

## BETA-BLOQUANTS DANS L' INSUFFISANCE CARDIAQUE

En conclusion d'un article des Folia de février 2000 il était mentionné que l'usage de  $\beta$ -bloquants peut être recommandé chez des patients présentant une insuffisance cardiaque stable, légère à modérée, accompagnée d'un dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche. Depuis lors, des données sur l'usage de  $\beta$ -bloquants chez des patients présentant une insuffisance cardiaque stable sévère, accompagnée d'un dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche, sont disponibles: une diminution de la mortalité et du risque d'hospitalisation a ainsi été constatée à ce sujet avec le carvédilol, mais pas avec le bucindolol. Il est donc indiqué de n'utiliser que des  $\beta$ -bloquants pour lesquels des études rigoureuses ont démontré une diminution de la morbidité et de la mortalité en cas d'insuffisance cardiaque: le bisoprolol, le carvédilol ou le métoprolol en cas d'insuffisance cardiaque systolique légère à modérée; le carvédilol en cas d'insuffisance cardiaque systolique grave. Il y a lieu de tenir compte des contre-indications des  $\beta$ -bloquants.

Les Folia de février 2000 ont attiré l'attention sur l'usage de  $\beta$ -bloquants dans l'insuffisance cardiaque, avec discussion des études CIBIS-II et MERIT-HF. Dans la conclusion de cet article, il est mentionné que l'usage de  $\beta$ -bloquants peut être recommandé chez des patients avec une insuffisance cardiaque stable, légère à modérée [New York Heart Association (NYHA) classes II et III] et un dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche.

Peu de données étaient disponibles à ce moment-là quant à l'usage de  $\beta$ -bloquants chez des patients avec une insuffisance cardiaque systolique grave. En 2001, les résultats de deux études randomisées, en double aveugle, versus placebo concernant l'usage de  $\beta$ -bloquants chez de tels patients ont été publiés: l'étude *BEST* (avec le bucindolol) et l'étude *Copernicus* (avec le carvédilol). Les patients inclus dans ces études présentaient une insuffisance cardiaque grave (classes NYHA III et IV) et recevaient déjà un traitement adéquat conventionnel (notamment un IECA, un diurétique). Les patients non stables (par ex. décompensation clinique) ont été exclus des deux études.

- L'étude *BEST* a été interrompue précocement en raison de l'absence de différence entre les deux groupes, avec même la suspicion d'un pronostic moins favorable pour des patients de la classe NYHA IV traités par le bucindolol.
- Les résultats de l'étude *Copernicus* montrent pour le carvédilol une diminution de 35 % du risque de mortalité [intervalle de confiance 95 %: 19 à 48], et une diminution de 24 % du risque combiné de mortalité et/ou d'hospitalisation [95 % intervalle de confiance: 13 à 33]. L'étude a été interrompue précocement en raison de ces résultats positifs.

Les résultats de l'étude *BEST* amènent à suggérer que les  $\beta$ -bloquants ne sont pas tous efficaces en cas d'insuffisance cardiaque. Seuls les  $\beta$ -bloquants pour

lesquels une diminution de la morbidité et de la mortalité en cas d'insuffisance cardiaque a été démontrée dans des études de grande échelle, peuvent être conseillés: le métoprolol (succinate de métoprolol sous forme de préparation à libération prolongée) et le bisoprolol pour l'insuffisance cardiaque systolique légère à modérée, le carvedilol pour l'insuffisance cardiaque systolique légère, modérée et grave.

Dès l'obtention d'une dose d'entretien efficace, il faut tâcher de garder cette dose en raison du risque d'aggravation en cas d'interruption brusque du  $\beta$ -bloquant. L'apparition d'une décompensation clinique ne justifie pas l'arrêt de la dose du  $\beta$ -bloquant; une diminution de la dose du  $\beta$ -bloquant ou son arrêt n'est indiquée que lorsque la décompensation ne répond pas au traitement classique.

Quelques restrictions importantes subsistent néanmoins. Des contre-indications quant à l'usage d'un  $\beta$ -bloquant sont présentes chez beaucoup de patients, telles que décompensation réfractaire, bronchopneumopathie obstructive, troubles importants de la conductibilité (bloc AV de 2ème ou 3ème degré), bradycardie symptomatique ou hypotension symptomatique. L'instauration d'un traitement par  $\beta$ -bloquants, qui doit se faire très progressivement, exige de l'expérience et le risque de détérioration clinique subsiste. Chez un certain nombre de patients qui ne peuvent pas être identifiés pour le moment, les  $\beta$ -bloquants n'ont aucun effet. Les études cliniques réalisées ne fournissent pas assez de données non plus sur des patients avec un dysfonctionnement asymptomatique du ventricule gauche, des personnes très âgées, ou des patients présentant une insuffisance cardiaque et une fonction systolique normale. Dans toutes les études sur les  $\beta$ -bloquants, réalisées chez des patients présentant une insuffisance cardiaque, la plupart de ceux-ci étaient déjà traités par digitaux, diurétiques et/ou IECA, de sorte qu'aucun avis ne peut être émis concernant les  $\beta$ -bloquants comme premier choix.

