. L'expression "patients coronariens stables" a été remplacée par "patients coronariens chroniques" pour sensibiliser sur le risque résiduel élevé d'événements cardiovasculaires à long terme. La qualité de vie des patients coronariens est également altérée.

Les objectifs de la prise en charge pharmacologique des patients atteints de maladie coronarienne chronique sont doubles : réduire les symptômes de l'angor et de l'ischémie provoquée par l'effort, et prévenir la survenue des événements cardiovasculaires.

Les bêtabloquants sont bien documentés pour la prévention des symptômes angineux et de l'ischémie. Ce sont des traitements anti-angineux de première intention, en l'absence de contre-indications. Les bêtabloquants représentent également la classe thérapeutique la mieux étudiée ayant démontré son efficacité dans la prévention secondaire du post-infarctus du myocarde. Ils sont recommandés en raison de leur action bradycardisante, anti-hypertensive, anti-ischémique et leurs propriétés anti-arythmiques.

Pourquoi de nouvelles recommandations en 2019 dans l'angor chronique [1] ?

Malgré les avancées thérapeutiques des dernières décennies dans le domaine cardiovasculaire et l'amélioration de l'espérance de vie des patients coronariens, celle-ci reste inférieure d'une dizaine d'années à celle des individus en prévention primaire, avec un risque résiduel important d'événements majeurs [2, 3], y compris lors des dernières grandes études épidémiologiques EUROASPIRE V, SWEDEHEART et FAST MI pour la France. Les recommandations de prise

en charge des patients coronariens ont été actualisées en 2019 et présentées lors du congrès de la Société Européenne de Cardiologie [1].

Le changement de terminologie qui consiste à remplacer l'expression "patients coronariens stables" par "patients coronariens chroniques" a pour objectif de sensibiliser l'ensemble des acteurs de santé prenant en charge les patients coronariens sur le risque résiduel élevé d'événements cardiovasculaires à long terme, à savoir infarctus du myocarde (IDM), accidents vasculaires cérébraux (AVC), récurrences ischémiques

et/ou apparition d'une insuffisance cardiaque, de troubles rythmiques, d'une insuffisance rénale. La qualité de vie des patients coronariens est également altérée par les événements au cours du suivi et le coût des hospitalisations liées à ces événements constitue la part majoritaire des dépenses de santé.

La correction des facteurs de risque cardiovasculaires et l'atteinte des objectifs tensionnels, de LDL-C, glycémiques et de fréquence cardiaque demeurent fondamentaux puisqu'environ 20 à 25 % des patients coronariens présenteront un nouvel événement cardiovasculaire

majeur (ECM) au cours de leur suivi, et que les différents registres soulignent le contrôle insuffisant des facteurs de risque cardiovasculaires majeurs [4]. Les données des registres sont concordantes et décrivent un risque d'événements CV qui devient linéaire, environ 6 mois après l'événement index, de l'ordre de 1 à 3 % par an, le risque étant évidemment d'autant plus élevé que les principaux facteurs de risque ne sont pas contrôlés, et donc pouvant être dramatique si plusieurs facteurs demeurent non contrôlés [4].

Les patients les plus à risque sont connus et bien identifiés : patients polyartériels, patients pluritronculaires et/ou présentant une anatomie coronaire "complexe", patients dont les facteurs de risque ne sont pas contrôlés, notamment la persistance du tabagisme, une hémoglobine glyquée au-dessus de 7 %, une fraction de LDL-cholestérol supérieure à 70 mg/L, une hypertension artérielle non contrôlée ou encore une fréquence cardiaque de repos supérieure à 70 bpm [1].

L'hétérogénéité du risque résiduel est mise en exergue dans les dernières recommandations pour inciter à une plus grande mobilisation des patients et des soignants, avec une meilleure coordination du parcours de soins, **l'implémentation des traitements validés, reposant sur la stratégie BASIC (B : bêtabloquants, A : antiagrégants plaquettaires, S : statines, I : IEC, C : correction des facteurs de risque cardiovasculaires)** [1].

