

Innocuité des β_2 -agonistes dans la prise en charge de l'asthme

Un point de vue de la Primary Care Respiratory Alliance of Canada

Anthony D. D'Urzo MD MSc CCFP FCFP Pieter Jugovic MD MSc CCFP Jacques Bouchard MD
Reuven Jhirad MD CCFP FCFP Itamar Tamari MD CCFP FCFP

La controverse entourant l'innocuité des β_2 -agonistes à action prolongée (BAAP) a fait l'objet d'un nouvel examen par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis, à l'occasion d'une réunion tenue le 11 décembre 2008¹. L'action prolongée des β_2 -agonistes dure environ 12 heures, considérablement plus longtemps que les β_2 -agonistes à action de courte durée, comme le salbutamol et la terbutaline, qui ont une durée d'action d'à peu près 4 heures. Au Canada, on compte au nombre des BAAP le salmétérol, le furamate de formotérol et le fumarate de formotérol dihydraté. À la réunion de la FDA, un panel consultatif américain a jugé que les 2 thérapies combinées disponibles de BAAP et de corticostéroïdes (p. ex. le propionate de fluticasone plus le salmétérol et le budésonide plus le furamate de formotérol dihydraté) étaient assez sécuritaires pour traiter l'asthme; mais des décès reliés à l'asthme et de graves complications ont incité le panel d'experts à émettre un avertissement contre l'utilisation continue de salmétérol et de furamate de formotérol comme monothérapie pour les adultes, les adolescents et les enfants atteints d'asthme.

La FDA a associé à la fois les BAAP comme monothérapie et les BAAP en combinaison avec les CSI à des effets indésirables. Des études récentes²⁻⁶ sur l'innocuité des BAAP dans la prise en charge de l'asthme continuent de soulever des questions importantes chez les professionnels de la santé. Le débat continu peut confondre certains cliniciens et patients, et nuire à la prise en charge médicale de ce problème respiratoire très commun. Étant donné que l'utilisation d'une monothérapie aux BAAP est contre-indiquée chez les patients atteints d'une bronchopneumopathie chronique obstructive, la distinction entre l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive représente une tâche importante pour les médecins de famille.

Thérapie combinée

Les décès de personnes asthmatiques qu'on soupçonne attribuables aux BAAP sont peu nombreux, mais on espère qu'une meilleure compréhension de l'utilisation des BAAP servira à améliorer le contrôle global

de l'asthme. La possibilité que les BAAP puissent avoir des effets nuisibles chez les patients asthmatiques a été soulevée dans 2 importantes études cliniques^{7,8} et dans une récente méta-analyse⁹ qui a été fortement influencée par une seule étude⁸. Il est important que les médecins de famille tiennent compte du fait que les études signalant une hausse de la mortalité et des hospitalisations avec l'utilisation des BAAP incluaient un nombre alarmant de patients qui ne prenaient pas de CSI. Dans une importante étude canadienne¹⁰, le salmétérol n'a pas augmenté les exacerbations graves en comparaison du placebo chez les patients asthmatiques qui utilisaient régulièrement des CSI. Même si les BAAP sont extrêmement efficaces pour améliorer les symptômes et la fonction pulmonaire, ils ne semblent pas avoir d'effets anti-inflammatoires significatifs et pertinents sur le plan clinique. Aucune lignes directrices publiées récemment ne recommandent l'utilisation des BAAP sans l'usage concomitant des CSI^{11,12}. Il est très important de souligner que l'usage systématique d'une monothérapie aux BAAP dans les cas d'asthme ne devrait pas être envisagé. Les β_2 -agonistes à action prolongée devraient préférablement être prescrits sous forme d'inhalateurs combinant les BAAP et les CSI.

