

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

OUI

Shelley R. Salpeter MD FACP

On se préoccupe de l'innocuité des β -agonistes pour les bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO). Les β -agonistes peuvent soulager les symptômes et améliorer le courant aérien dans les cas d'asthme et de BPCO, mais un usage régulier entraîne une tolérance considérable. Dans les études portant sur les BPCO, on a observé que l'utilisation régulière des β -agonistes faisait doubler le nombre de décès de causes respiratoires par rapport à un placebo, tandis que les agents anticholinergiques réduisaient de 70% les décès de même cause. Il faudrait revoir les guides de pratique clinique et faire en sorte pour qu'ils recommandent d'utiliser les anticholinergiques comme bronchodilatateurs de première intention chez les patients atteints de BPCO et d'éviter le recours aux β -agonistes.

Les β -agonistes pour les pneumopathies obstructives

Les β -agonistes suscitent la controverse depuis leur apparition il y a plus de 50 ans¹. Durant les années 1960, on a largement utilisé les β -agonistes à brève action pour la prise en charge de l'asthme et des BPCO, sans s'appuyer sur de solides données scientifiques sur leur efficacité et leur sécurité à long terme. On a introduit sur le marché, au cours des années 1990, le β -agoniste salmétérol à effet prolongé, malgré des données prouvant qu'il pourrait être associé à un plus grand risque de décès de causes respiratoires que les agents à brève action². Après que la Food and Drug Administration des États-Unis eut reçu des signalements, à la suite de la mise en marché du salmétérol, de plusieurs décès associés à cet agent, on a procédé à l'étude intitulée Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial; selon les conclusions de l'étude, les exacerbations de l'asthme dangereuses pour la vie augmentaient du double avec le salmétérol et les décès dus à l'asthme étaient quatre fois plus nombreux par rapport au placebo³. Certains ont récemment questionné le bien-fondé de laisser sur le marché les β -agonistes à effet prolongé⁴.

Les β -agonistes compliquent le contrôle des pneumopathies obstructives en raison d'un mécanisme de rétroaction négative, qui est une réaction d'adaptation

NON

Shawn D. Aaron MD

Les patients atteints de bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO) modérées ou graves développent progressivement une obstruction des voies aériennes et une dyspnée qui peuvent être incapacitantes. Les bronchodilatateurs aux β -agonistes fonctionnent en se fixant sur le muscle mou des voies aériennes et en le relaxant. Cette relaxation produit une dilatation des voies aériennes et permet à un plus grand volume d'air emprisonné de s'échapper à chaque expiration. La réduction de l'emprisonnement d'air joue un rôle physiologique important dans le soulagement de la dyspnée chez les patients atteints de BPCO¹. En raison des effets cliniques et physiologiques impressionnants, tous les guides de pratique clinique sur les BPCO publiés préconisent l'utilisation des bronchodilatateurs aux β -agonistes à brève action et à effet prolongé pour réduire la dyspnée, améliorer la tolérance à l'activité physique et la qualité de vie des patients ayant une BPCO symptomatique^{2,3}.

Il n'y a que 2 raisons d'abandonner une thérapie avec des bronchodilatateurs aux β -agonistes pour une BPCO: s'il est démontré qu'elle n'est pas efficace ou si le risque d'événements indésirables causés par ces médicaments éclipsent leurs bienfaits. Dans les paragraphes suivants, je présente en résumé les données scientifiques tirées des études cliniques prouvant que les bronchodilatateurs aux β -agonistes sont efficaces et sûrs dans le traitement des BPCO.

