

Réfutation: Faut-il éviter les β -agonistes dans les cas de bronchopneumopathies chroniques obstructives modérées et graves?

OUI

Shelley R. Salpeter MD FACP

D^r Aaron a présenté à juste titre les effets bénéfiques de l'utilisation des β -agonistes sur la fonction pulmonaire des patients atteints de bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO). Il importe de souligner que les agents anticholinergiques, comme l'ipratropium et le tiotropium, sont des bronchodilatateurs tout aussi efficaces pour les BPCO. Par ailleurs, il a été démontré que les anticholinergiques réduisent considérablement la mortalité de causes respiratoires par rapport au placebo, tandis que certaines données scientifiques font valoir que les β -agonistes pourraient en réalité accroître la mortalité de causes respiratoires. Dans notre récente méta-analyse, nous avons rassemblé toutes les données sur les décès de causes respiratoires auxquelles nous avons accès alors, après avoir communiqué avec les chercheurs responsables des études pour obtenir des renseignements non publiés. Lorsqu'une lettre subséquente au rédacteur signalait que des données en duplicata avaient été fournies pour 2 des études publiées, nous avons analysé les données à nouveau en excluant les données en double et il y avait toujours une augmentation statistiquement significative de 2 fois plus de mortalité de causes respiratoires avec les β -agonistes par rapport au placebo¹.

Les résultats de l'étude TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) ont récemment été publiés² et il est vrai qu'ils font ressortir une tendance non significative vers une mortalité réduite dans le groupe avec le salmétérol en comparaison du groupe prenant un placebo. D^r Aaron a toutefois omis de remarquer qu'il y avait en réalité une augmentation du nombre de décès dus à une BPCO et de causes respiratoires dans le groupe prenant le salmétérol par rapport à celui avec un placebo, quoique les résultats n'aient pas atteint le seuil statistiquement significatif. Si les données de TORCH étaient ajoutées à celles regroupées sur l'utilisation des β -agonistes pour les BPCO, on verrait encore une augmentation de la mortalité de causes respiratoires, même si

NON

Shawn D. Aaron MD

D^{re} Salpeter maintient qu'une monothérapie avec des β -agonistes pourrait être dangereuse pour des patients souffrant d'asthme. C'est peut-être vrai, mais la question débattue ici concerne l'utilisation des β -agonistes pour les bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO) et non pas pour l'asthme. De nombreuses études cliniques d'envergure et réalisées de manière appropriée¹ ont confirmé que les β -agonistes étaient extrêmement efficaces pour améliorer la fonction pulmonaire, soulager la dyspnée, améliorer la qualité de vie et prévenir les exacerbations chez les patients souffrant de BPCO^{2,3}. D'importantes études cliniques récentes ont aussi confirmé l'innocuité des β -agonistes pour les patients atteints de BPCO.

La seule méta-analyse dont les résultats divergent par rapport aux autres est celle de D^{re} Salpeter⁴. Cette méta-analyse comportait des lacunes sérieuses. Seulement 4 études publiées concernant les β -agonistes étaient incluses, même si plus de 15 études existaient dans les ouvrages scientifiques. De plus, les auteurs n'ont pas tenté d'obtenir des données sur la mortalité de bon nombre des importantes études contrôlées randomisées publiées sur le sujet. Les 4 études incluses dans la méta-analyse contenaient des publications en duplicata. Une proportion de 60% des résultats de la méta-analyse provenaient des données d'une seule étude. Les résultats de cette méta-analyse ne sont tout simplement pas fiables.

L'étude TORCH (Towards a Revolution in COPD Health), une étude clinique contrôlée randomisée à double insu contre placebo démontrait sans équivoque que les 1521 patients traités avec le β -agoniste salmétérol à effet prolongé pendant 3 ans avaient une chance de survie légèrement plus élevée (sans être un résultat statistiquement significatif) que les 1524 patients traités avec un placebo (ratio de risque de 0,88, intervalle de confiance à 95% [IC] de 0,73 à 1,06)⁵. L'étude TORCH portait sur un bien

Ces réfutations sont les réponses des auteurs à qui on avait demandé de discuter de la question à savoir s'il faut éviter les β -agonistes dans les cas de bronchopneumopathies chroniques modérées et graves dans la section Débats du numéro d'août (*Le Médecin famille canadien* 2007; 53:1290-3 [ang], 1294-7 [fr]).

OUI

les résultats n'atteindraient plus le seuil statistiquement significatif. C'est en frappant contraste avec les données regroupées sur les agents anticholinergiques qui démontrent une réduction statistiquement significative de 70% ($P=,02$) dans les décès de causes respiratoires par rapport au placebo³. Les études qui ont comparé directement les 2 types de bronchodilatateurs ont fait valoir une hausse statistiquement significative de cinq fois plus dans la mortalité totale avec les β -agonistes par rapport aux anticholinergiques⁴. Ces résultats indiquent que les agents anticholinergiques devraient être les médicaments de première intention pour obtenir une bronchodilatation sûre et efficace chez les patients atteints de BPCO. ❁

Références

1. Salpeter SR. Bronchodilators in COPD: impact of β -agonists and anticholinergics on severe exacerbations and mortality. *Int J COPD* 2007;2(1):11-8.
2. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
3. Salpeter SR, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: anticholinergics, but not beta-agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. *J Gen Intern Med* 2006;21:1011-9.
4. Salpeter SR, Buckley NS. Systematic review of clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: beta-agonist use compared with anticholinergics and inhaled corticosteroids. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;31:219-30.

NON

plus grand nombre de sujets que dans l'ensemble de la méta-analyse des 4 études par Salpeter. De plus, on a constaté des bienfaits pour la survie pendant 3 ans chez les patients traités avec des produits combinant le fluticasone et le salmétérol par rapport aux patients recevant un placebo (ratio de risque de 0,83, IC à 95% de 0,68 à 1,0) Les patients traités soit au salmétérol ou avec la combinaison fluticasone-salmétérol avaient une meilleure fonction pulmonaire, une meilleure qualité de vie et de 15% à 25% de moins d'épisodes d'exacerbation que ceux recevant le placebo. Par conséquent, les produits combinant les β -agonistes et les corticostéroïdes inhalés semblent améliorer la fonction pulmonaire et la qualité de vie, réduire les exacerbations et aussi augmenter légèrement les chances de survie. Il est indubitable qu'ils ne causent pas la mort des personnes atteintes de BPCO! ❁

Références

1. Appleton S, Poole P, Smith B, Veale A, Lasserson T, Chan M. Long-acting beta 2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD001104.
2. Stockley RA, Chopra N, Rich L. Addition of salmeterol to existing treatment in patients with COPD: a 12 month study. *Thorax* 2006;61:122-8.
3. Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R, Broughton J, Bailey W, Friedman M, et al. Use of a long-acting inhaled β_2 -adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1087-92.
4. Salpeter SR, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: anticholinergics, but not beta-agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. *J Gen Intern Med* 2006;21:1011-9.
5. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.