D'après The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigations: A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *New Engl. J. Med.* **344**, 1659-1667 (2001)

M. Packer et al.: Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *New Engl. J. Med.* **344**, 1651-1658 (2001)

W. Droogné et al.: Bêta-blokkers en hartfalen. *Tijdschr. voor Geneesk.* **57**, 1425-1430 (2001)

L. Missault et al.: Het gebruik van  $\beta$ -blokkers bij licht tot ernstig chronisch hartfalen. *Tijdschr. voor Geneesk.* **58**, 98-104 (2002)

## Noms de spécialités

Bisoprolol: Emconcor, Isoten

Bucindolol (non disponible en Belgique)

Carvédilol: Dimitone, Kredex

Succinate de métoprolol (sous forme de préparation à libération prolongée):  
Selozok

## Note de la rédaction

A propos des données actuellement disponibles sur l'efficacité des  $\beta$ -bloquants dans l'insuffisance cardiaque, il nous semble opportun d'émettre les considérations suivantes. Les études réalisées jusqu'à présent concernent le carvedilol (dans l'insuffisance cardiaque légère, modérée et grave), le bisoprolol et le métoprolol (dans l'insuffisance cardiaque légère à modérée), et le bucindolol (dans l'insuffisance cardiaque grave). Les résultats négatifs obtenus avec le bucindolol tendent à montrer que l'extrapolation des effets favorables du carvedilol, du bisoprolol et du métoprolol à d'autres  $\beta$ -bloquants ne va pas de soi. Il vaut donc mieux utiliser les  $\beta$ -bloquants pour lesquels l'efficacité dans l'insuffisance cardiaque a été prouvée. Une révision des notices belges des spécialités à base de bisoprolol, carvedilol et métoprolol montrent que les indications mentionnées concernant l'usage dans l'insuffisance cardiaque, ne correspondent pas toujours aux recommandations ci-dessus. Dans la notice de Selozok (succinate de métoprolol sous forme de préparation à libération prolongée), l'insuffisance cardiaque n'est pas mentionnée comme indication, tandis qu'elle l'est dans la notice de Seloken (tartrate de métoprolol), un sel n'ayant pas fait l'objet d'études de mortalité. Le médecin doit être conscient de sa responsabilité sur le plan médico-légal en cas de prescription d'un médicament pour une indication non mentionnée dans la notice.

---

### EN BREF

► Une **hyperglycémie et une résistance à l'insuline** surviennent fréquemment chez des **patients en état critique**, même en l'absence de diabète préexistant. On ignore toutefois si la normalisation des taux de glycémie par l'insuline améliore le pronostic de ces patients. Une étude randomisée contrôlée [*New Engl. J. Med.* **345**, 1359-1367 (2001)] effectuée chez 1.548 patients en état critique, séjournant dans un département chirurgical de soins intensifs, a comparé les traitements suivants.

- Traitement intensif par l'insuline: maintien de la glycémie entre 80 et 110 mg/dl.
- Traitement conventionnel par l'insuline: administration d'insuline seulement lorsque la glycémie est supérieure à 215 mg/dl, et maintien des taux de glycémie entre 180 et 200 mg/dl.

Chez les patients séjournant plus de 5 jours dans un département de soins intensifs, la mortalité dans le groupe recevant un traitement intensif par insuline était de 10,6 % versus 20,2 % dans le groupe sous traitement conventionnel ( $P = 0,005$ ). Le groupe recevant un traitement intensif par insuline montra également une diminution du risque de septicémie, d'insuffisance rénale aiguë nécessitant une dialyse ou une hémofiltration, de transfusion de globules rouges et de polyneuropathie, ainsi que de la nécessité d'une ventilation mécanique de longue durée et de soins intensifs. Les chercheurs signalent les limitations de leur étude, notamment l'impossibilité d'effectuer celle-ci strictement en aveugle, et la difficulté d'extrapoler les résultats à d'autres catégories de patients. L'auteur de l'éditorial [*New Engl. J. Med.* **345**, 1417-1418 (2001)] estime dès lors que les résultats doivent être confirmés par des études multicentriques.