Le terme "chronique" a donc pour finalité de sensibiliser les patients et les acteurs de santé sur l'importance d'un suivi attentif et prolongé des patients afin de maintenir les règles hygiéno-diététiques, les traitements validés (dont les bêtabloquants font partie) et d'atteindre l'ensemble des objectifs thérapeutiques (FC cible, PA, LDL-C, HbA1c, sevrage tabagique complet, activités physiques régulières, régime de type méditerranéen).

POINTS FORTS

- Actualisation en 2019 par la Société Européenne de Cardiologie des recommandations de prise en charge des patients coronariens avec changement de terminologie de "patients coronariens stables" par "patients coronariens chroniques".
- Objectif de sensibilisation des acteurs de santé sur le risque résiduel élevé d'événements cardiovasculaires à long terme des patients coronariens chroniques.
- Implémenter chez ces patients les traitements validés, reposant sur la stratégie BASIC (B : bêtabloquants, A : antiagrégants plaquettaires, S : statines, I : IEC, C : correction des facteurs de risque cardiovasculaires).
- Nécessité de contrôler les facteurs de risque cardiovasculaires associés : atteinte des objectifs tensionnels, de LDL-C, glycémiques, et de fréquence cardiaque.

Les stratégies médicamenteuses validées [1]

Les objectifs de la prise en charge pharmacologique des patients atteints de maladie coronarienne chronique sont les suivants :

- réduire les symptômes de l'angor et de l'ischémie provoquée par l'effort ;
- prévenir la survenue des événements cardiovasculaires.

Le traitement pharmacologique optimal peut être défini comme le traitement qui, de manière satisfaisante, contrôle les symptômes et prévient les événements cardiovasculaires associés à la maladie coronarienne chronique avec une adhésion maximale des patients au traitement et un minimum d'événements indésirables.

Le traitement médicamenteux initial consiste généralement en un ou deux médicaments anti-angineux, selon les besoins, associés à des médicaments pour la prévention secondaire des maladies cardiovasculaires (traitement BASIC) [1]

Les bêtabloquants

1. Bêtabloquants et effets anti-angineux

Les bêtabloquants sont bien documentés pour la prévention des symptômes angineux et de l'ischémie. Ainsi les bêtabloquants (avec les inhibiteurs calciques) sont des traitements anti-angineux de première intention dans le traitement de fond de l'angor chronique, en l'absence de contre-indications [1].

En réduisant les besoins en oxygène du myocarde par diminution de la fréquence cardiaque (avec un objectif de fréquence cardiaque compris entre 60 et 70 bpm au repos), de la contractilité myocardique et de la pression artérielle, les bêtabloquants réduisent le débit et le travail cardiaque, bénéfique dans l'angor associé à une cardiopathie ischémique sous-jacente.

Dans la maladie coronarienne chronique il est préférable de recourir à des bêtabloquants cardiosélectifs (car ils limitent certains effets indésirables, notamment

POINTS FORTS

- Les bêtabloquants constituent des traitements dont les bénéfices cardiovasculaires sont bien documentés pour la prévention des symptômes angineux et de l'ischémie myocardique et font partie, avec les inhibiteurs calciques, des traitements anti-angineux de première intention dans le traitement de fond de l'angor chronique.
- Ils agissent en réduisant les besoins en oxygène du myocarde par diminution de la fréquence cardiaque (avec un objectif de fréquence cardiaque situé entre 60 et 70 bpm au repos), de la contractilité myocardique et de la pression artérielle (PA).
- Les bêtabloquants ayant le plus haut niveau de preuves dans l'angor chronique sont le métoprolol, l'aténolol et le bisoprolol, les doses à atteindre pour obtenir la pleine efficacité anti-angineuse étant respectivement de 200 mg (forme LP), 10 mg et 100 mg par jour, à moduler en fonction de la réponse sur la FC (objectif entre 60 et 70 bpm au repos).

la bronchoconstriction et le syndrome de Raynaud) sans activité sympathomimétique intrinsèque (car plus efficaces). Parmi les bêtabloquants ayant le plus de preuves dans l'angor chronique on trouve le métoprolol, l'aténolol et le bisoprolol. Les doses à atteindre pour obtenir la pleine efficacité anti-angineuse sont respectivement de 200 mg (forme LP) pour le métoprolol, de 10 mg pour le bisoprolol et de 100 mg pour l'aténolol [5].