Efficacité

Les données scientifiques qui corroborent l'efficacité des β -agonistes à brève action et à effet prolongé pour le traitement des BPCO sont innombrables. Une synthèse critique par le Centre de collaboration Cochrane de 13 études cliniques évaluait l'efficacité clinique des β -agonistes à brève action. La méta-analyse de ces 13 études démontre que l'utilisation régulière des β -agonistes à brève action chez les patients ayant une BPCO stable était associée à une amélioration de la fonction pulmonaire et à une réduction considérable de l'essoufflement par rapport au placebo. Les sujets de l'étude étaient 10 fois plus enclins à préférer le traitement aux β -agonistes plutôt que le placebo. Les auteurs de la synthèse du Centre de

OUI

du système β -adrénergique⁵. La stimulation se traduit par un découplage et une internalisation des récepteurs, suivis d'une baisse de la densité du récepteur et de son expression génétique, qu'on désigne sous le nom d'action de frénation⁵. Cette tolérance aux β -agonistes pourrait expliquer les résultats d'études, qui vont à l'encontre de l'intuition, démontrant des effets respiratoires indésirables.

Les effets cardiovasculaires

Les β -bloquants réduisent la morbidité et la mortalité chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires et qui présentent d'autres facteurs de risque. Les β -agonistes produisent des effets physiologiques contraires à ceux des β -bloquants et on pourrait s'attendre à ce qu'ils aient des effets cardiovasculaires néfastes. Des études cas-témoins mettent en évidence un lien entre l'utilisation des β -agonistes et un risque accru d'infarctus du myocarde, de défaillance cardiaque, d'arrêt cardiaque et de mort cardiaque subite, avec des rapports de cotes variant de 1,3 à 3,4⁶.

Une méta-analyse regroupait les résultats de 33 études contrôlées randomisées contre placebo auprès de patients atteints de pneumopathies obstructives et a révélé qu'une seule dose de β -agoniste augmentait le rythme cardiaque de 9 battements à la minute et réduisait la concentration de potassium de 0,4 mmol/l par rapport au placebo⁷. Dans des études d'une durée variant de 3 jours à 1 an, le traitement aux β -agonistes augmentait le risque d'incidents cardiovasculaires de plus du double en comparaison du placebo. Au nombre des effets indésirables figuraient la tachycardie sinusale et ventriculaire, la syncope, la fibrillation auriculaire, la déficience cardiaque, l'infarctus du myocarde, l'arrêt cardiaque et la mort subite.

Les effets respiratoires

On considère généralement que les β -agonistes et les anticholinergiques sont des choix équivalents de traitement pour les BPCO. De nombreuses études sur ces agents se sont concentrées sur les résultats à court terme, comme le courant aérien ou les symptômes. Il a été démontré que les anticholinergiques ont une efficacité égale ou supérieure à celle des β -agonistes dans l'amélioration des paramètres de la fonction pulmonaire⁸. Par ailleurs, des enquêtes indiquent que les ordonnances de β -agonistes sont de 2 à 10 fois plus nombreuses que celles d'anticholinergiques⁹. Il a été démontré que les anticholinergiques réduisaient les exacerbations graves des BPCO de 40% ($P < ,001$), l'hospitalisation de 30% ($P = ,001$) et les décès de causes respiratoires de 70% ($P = ,02$) en comparaison du placebo, sans augmenter la tolérance à leurs effets avec le temps¹⁰;

NON

collaboration Cochrane ont donc conclu qu'une thérapie aux β -agonistes à brève action était bénéfique pour les patients atteints d'une BPCO⁴.

Les plus récents β -agonistes ont une durée d'action plus longue. Des études cliniques ont fait valoir que ces médicaments provoquaient un dégonflement substantiel des poumons dans les cas de BPCO et réduisaient la dyspnée associée à l'activité physique. Les patients qui prenaient du salmétérol (un β -agoniste à effet prolongé) augmentaient de 58% leur endurance maximale à l'effort en comparaison du placebo⁵.

