



F. DIEVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

POISE Blues.

Bêtabloquants et chirurgie non cardiaque des patients à risque cardiovasculaire élevé

L'étude POISE (PeriOperative Ischemic Evaluation Study) a évalué contre placebo l'effet d'un bêtabloquant sur le risque d'événements coronaires ischémiques chez plus de 8000 patients à risque cardiovasculaire élevé devant avoir une chirurgie à risque vasculaire.

Les résultats ont été présentés mais non publiés, et les diapositives de cette présentation sont les seules qui ne sont disponibles sur le site Internet de l'American Heart Association (<http://scientificsessions.americanheart.org/portal/scientificsessions/ss/lbctnewsreleases2007>).

Pourtant, cette étude a d'importantes implications pour la pratique quotidienne, notamment du cardiologue, car elle montre que si la stratégie utilisée permet bien de diminuer le risque d'infarctus du myocarde, elle augmente le risque de décès et d'AVC.

Or les recommandations américaines pour la prise en charge du risque cardiovasculaire peropératoire ont été actualisées et disponibles début octobre 2007 et proposent l'utilisation des bêtabloquants chez des patients à risque, et le recours aux bêtabloquants est assez largement répandu dans le contexte d'une chirurgie à risque cardiovasculaire pour que les données de cette étude soient disponibles de façon précise afin de juger de l'attitude à adopter.

■ BÊTABLOQUANTS ET CHIRURGIE A RISQUE CARDIOVASculaire

Le rapport bénéfice/risque des bêtabloquants, en termes de prévention des événements cardiovasculaires majeurs lors d'une chirurgie non cardiaque chez des patients à risque cardiovasculaire élevé, n'est pas parfaitement connu.

1. – Les données

La possibilité d'un bénéfice repose sur un modèle théorique et sur quelques études contrôlées.

>>> Le modèle théorique prend acte de l'hyperactivation sympathique associée au stress chirurgical et au rôle de celle-ci dans la vasoconstriction coronaire et l'augmentation des contraintes sur les plaques d'athérome et du fait que les bêtabloquants agissent sur les facteurs qui favorisent un déséquilibre de la balance en O₂ en périopératoire. En effet, cette période est favorable à une diminution des apports (hypotension artérielle, anémie, tachycardie, hypoxie au réveil) et à une augmentation des besoins (tachycardie, poussée hypertensive, frisson lors d'une hypothermie). Les bêtabloquants permettent ainsi de prévenir l'ischémie myocardique périopératoire et peuvent potentiellement réduire le risque de rupture de plaques athéromateuses. Certaines propriétés antithrombotiques sont aussi mises à leur crédit.

>>> Les quelques études favorables aux bêtabloquants ont été conduites dans la fin des années 1990 (notamment Mangano *et al.* ayant évalué l'aténolol chez 200 patients et Poldermans *et al.* le bisoprolol chez 112 patients ayant une ischémie documentée en échocardiographie de stress). Toutefois, dans les années qui suivirent ces premiers essais, plusieurs études eurent un résultat neutre (notamment l'étude DIPOM conduite avec le métoprolol chez 921 patients) et n'ont donc pas montré de bénéfice particulier des bêtabloquants.

2. – La synthèse des études

En 2003, une méta-analyse des études disponibles jusqu'en novembre 2002 montrait un effet bénéfique global des bêtabloquants avec (**tableau I**) :

	Nombre d'études	Traitement	Placebo	Risque relatif	IC 95 %	NPT
Ischémie peropératoire	4	17/225	34/168	0,32	0,17-0,58	8
Ischémie postopératoire	2	24/158	43/154	0,46	0,26-0,81	8
IDM non fatals	8	3/349	17/324	0,19	0,08-0,48	23
Mortalité cardiaque	8	3/386	12/308	0,25	0,09-0,73	32
Bradycardie	8	90/367	26/285	3,76	2,45-5,77	-6,5

NPT: nombre de patients à traiter pour éviter un événement.