Deux larges études ont été conduites chez les patients coronariens chroniques avec le métoprolol (APSYS) et avec l'aténolol (TIBET):

>>> Dans l'étude APSIS [6] qui a inclus 809 patients ayant un angor stable diagnostiqué cliniquement et suivis en moyenne de 3,4 ans, le traitement par métoprolol LP (100 à 200 mg) était associé à un taux de survenue d'événements cardiovasculaires comparable au traitement par vérapamil LP (240-480 mg/j). La phase d'extension de l'étude APSIS (suivi total médian de 9,1 ans) a confirmé le bénéfice au long cours du métoprolol LP 200 mg et du

vérapamil sur la prévention des événements cardiovasculaires. Par ailleurs, l'étude APSIS montrait que la présence d'une hypertension artérielle associée à l'angor chronique était un facteur de risque puissant de décès ou d'IDM [7].

>>> Dans l'étude TIBET qui a inclus 682 patients avec un angor induit par l'exercice, suivis pendant une durée médiane de 2 ans, l'efficacité de l'aténolol (50 mg 2 x/j) était comparable à celle de la nifédipine (LP 20 à 40 mg 2 x/j) sur la prévention des événements cardiovasculaires [8].

Le rôle du médicament anti-angineux dans la réduction des événements cliniques reste incertain. Cependant, une réduction significative de la morbi-mortalité et/ou des événements cardiovasculaires a été observée chez certains patients ayant eu un IDM récent ou une insuffisance cardiaque avec volume d'éjection réduit [1].

Les recommandions de l'ESC 2019 proposent une stratégie par étapes (**fig. 1**) pour la thérapie médicamenteuse anti-ischémique en fonction de certaines

caractéristiques de base du patient. Des réponses incomplètes ou une mauvaise tolérance justifient de passer à l'étape suivante.

2. Bêtabloquants et prévention secondaire cardiovasculaire

Dans le cadre de la prévention secondaire de la maladie athérotrombotique, le traitement BASIC demeure la pierre angulaire pour la prise en charge pharmacologique des patients coronariens chroniques après un syndrome coronarien aigu (SCA), ou lorsque que la cardiopathie ischémique est confirmée par des tests ischémiques motivés par l'apparition de symptômes d'allure angineuse.

Les recommandations européennes dans le NSTEMI [9] ont partiellement remis en cause le caractère systématique du traitement BASIC chez certains sous-groupes spécifiques de patients coronariens. Les bêtabloquants représentent la classe thérapeutique la mieux étudiée ayant démontré son efficacité dans la prévention secondaire du post-infarctus du myocarde. Ils sont donc recommandés en raison de leur action bradycardisante, anti-hypertensive, anti-ischémique et de leurs propriétés anti-arythmiques [10]. Seuls les bêtabloquants ayant démontré des bénéfices cliniques lors de grandes études randomisées devraient être prescrits en conformité avec les recommandations dans le respect de la médecine fondée sur les preuves.

Le traitement par bêtabloquant reste clairement indiqué au long cours dans le STEMI [10], avec une fréquence de repos cible entre 60 à 70 bpm. Seuls le métoprolol (étude MIAMI et TIMI 2B), l'aténolol (étude ISIS), le propranolol (étude BHAT) et le timolol (*Norwegian Multicenter study*) ont des preuves cliniques en post-infarctus.

