



Pneumologie

Faut-il avoir peur des anticholinergiques en inhalation ?

Rev Med Suisse 2009 ; 5 : 135-7

T. Rochat
J.-P. Janssens

Pr Thierry Rochat
Dr Jean-Paul Janssens
Service de pneumologie
HUG, 1211 Genève 14

Pneumology Should we fear inhaled anticholinergic bronchodilators ?

In 2008, studies on inhaled anticholinergic bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) were published, some of them with contradictory messages. One study, and a meta-analysis suggested that inhaled ipratropium on the long term is associated with increased risk for cardiac death. Therefore some caution should be at place when prescribing this drug in patients with coronary or rhythmic cardiac disease. On the other hand, a large randomized, placebo-controlled study on tiotropium did not suggested increased adverse cardio-vascular effects, but rather a diminution, and showed beneficial bronchodilator effect in patients with COPD. However the treatment did not attenuate the annual decline of lung function, and did not decrease mortality in these patients.

En 2008, des travaux en partie contradictoires ont paru sur les anticholinergiques en inhalation dans la bronchopneumopathie obstructive chronique (BPCO). Une étude et une méta-analyse suggèrent que l'inhalation d'ipratropium à long terme (par exemple, Atrovent) est associée à une augmentation du risque de décès d'origine cardiaque. Une prudence accrue s'impose désormais lors de la prescription de ce médicament chez des patients coronariens ou porteurs de troubles du rythme. Pour le tiotropium en revanche (Spiriva), une grande étude randomisée contrôlée ne suggère pas d'augmentation des effets cardiovasculaires indésirables, mais plutôt une diminution, et montre un effet bronchodilatateur utile chez les patients atteints de BPCO. Toutefois, le médicament n'a pas d'effet sur le déclin annuel des fonctions pulmonaires, ni sur la mortalité.

INTRODUCTION

L'année 2008 a été marquée par la publication de plusieurs articles importants sur l'utilisation des anticholinergiques inhalés dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).¹⁻⁴

De manière assez piquante, deux journaux médicaux réputés ont publié presque simultanément des messages contradictoires. En septembre 2008, le *Journal of the American Medical Association (JAMA)* publie une méta-analyse qui conclut que les anticholinergiques inhalés sont associés à un risque significativement élevé de décès d'origine cardiovasculaire.¹ A l'inverse, en octobre 2008, le *New England Journal of Medicine (N Engl J Med)* publie les résultats d'une étude randomisée contrôlée sur le tiotropium inhalé dans la BPCO qui suggère qu'au-delà des effets respiratoires (objectif premier de l'étude), le médicament tendrait à diminuer les effets indésirables cardiovasculaires (décompensation cardiaque, infarctus du myocarde).² Compte tenu de la forte prévalence de la BPCO et l'utilisation fréquente des anticholinergiques, une mise au point paraît donc nécessaire.

ANTICHOLINERGIQUES ET BRONCHODILATATION

Les vertus bronchodilatatrices des plantes contenant des dérivés atropiniques sont mentionnées dans la médecine ayurvédique en Inde depuis des siècles. Introduites en Europe par les Britanniques au XIX^e siècle, elles sont recommandées par exemple par Armand Trousseau dans son traité *Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris*, paru en 1861. Les cigarettes pour asthmatiques Potter's qui contenaient des feuilles de stramoine ont connu de beaux jours jusque vers 1980!⁵ La synthèse de composés quaternaires comme l'ipratropium (Atrovent) a entraîné un regain d'intérêt pour l'effet bronchodilatateur des anticholinergiques : en raison de sa lipophilie, le médicament inhalé est peu résorbé dans la circulation ce qui évite ses effets secondaires centraux et cardiaques. A la fin des années 90, la mise à disposition du tiotropium (Spiriva) avec sa durée d'action de près de dix-huit heures présente l'avantage d'une seule inhalation quotidienne