Tableau 1 : Résultats de la méta-analyse de Stevens RD et al. concernant l'évaluation des bêtabloquants dans la prévention cardiovasculaire de la chirurgie non cardiaque.

- une réduction de 68 % des épisodes d'ischémie peropératoire,
- une réduction de 54 % des épisodes d'ischémie postopératoire,
- une réduction de 81 % des infarctus du myocarde non fatals (toutefois, cet effet n'était plus significatif lorsque les deux études ayant inclus les patients à plus haut risque, celle de Poldermans et celle de Zaugg, n'étaient pas prises en compte),
- une réduction de 75 % de la mortalité cardiaque (toutefois, cet effet n'était plus significatif lorsque les deux études ayant inclus les patients à plus haut risque n'étaient pas prises en compte),
- une multiplication par 3,76 du risque de bradycardie significative.

3. – Les limites des études

A l'issue de ces essais, plusieurs éléments ont été retenus.

>>> Premièrement, le poids des preuves pour un bénéfice des bêtabloquants est relativement faible et semble surtout concerner les patients à risque élevé.

>>> Deuxièmement, les études ayant évalué les bêtabloquants sont extrêmement hétérogènes et limitées en puissance. Ainsi, en termes de puissance, une des méta-analyses les plus récentes (publiée en 2005) a certes regroupé les résultats de 22 essais thérapeutiques, mais seulement 2 437 patients. Parmi les études disponibles, un grand nombre a été effectué en ouvert, certaines ont inclus des patients très sélectionnés (parfois sur les données de l'échocardiographie de stress et, dans l'étude de Poldermans, seulement 8 % des patients sélectionnés ont été inclus), peu ont évalué les effets d'une titration du traitement bêtabloquant (par exemple sur une fréquence cardiaque cible), celles permettant de déterminer le type optimal de bêtabloquant sont manquantes, aucune étude n'a évalué la stratégie de prise en charge périopératoire permettant d'identifier quand, com-

ment et par qui le traitement bêtabloquant périopératoire doit être proposé et surveillé.

>>> Troisièmement, les études ont surtout évalué les événements coronaires et la mortalité cardiaque, mais leur manque de puissance ne permettait probablement pas de mettre en évidence un effet délétère éventuel sur d'autres critères autres que la bradycardie et l'hypotension.

4. – Les recommandations

Au terme de ces études, l'actualisation (en 2006 et 2007) des recommandations américaines pour la prise en charge du risque cardiaque périopératoire propose que les bêtabloquants :

- ne soient pas interrompus lors d'une chirurgie chez les patients en recevant (classe 1, niveau de preuve C),
- puissent être prescrits aux patients devant avoir une chirurgie vasculaire et ayant un risque cardiaque élevé et chez lesquels une ischémie myocardique a été mise en évidence (classe 1, niveau de preuve B),
- soient probablement recommandés chez les patients devant avoir une chirurgie vasculaire et qui ont une maladie coronaire (classe 2a, niveau de preuve B),
- soient probablement recommandés chez les patients devant avoir une chirurgie vasculaire et ayant un risque cardiaque élevé (classe 2a, niveau de preuve B).

5. – En pratique quotidienne

A titre d'exemple, dans ma pratique, je procédais de la façon suivante :

- si le patient recevait déjà un bêtabloquant, je proposais qu'il soit maintenu tous les jours, y compris celui de l'intervention,
- s'il ne recevait pas de bêtabloquant et qu'il était à risque cardiovasculaire élevé (score Eagle supérieur à 3) ou s'il devait avoir une chirurgie à risque cardiovasculaire élevé, j'évaluais s'il existe une ischémie myocardique par le moyen le mieux adapté au délai de l'intervention et aux possibilités du patient

(échocardiographie de stress, scintigraphie myocardique ou épreuve d'effort). Si, au terme de cet examen, le patient paraissait à risque intermédiaire (pas d'ischémie ou faible ischémie), je proposais un traitement bêtabloquant (à débiter le plus tôt possible et bien avant l'intervention et à poursuivre au moins durant toute la phase hospitalière). Si le risque était quantifié comme élevé (franche ischémie), je proposais une coronarographie préalable pour évaluer l'importance des lésions coronaires potentielles et juger de la nécessité d'une revascularisation préalable (tronc commun, multitronculaire à fonction cardiaque altérée).