Le métoprolol bénéficie de son évaluation dans des études randomisées majeures d'où ses indications dans la

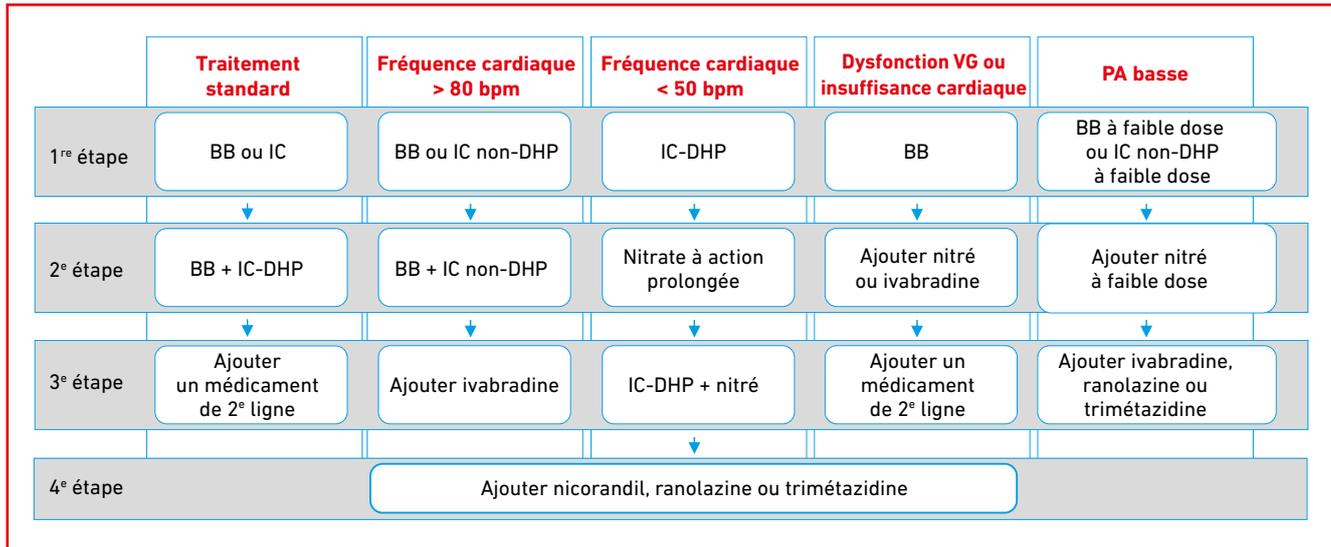


Fig. 1 : Stratégie progressive pour le traitement anti-ischémique à long terme chez les patients atteints de maladie coronarienne chronique et caractéristiques de base spécifiques. BB = bêtabloquant ; IC = toute classe d'inhibiteur calcique ; IC-DHP = inhibiteur calcique de type dihydropyridine ; IC non-DHP : inhibiteur calcique non dihydropyridine.

prophylaxie des crises d'angor d'effort, dans le post-infarctus du myocarde où il a démontré une réduction de la mortalité, dans les traitements des tachycardies ventriculaires et supraventriculaires (dont la FA) et dans l'insuffisance cardiaque selon les données de l'étude MERIT-HF [11].

Dans le cadre du NSTEMI [9], les indications du traitement par bêtabloquant sont principalement représentées par les patients ayant des signes d'insuffisance cardiaque et/ou une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) altérée (< 40 %), les patients avec des troubles du rythme ventriculaire, et/ou angor résiduel, ce qui reste très fréquent en pratique clinique. Afin de conforter ces recommandations, 4 études sont actuellement en cours pour confirmer que l'indication des bêtabloquants n'est plus systématique. Les deux principales études académiques se nomment ABYSS, réalisée en France, et l'étude SWEDEHEART Reduce. Elles randomisent des patients coronariens en deux bras, avec un bras pour lequel le bêtabloquant est stoppé *versus* un bras pour lequel le traitement bêtabloquant est poursuivi. La durée des études est

guidée par le nombre total d'événements majeurs, raison pour laquelle les résultats seront disponibles uniquement dans quelques années.

Dans l'attente de ces résultats, les bêtabloquants ayant une AMM dans le post-infarctus doivent être prescrits chez tous les patients, en l'absence d'une contre-indication formelle, éventualité où ils peuvent être substitués par le vérapamil (HAS et VIDAL).

En cas de bradycardie excessive (< 50 bpm au repos), la posologie sera modulée. La survenue d'effets indésirables doit faire l'objet d'une discussion entre le patient et le médecin sur l'imputabilité du traitement et décider d'une diminution de posologie ou d'un switch vers un autre bêtabloquant validé.

