LES BÊTA-BLOQUANTS EN PÉRI-OPÉRATOIRE, EST-CE ENFIN CLAIR ?

Vincent Piriou (1), Emmanuel Marret (2), Pierre Albaladejo (3), Emmanuel Samain (4)
(1) Service d'Anesthésie Réanimation. Centre Hospitalier Lyon Sud. 69495 Pierre benite cedex. Email : vincent.piriou@chu-lyon.fr
(2) Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Tenon, 4 rue de la Chine, 75970 PARIS cedex 20
(3) Service d'Anesthésie Réanimation SAMU-SMUR 94, Hôpital Henri Mondor, 51 avenue Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil
(4) Pôle d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Jean Minjoz, Université de Franche Comté, 3 boulevard Fleming, 25000 Besancon

INTRODUCTION

Une polémique importante concernant l'utilisation péri-opératoire des bêta-bloquants est actuellement en cours [1]. La présentation en novembre 2007 des résultats préliminaires de l'étude POISE, qui apporte des éléments nouveaux, ne fait que renforcer cette polémique.

1. QUEL EST LE RATIONNEL D'UTILISATION DES BÊTABLOQUANTS EN PÉRI-OPÉRATOIRE ?

Dans la période péri-opératoire, une nécrose myocardique peut survenir du fait d'un déséquilibre entre les apports et les besoins en oxygène du coeur et/ou de la rupture de plaques d'athérome coronaire pré-existantes. Du fait de leurs propriétés pharmacologiques, les bêtabloquants ont été proposés dans la prévention de l'infarctus du myocarde péri-opératoire depuis plus d'une décennie. En effet, ils diminuent la consommation en oxygène par leurs propriétés inotrope et chronotrope négatives et améliorent les apports en oxygène au niveau des zones les plus sensibles à l'ischémie, c'est-à-dire les zones sous-endocardiques [2]. Dans les années 1980-85, des études non randomisées avaient montré un effet cardioprotecteur des bêtabloquants [3]. A la fin des années 90, 2 importants essais randomisés [4, 5] , publiés dans le *New England Journal of Medicine*, avaient montré un bénéfice des bêtabloquants administrés pendant la période péri-opératoire sur la morbi-mortalité cardiovasculaire, tant à court terme, chez des patients de chirurgie vasculaire ayant une ischémie myocardique documentée, qu'à moyen terme chez des patients à risque (score de Lee ≥ 3) et opérés d'une

chirurgie non cardiaque. Suite à ces travaux, des recommandations concernant l'utilisation large des bêtabloquants ont été publiées [6, 7]. Cependant, un certain nombre de critiques ont été émises sur ces travaux, notamment sur les 2 points principaux suivants : dans l'étude de Mangano et coll. [4], des patients chroniquement traités par bêtabloquants ont été inclus dans le groupe contrôle ont été sevrés de leur traitement ; dans l'étude de Poldermans et coll. [5], les patients randomisés avaient un risque péri-opératoire particulièrement élevé, car d'une part, seuls 112 patients ont été finalement inclus sur 1351 patients sélectionnés et d'autre part, le taux de mortalité ou d'infarctus du myocarde péri-opératoire était 34 % dans le groupe contrôle !

2. QUELLES SONT LES DONNÉES RÉCENTES SUR LES BÊTA-BLOQUANTS PÉRI-OPÉRATOIRES ?

Un certain nombre d'auteurs ont alors réclamé des études complémentaires, incluant plus de patients de façon à avoir un niveau de preuve plus élevé avant de recommander une utilisation large des bêtabloquants en péri-opératoire [8, 9]. Trois études, de bonne méthodologie, bien conduites, ont été publiées récemment, et n'ont en fait pas confirmé l'efficacité des bêtabloquants [10-12] : l'étude DIPOM 10, qui a inclus des patients diabétiques en chirurgie générale n'a pas montré d'efficacité du métoprolol administré de J-1 à J7 ; les études MAVS [11] et POBBLE [12] n'ont pas retrouvé d'efficacité du métoprolol chez les patients de chirurgie vasculaire, mais ont rapporté une augmentation du risque de bradycardie et d'hypotension artérielle dans le groupe des patients bêtabloqués. Ces résultats sont en accord avec une étude rétrospective réalisée aux Etats-Unis sur 780 000 patients opérés de chirurgie orthopédique ou abdominale, montrant que les effets indésirables des bêtabloquants étaient prépondérants chez les patients qui présentaient un faible risque de complications cardiovasculaires péri-opératoires (estimé par un score de Lee <1), et avaient en revanche un effet bénéfique d'autant plus marqué que les patients étaient à risque élevé [13, 14].