ANTICHOLINERGIQUES ET SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE

Les effets de l'atropine sur le rythme cardiaque et la conduction sont bien connus : elle bloque l'action cholinergique du nerf vague sur le cœur, augmente ainsi la fréquence de décharge du nœud sinusal et accélère la conduction vers le nœud atrio-ventriculaire. Si elle peut être utilisée dans le bloc A-V du second degré de type Wenckebach, en revanche elle est contre-indiquée en cas de bloc de conduction ischémique car elle augmente la demande en oxygène du tissu nodal. L'atropine peut induire des tachycardies supraventriculaires et ventriculaires, voire des fibrillations ventriculaires. Atropine est dérivée du nom de l'une des trois Parques, Atropos, qui dans la mythologie grecque tenait les ciseaux avec lesquels elle coupait le fil de la vie des mortels...⁶

IPRATROPIUM DANS LA LUNG HEALTH STUDY

La Lung health study⁷ est une étude quasi historique de la pneumologie qui a débuté à la fin des années 80. Elle a porté sur 5887 fumeurs âgés de 35 à 60 ans, porteurs d'une obstruction bronchique légère à modérée, qui ne se considéraient pas comme malades et qui ont été suivis pendant cinq ans. Ils ont été répartis en trois groupes : programme intensif d'arrêt du tabagisme (*smoking intervention* – SI) avec ou sans inhalation d'ipratropium à raison de deux bouffées, trois fois par jour (SI-A pour Atrovent ou SI-P pour placebo) versus prise en charge médicale ordinaire sans ipratropium (*usual care* – UC). L'effet de ces interventions sur le déclin du VEMS, qui s'améliore avec l'arrêt du tabagisme mais ne change pas avec l'Atrovent, a fait l'objet d'articles détaillés. Cependant, un deuxième objectif primaire de l'étude était la mesure de la morbidité et de la mortalité.⁷ En cinq ans d'observation et de traitement, plusieurs centaines d'hospitalisations et 37 décès surviennent pour des motifs cardiovasculaires. De manière inattendue, la fréquence de tels événements est plus élevée dans le groupe SI-A que dans le groupe SI-P et la différence est à la limite de la significativité statistique. Parmi les causes d'hospitalisation, mais non de décès, la survenue d'arythmies était prépondérante dans le groupe SI-A alors qu'elle ne l'était pas dans les autres groupes (SI-P et UC). L'étude conclut avec une grande prudence que l'inhalation d'ipratropium pourrait être responsable d'effets secondaires cardiovasculaires, mais que les données de l'étude ne permettent pas de le prouver.⁷

BASES DE DONNÉES DE L'ADMINISTRATION AMÉRICAINE DES VÉTÉRANS

En septembre 2008, les *Annals of Internal Medicine* publient une étude qui analyse une base de données de plus de 350 000 patients de l'Administration américaine des vétérans.³ Les auteurs trouvent que le risque de mortalité d'origine cardiovasculaire est plus élevé (OR 1,34 ; IC à 95% : 1,22 à 1,47) chez les sujets qui avaient reçu une ordonnance d'ipratropium et plus basse chez ceux qui se sont vu prescrire des corticostéroïdes inhalés (OR 0,80 ; IC à 95% : 0,72 à 0,88). Cette étude porte sur des collectifs considérables,

mais souffre aussi d'importantes lacunes : aucune information n'existe sur le status tabagique de ces sujets, ni même sur leur fonction pulmonaire.³