Pour les patients coronariens ayant une ischémie documentée modérée à moyenne, sans atteinte du tronc com-

POINTS FORTS

- Le traitement BASIC dont les bêtabloquants font partie, demeure la pierre angulaire de la prévention des événements cardiovasculaires des patients coronariens chroniques après un syndrome coronarien aigu, ou lorsque que la cardiopathie ischémique est confirmée.
- Les bêtabloquants représentent la classe thérapeutique la mieux étudiée et sont donc recommandés en raison de leur action bradycardisante, anti-hypertensive, anti-ischémique et de leurs propriétés anti-arythmiques.
- Chez les hypertendus avec un angor chronique, les bêtabloquants sont les traitements à privilégier chez les patients avec des symptômes angineux et chez ceux ayant eu un IDM récent.

mun gauche (élimination du diagnostic par un angioscanner coronaire après documentation de l'ischémie myocardique), les études COURAGE et plus récemment ISCHEMIA [12] ont rapporté des résultats similaires, à savoir que le traitement médical optimal (comportant donc les bêtabloquants dans la stratégie thérapeutique) faisait jeu égal sur les principaux événements majeurs, et notamment sur la mortalité cardiovasculaire et la mortalité totale, avec la revascularisation coronaire (par angioplastie(s) avec stent(s) ou par pontages). La stratégie doit donc faire l'objet d'une décision partagée avec le patient (et sa famille) sur les avantages et inconvénients des deux traitements, qui sont souvent complémentaires sur le long terme [1, 13, 14].

Parmi les facteurs de risque cardiovasculaires très souvent associés à la maladie coronarienne, on trouve en premier lieu l'hypertension artérielle. Une méta-analyse récente a montré que chaque réduction de 10 mmHg de la PAS pouvait réduire de 17 % les événements coronaires [15]. Ainsi, les dernières recommandations de l'ESC 2019 préconisent chez les patients hypertendus coronariens chroniques d'atteindre des objectifs tensionnels plus stricts avec une PAS cible entre 120-130 mmHg de façon générale et entre 130 et 140 mmHg chez les sujets âgés de plus de 65 ans. Par ailleurs, les bêtabloquants (avec les inhibiteurs calciques) sont les traitements à privilégier chez les patients hypertendus avec des symptômes angineux, et les bêtabloquants (avec les IEC) sont les traitements recommandés chez les hypertendus ayant eu un IDM récent [1].

Par ailleurs, les données récentes des registres EUROASPIRE V et CLARIFY [4] montrent clairement que la PA reste insuffisamment contrôlée chez les patients hypertendus coronariens et que des progrès restent à faire pour atteindre les objectifs tensionnels chez ces patients à haut risque d'événements.

Autres traitements dans la prise en charge des patients coronariens

1. IEC et prévention cardiovasculaire

Dans la stratégie "BASIC", concernant les inhibiteurs du système rénine-angiotensine (SRA), notamment les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), leur prescription a longtemps été recommandée de façon systématique chez les patients coronariens, diabétiques ou non, suite aux résultats des études EUROPA (avec le périndoril 8 mg), et HOPE (avec le ramipril à 10 mg le soir).

L'analyse détaillée des résultats initiaux de ces deux études a démontré que la baisse tensionnelle obtenue sous traitement actif *versus* placebo a partiellement contribué aux bénéfices cardiovasculaires obtenus et que le traitement par inhibiteurs du SRA (validation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II par l'étude ON-TARGET dans laquelle le telmisartan a démontré une protection équivalente à celle du ramipril pour des patients dont les profils correspondaient à ceux inclus dans l'étude HOPE) bénéficiait essentiellement aux patients diabétiques, ceux avec néphropathie (qu'ils soient ou non diabétiques), et ceux avec altération de la FEVG qui sont nombreux en pratique clinique d'où la prescription fréquente des IEC ou des ARA2 chez les patients coronariens [1].

