

Des bêtabloquants chez le patient atteint d'insuffisance cardiaque pourquoi pas ?

Martin Turgeon, Pierre Arsenault

L'insuffisance cardiaque est un problème de santé dont la prévalence est en hausse dans la population. Selon les statistiques américaines, les décès qui y sont associés ont augmenté de 135 % entre 1979 et 1988¹. Malgré l'évolution des connaissances sur le traitement de la maladie au cours des dernières années, une forte proportion de patients ne sont toujours pas traités de façon optimale. Une étude canadienne publiée en 2005 a révélé que seulement 54,9 % des patients atteints d'insuffisance cardiaque recevaient un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)².



Vous voulez prescrire des bêtabloquants à des personnes atteintes d'insuffisance cardiaque ? Lisez ce qui suit !

Plusieurs molécules peuvent être utilisées dans le traitement de l'insuffisance cardiaque systolique. Notons les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les diurétiques, la digoxine, la spironolactone, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), les nitrates, l'hydralazine et les bêtabloquants. Malgré une nette diminution de la mortalité et de la morbidité associées, cette dernière catégorie de médicaments demeure tout de même sous-utilisée. Au Québec, en 2000-2001, 37 % des patients atteints d'insuffisance cardiaque recevaient un bêtabloquant dans le mois suivant leur congé de l'hôpital².



Quelques outils pour vous aider à prescrire...

Pour quel patient ?

Tous les patients dont la fraction d'éjection est réduite (< 40 %), même s'ils n'ont pas de symptômes, peuvent prendre des bêtabloquants à moins de contre-indications (hypotension ou bradycardie symptoma-

tique, maladie pulmonaire bronchospastique grave) ou d'une intolérance au médicament^{1,3,4}.

L'utilisation de ces molécules peut être une option à envisager chez les patients souffrant de bradycardie asymptomatique ou de bronchopneumopathie chronique obstructive stable. Toutefois, une plus grande prudence s'impose alors^{1,3}.

Quand commencer ?

Les études ayant révélé l'efficacité des bêtabloquants ont été faites chez des patients qui recevaient déjà des IECA et des diurétiques. Toutefois, il n'est pas nécessaire d'attendre l'atteinte de doses cibles d'IECA avant d'amorcer un traitement par les bêtabloquants¹. Il semble qu'il y aurait même plus d'avantages à commencer avant l'atteinte de la dose cible d'IECA¹. Les données de l'étude CIBIS III laissent même croire qu'il serait possible de commencer par des bêtabloquants avant d'instaurer les IECA⁵. L'analyse selon l'intention de traiter de cette étude a indiqué que la stratégie d'instauration des bêtabloquants avant les IECA n'est pas inférieure à la stratégie inverse chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque. Les patients devraient toutefois être euvolesmiques avant d'entreprendre un traitement par les bêtabloquants⁴.

Quelle molécule utiliser ?

Trois molécules se sont révélées utiles dans le traitement de l'insuffisance cardiaque : le bisoprolol, le carvedilol et le métoprolol. D'autres études ont permis d'établir qu'il ne s'agit probablement pas d'un effet de classe. Par exemple, dans l'étude BEST, le bucindolol

M. Martin Turgeon, pharmacien, pratique au CHUS, à Sherbrooke. Le Dr Pierre Arsenault, omnipraticien, est médecin de famille et professeur associé au Département de médecine de famille de la Faculté de médecine de l'Université de Sherbrooke.

Tableau I

Doses de départ recommandées et doses optimales de bêtabloquants utilisées dans le traitement de l'insuffisance cardiaque^{1,3,4}

| Agent | Dose de départ | Dose optimale |
|------------|-------------------------|------------------|
| Bisoprolol | 1,25 mg, 1 f.p.j. | 10 mg, 1 f.p.j. |
| Carvédilol | 3,125 mg, 2 f.p.j. | 25 mg, 2 f.p.j. |
| Métoprolol | 12,5 mg-25 mg par jour* | 200 mg par jour* |