A partir de l'ensemble de ces données, les recommandations des sociétés savantes nord-américaines (*American College of Cardiology* et *American Heart Association*) étaient de prescrire des bêtabloquants à tous les patients à haut risque, c'est-à-dire ceux opérés d'une chirurgie vasculaire artérielle, et ceux opérés de chirurgie générale mais à risque élevé de complication cardiaque péri-opératoire (score de Lee > 2) [14]. Les indications des bêtabloquants péri-opératoires apparaissaient alors relativement précises et claires, bien que, en pratique clinique courante, les bêtabloquants restaient peu prescrits par les anesthésistes [15, 16]. Les recommandations ACC/AHA 2007 [17] précisent que lorsque les bêtabloquants sont prescrits, ils doivent l'être à une posologie ajustée sur la fréquence cardiaque, celle-ci devant être inférieure à 65 battements/minute. D'ailleurs, l'analyse (qui n'a pas inclus l'étude POISE) de tous les essais randomisés, réalisée par Beattie et al montre clairement que plus les essais parvenaient à obtenir un contrôle strict de la fréquence cardiaque, plus ils montraient une efficacité importante à réduire les infarctus du myocarde [18] C'est probablement une des raisons pour lesquelles les 3 études récentes, MAVs [11], DIPOM [10], POBBLE [12] ne montraient pas de bénéfice. Ce travail montre aussi que les bêtabloquants ne parviennent pas toujours à réduire la fréquence cardiaque de tous les patients. Il y a probablement un effet de classe, certains bêtabloquants étant plus efficaces, mais il y a probablement aussi des effets individuels avec une

prédisposition génétique [19]. Cette étude montre aussi que les bêtabloquants peuvent avoir des effets indésirables de type hypotension ou bradycardie.

3. L'ÉTUDE POISE (RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES)

Pour affiner ces indications, nous étions dans l'attente des résultats d'une grande étude multicentrique, l'étude POISE (PeriOperative ISchemic Evaluation), dont le but était d'évaluer l'effet des bêtabloquants sur un collectif de près de 10 000 patients opérés en chirurgie générale. Les résultats de cette étude, qui ne sont pas encore publiés, ont été présentés oralement cette année en novembre 2007 à Orlando lors du Congrès de l' *American Heart Association*. 8 351 patients ont été inclus parmi 191 centres dans 23 pays différents. Les critères d'inclusion étaient assez larges et les patients étaient randomisés en deux groupes, selon qu'ils recevaient du métoprolol (débuté 2 à 4 h avant l'intervention chirurgicale et poursuivi jusqu'à 30 jours après, à une dose fixe non titrée en fonction de la fréquence cardiaque) ou un placebo. Les chirurgies vasculaire, viscérale et orthopédique représentaient respectivement 40, 20 et 20 % des patients environ. Le critère de jugement principal était un critère composite incluant la mortalité d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde ou un arrêt cardiaque récupéré. L'administration péri-opératoire de métoprolol était associée à une diminution significative de l'incidence du critère de complication composite (6,9 % pour le groupe placebo vs 5,8 %), mais l'analyse individuelle des complications a montré des résultats plus nuancés : les infarctus du myocarde sont en effet moins fréquents (3,6 vs 5,1 % ; risque relatif [intervalle de confiance] = 0,7 [0,5-0,9]) mais la mortalité totale est augmentée (3,1 vs 2,3 % ; risque relatif = 1,3 [0,9–1,8]), ainsi que le nombre d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) (1 vs 0,5 % ; risque relatif = 2,2 [1,2-3,7]). Les facteurs de risque de décès identifiés apparaissaient être les AVC, les hypotensions artérielles et les bradycardies. Les hypotensions artérielles étaient aussi retrouvées comme étant un facteur de risque d'AVC. Ces hypotensions artérielles étaient plus fréquentes dans le groupe métoprolol que dans le groupe placebo (15 % vs 9,7 % ; risque relatif = 1,55 [1,4-1,7]).