MÉTA-ANALYSE DES ESSAIS RANDOMISÉS CONTRÔLÉS

C'est aussi en septembre 2008 que paraît la méta-analyse du *JAMA* qui sélectionne dix-sept études randomisées contrôlées qui ont administré soit de l'ipratropium (cinq études) soit du tiotropium (douze études) à des patients BPCO.¹ Les auteurs parviennent à la conclusion que le risque relatif de développer un problème cardiovasculaire (variable composite comprenant : infarctus du myocarde, et/ou décès d'origine cardiovasculaire, et/ou accident vasculaire cérébral) est de 1,58 (IC à 95% : 1,21-2,06) chez les patients qui avaient reçu l'un ou l'autre de ces anticholinergiques par rapport aux patients témoins. Analysée isolément, l'augmentation du risque est statistiquement significative pour l'infarctus du myocarde et le décès d'origine cardiovasculaire, mais pas pour le risque d'accident vasculaire cérébral. Lorsque les auteurs divisent leur analyse entre les essais à court et à long termes (moins et plus de six mois), leur conclusion n'est maintenue que pour les essais à long terme.¹ Une des limites de cette méta-analyse est qu'elle met dans le même sac les études conduites avec l'ipratropium et avec le tiotropium alors que ces deux agents ont des propriétés pharmacologiques différentes. Une autre critique importante est qu'elle inclut sans distinction les études qui comparent l'anticholinergique à un placebo et celles qui le comparent à un autre médicament. C'est le cas en particulier de l'étude INSPIRE, également publiée en 2008,⁴ qui porte sur plus de 1300 patients BPCO traités pendant deux ans, soit par l'association salmétérol/fluticasone, soit par tiotropium. La mortalité à deux ans est plus basse (3%) dans le premier groupe comparé au second (6%) et la différence est statistiquement significative. Il reste à savoir cependant si c'est l'association salmétérol/fluticasone qui diminue la mortalité, comme cela a déjà été suggéré mais non démontré par une autre grande étude portant uniquement sur le salmétérol et la fluticasone (étude TORCH),⁸ ou si c'est le tiotropium qui augmente la mortalité. En raison de cette ambiguïté, il est surprenant que les auteurs aient choisi d'inclure cette étude sans autre précaution dans leur méta-analyse et ceci d'autant plus que sa taille (1300 patients) lui accorde un poids important.

ÉTUDE UPLIFT

C'est dans ce contexte que sort en octobre 2008 dans le *N Engl J Med* l'étude UPLIFT (Understanding potential long-term impacts on function with tiotropium).² Il s'agit d'une grande étude randomisée, contrôlée contre placebo, à double insu, et portant sur près de 6000 patients BPCO avec une atteinte obstructive modérée à très sévère. L'objectif premier de l'étude (*primary endpoint*) porte sur le déclin annuel du VEMS pendant quatre ans de traitement et de suivi. Les objectifs secondaires portent sur la qualité de vie liée à la santé, les exacerbations de BPCO, ainsi que la mortalité. Il faut relever que seuls 60% des participants sont



parvenus à la fin de l'étude au terme des quatre années (64% dans le groupe tiotropium et 55% dans le groupe placebo) et que la proportion de patients abandonnant l'étude était significativement plus élevée dans le groupe placebo.

Tout au long de l'étude, les patients sous tiotropium voient leur VEMS s'améliorer d'environ 100 ml. Quant au déclin annuel du VEMS, il est le même dans les deux groupes. Parmi les objectifs secondaires, la qualité de vie mesurée par le questionnaire de Saint George est constamment meilleure dans le groupe tiotropium, mais cet avantage n'est en moyenne que de 2,3 à 3,3 points, alors qu'une différence cliniquement perceptible devrait être au moins de quatre points. Une proportion de patients plus importante atteint cette amélioration de quatre points dans le groupe tiotropium que dans le groupe placebo (49% vs 41% à un an, par exemple). Le nombre d'exacerbations de BPCO diminue légèrement mais significativement (14%) dans le groupe tiotropium. La mortalité, toutes causes confondues, ne diffère pas de manière significative à quatre ans entre le groupe tiotropium (14,9%) et le groupe placebo (16,5%; OR: 0,89; IC 95%: 0,79-1,02) (contrairement à ce que mentionne le sponsor pharmaceutique dans sa publicité!). Cependant, la morbidité d'origine cardiovasculaire est moindre dans le groupe tiotropium: l'incidence d'infarctus du myocarde (0,69 vs 0,97/100 patients-année) et d'épisodes de décompensation cardiaque (0,29 vs 0,48/100 patients-année) est diminuée de manière significative dans le groupe tiotropium; le nombre d'accidents vasculaires cérébraux est quant à lui similaire dans les deux groupes.² Cette étude va donc à l'encontre de la méta-analyse mentionnée plus haut, dans laquelle elle n'a pas été incluse alors qu'elle est numériquement la plus importante de ce type.

