

## ANTICHOLINERGIQUES INHALES DANS LA BPCO: REEVALUATION DE LEUR INNOCUITE

Deux études sur les effets indésirables graves potentiels des anticholinergiques inhalés, utilisés chez les patients atteints de BPCO, ont été discutées dans le communiqué du 30 septembre 2008 dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web. Il s'agit de l'ipratropium, un anticholinergique à courte durée d'action (Atrovent® ; Combivent® en association au salbutamol ; Duivent® en association au fénotérol), et du tiotropium, un anticholinergique à longue durée d'action (Spiriva®).

- Une méta-analyse d'études contrôlées randomisées signalait un risque accru d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et de décès cardio-vasculaire avec l'ipratropium et le tiotropium [*JAMA* 2008;300:1439-50].

- Une étude cas-témoins suggérait une mortalité accrue avec l'ipratropium [*Ann Intern Med* 2008;149:380-90]. Le tiotropium n'a pas été évalué dans cette étude.

En raison de la méthodologie utilisée, ces deux études ne permettent pas de tirer des conclusions (p.ex. les accidents cardio-vasculaires n'étaient pas un critère d'évaluation spécifique des études incluses dans la méta-analyse; dans l'étude cas-témoins, le tabagisme et la fonction pulmonaire n'étaient pas connus).

L'étude UPLIFT a été publiée récemment [*New Engl J Med* 2008;359:1543-54, avec un éditorial 1616-8 et une discussion dans *Minerva* 2009;8:14-5]. Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo (n=5.993) menée sur 4 ans avec le tiotropium inhalé (18 µg par jour) auprès de patients atteints d'une BPCO

moyennement sévère à très sévère; les patients pouvaient utiliser également d'autres médicaments que les anticholinergiques inhalés indiqués dans la BPCO (p. ex. des  $\beta_2$ -mimétiques à courte ou à longue durée d'action, des corticostéroïdes inhalés). Le critère d'évaluation primaire était la diminution du volume expiratoire maximal pendant la première seconde (VEMS); les critères d'évaluation secondaires étaient entre autres l'apparition d'exacerbations de la BPCO, la qualité de vie et la mortalité. Les effets indésirables cardio-vasculaires ne constituaient pas un critère d'évaluation prédéterminé.

- Cette étude n'apporte aucun argument en faveur d'une augmentation du risque de décès ou d'effets indésirables cardio-vasculaires avec le tiotropium. On y notait une tendance (non significative) de mortalité plus faible dans le groupe traité par le tiotropium.

- Le tiotropium n'influençait pas la régression du VEMS. Dans le groupe traité par le tiotropium, une première exacerbation est apparue plus tardivement que dans le groupe placebo (après 16,7 mois versus 12,7 mois), et le nombre total d'exacerbations était moins élevé (0,73 par année-patient versus 0,85 par année-patient). Il n'y avait toutefois pas de différence entre les deux groupes quant au nombre total de patients ayant présenté au moins une exacerbation (67% versus 68,2%) ni quant au nombre de personnes hospitalisées en raison d'une exacerbation (25,4% versus 27%).

- Un effet favorable limité sur la qualité de vie a été observé, mais cet effet était trop

limité en moyenne pour être considéré comme cliniquement significatif. L'étude UPLIFT est rassurante dans ce sens qu'elle ne signale aucun indice de risque accru d'effets indésirables cardio-vasculaires ou de mortalité accrue avec le tiotropium, contrairement à ce qui était suggéré dans les études antérieures mentionnées ci-dessus. D'un autre côté, l'étude UPLIFT n'apporte aucun argument en faveur d'un effet favorable du tiotropium sur la mortalité ou la régression du VEMS. L'association de tiotropium à d'autres médicaments utilisés

dans la BPCO (surtout des  $\beta_2$ -mimétiques à courte ou à longue durée d'action et des corticostéroïdes inhalés) peut toutefois s'avérer bénéfique en ce qui concerne le nombre d'exacerbations. Comme déjà mentionné à plusieurs reprises dans les Folia, le sevrage tabagique reste la seule mesure dont l'effet sur le pronostic de ces patients a été prouvé. Concernant la prise en charge de la BPCO, voir aussi les Folia d'avril 2005, de janvier 2007 et d'avril 2007.

## En bref

- La principale conclusion de l'étude **ALLHAT**, publiée en 2002, est que les thiazides (ou substances apparentées) sont un bon premier choix dans le **traitement initial de l'hypertension** chez la plupart des patients [voir Folia d'avril 2003 et avril 2004]. Une étude de cohorte, menée auprès de patients américains qui débutaient un traitement antihypertenseur, révèle que le pourcentage de patients chez lesquels on avait instauré un traitement par un thiazide ou une substance apparentée pendant la période 2001-2004 (c.-à-d. un an avant la publication de l'étude ALLHAT jusqu'à 2 ans après) a augmenté de 30,6% à 36,5% [*Hypertension* 2009;53:617-23, avec un éditorial 595-7]. Les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine (IECA, sartans) étaient le plus souvent prescrits comme traitement initial, avec une légère augmentation de 41,4% à 44,6% au cours de la même période. Ce qui est surprenant, c'est que cette augmentation était due à une augmentation du nombre de prescriptions de sartans (de 8,6 % à 15,9 %). Les auteurs

de l'éditorial attribuent ce fait à la publication et à la promotion de l'étude LIFE, une étude qui a été réalisée auprès d'une population sélective de patients (patients hypertendus avec des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche à l'ECG) et dans laquelle un bénéfice en termes de morbidité et mortalité cardio-vasculaires a été observé avec le losartan par rapport à l'aténolol [voir Folia d'août 2002]. Les auteurs font remarquer que, contrairement à l'étude LIFE, il n'y a eu que peu ou pas de "leaders d'opinion" qui ont contribué à la diffusion des données de l'étude ALLHAT.

En Belgique, un autre obstacle à la prescription de la chlortalidone (le diurétique apparenté aux thiazides, utilisé dans l'étude ALLHAT) en monothérapie dans l'hypertension vient du fait que les spécialités disponibles sont trop dosées, à savoir 50 mg ou 100 mg par comprimé, alors que la dose initiale classiquement utilisée pour le traitement de l'hypertension est de 12,5 mg/j. et la dose d'entretien de 25 mg/j.