

# Les bêta-2-agonistes à longue durée d'action augmentent-ils la mortalité et les hospitalisations des asthmatiques?

Albrecht Breitenbücher, Reto Krapf

Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Bruderholz

Les bêta-2-mimétiques sont les bronchodilatateurs de première intention dans le traitement de l'asthme. Il se pourrait que les bêta-2-mimétiques à long terme augmentent la mortalité et détériorent le contrôle de l'asthme. La question se pose donc de savoir si ces médicaments doivent être utilisés en traitement prolongé ou uniquement en cas de besoin (à brève durée d'action). Les publications sur les effets indésirables des bêta-agonistes ne sont pas nouvelles. L'isoprénaline, bêta-agoniste non sélectif, a provoqué des décès dans les années 1960. Une deuxième «épidémie de mortalité» s'est déclarée en Nouvelle-Zélande dans les années 1970 et 1980 avec le fénotérol, bêta-2-agoniste à brève durée d'action, qui a davantage d'effets indésirables cardiaques et provoque une plus grave hypokaliémie que les autres bêta-2-agonistes. Ceci ne s'est pas manifesté dans d'autres pays, ce qui est probablement imputable à l'inhalation parallèle de corticostéroïdes. Nous pensons aujourd'hui que les bêta-2-agonistes à brève durée d'action ne sont pas associés à un risque supplémentaire ni à une augmentation de la mortalité, pour autant qu'ils soient utilisés en même temps que des corticostéroïdes en inhalation.

Les bêta-2-agonistes à longue durée d'action ont été introduits il y a quinze ans environ. La Food and Drug Administration (FDA) a imposé au fabricant du salmétérol une étude de phase IV, randomisée et contrôlée, qui aurait dû porter sur 60 000 asthmatiques traités pendant 28 semaines par salmétérol ou placebo: l'étude SMART [1]. Après analyse intermédiaire et incorporation de plus de 26 000 patients, cette étude a été interrompue après qu'une incidence quatre fois supérieure de décès par asthme ait été constatée dans le groupe salmétérol. Mais le risque absolu de décès a été minime, il n'y a eu que deux décès sur asthme pour 1000 patients-années dans ce groupe. Une analyse de sous-groupe a montré que ce risque était plus grand pour les Afro-Américains. En août 2003, la FDA a ordonné que les informations scientifiques de tous les produits contenant du salmétérol comportent désormais un avertissement spécial bien lisible («black-box warning»).

Le risque de graves exacerbations et de décès par asthme sous bêta-2-agonistes à longue durée d'action a également été examiné dans une méta-

analyse récemment publiée de toutes les études randomisées et contrôlées contre placebo d'une durée d'au moins trois mois, effectuées jusqu'à fin 2005 [2]. Les résultats groupés de ces 19 études, avec un total de plus de 33 000 patients (y c. ceux de l'étude SMART), ont donné pour les bêta-2-agonistes à longue durée d'action (aussi bien le salmétérol que le formotérol) un risque accru d'exacerbations ayant imposé une hospitalisation ou un danger de décès potentiel. L'augmentation absolue des hospitalisations a été très faible (+0,7% pour 6 mois, c.-à-d. +1,4 pour 100 patients en une année), tout comme celle des décès sur asthme (+0,07%, c.-à-d. +1,4 pour 100 patients en une année). Bien qu'environ 50% des patients soient également traités par stéroïdes inhalés, un traitement par corticostéroïdes en inhalation en plus n'a manifestement pas permis de prévenir cette augmentation des hospitalisations. Mais ce résultat est en contradiction avec celui d'une méta-analyse elle aussi récemment publiée de 18 études [3].

L'étiologie de ce moins bon contrôle de l'asthme est supposée être un mécanisme de feed-back du système bêta-adrénergique. La stimulation permanente peut provoquer un découplage et une internalisation des récepteurs («desensitization»), puis une diminution de leur densité au niveau des membranes cellulaires («down-regulation»). Ces résultats sont toutefois en contradiction avec le fait que dans la plupart des pays occidentaux, dont la Suisse, les chiffres de mortalité sont relativement bas et de plus en régression depuis des années. Ceci est attribué surtout au traitement par corticostéroïdes en inhalation, ou à leur association aux bêta-2-agonistes à longue durée d'action. Plusieurs études ont même pu montrer que l'association corticostéroïdes en inhalation et bêta-2-agonistes à longue durée d'action permet de réduire de moitié la dose de corticostéroïdes, le contrôle de l'asthme restant le même.

En résumé, il semble que les bêta-2-agonistes à longue durée d'action fassent courir un risque de graves exacerbations et de décès sur asthme essentiellement à un petit sous-groupe de patients. Seule la moitié de ces patients a été traitée par corticostéroïdes en inhalation et, selon certains arguments, le traitement parallèle par de tels corticostéroïdes en inhalation réduit le risque des bêta-2-agonistes à longue durée d'action.

Une monothérapie par bêta-2-agonistes à longue durée d'action est donc expressément déconseillée [4]. Une exception est le traitement par bêta-2-agonistes à *brève durée d'action* d'un asthme très léger ne causant que rarement des problèmes. Un asthme léger est sinon traité par corticostéroïdes en inhalation en monothérapie et, si nécessaire, par bêta-2-agonistes à brève durée

d'action. Dans les formes modérées, l'association corticostéroïdes en inhalation et bêta-2-agonistes à longue durée d'action continue à faire ses preuves. Dans ce cas, le bénéfice est bien supérieur aux éventuels effets indésirables, l'observance est meilleure et la dose du corticostéroïde inhalé peut être diminuée.

#### Références

- 1 Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM, and the SMART Study Group. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129:15-26.
- 2 Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med*. 2006;144:904-12.
- 3 Ni CM, Greenstone IR, Ducharme FM. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naive adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; CD005307.
- 4 GINA, Global Initiative for Asthma, update 2006, <http://www.ginasthma.org>

#### Correspondance:

Dr. med. Albrecht Breitenbücher  
Leitender Arzt Pneumologie  
Kantonsspital Bruderholz  
CH-4101 Bruderholz  
[albrecht.breitenbuecher@ksbh.ch](mailto:albrecht.breitenbuecher@ksbh.ch)