Une synthèse critique par le Centre de collaboration Cochrane en 2006 évaluait l'efficacité clinique des β -agonistes à effet prolongé⁶. La synthèse portait sur 23 études cliniques dans lesquelles participaient 6 061 sujets randomisés. La méta-analyse de ces 23 études cliniques a démontré que la fonction pulmonaire était améliorée de manière significative grâce au salmétérol (50 μ g 2 fois par jour) en comparaison du placebo. Elle signalait aussi des différences considérables au chapitre de la qualité de vie sur le plan de la santé attribuables au salmétérol (50 μ g 2 fois par jour) par rapport au placebo. L'usage régulier du salmétérol réduisait l'incidence des exacerbations des BPCO en comparaison du placebo (nombre nécessaire à traiter = 21). Il est clairement démontré que les β -agonistes à effet prolongé sont efficaces pour traiter les BPCO.

Innocuité

Dans une récente méta-analyse, Salpeter et ses collègues cherchaient à savoir si les β -agonistes pouvaient être associés à un risque accru de décès de causes respiratoires par rapport au placebo⁷. Une étude plus approfondie des données utilisées dans la méta-analyse de Salpeter révèle plusieurs lacunes importantes. Elle n'incluait que 4 études publiées. Aucune tentative n'a été faite par les auteurs pour obtenir des données sur la mortalité tirées de grandes études randomisées sur la thérapie aux β -agonistes pour les BPCO, qui auraient pu contribuer des renseignements importants (comme l'étude Calverley⁸ en 2003 portant sur 1 465 patients randomisés atteints de BPCO). Dans la méta-analyse de Salpeter, 60% de la pondération était accordée aux résultats d'une seule étude. De plus, la méta-analyse de Salpeter contient des données de publications en duplicata. Les données tirées de l'étude de Donohue apparaissaient aussi dans l'étude de Brusasco. La publication en double des résultats provenant exactement des mêmes patients a indûment influencé les résultats de la méta-analyse de Salpeter. Bref, en raison de la méthodologie déficiente et de l'inclusion d'études douteuses, les résultats de la méta-analyse de Salpeter ne sont pas fiables.

Une analyse plus fiable de l'innocuité des β -agonistes à effet prolongé pour les BPCO pourrait plutôt provenir

OUI

le développement d'une tolérance aux effets des β -agonistes est considérable dans les cas de BPCO¹¹.

Deux méta-analyses^{9,10} combinaient les résultats d'études contrôlées randomisées contre placebo sur les β -agonistes ou les anticholinergiques pour les BPCO publiés jusqu'en décembre 2005. Elles faisaient valoir que le recours aux β -agonistes augmentaient le risque de décès de causes respiratoires de plus du double en comparaison du placebo sans avoir d'effet considérable sur l'hospitalisation ou la mortalité totale. Environ 50% des participants prenaient aussi des corticostéroïdes par inhalation. Quand on les comparait directement à d'autres traitements, les β -agonistes causaient 2 fois plus d'hospitalisations dues à une BPCO et un taux de mortalité totale 5 fois plus grand en comparaison des anticholinergiques et un taux de mortalité totale deux fois plus élevé par rapport aux corticostéroïdes par inhalation^{9,10}. L'ajout de β -agonistes aux anticholinergiques ou aux corticostéroïdes inhalés n'avait d'effet favorable sur aucun des résultats cliniques à long terme⁹.

Conflits d'intérêts

Pourquoi n'a-t-il pas été plus évident aux yeux des cliniciens que les β -agonistes ont de tels effets indésirables sur les personnes atteintes de pneumopathies obstructives? Des conflits d'intérêts peuvent se produire lorsque des compagnies de produits pharmaceutiques commanditent des études, comme on l'a observé avec d'autres médicaments. Une synthèse critique des études sur les β -agonistes révèle que 75% des études financées par l'industrie mais seulement 10% de celles sans appui de l'industrie signalaient que les β -agonistes étaient bénéfiques¹². La valeur *P* mesurant l'interaction était <,00001, ce qui veut dire une très forte association entre le financement par les sociétés de produits pharmaceutiques et les rapports de résultats positifs. La plupart des études d'une durée de plus de trois mois étaient parrainées par l'industrie. Il est essentiel d'évaluer les résultats cliniques tangibles, comme les hospitalisations ou les décès.

