



Bronchodilatateurs à longue durée d'action : des déterminants importants de développement de pathologies cardiovasculaires chez les patients BPCO ?

Référence

Wang MT, Liou JT, Lin CW et al. Association of cardiovascular risk with inhaled long-acting bronchodilators in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nested case-control study. JAMA Intern Med 2018;178:229-38. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.7720

Analyse de

Alain Van Meerhaeghe, Service de Pneumologie et GERHPAC, Hôpital Vésale, CHU-Charleroi ; Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB

Les bronchodilatateurs à longue durée d'action constituent le traitement de base de la BPCO (1) mais depuis leur introduction, l'association entre ces traitements et une majoration du risque cardiovasculaire fait l'objet de débats. En effet, les grandes études randomisées (RCTs) comme UPLIFT (2), TORCH (3) - analysées précédemment dans Minerva (4,5) - permettaient, par leurs critères d'inclusion, l'entrée d'un nombre important de patients a priori « tolérants » à ces substances puisque respectivement environ 60% et 36% des patients utilisaient déjà un LABA ou un LAMA et que ces deux RCTs comme d'autres excluaient les patients souffrant de pathologies cardiovasculaires ou d'événements cardiovasculaires récents. Dès lors, les patients BPCO susceptibles de développer un problème cardiovasculaire sévère à l'initiation d'un traitement par LABA ou LAMA, ont été généralement exclus. De plus, classiquement, les études cliniques ne sont pas suffisamment puissantes pour détecter la majorité des effets indésirables même courants, ce qui rend les affirmations de sécurité basées sur leurs données souvent prématurées (6).

Ceci forme le rationnel de l'**étude cas-témoins sur échantillon** analysée ci-après (7) nichée au sein d'une vaste cohorte de 284220 patients BPCO prélevée à partir de la base de données de l'assurance maladie de Taiwan entre 2007 et 2011.

A l'entrée dans la cohorte, l'âge moyen était de 71,4 ans et 68,9% étaient des hommes. Pour être inclus dans l'étude, le facteur d'exposition (prise de LABA et/ou LAMA) ne pouvait dépasser une année. Les utilisateurs de ≤ 30 jours au moment du premier événement cardiovasculaire (maladie coronarienne, arythmie cardiaque, décompensation cardiaque ou accident vasculaire cérébral ischémique), ont été classés comme nouveaux utilisateurs, les autres (31-365 jours) comme utilisateurs courants. Durant un suivi moyen de 2 ans, 37719 patients BPCO (âge moyen 75,6 ans, 71,6% d'hommes) ont présenté un événement cardiovasculaire grave nécessitant des soins urgents ou une hospitalisation (taux d'incidence de 6,6/100 personnes-année). Ils ont été, selon le principe de l'étude cas-témoin nichée au sein d'une cohorte, appariés à 146139 témoins (âge moyen 75,2 ans, 70,1% d'hommes) issus de cette cohorte.

Il en ressort que parmi les nouveaux utilisateurs (≤ 30 jours), le risque cardiovasculaire après ajustement pour certaines covariables, était 1,50 fois plus élevé (OR de 1,50 avec IC à 95% de 1,35 à 1,67 ; $p < 0,001$) pour les LABAs et 1,52 fois (OR de 1,52 avec IC à 95% de 1,28 à 1,80 ; $p < 0,001$) pour le tiotropium. Ce surrisque n'était pas affecté par le type de LABA ou la méthode d'administration du tiotropium, ni par le fait que les patients souffraient de pathologies cardiovasculaires à l'état de base. Le risque persistait lors de l'application d'une **méthode de type des cas-croisé (case cross over study)** où chaque cas est son propre témoin et l'exposition d'un patient dans un délai proche ici de l'événement cardiovasculaire (période cas) est comparée à celle d'une période pendant laquelle ce même patient ne présentait pas d'événement cardiovasculaire (période témoin) (8). Chaque cas étant son propre témoin, les **facteurs de confusion** inconnus qui ne varient pas à court terme sont ainsi pris en compte. Enfin, cette différence de risque observée au sein de cette fenêtre temporelle (0-30 jours), ne s'observait pas pour les utilisateurs de plus longue durée, avec globalement une réduction du risque cardiovasculaire de 9% sous LABAs et de 12% sous tiotropium. Ceci laisse suspecter, comme le signalent les auteurs, le phénomène de « **déplétion des patients susceptibles** » qui caractérise l'augmentation de risque à l'initiation d'un nouveau traitement, suivi par une diminution du risque sous longue exposition. Nous devons toujours rester prudents quant à l'interprétation causale des associations statistiques trouvées suite à des études d'observation. Les auteurs ont cependant réduit les facteurs de confusion connus par la conception de l'étude permettant un appariement adéquat et par l'ajustement des facteurs