2. Antiagrégants plaquettaires et prévention cardiovasculaire

Toujours dans la stratégie "BASIC", les antiagrégants plaquettaires jouent un rôle clé. L'aspirine reste considérée comme indispensable au long cours, dès que la coronaropathie est documentée par un test ischémique à la dose journalière minimale efficace, le plus souvent de 75 à 100 mg.

La double anti-agrégation plaquettaire (BAAP) a fait son apparition au début

des années 2000 avec l'étude CURE, qui avait montré une réduction du risque relatif (RRR) d'événements cardiovasculaires majeurs de 20 % sous aspirine-clopidogrel 75 mg *versus* aspirine en monothérapie, avec une réduction du risque absolu (RRA) de 2 %. La RRR était plus marquée (30 %) chez les patients bénéficiant d'une revascularisation par stents (étude CURE-PCI) conduisant à une systématisation de la BAAP dans les prescriptions. De nombreuses études ont été publiées depuis cette étude phare, entraînant des mises à jour régulières des recommandations sur les antithrombotiques. La durée la plus souvent recommandée en post-syndrôme coronarien aigu est de 12 mois [1], basée sur les études majeures CURE, TRITON-TIMI 38 et PLATO. Depuis, plusieurs études ont évalué un raccourcissement de la BAAP (études PRODIGY, STOP-DAPT 2, SMART CHOICE), alors que d'autres s'intéressaient aux bénéfices potentiels d'un traitement prolongé au-delà d'un an. Suite aux résultats des études PEGASUS et COMPASS [16], les auteurs laissent la possibilité d'une bithérapie antithrombotique à moyen et long terme chez les patients à haut risque ischémique (notamment les patients polyartériels avec AOMI) avec un risque hémorragique faible ou modéré, ce qui est toujours difficile à établir en pratique malgré le score PRECISE-DAPT à la sortie de l'hôpital pour évaluer le risque hémorragique lié à la fragilité du patient, et le score DAPT à 1 an pour envisager une éventuelle prolongation.

Cette difficulté à établir la durée optimale de la bithérapie antithrombotique (aspirine + inhibiteur des P_2Y_{12} ou aspirine + rivaroxaban) vient du chevauchement entre les facteurs de risque thrombotique et de risque hémorragique (âge, insuffisance rénale notamment) qui complique la décision. Le bénéfice clinique net entre la réduction des événements ischémiques et le surcroît d'hémorragies est observé à la fin de l'étude, alors que le suivi des patients coronariens chroniques est beaucoup plus long, ce

qui rend la reproductibilité de ces données incertaine et nécessite des registres pour les confirmer. Le raccourcissement de la BAAP avec poursuite d'une monothérapie par ticagrélor au long cours chez les patients au décours d'un SCA, sans récurrence ischémique ni hémorragie majeure, est encouragée par les données récentes de TICO et de l'étude TWILIGHT (*Ticagrelor with Aspirin or Alone in High-Risk Patients after Coronary Intervention*). Cette dernière réalisée chez 7 119 patients coronariens a démontré des résultats concordants avec ceux de TICO, à savoir que la BAAP de courte durée (3 mois) suivie de la monothérapie par ticagrélor pendant 12 mois, permet une réduction du risque relatif (RRR) des hémorragies majeures de 51 % (BARC 3-5) sans augmenter le risque ischémique. Les risques de mortalité totale, de mortalité cardiovasculaire, d'IDM ou d'AVC sont similaires dans les deux groupes. Ces données sont homogènes quel que soit le risque ischémique des patients coronariens [17].

3. Antidiabétiques chez le coronarien

Pour les patients diabétiques coronariens, l'utilisation des agonistes des GLP1 est de classe I [17] suite aux bénéfices démontrés dans les études LEADER, REWIND et SUSTAIN 6. Les inhibiteurs des SGLT2 sont indiqués en cas d'insuffisance cardiaque associée et/ou d'atteinte rénale, suite aux résultats

d'EMPAREG et DECLARE et des résultats de méta-analyses.

