

## Tolérance et innocuité des $\beta$ -bloqueurs cardio-sélectifs chez les patients atteints de MPOC

Valérie Paquet et Guylaine Lessard, résidentes en pharmacie

Révisé par Pascale Dubé, B.Pharm., M.Sc. et Patrice Lamarre, B.Pharm., M.Sc.

Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

### Résumé

Malgré que les  $\beta$ -bloqueurs aient démontré leur efficacité pour réduire la mortalité en post-infarctus, ceux-ci demeurent sous-utilisés, entre autres, chez les patients atteints de maladies pulmonaires obstructives chroniques (MPOC). Cet article présente les connaissances actuelles en ce qui concerne l'utilisation des  $\beta$ -bloqueurs chez les patients atteints de MPOC.

Depuis les 20 dernières années, les  $\beta$ -bloqueurs ont démontré leur efficacité pour réduire la mortalité chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde<sup>1,2,3</sup>. Malgré ces bénéfices évidents, on note encore une sous-utilisation des  $\beta$ -bloqueurs pour cette indication. Cette sous-utilisation pourrait être expliquée entre autres par la présence de nombreuses contre-indications relatives à cette thérapie, comme les maladies pulmonaires obstructives chroniques (MPOC). En effet, dans une étude de cohorte réalisée chez 201 752 patients ayant subi un infarctus du myocarde dont 41 814 patients atteints de MPOC, seulement 22,1 % de ces derniers recevaient des  $\beta$ -bloqueurs<sup>4</sup>. La réticence à l'utilisation de cette thérapie chez les patients atteints de MPOC est probablement causée par le risque d'induire un bronchospasme par le blocage des récepteurs adrénergiques  $\beta_2$  au niveau pulmonaire. L'arrivée sur le marché des  $\beta$ -bloqueurs  $\beta_1$ -sélectifs (métoprolol, esmolol, aténolol, acébutolol et bisoprolol) semble réduire les risques de bronchospasme, rendant ainsi plus sécuritaire leur utilisation chez les patients atteints de MPOC<sup>5</sup>.

Plusieurs études multicentriques, avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlées contre placebo ont évalué l'effet des  $\beta$ -bloqueurs sur la mortalité chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde. Une première étude, la  *$\beta$ -blocker Heart Attack Trial*, effectuée avec 3 837 patients, a évalué l'effet de propranolol administré 5 à 21 jours suivant un infarctus du myocarde sur la mortalité. La mortalité totale, évaluée après un suivi d'une durée moyenne de 25 mois, était de 7,2 % pour le groupe traité et de 9,8 % pour le groupe recevant le placebo, soit une diminution du risque de mortalité de 26 % ( $p < 0,005$ )<sup>1</sup>. Une autre étude effectuée par le *Norwegian Multicenter Study Group* a évalué, chez 1 884 patients, l'effet du timolol administré 7 à 28 jours après un infarctus du myocarde sur la mortalité. La mortalité cumulative évaluée à 33 mois était de 17,5 % dans le groupe

recevant le placebo et de 10,6 % dans le groupe recevant le timolol, ce qui démontre une réduction du risque de mortalité de 39,4 % ( $p = 0,0005$ ) par le timolol<sup>2</sup>. Dans le même ordre d'idée, Hjalmarsen et coll. ont évalué l'effet du métoprolol sur la mortalité à 90 jours chez des patients soupçonnés d'avoir subi ou ayant subi un infarctus du myocarde. L'administration de métoprolol le plus tôt possible suivant l'événement a démontré une réduction du risque de mortalité de 36 % ( $p = 0,030$ ). Cette étude était la première à démontrer une réduction de la mortalité à la suite de l'utilisation d'un  $\beta$ -bloqueur cardio-sélectif ainsi qu'un avantage à l'administration précoce de cette molécule sur la réduction de la mortalité<sup>3</sup>. Toutes ces études nous confirment la réduction de la mortalité en post-infarctus à la suite de l'utilisation de  $\beta$ -bloqueurs. Toutefois, les patients présentant une contre-indication relative aux  $\beta$ -bloqueurs, comme les patients atteints de MPOC, ont été exclus de ces études.

En 1998, une étude de cohorte effectuée chez 201 752 patients recrutés de février 1994 à juillet 1995, dont 41 814 patients avec une MPOC, a comparé la mortalité chez différentes populations à faible et à haut risque de mortalité après un infarctus du myocarde selon l'utilisation ou non d'un  $\beta$ -bloqueur. Cette analyse a démontré que la mortalité à 2 ans chez les patients atteints de MPOC ayant utilisé un  $\beta$ -bloqueur est réduite de 40 % (IC 95 %, 0,57 à 0,63), soit autant que dans la population sans comorbidité<sup>4</sup>. Par contre, le type de  $\beta$ -bloqueur, la dose utilisée ainsi que la tolérance à ces agents n'ont pas été précisés. Les chercheurs ont choisi un devis de cohorte et, par le fait même, privé l'étude de la validité interne d'un devis expérimental comportant une répartition aléatoire. Malgré le fait que les conclusions doivent être interprétées avec réserve, cette étude à grande échelle a permis de décrire la tendance de la réduction de mortalité chez les populations habituellement exclues des études cliniques effectuées précédemment. À la suite de cette analyse, il est donc pertinent de croire que la population atteinte de MPOC bénéficierait aussi des  $\beta$ -bloqueurs en post-infarctus.