Conclusion

Chez les patients atteints de BPCO, les β -agonistes sont associés à 2 fois plus de décès de causes respiratoires par rapport au placebo, à un taux 5 fois plus grand de mortalité totale en comparaison des bronchodilatateurs anticholinergiques et à plus du double d'événements cardiovasculaires indésirables par rapport au placebo. Compte tenu de données scientifiques recueillies sur les effets indésirables graves des β -agonistes pour l'asthme et les BPCO (Tableau 1^{3,7,9,10}), je n'utilise aucun β -agoniste dans ma pratique clinique. Les β -agonistes devraient être évités chez les patients atteints de BPCO. Les agents anticholinergiques devraient être les bronchodilatateurs de première intention.

NON

de la plus importante étude clinique de la thérapie pour les BPCO effectuée jusqu'à présent, qui évaluait la mortalité comme principal résultat⁹. Dans l'étude TORCH (Towards a Revolution in COPD Health), on choisissait au hasard 6 112 patients atteints d'une BPCO modérée ou grave, qui recevaient à double insu pendant 3 ans une thérapie au salmétérol (n=1521), au fluticasone (n=1534), au fluticasone et au salmétérol (n=1533) ou un placebo (n=1524). Le principal critère de résultat était la mortalité toutes causes confondues⁹. Il importe de signaler que le risque de décès dans le groupe traité en monothérapie avec le salmétérol était légèrement moins élevé que dans le groupe ayant reçu un placebo (ratio de danger de décès avec le salmétérol par rapport au placebo =0,88, intervalle de confiance à 95% de 0,73-1,06). Il est évident, dans cette très grande étude clinique d'une durée de 3 ans, qu'aucun indice ne fait valoir que la thérapie au salmétérol pourrait entraîner une hausse excessive de décès de causes respiratoires par rapport au placebo; de fait, le rapport de cotes de 0,88 démontre que le salmétérol pourrait avoir un léger (sans être statistiquement significatif) effet protecteur contre la mortalité. L'étude TORCH comptait plus de patients dans ses groupes prenant du salmétérol et un placebo que dans toutes les études de la méta-analyse de Salpeter combinées. Par conséquent, les résultats de cette étude auraient certainement plus de poids que ceux de la méta-analyse de Salpeter. L'étude TORCH a clairement démontré que la thérapie aux β -agonistes à effet prolongé est sûre et qu'elle n'est pas associée à une mortalité excessive chez les patients atteints de BPCO⁹.

En résumé, la thérapie à long terme avec des bronchodilatateurs aux β -agonistes est efficace et sûre pour le traitement de la dyspnée associée aux BPCO. Il n'est donc pas justifié d'éviter les β -agonistes chez les patients atteints de BPCO symptomatiques.

Tableau 1. Résultats cliniques associés à l'utilisation des β -agonistes chez les patients atteints de pneumopathies obstructives

RÉSULTATS CLINIQUES	COMPARAISON	RISQUE RELATIF (INTERVALLE DE CONFIANCE À 95%)
Événements cardiovasculaires chez les patients atteints de pneumopathies obstructives ⁷	β -agonistes contre placebo	2,5 (1,6-4,0)
Décès de causes respiratoires chez les patients asthmatiques ³	β -agonistes contre placebo	4,4 (1,3-15,3)
Décès de causes respiratoires chez les patients atteints de BPCO ¹⁰	β -agonistes contre placebo	2,5 (1,1-5,5)
Mortalité totale chez les patients atteints de BPCO ⁹	β -agonistes contre anticholinergiques	5,0 (1,1-22,5)
BPCO—bronchopneumopathie chronique obstructive		

OUI

D^{re} Salpeter est professeure clinique de médecine au Département de médecine de la Stanford University School of Medicine et directrice des services de consultations en médecine pour le Santa Clara Valley Medical Center à San Jose, Californie.

Intérêts concurrents

D^{re} Salpeter a été consultée dans des causes devant les tribunaux portant sur l'utilisation des β -agonistes et était rémunérée à l'heure.