Jusqu'à présent, il n'y a pas d'études d'envergure suffisante pour exclure définitivement le risque accru de mortalité dû à l'utilisation des BAAP chez des personnes asthmatiques, même chez celles qui utilisent des CSI. Par conséquent, les médecins de famille doivent tenir compte de ce risque potentiel à l'échelle de la population quand ils élaborent des stratégies thérapeutiques individuelles. Étant donné que l'utilisation des BAAP dans le contexte d'une dose insuffisante de CSI pourrait sérieusement compromettre le contrôle de l'asthme et entraîner la mort chez certains patients⁸, les médecins de famille ont la tâche importante de choisir une thérapie appropriée aux CSI avant l'ajout d'une thérapie aux BAAP - reconnaissant qu'à long terme, l'inflammation des voies aériennes pourrait varier et inciter à changer la dose de CSI chez certaines personnes.

La possibilité théorique que l'inflammation des voies aériennes puisse être masquée existe effectivement et les médecins devraient être au courant de ces implications¹³. Un médecin de famille confronté à un

This article is also in English on page 119.

patient qui utilise seulement une thérapie aux BAAP devrait informer ce patient des risques potentiellement dangereux pour sa vie d'une telle approche. Le médecin devrait discontinuer les BAAP et amorcer une thérapie aux CSI si le contrôle de l'asthme semble sous-optimal, y compris recourir à des β_2 -agonistes à courte durée d'action comme thérapie de secours; le formotérol a l'avantage additionnel d'une action rapide et prolongée, ce qui n'est pas le cas du salmétérol¹⁴. L'ajout de BAAP devrait être sous forme d'inhalateurs combinés contenant à la fois des BAAP et des CSI⁶. Si la combinaison BAAP-CSI ne produit pas de contrôle acceptable de l'asthme en dépit d'une bonne technique d'inhalation et de stratégies de contrôle de l'environnement, on devrait envisager une demande de consultation pour soins spécialisés¹⁵.

Deux études repères importantes à long terme, FACET¹⁶ (Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy) et GOAL¹⁷ (Gaining Optimal Asthma Control), ont fourni des données probantes confirmant qu'une thérapie combinée à dose fixe de BAAP-CSI réduit grandement le risque futur d'exacerbations et augmente la durée d'un meilleur contrôle de l'asthme qu'une thérapie exclusivement aux CSI. L'utilisation d'un seul inhalateur combiné (budésonide plus formotérol de formotérol dihydraté), tant pour le maintien que comme mesure de secours, semble sécuritaire et efficace dans la prise en charge de l'asthme¹⁴.

Conclusion

Il faut un plus grand nombre d'études pour mieux comprendre chez quels patients asthmatiques le risque de décès est plus élevé en raison d'interventions pharmacothérapeutiques. En tant que médecins de famille impliqués dans les soins au quotidien de patients atteints d'asthme, il nous serait utile de reconnaître qu'il faut prendre en considération de nombreux résultats définitifs quand nous évaluons le contrôle de l'asthme, sachant que certains résultats seront influencés davantage par des médicaments bronchodilatateurs et d'autres par des médicaments aux CSI. Les corticostéroïdes par inhalation devraient demeurer la thérapie de première intention pour les patients ayant des symptômes persistants; les BAAP devraient être ajoutés si les symptômes ne sont pas suffisamment contrôlés avec des doses de faibles à modérées de CSI. Avec le temps, la mesure directe de l'inflammation des voies aériennes pourrait devenir plus courante en soins primaires. Ces renseignements pourraient nous permettre d'exploiter plus pleinement les bienfaits éprouvés de la thérapie combinée BAAP-CSI dans la prise en charge de l'asthme. 

D^r D'Urzo est professeur adjoint au Département de médecine familiale et communautaire de l'University of Toronto, en Ontario, et directeur de la Primary Care Lung Clinic à Toronto. **D^r Jugovic** est hospitalier en chef au Département de pratique familiale au Toronto East General Hospital. **D^r Bouchard** est omnipraticien au Centre hospitalier de la Malbaie, au Québec.

D^r Jhirad et **D^r Tamari** sont chargés de cours au Département de médecine familiale et communautaire de l'University of Toronto. Tous les auteurs sont membres du groupe de travail sur les soins primaires de la Primary Care Respiratory Alliance of Canada.