4. Traitements hypolipémiants et prévention cardiovasculaire

Les dernières recommandations de l'ESC 2019 préconisent un traitement par statines à fortes doses pour une amplitude de baisse de plus de 50 % du LDL-C [18]. Les statines à fortes doses étant souvent mal tolérées, ainsi que le soulignent plusieurs registres dans lesquels seuls 30 % des patients poursuivent l'atorvastatine à 80 mg au bout de 3 ou 6 mois de traitement, et que le doublement de dose ne s'accompagne que d'une baisse de 6 à 8 % du LDL-C comme l'a rapporté l'étude STELLAR, l'association à l'ézétimibe est souvent nécessaire, car elle permet une baisse supplémentaire du LDL-C de 18 à 22 % [18] et offre la possibilité de diminuer la posologie d'une statine si elle est mal tolérée. Rappelons que le gradient d'efficacité sur la baisse du LDL-C est par ordre croissant : fluvastatine, pravastatine, simvastatine, atorvastatine, rosuvastatine. Pour atteindre les objectifs actuels, la stratégie d'associations fixes (pour améliorer l'observance) d'une statine puissante (atorvastatine ou rosuvastatine) à l'ézétimibe est fréquemment nécessaire [19]. Si l'objectif n'est toujours pas atteint avec cette stratégie, le recours à un inhibiteur des PCSK9 sera réalisé pour obtenir un LDL-C < 55 mg/L

voire < 40 mg/L si récurrence ischémique sous traitement bien conduit (fig. 2).

Ces recommandations sont concordantes avec les données des études IMPROVE-IT [20], dans laquelle l'association simvastatine-ézétimibe s'est avérée plus efficace que la statine en monothérapie, avec un niveau de LDL-C inférieur à 55 mg/L en fin de suivi, et celles plus récentes des études FOURIER [21] et ODYSSEY-Outcomes [22], dans lesquelles les coronariens chroniques ou en post-SCA tiraient bénéfices d'une baisse intense (> 60% par rapport au niveau initial) et prolongée du LDL-C, là encore en dessous de 55 mg/L.

5. En synthèse

On voit donc que le traitement médical agissant sur plusieurs cibles thérapeutiques conserve toute sa place dans la prise en charge des patients coronariens chroniques.

La revascularisation coronaire suite aux recommandations de l'ESC et aux données de l'étude ISCHEMIA est indiquée en cas de symptomatologie réfractaire aux traitements ou d'ischémie myocardique étendue. L'étude ISCHEMIA a été l'objet de nombreuses controverses, alors qu'un *cross over* important de 30 % du groupe médical *versus* le groupe revascularisation coronaire au cours du suivi souligne qu'il n'y a pas une stratégie

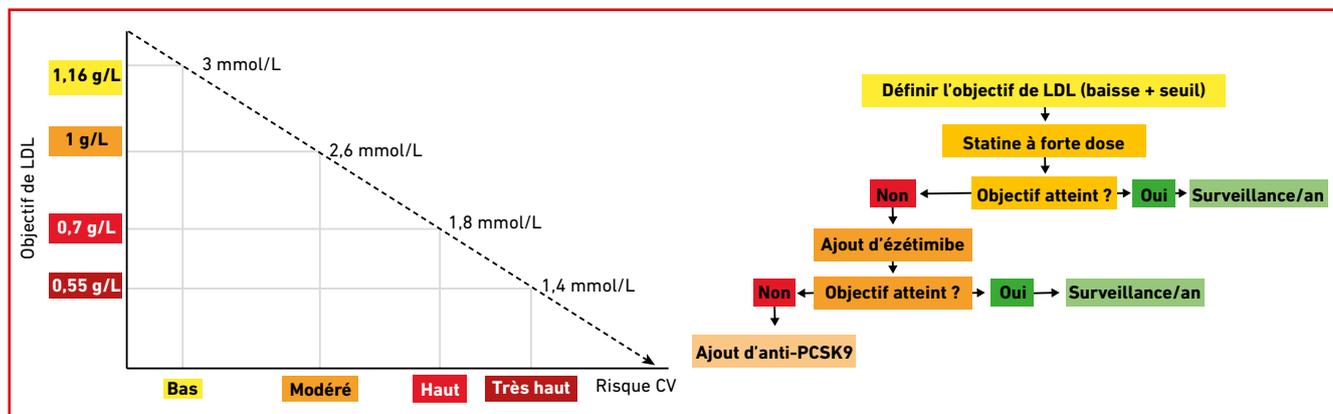


Fig. 2 : Recommandations européennes sur les dyslipidémies 2019 : objectifs et stratégies thérapeutiques pour atteindre les cibles de LDL-cholestérol (LDL-C).