résiduels peu nombreux. De plus la méthodologie de cas-croisé permet de prendre en compte les facteurs de confusion inconnus ne se modifiant pas au cours du temps puisque dans cette approche le patient qui devient un cas est utilisé comme son propre témoin (8). Il reste un biais qui ne peut être totalement exclu : le **biais protopathique**. Ce type de biais est à craindre lorsqu'il est difficile d'établir que l'exposition au facteur étudié a bien précédé la survenue de la maladie. Dans l'étude analysée, cela revient à considérer que les bronchodilatateurs de longue durée auraient été prescrits en réponse aux premiers symptômes de maladies cardiovasculaires non diagnostiquées, alors que celles-ci constituent le critère de jugement (9).

Conclusion

Cette étude cas-témoins sur échantillon, montre chez les patients BPCO, durant les 30 premiers jours de l'initiation d'un traitement par bronchodilatateurs de longue durée d'action, une association statistique avec des événements cardiovasculaires graves. L'association ne se retrouve pas pour les utilisateurs de plus longue durée.

Pour la pratique

Cette remarquable étude d'observation ne modifie pas les recommandations du guide de pratique clinique GOLD (2019) (1). Elle impose cependant au clinicien une fenêtre temporelle précoce (≤ 30 jours) où, lors de la prescription des bronchodilatateurs de longue durée d'action, LABA ou LAMA, il doit être attentif à toute manifestation cardiovasculaire indépendamment de l'existence antérieure ou non de tels facteurs de risque chez les patients.

Références

1. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2019. Available from: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf> (consulté le 27 mars 2019).
2. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al; UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54. DOI: 10.1056/NEJMoa0805800
3. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89. DOI: 10.1056/NEJMoa063070
4. Chevalier P. Tiotropium et évolution du VEMS dans la BPCO. *MinervaF* 2009;8(3):26-7.
5. Sturtewagen JP. Association de salmétérol et de fluticasone : pas de réduction de la mortalité dans la BPCO. *MinervaF* 2007;6(6):84-6.
6. Wahab IA, Pratt NL, Kalish LM, Roughead EE. The detection of adverse events in randomized clinical trials: can we really say new medicines are safe? *Current Drug Saf* 2013;8:104-13. DOI: 10.2174/15748863113089990030
7. Wang MT, Liou JT, Lin CW et al. Association of cardiovascular risk with inhaled long-acting bronchodilators in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nested case-control study. *JAMA Intern Med* 2018;178:229-38. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.7720
8. Chardon B, Host S, Pedrono G, Gremy I. Apport de la méthode cas-croisé à l'analyse des effets sanitaires à court terme de la pollution atmosphérique : réanalyse de données du programme Erpurs. *Rev Epidemiol Santé Publique* 2008;56:31-40. DOI: 10.1016/j.respe.2007.11.002
9. Horwitz RI, Feinstein AR. The problem of « protopathic bias » in case-control studies. *Am J Med* 1980;68:255-8. DOI: 10.1016/0002-9343(80)90363-0