Afin de juger de la place effective des bêtabloquants dans la prise en charge du risque peropératoire, une étude devait être décisive, l'étude POISE, puisqu'elle devait être la plus importante étude sur le sujet.

■ L'ETUDE POISE : METHODES

L'étude POISE a eu pour objectif d'évaluer, en double aveugle et contre placebo, un bêtabloquant, le métoprolol LP, quant à sa capacité à prévenir au terme de 30 jours les décès cardiovasculaires, les IDM non fatals et les arrêts cardiaques non fatals (critère primaire) chez des patients âgés d'au moins 45 ans, ayant une pathologie cardiovasculaire avérée ou un antécédent récent d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, ou un diabète, ou une insuffisance rénale, ou encore un âge supérieur à 70 ans.

Le métoprolol a été administré en forme LP à 100 mg en préopératoire (2 à 4 heures avant la chirurgie), suivi par 200 mg/j en postopératoire (ou sous forme IV si nécessaire) et jusqu'à 30 jours après l'intervention.

Cette étude a débuté en octobre 2002 et enrôlé 8 351 patients devant avoir une chirurgie non cardiaque. Parmi ces patients, 82 % avaient une pathologie cardiovasculaire avérée (maladie coronaire, maladie cérébrovasculaire et/ou artériopathie des membres inférieurs) et 42 % ont eu une chirurgie vasculaire. Un suivi à 1 et 2 ans était prévu.

■ L'ETUDE POISE : RESULTATS

Considéré dans son ensemble, le résultat de l'étude POISE est positif (*tableau II*). Cette étude montre qu'avec un bêtabloquant le risque des événements du critère primaire est significativement diminué (soit une réduction du risque de 17 %, $p = 0,04$). Plus encore, le risque d'infarctus du myocarde non fatal est très significativement réduit de 30 % ($p = 0,0007$). De même, le risque d'une revascularisation est nettement réduit (de 59 % ; $p = 0,01$) et celui de fibrillation auriculaire de 24 % ($p = 0,04$). Avec ces résultats, les bêtabloquants semblent donc confirmer les espoirs placés en eux.

Cependant, l'analyse des critères secondaires montre qu'il y a une **augmentation significative de la mortalité totale sous bêtabloquant** (augmentée de 33 %, $p = 0,03$) **et une augmentation significative du risque d'AVC** (augmentation de 17 %, $p = 0,005$).

■ COMMENTAIRES

Les résultats de l'étude POISE rendent très perplexes pour plusieurs raisons.

>>> **La première raison** de perplexité tient au contexte des résultats. Lors de l'AHA, les résultats de l'étude POISE ont

Critère	Groupe métoprolol (4174 pts) n (%)	Groupe placebo (4 177 pts) n (%)	Risque relatif	Valeur de p
Critère primaire (décès CV, IDM non fatals, arrêts cardiaques non fatals)	243 (5,8 %)	290 (6,9 %)	0,83	0,04
IDM non fatals	151 (3,6 %)	215 (5,1 %)	0,70	0,0007
Mortalité totale	129 (3,1 %)	97 (2,3 %)	1,33	0,03
AVC	41 (1,0 %)	19 (0,5 %)	2,17	0,005
Revascularisation	11 (0,3 %)	27 (0,6 %)	0,41	0,01
Fibrillation atriale	91 (2,2 %)	120 (2,9 %)	0,76	0,04
Hypotension significative	626 (15,0 %)	404 (9,7 %)	1,55	< 0,0001
Bradycardie significative	274 (6,6 %)	101 (2,4 %)	2,71	< 0,0001

Tableau II : Résultats de l'étude POISE.