* Les études sur le métoprolol ont été réalisées avec des comprimés de succinate de métoprolol alors que le produit en vente au Canada est le tartrate. Le succinate peut être administré de façon unique quotidienne alors que le tartrate exige une administration biquotidienne. Le succinate contient 30 % moins de métoprolol actif que le tartrate⁵. Ainsi, la dose optimale équivalente de tartrate de métoprolol serait d'environ 75 mg, 2 f.p.j. L'utilisation d'une dose de tartrate de métoprolol de 100 mg, 2 f.p.j., pourrait aussi être acceptable si le patient la tolère. Si un agent unique quotidien est souhaité, le bisoprolol peut alors constituer un bon choix.

n'a pas présenté d'avantages. Ainsi, le choix du bêtabloquant utilisé devrait se faire parmi une des trois molécules mentionnées plus tôt. Quant aux différences entre les trois, notons que le carvedilol, en plus de ses propriétés bêtabloquantes, exerce aussi un effet de blocage des récepteurs alpha-adrénergiques périphériques. Il pourrait donc, théoriquement, causer plus d'hypotension. Le métoprolol est cardio-sélectif et est offert en comprimés à libération immédiate et à libération prolongée (Lopresor SR) de 100 mg et 200 mg (qui ne sont pas sécables, d'où la nécessité de deux prises par jour pour la majorité des doses utilisées). Le bisoprolol, pour sa part, a l'avantage de pouvoir être administré de façon unique quotidienne. Comme il est beaucoup plus cardio-sélectif que les autres bêtabloquants, son utilisation pourrait constituer un avantage chez les patients susceptibles de subir un bronchospasme.

Quelle dose donner à mon patient ?

On devrait tenter de viser les doses qui se sont révélées efficaces dans les études. Autrement, il faut s'en tenir à la dose la plus élevée que peut tolérer le patient¹. Il est très important de commencer le traitement par de faibles doses. Les doses de départ suggérées et les doses optimales visées sont présentées dans le *tableau I*.

Comment dois-je augmenter les doses ?

L'utilisation des bêtabloquants dans le traitement de l'insuffisance cardiaque peut précipiter une décompensation de l'état des patients. Il est donc important de procéder à une augmentation graduelle des doses. Pour les pa-

Tableau II

Exemple de schéma d'augmentation graduelle des doses de bisoprolol⁶

| Semaine | Dose quotidienne de bisoprolol |
|---------|--------------------------------|
| 0 | 1,25 mg |
| 2 | 2,5 mg |
| 4 | 3,75 mg |
| 6 | 5 mg |
| 8 | 7,5 mg |
| 10 | 10 mg |

tients atteints d'insuffisance grave (classe NYHA IV), il est préférable que le traitement soit supervisé par un spécialiste³. Par ailleurs, l'augmentation des doses de bêtabloquants doit se faire par paliers progressifs. On commence par de très petites doses qu'on ajuste toutes les deux à quatre semaines lorsque les patients les tolèrent bien^{1,3,4}. Les signes vitaux et les symptômes doivent être surveillés étroitement pendant la période d'ajustement. Commencer un traitement par des bêtabloquants peut entraîner une surcharge liquidienne. On devrait donc demander aux patients de se peser chaque matin afin de déceler précocement toute rétention de liquide. En cas de surcharge légère, une simple augmentation temporaire des doses de diurétiques peut être suffisante sans qu'il soit nécessaire de diminuer les doses du bêtabloquant. Un arrêt rapide des bêtabloquants peut entraîner une détérioration de l'état clinique et devrait être évité dans la mesure du possible¹. En présence d'effets indésirables, il faut réduire le rythme d'augmentation des doses et parfois même retourner temporairement à la précédente.

À titre d'exemple, le *tableau II* présente le schéma d'augmentation graduelle des doses de bisoprolol utilisées dans l'étude CIBIS III⁶.



Les pièges à éviter...

Tel que nous l'avons déjà mentionné, l'ajustement des doses doit se faire de façon graduelle et doit commencer par une dose faible.

En présence d'effets indésirables, une diminution trop rapide ou l'arrêt complet des bêtabloquants devraient être évités dans la mesure du possible³.



Je fais une réaction : est-ce que ce sont mes pilules ?

L'instauration d'un traitement par les bêtabloquants

chez les personnes atteintes d'insuffisance cardiaque peut produire quatre types d'effets indésirables^{1,4}.