thérapeutique unique mais plutôt une approche personnalisée tenant compte des caractéristiques cliniques du patient, de ses comorbidités, de ses préférences après une information éclairée, de l'anatomie coronaire et de l'évolution sous traitement médical optimal.

■ Conclusion

Les dernières recommandations européennes ont modifié la terminologie pour les patients coronariens, en remplaçant le terme “stable” par le terme “chronique” ce qui souligne le caractère permanent et évolutif de cette pathologie.

La prise en charge optimale repose sur le maintien au long cours d'un traitement médical visant au contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires, à savoir la fréquence cardiaque, la pression artérielle, la glycémie, le LDL-C, et surtout l'arrêt du tabac, facteur majeur de récurrences ischémiques, notamment chez les sujets jeunes.

BIBLIOGRAPHIE

1. KNUUTI J, WIJNS W, SARASTE A *et al.* 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*, 2020;41:407-477.
2. JUAREZ-OROZCO LE, SARASTE A, CAPODANNO D *et al.* Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2019; 20:1198-1207.
3. BAUTERS C, DENEVE M, TRICOT O CORONOR Investigators. Prognosis of patients with stable coronary artery disease (from the CORONOR study). *Am J Cardiol*, 2014;113:1142-1145.
4. SORBETS E, FOX KM, ELBEZ Y *et al.* Long-term outcomes of chronic coronary syndrome worldwide: insights from the international CLARIFY registry. *Eur Heart J*, 2020;41:347-356.
5. FOX K *et al.* Guidelines on the management of stable angina pectoris: full text. *European Heart Journal*, 2006.
6. REHNQVIST N *et al.* Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSIS) *European Heart Journal*, 1996;17:76-81.
7. HJEMDAHL P *et al.* Favourable long term prognosis in stable angina pectoris: an extended follow up of the angina prognosis study in Stockholm (APSIS) *Heart*, 2006;92:177-182.
8. DARGIE *et al.* Total ischaemic burden european trial (TIBET). Effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. The TIBET study. *Eur Heart J*, 1996;17:104-112.
9. COLLET JP *et al.* 2020 Acute Coronary Syndromes (ACS) in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation (Management of) Guidelines. *European Heart Journal* (2020)
10. IBANEZ B *et al.* 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 2018;39:119-177.
11. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*, 1999;353:2001-2007.
12. ISCHEMIA Trial Research Group, MARON DJ, HOCHMAN JS, O'BRIEN SM *et al.* International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial: Rationale and design. *Am Heart J*, 2018;201:124-135.
13. BODEN WE, O'ROURKE RA, TEO KK *et al.* Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2007;356:1503-1516.
14. AL-LAMEE R, THOMPSON D, DEHBI H-M *et al.* Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*, 2018;391:31.
15. ETTEHAD D *et al.* Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2016;387:957-967.
16. EIKELBOOM JW, CONNOLLY SJ, BOSCH J *et al.* Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2017;377:1319-1330.
17. COSENTINO F *et al.* 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*, 2020;41:255-323.
18. MACH F, BAIGENT C, CATAPANO AL *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*, 2020;41:111-188.
19. ZEITOUNI M, SABOURET P, KERNEIS M *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for management of dyslipidaemia: strengths and limitations [published online ahead of print, 2020 Jul 11]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2020;pvaa077. doi:10.1093/ehjcvp/pvaa077
20. CANNON CP, BLAZING MA, GIUGLIANO RP *et al.* Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 2015;372:2387-2397.
21. SABATINE MS, GIUGLIANO RP, KEECH AC *et al.* Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2017;376:1713-1722.
22. SCHWARTZ GG, STEG PG, SZAREK M *et al.* Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*, 2018 29;379: 2097-2107.