Remerciements

Nous remercions **Vasant Solanki** et **Deborah D'Urzo** de leur aide dans la préparation de ce manuscrit.

Intérêts concurrents

D^r D'Urzo a participé à de nombreuses études cliniques traitant de l'utilisation des β_2 -agonistes à action prolongée et des corticostéroïdes inhalés dans la prise en charge de l'asthme, qui ont été financées par diverses organisations pharmaceutiques.

Correspondance

D^r A.D. D'Urzo, Primary Care Lung Clinic, Suite 107, 1670 Dufferin St, Toronto, ON M6H 3M2; téléphone 416 652-9336; télécopieur 416 652-9870; courriel tonyurzo@sympatico.ca

Les opinions exprimées dans les commentaires sont celles des auteurs. Leur publication ne signifie pas qu'elles sont sanctionnées par le Collège des médecins de famille du Canada.

Références

1. US Food and Drug Administration [site Web]. *Transcript for December 11, 2008 meeting*. Rockville, MD: US Food and Drug Administration; 2009. Accessible à: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/transcripts/2008-4398t2-day2.pdf. Accédé le 16 décembre 2009.
2. Jaeschke R, O'Byrne PM, Mejza F, Nair P, Lesniak N, Brozek J, et collab. The safety of long-acting β -agonists among patients with asthma using inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(10):1009-16. Cyberpub. 5 sept. 2008.
3. Sears MR, Ottosson A, Radner F, Suissa S. Long-acting β -agonists: a review of formoterol safety data from asthma clinical trials. *Eur Respir J* 2009;33(1):21-32. Cyberpub. 3 sept. 2008.
4. Kramer JM. Balancing the benefits and risks of inhaled long-acting beta-agonists—the influence of values. *N Engl J Med* 2009;360(16):1592-5.
5. Drazen JM, O'Byrne PM. Risks of long-acting beta agonists in achieving asthma control. *N Engl J Med* 2009;360(16):1671-2.
6. Ernst P, McIvor A, Ducharme FM, Boulet LP, FitzGerald M, Chapman KR, et collab. Safety and effectiveness of long-acting inhaled beta-agonist bronchodilators when taken with inhaled corticosteroids. *Ann Intern Med* 2006;145(9):692-4.
7. 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(6884):1034-7.
8. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yanse SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129(1):15-26. Erratum dans: *Chest* 2006;129(5):1393.
9. Salpeter SR, Buckley NS, Orminston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting β_2 -agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med* 2006;144(12):904-12. E-Cyberpub. 5 juin 2006.
10. D'Urzo AD, Chapman KR, Carter A, Hargreave FE, Fitzgerald M, Tesarowski D. Effectiveness and safety of salmeterol in non-specialist practice settings. *Chest* 2001;119(3):714-9.
11. Global Initiative for Asthma [site Web]. *Global strategy for asthma management and prevention*. Bethesda, MD: Global Initiative for Asthma; 2008. Accessible à: www.ginasthma.org/Guidelineitem.asp?i1=2&i2=1&intid=1561. Accédé le 22 décembre 2009.
12. National Heart, Lung and Blood Institute [site Web]. *Guidelines for the diagnosis and management of asthma (EPR-C)*. Bethesda, MD: National Heart, Lung and Blood Institute; 2007. Accessible à: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/. Accédé le 16 décembre 2009.
13. McIvor RA, Pizzichini E, Turner MO, Hussack P, Hargreave FE, Sears MR. Potential masking effects of salmeterol on airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(3):924-30.
14. D'Urzo AD. Inhaled glucocorticosteroid and long-acting β_2 -adrenoceptor agonist single-inhaler combination for both maintenance and rescue therapy: a paradigm shift in asthma management. *Treat Respir Med* 2006;5(6):385-91.
15. McIvor RA, Chapman KR. The coming of age of asthma guidelines. *Lancet* 2008;372(9643):1021-2.
16. Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne PM, Barnes PJ, et collab. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997;337(20):1405-11.
17. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et collab. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(8):836-44. Cyberpub. 15 juillet 2004.