Il semblerait que dans cette étude, les patients aient été surdosés et que la posologie de bêtabloquants n'était pas titrée, mais donnée à une posologie fixe, ce qui peut expliquer les effets indésirables liés aux bêtabloquants qui ont été retrouvés.

En résumé, les résultats préliminaires de cette étude, importante du fait de l'inclusion d'un très grand nombre de patients, montrent que :

- Les complications cardiovasculaires représentent toujours un véritable problème péri-opératoire, puisqu'un patient sur 15 présente une telle complication.
- Le métoprolol entraîne une diminution de la fréquence des infarctus du myocarde péri-opératoire.
- L'utilisation du métoprolol est associée à une augmentation de la mortalité essentiellement par augmentation des AVC.
- Les bêtabloquants ont entraîné des hypotensions et des bradycardies à l'origine d'une réelle morbidité, puisque les hypotensions sont retrouvées comme un facteur de risque d'AVC.

4. QUELS SONT LES MESSAGES À RETENIR DE L'ÉTUDE POISE ?

- L'objectif sur le critère de jugement principal (la baisse du taux de complications cardiovasculaires) a été atteint avec l'administration de métoprolol.
- Les bêtabloquants peuvent entraîner des effets indésirables, notamment des hypotensions ou des bradycardies, qui peuvent être favorisées par les interactions avec les agents anesthésiques. Cette étude rappelle le rôle important que peuvent jouer les hypotensions artérielles non contrôlées sur les complications cardiovasculaires [20], notamment ici les AVC. Ceci doit nous inciter à être vigilants sur les posologies adaptées et sur les corrections des éventuels effets indésirables liés aux bêtabloquants, notamment les hypotensions artérielles.
- Les bêtabloquants ne peuvent donc pas être considérés comme un médicament «magique» dont l'utilisation seule éviterait aux patients la survenue d'une complication cardiovasculaire. La prise en charge de ces patients doit reposer sur une stratégie de prise en charge multimodale incluant une stratification préopératoire (appréciation du risque), l'optimisation médicamenteuse, la surveillance et un monitorage adéquats de ces patients à risque.

Il existe donc encore une réelle place pour l'utilisation des bêtabloquants dans la prévention des complications cardiaques péri-opératoires. On pourrait envisager, ainsi que le suggère Feringa et al [21], que lorsque les patients sont vus en consultation d'anesthésie, l'anesthésiste démarre un traitement par bêtabloquant ou, envoie le patient chez le cardiologue pour démarrer ce traitement. Dans tous les cas, il faudrait que le cardiologue revoit le patient pour ajuster la posologie des bêtabloquants sur la fréquence cardiaque avec un objectif thérapeutique aux alentours de 65 battements/minute avant de le réadresser pour la chirurgie. Ceci ne peut être réalisé que dans le cadre de filière de soins préétablie. Il importe en effet que les équipes d'anesthésie discutent *a priori* des protocoles de protection myocardique péri-opératoire avec les équipes de cardiologie impliquées dans cette pathologie.

CONCLUSION

Il faut cependant rappeler qu'il ne s'agit pour le moment que de la présentation orale de résultats lors d'un congrès, et qu'il faudra attendre leur publication pour connaître d'éventuels biais pouvant modifier leur interprétation. Une autre étude importante concernant l'administration de bêtabloquants (DECREASE IV) [22] est actuellement en cours et ses résultats sont attendus pour fin 2008.

Quoi qu'il en soit, il ne faut pas, pour l'instant, changer nos habitudes de prescriptions des bêtabloquants chez les patients à risque, et il faudra probablement attendre la publication de ces deux études, POISE et DECREASE IV [22] pour pouvoir statuer définitivement sur les indications et les modes de prescriptions des bêtabloquants dans le cadre de la prévention des complications cardiaques péri-opératoires.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Fleisher LA. Perioperative beta-blockade: how best to translate evidence into practice. Anesth Analg. 2007;104:1-3.