été présentés le dernier jour, sans aucune publication associée, sans possibilité de disposer des données chiffrées précises (hors le fait d'avoir pu photographier les diapositives lors de leur projection !). Seul écrit disponible, un communiqué de presse indiquant une diminution des IDM et une augmentation de la mortalité totale avec un commentaire de l'auteur de l'étude laissant le médecin seul juge d'apprécier pour chacun de ses patients le rapport bénéfice/risque des bêtabloquants lors de la chirurgie non cardiaque. Ainsi, avec les quelques maigres données disponibles, il faut établir un jugement qui peut avoir des conséquences importantes pour la prise en charge des patients devant être opérés, sans pouvoir fonder son jugement et sa pratique sur d'autres données qu'une vingtaine de diapositives passées en moins de 15 minutes.

>>> **La deuxième raison** de perplexité tient à la validité des résultats de l'étude POISE. En effet, pour certains (comme en attestent les quelques commentaires entendus), ces résultats néfastes pouvaient tout à fait être envisagés, étaient spécifiques à cette étude et ne pouvaient être étendus aux modalités d'utilisation raisonnée des bêtabloquants lors de la chirurgie non cardiaque. Les critiques entendues ici ou là rendent ainsi compte que, dans l'étude POISE :

- le protocole thérapeutique n'aurait pas été adapté, et notamment la prescription d'une posologie fixe trop rapprochée de l'acte opératoire et sans titration du bêtabloquant sur la fréquence cardiaque,
- les patients n'ont pas eu préalablement d'évaluation d'une ischémie myocardique,
- le bêtabloquant utilisé n'est pas celui qui aurait dû être évalué, ou du moins pas à cette posologie,
- il est surprenant qu'une étude ait pu enrôler un si grand nombre de patients ayant une maladie coronaire et ne recevant pas un traitement bêtabloquant !

L'esprit de ces critiques correspond à une défense du traitement bêtabloquant (du moins de ses bénéfices par ses thuriféraires) et à une restriction des résultats de l'étude POISE aux patients réellement évalués dans l'étude et selon les modalités du protocole. Ces critiques tendent donc à indiquer à juste titre que les résultats de cette étude ne s'appliquent pas aux patients recevant déjà des bêtabloquants au long cours et à ceux en recevant depuis au moins 2 à 30 jours dans la perspective de l'intervention chirurgicale programmée et/ou à un schéma thérapeutique (molécule, posologie, titration...) différent.

Si ces remarques sont recevables, elles peuvent toutes être contredites par des arguments spécifiques (par exemple, la

prescription des bêtabloquants dans toutes les études ayant servi de support aux méta-analyses disponibles se faisait entre 37 jours et quelques heures avant la chirurgie, la titration à la fréquence cardiaque a été peu évaluée et surtout dans des études évaluant les épisodes d'ischémie peropératoire, et très peu dans des études évaluant des événements cliniques...) et par trois arguments généraux simples :

- comment prétendre qu'un schéma thérapeutique n'est pas adapté alors que l'on ne sait pas préalablement s'il existe un bénéfice de la thérapeutique évaluée, et donc si un autre schéma thérapeutique (et au nom de quoi ?) eut été mieux adapté ?
- comment prétendre qu'un schéma thérapeutique ou un type de patients enrôlés n'était pas adapté à l'évaluation de l'hypothèse, alors même que le taux d'événements du critère primaire a été de presque 7 % et le taux d'infarctus non fatals de plus de 5 % dans le groupe placebo, ce qui correspond à une chirurgie et/ou à des patients à risque cardiovasculaire élevé dans les diverses recommandations (*tableau III*) ?
- comment prétendre que ce type d'étude n'est pas le bon, puisqu'il valide l'hypothèse testée, c'est-à-dire que les bêtabloquants réduisent le risque d'infarctus du myocarde ?