Correspondance à: D^{re} Shelley R. Salpeter, 751 S Bascom Ave, San Jose, CA 95128 USA; téléphone 408 885-3248; télécopieur 408 885-3625; courriel salpeter@stanford.edu

Références

1. Taylor DR, Sears M, Cockcroft DW. The beta-agonist controversy. *Med Clin North Am* 1996;80:719-48.
2. Castle W, Fuller R, Hall J, Palmer J. Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *BMJ* 1993;306:1034-7.
3. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129:15-26.
4. United States Food and Drug Administration Advisory Committee. *Serevent, Advair, Foradil withdrawals to be considered by Advisory Committee*. Rockville, Md: US Food and Drug Administration; 2005.
5. Johnson M. The beta-adrenoceptor. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(5 Pt 3):S146-53.
6. Salpeter SR. Cardiovascular safety of beta(2)-adrenoceptor agonist use in patients with obstructive airway disease: a systematic review. *Drugs Aging* 2004;21(6):405-14.
7. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest* 2004;125:2309-21.
8. Sin DD, McAlister FA, Man SF, Anthonisen NR. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. *JAMA* 2003;290:2301-12.
9. 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.
10. 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.
11. Donohue JF, Menjoge S, Kesten S. Tolerance to bronchodilating effects of salmeterol in COPD. *Respir Med* 2003;97:1014-20.
12. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: respiratory tolerance to regular beta2-agonist use in patients with asthma. *Ann Intern Med* 2004;140(10):802-13.

CONCLUSIONS FINALES

- Les anticholinergiques ont une efficacité égale ou supérieure aux β -agonistes pour améliorer les paramètres de la fonction pulmonaire sans créer de tolérance avec le temps; une tolérance considérable se développe avec un usage régulier des β -agonistes.
- Une utilisation régulière des β -agonistes fait doubler le nombre de décès de causes respiratoires en comparaison du placebo tandis que les agents anticholinergiques réduisent de 70% le nombre de décès de même cause.
- Les anticholinergiques devraient être les bronchodilatateurs de première intention chez les patients atteints de bronchopneumopathies chroniques obstructives. On devrait éviter d'utiliser les β -agonistes.

NON

D^r Aaron est pneumologue à l'Hôpital d'Ottawa, en Ontario.

Intérêts concurrents

Aucun déclaré

Correspondance à: D^r Shawn Aaron, Campus général de l'Hôpital d'Ottawa, 501, chemin Smyth, Ottawa, ON K1H 8L6; téléphone 613 739-6636; télécopieur 613 739-6266; courriel saaron@ohri.ca

Références

1. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:770-7.
2. O'Donnell DE, Aaron SD, Bourbeau J, Hernandez P, Marciniuk DD, Balter M, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease—2003. *Can Respir J* 2003;10(Suppl A):11A-33A.
3. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
4. Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FSF. Short-acting beta 2 agonists for stable COPD. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;3:CD001495.
5. O'Donnell DE, Voduc N, Fitzpatrick M, Webb KA. Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004;24:86-94.
6. 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.
7. 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.
8. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:449-56.
9. 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.

CONCLUSIONS FINALES

- Des études physiologiques démontrent que les β -agonistes dilatent les voies aériennes et réduisent l'emprisonnement d'air associé aux bronchopneumopathies chroniques obstructives, ce qui améliore la fonction pulmonaire et la tolérance à l'activité physique des patients.
- Les études cliniques démontrent clairement que les β -agonistes à brève action et à effet prolongé améliorent la dyspnée et la qualité de vie, et réduisent les exacerbations respiratoires chez les patients atteints de bronchopneumopathies chroniques obstructives.
- Une très grande étude clinique récente a démontré sans équivoque que l'utilisation à long terme des β -agonistes pendant une période de 3 ans est sans danger et est associée à un risque légèrement moins élevé de mortalité par rapport au placebo.