FAUT-IL REDOUTER LES ANTICHOLINERGIQUES INHALÉS SUR LE PLAN CARDIOVASCULAIRE ?

A la lecture des travaux résumés plus haut, il nous apparaît qu'il convient à ce stade des connaissances de faire une différence entre l'ipratropium (Atrovent) et le tiotropium (Spiriva). La Lung health study, les bases de données de l'Administration américaine des vétérans et la récente méta-analyse publiée dans le *JAMA* concordent pour inciter à une certaine prudence dans l'usage immodéré de

l'ipratropium (Atrovent) chez le patient BPCO. On pensait jusqu'ici, en raison d'une résorption systémique infime,⁹ que les effets arythmogènes de ce médicament étaient virtuellement exclus. Cette attitude doit être reconsidérée et conduire à une prescription plus nuancée. En particulier, l'habitude bien établie de prescrire une association de bêta-2-mimétique à courte durée d'action avec de l'ipratropium trois fois par jour ou davantage sur le long terme (par exemple, Dospir, Berodual, Ipramol) doit être clairement remise en question.

Il en va autrement, à notre avis, du tiotropium (Spiriva). La seule méta-analyse qui le met en cause rassemble des études hétérogènes.¹ L'étude UPLIFT rassure quant au risque cardiovasculaire de ce médicament, même si nous pensons qu'elle ne prouve pas (contrairement à la publicité) une amélioration de la mortalité chez les patients traités.² Le patient atteint de BPCO est certainement susceptible de tirer bénéfice au quotidien de l'inhalation de tiotropium. Ce bénéfice est maintenant bien démontré. Par analogie avec l'ipratropium, le clinicien devra toutefois garder à l'esprit dans des situations particulières qu'un effet cardiaque ne peut être formellement exclu avec un médicament anticholinergique inhalé, surtout en cas de surdosage. ■

Implications pratiques

- > Les anticholinergiques inhalés sont des bronchodilatateurs efficaces
- > L'inhalation de tiotropium dans la BPCO, sur une base quotidienne et à long terme, améliore l'obstruction de manière significative et tend à diminuer le nombre d'exacerbations respiratoires. En revanche, elle n'influence pas le déclin annuel du VEMS lié à la maladie
- > Il n'y a pas de raison de penser que le tiotropium inhalé, aux doses recommandées, puisse être dangereux sur le plan cardiovasculaire pour les patients porteurs de BPCO
- > L'ipratropium en inhalation, en revanche, est associé dans plusieurs études récentes à une augmentation de la mortalité d'origine cardiovasculaire. La signification clinique de ces associations n'est pas entièrement claire, mais incite à une certaine prudence envers les patients coronariens et/ou porteurs de troubles du rythme cardiaque

Bibliographie

- 1 Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2008;300:1439-50.
- 2 *** Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
- 3 Lee TA, Pichard AS, Au DH, et al. Risk of death associated with medications for recently diagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2008; 149:380-90.

- 4 Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:19-26.
- 5 Elliott HL, Reid JL. The clinical pharmacology of an herbal asthma cigarette. *Br J Pharmacol* 1980;10:487-90.
- 6 Graves R. Les mythes grecs. Paris: Fayard, 1967.
- 7 * Anthonissen NR, Connett JE, Enright PL, et al. Hospitalizations and mortality in the Lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:333-9.

- 8 Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356: 775-89.
- 9 Pakes GE, Brogden RN, Heel RC, et al. Ipratropium bromide: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in asthma and chronic bronchitis. *Drugs* 1980;20:237-66.

* à lire

** à lire absolument