Pour le type de patients inclus dans l'étude POISE, le schéma thérapeutique est donc recevable dans l'objectif d'une réduction du risque d'infarctus périopératoire et il est ainsi possible d'affirmer que oui, les bêtabloquants réduisent le risque d'in-

Risque élevé	Risque souvent rapporté comme supérieur à 5 % – intervention majeure en urgence, notamment chez le sujet âgé – chirurgie aortique ou vasculaire majeure – chirurgie vasculaire périphérique – procédure chirurgicale prévue comme devant être prolongée et associée avec de grandes variations de volumes et/ou pertes sanguines
Risque intermédiaire	Risque généralement rapporté comme inférieur à 5 % – endartériectomie carotide – chirurgie du cou et de la tête – chirurgie intrapéritonéale ou intrathoracique – chirurgie orthopédique – chirurgie prostatique
Risque faible	Risque généralement rapporté comme inférieur à 1 % – procédures endoscopiques – procédures superficielles – chirurgie de la cataracte – chirurgie mammaire

Tableau III : Niveau de risque cardiovasculaire (risque de décès cardiovasculaire et d'infarctus du myocarde) périopératoire de la chirurgie non cardiaque.

farctus du myocarde périopératoire lors d'une chirurgie non cardiaque à risque cardiovasculaire élevé ou chez des patients à risque cardiovasculaire élevé. Les études préalables à POISE et leurs méta-analyses indiquaient déjà cet effet chez les patients à risque élevé.

En revanche, ce que n'avaient pu montrer ces études préalables et leurs méta-analyses est que le risque de décès pouvait être augmenté, de même que celui d'AVC. L'étude POISE, par sa puissance, montre un tel effet qui n'avait pas ou peu été envisagé, et il est difficile de défendre une opinion selon laquelle un autre protocole et/ou une autre molécule auraient permis d'obtenir un effet bénéfique en termes de réduction du risque d'infarctus sans augmentation du risque de décès ou d'AVC. Défendre une telle opinion ne peut maintenant que conduire à effectuer un essai thérapeutique spécifique évaluant cette hypothèse avec un nouveau protocole thérapeutique : qui s'y risquera après l'étude POISE ?

>>> Enfin, **la troisième raison** de perplexité tient aux implications des résultats de l'étude POISE. Pour certains, ces résultats ne modifient pas leur pratique, car ils ne prescrivaient pas de bêtabloquant chez les patients à risque cardiovasculaire élevé, voire même arrêtaient un tel traitement avant chirurgie.

Une question est, au-delà d'une analyse partielle du protocole de l'étude : comment expliquer les résultats fournis par l'étude POISE ? Les explications actuellement proposées peuvent être résumées comme suit :

– c'est, pour partie, le stress adrénérgique peropératoire qui est à l'origine des infarctus du myocarde peropératoires,

notamment par la vasoconstriction et les contraintes appliquées aux plaques d'athérome, entraînant leur rupture, et, en cela, les bêtabloquants peuvent théoriquement exercer un effet préventif des infarctus du myocarde (l'étude POISE soutient cette hypothèse),

– en revanche, le stress adrénérgique, une pression de perfusion et une fréquence cardiaque adaptées et/ou adaptables sont potentiellement nécessaires pour qu'un patient puisse réagir "physiologiquement" à un stress périopératoire ; les bêtabloquants en ne permettant plus cette réponse physiologique peuvent être à l'origine d'une augmentation de certains événements mortels (voire les favoriser par l'hypotension qu'ils induisent).

■ CONCLUSION

Au terme de cette analyse, c'est donc la place même des bêtabloquants (au long cours, prescrits suffisamment tôt et jusqu'à juste avant la chirurgie) chez le patient opéré qui peut être remise en cause puisque la prévention du risque d'infarctus du myocarde peropératoire chez les patients à risque ne peut se faire aux dépens d'une augmentation de la mortalité et du risque d'AVC qui pourraient être associés au bêtablocage.

Comme on le voit, ces résultats sont la source d'une grande perplexité : en arrêtant un traitement bêtabloquant avant une chirurgie non cardiaque, il est possible que le risque d'infarctus du myocarde augmente, mais aussi que les risques d'AVC et de mortalité liés à la chirurgie diminuent. Ce ne sont donc pas uniquement les patients du type de ceux inclus dans l'étude POISE qui sont au centre de réflexions engendrées par cet essai. ■