⊗ **Rétention hydrique et décompensation de l'insuffisance cardiaque** : Souvent asymptomatiques, ces effets peuvent être décelés précocement par une augmentation du poids du patient. Il ne s'agit généralement pas d'une raison pour cesser le traitement par les bêtabloquants. Il suffit habituellement d'intensifier le traitement traditionnel (diurétiques, IECA).

⊗ **Fatigue** : Peut disparaître spontanément après plusieurs semaines. Une réduction de la dose ou une augmentation plus lente peuvent être nécessaires. La présence de signes d'hypoperfusion périphérique pourrait exiger un arrêt complet.

⊗ **Bradycardie et blocs de conduction** : En présence de bradycardie symptomatique ou de blocs du 2^e ou du 3^e degré, une diminution de la dose est souhaitable. Les autres médicaments agissant sur la fréquence cardiaque devraient être réévalués (digoxine, amiodarone, etc.).

⊗ **Hypotension** : On peut administrer les autres médicaments hypotenseurs à des heures différentes et en réévaluer les doses. On pourra songer à réduire la dose de diurétiques en l'absence de signes de surcharge.



Y a-t-il une interaction avec mes autres médicaments ?

Les bêtabloquants sont métabolisés au niveau hépatique par plusieurs isoenzymes du cytochrome P450 (principalement la CYP 2D6). Parmi les interactions significatives avec certaines molécules utilisées dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, notons l'augmentation possible de l'effet des bêtabloquants par l'amiodarone. Un suivi plus étroit peut être nécessaire lors de l'instauration d'amiodarone chez un patient sous bêtabloquants.

Comme le carvedilol peut entraîner une augmentation de la digoxinémie, une diminution de la dose de digoxine peut être nécessaire. La digoxine exerce aussi une action synergique avec les bêtabloquants, ce qui peut se traduire par une plus grande incidence de bradycardie. Cette liste n'est pas exhaustive. En cas de doute, consultez un pharmacien.



Et le prix ?

Les bêtabloquants sont abordables. Leur coût mensuel pour la dose cible est de moins de 50 \$ (liste de la RAMQ, octobre 2006),

sans compter les honoraires du pharmacien. Malgré le prix peu élevé des agents mentionnés plus tôt, le carvedilol coûte tout de même trois fois plus cher que les deux autres.



Est-ce sur la liste ou pas ?

Le bisoprolol, le carvedilol et le métoprolol sont couverts par le régime d'assurance médicaments de la RAMQ.

Bibliographie

1. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et coll. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation* 2005 ; 112 (12) : e154-e235.
2. Cox JL, Ramer SA, Lee DS et coll. Pharmacological treatment of congestive heart failure in Canada: A description of care in five provinces. *Can J Cardiol* 2005 ; 21 (4) : 337-43.
3. Arnold JM, Liu P, Demers C et coll. Canadian Cardiovascular Society consensus conference recommendations on heart failure 2006: diagnosis and management. *Can J Cardiol* 2006 ; 22 (1) : 23-45.
4. Lopez-Sendo J, Swedberg K, McMurray J et coll. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers: The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004 ; 25 (15) : 1341-62.
5. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B et coll. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005 ; 112 (16) : 2426-35.
6. McBride BF, White CM. Critical Differences Among Beta-Adrenoreceptor Antagonists in Myocardial Failure: Debating the MERIT of COMET. *J Clin Pharmacol* 2005 ; 45 (1) : 6-24.



Ce que vous devez retenir...

- ⊗ L'utilisation à long terme des bêtabloquants s'est clairement révélée efficace pour réduire la mortalité, les symptômes et le risque de réhospitalisation^{1,4}.
- ⊗ On devrait utiliser les bêtabloquants chez les patients dont la fraction d'éjection ventriculaire est réduite, même chez ceux qui n'ont aucun symptôme.
- ⊗ Trois molécules se sont révélées efficaces : le bisoprolol, le carvedilol et le métoprolol.
- ⊗ On devrait s'assurer que l'état du patient est stable et que ce dernier est euvoémique avant de prescrire des bêtabloquants ou d'en augmenter graduellement la dose.
- ⊗ La patience est de mise : l'augmentation graduelle de la dose devrait s'effectuer lentement et selon la tolérance du patient.
- ⊗ Tout au long de la période d'ajustement, le patient doit être suivi étroitement pour déceler rapidement tout signe de décompensation.