[2] London MJ, Zaugg M, Schaub MC, Spahn DR. Perioperative beta-adrenergic receptor blockade: physiologic foundations and clinical controversies. Anesthesiology 2004;100:170-5

[3] Pasternack PF, Grossi EA, Baumann FG, Riles TS, Lamparello PJ, Giangola G, Primis LK, Mintzer R, Imparato AM. Beta blockade to decrease silent myocardial ischemia during peripheral vascular surgery. Am J Surg 1989;158:113-6
[4] Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. N Engl J Med 1996;335:1713-20
[5] Poldermans D, Boersma E, Bax JJ. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. N Engl J Med 1999;341:1789-94
[6] Eagle KA, Brundage BH, Chaitman BR. Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery. Circulation 1996; 93:1278-317
[7] Auerbach AD, Goldman L. beta-Blockers and reduction of cardiac events in noncardiac surgery: scientific review. JAMA 2002;287:1435-44
[8] Leslie K, Devereaux PJ. A large trial is vital to prove perioperative beta-blockade effectiveness and safety before widespread use. Anesthesiology 2004;101:803;804-6
[9] Devereaux PJ, Beattie WS, Choi PT. How strong is the evidence for the use of perioperative beta blockers in non-cardiac surgery? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2005;331:313-21
[10] Juul AB, Wetterslev J, Gluud C, Kofoed-Enevoldsen A. Effect of perioperative beta blockade in patients with diabetes undergoing major non-cardiac surgery: randomised placebo controlled, blinded multicentre trial. Br Med J 2006;332:1482
[11] Yang H, Raymer K, Butler R, Parlow J, Roberts R. The effects of perioperative beta-blockade: results of the Metoprolol after Vascular Surgery (MaVS) study, a randomized controlled trial. Am Heart J 2006;152:983-90
[12] Brady AR, Gibbs JS, Greenhalgh RM, Powell JT, Sydes MR. Perioperative beta-blockade (POBBLE) for patients undergoing infrarenal vascular surgery: results of a randomized double-blind controlled trial. J Vasc Surg 2005;41:602-9
[13] Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Mamidi DK, Gutierrez B, Benjamin EM. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. N Engl J Med 2005;353:349-61
[14] Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H. ACC/AHA 2006 guideline update on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: focused update on perioperative beta-blocker therapy: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society for Vascular Medicine and Biology. J Am Coll Cardiol 2006;47:2343-55
[15] Geeraerts T, Albaladejo P, Beloeil H, Wernet A, Bocquet R, Castier Y, Marty J. Utilisation préopératoire des bêtabloquants en chirurgie vasculaire et thoracique. Ann Fr Anesth Reanim 2004;23:804-10
[16] Danton N, Viale JP, Gueugniaud PY, Lehot JJ, Piriou V: Administration périoperatoire de bêtabloquants: enquête de pratique. Ann Fr Anesth Reanim 2004;23:1057-62
[17] Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof E. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. Circulation 2007;116: e418-99
[18] Beattie WS, Wijeysundera DN, Karkouti K, McCluskey S, Tait G. Does tight heart rate control improve beta-blocker efficacy? An updated analysis of the noncardiac surgical randomized trials. Anesth Analg 2008;106:1039-48

[19] Lanfear DE, Jones PG, Marsh S, Cresci S, McLeod HL, Spertus JA. Beta2-adrenergic receptor genotype and survival among patients receiving beta-blocker therapy after an acute coronary syndrome. JAMA 2005; 294:1526-33
[20] Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. Anesth Analg 2005;100: 4-10
[21] Feringa HH, Bax JJ, Boersma E, Kertai MD, Meij SH, Galal W, Schouten O, Thomson IR, Klootwijk P, van Sambeek MR, Klein J, Poldermans D. High-dose beta-blockers and tight heart rate control reduce myocardial ischemia and troponin T release in vascular surgery patients. Circulation 2006;114:I344-9
[22] Schouten O, Poldermans D, Visser L, Kertai MD, Klein J, van Urk H, Simoons ML, van de Ven LL, Vermeulen M, Bax JJ, Lameris TW, Boersma E. Fluvastatin and bisoprolol for the reduction of perioperative cardiac mortality and morbidity in high-risk patients undergoing non-cardiac surgery: rationale and design of the DECREASE-IV study. Am Heart J 2004;148:1047-52
[20] Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC: Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. Anesth Analg 2005;100:4-10
[22] Schouten O, Poldermans D, Visser L, Kertai MD. Fluvastatin and bisoprolol for the reduction of perioperative cardiac mortality and morbidity in high-risk patients undergoing non-cardiac surgery: rationale and design of the DECREASE-IV study. Am Heart J 2004;148: 1047-52