Chez les patients atteints de MPOC, l'innocuité de l'utilisation des  $\beta$ -bloqueurs est controversée et mal définie. Par contre, plusieurs études ont été publiées chez les asthmatiques, cette population étant plus à risque de bronchospasme que celle des patients atteints de MPOC. Ces dernières études, limitées quant au nombre de participants et aux agents sélectionnés, démontrent

une utilisation relativement sécuritaire, mais encore controversée, des  $\beta$ -bloqueurs chez les asthmatiques. Dans ces études, la diminution du volume expiratoire moyen par seconde (VEMS) lors de l'utilisation de  $\beta$ -bloqueurs cardio-sélectifs était généralement non significative comparativement à une diminution significative du VEMS avec les  $\beta$ -bloqueurs non cardio-sélectifs<sup>6</sup>. De plus, il semble que le bronchospasme induit par les  $\beta$ -bloqueurs cardio-sélectifs répond mieux aux  $\beta_2$ -agonistes en inhalation que celui induit par les molécules non cardio-sélectives<sup>6,7</sup>. Certaines études, dont une étude comparative à double insu effectuée chez 24 patients asthmatiques, ont même démontré que l'effet bronchodilatateur des  $\beta_2$ -agonistes est le même chez les patients recevant un  $\beta$ -bloqueur cardio-sélectif que chez les patients recevant un placebo<sup>6</sup>.

À la suite de l'étude de cohorte de Gottlieb SS et coll., qui décrit les bénéfices de l'utilisation des  $\beta$ -bloqueurs après un infarctus du myocarde chez les patients atteints de MPOC, il reste à déterminer si les bénéfices potentiels à l'utilisation de cette thérapie apparaissent suffisants pour justifier les risques de bronchospasme encourus. Il serait donc pertinent de se questionner sur l'existence ou le développement d'un outil qui nous permettrait de cibler les patients à risque de bronchospasme induit par les  $\beta$ -bloqueurs et, à l'inverse, les patients susceptibles de bien tolérer cette médication. Actuellement, l'outil qui semble le plus utilisé à cette fin est le test de réversibilité aux  $\beta_2$ -agonistes qui consiste à décrire la réversibilité pulmonaire à la suite de l'administration de salbutamol. Selon le dernier consensus américain, ce test définit la réversibilité comme étant une augmentation du VEMS de 12 % et plus et de 200 mL et plus 15 minutes suivant l'administration de salbutamol<sup>8</sup>. Cette méthode utilisant la variation du VEMS pour décrire la réversibilité est l'une des plus courantes et la plus recommandée<sup>9</sup>. La tendance actuelle est donc d'éviter de donner des  $\beta$ -bloqueurs chez des patients ayant un résultat positif au test de réversibilité bronchique. Par contre, cet outil ne semble pas bien prédire la tolérance pulmonaire aux  $\beta$ -bloqueurs.

Gold MR et coll. ont utilisé de l'esmolol en perfusion intraveineuse chez 50 patients avec une MPOC (VEMS moyen de 50 %). Soixante-seize pour cent des patients inclus dans cette analyse avaient subi un infarctus du myocarde et 58 % des patients répondaient positivement au test de réversibilité aux  $\beta_2$ -agonistes. Dans cette étude, les patients recevaient une perfusion de 8, 16 et 24 mg/min d'esmolol par intervalle de 10 minutes. À la fin de chaque intervalle, avant de perfuser la dose supérieure, la tolérance pulmonaire et cardiaque à l'esmolol était évaluée en fonction de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle, de l'effet sur le VEMS, de l'auscultation

et de l'état général du patient. Une diminution asymptomatique du VEMS de plus de 20 % est survenue chez seulement 3 patients à l'étude. Les résultats de cette étude peuvent donc nous laisser croire que même les patients répondant de façon positive au test de réversibilité aux  $\beta_2$ -agonistes peuvent tolérer l'esmolol. De plus, elle nous décrit la possibilité d'utiliser l'esmolol chez cette population avec un faible risque de bronchospasme<sup>10</sup>.

De leur côté, Mooss AN et coll. ont évalué la sécurité d'une dose de charge d'esmolol de 500  $\mu$ g/kg/min suivie d'une perfusion de 50 à 300  $\mu$ g/kg/min pour 48 heures chez les patients en post-infarctus thrombolysés ayant des contre-indications relatives aux  $\beta$ -bloqueurs et qui ont développé une condition cardiovasculaire aiguë. Les chercheurs ont effectué un relais per os chez les patients ayant toléré l'esmolol. Parmi les 114 patients inclus à l'étude, 31 étaient atteints de MPOC ou d'asthme. Pendant la perfusion de maintien, un patient a nécessité une réduction de la dose d'esmolol et deux autres, l'arrêt de la perfusion pour cause d'hypoxie ou de bronchospasme. Cependant, tous les effets secondaires se sont résorbés 30 à 45 minutes suivant l'arrêt de la perfusion d'esmolol. De plus, 11 des 86 patients ayant toléré l'esmolol ont dû cesser le  $\beta$ -bloqueur per os (aténolol ou métoprolol). Par contre, l'étude ne précise pas si les patients qui ont subi des effets secondaires à l'esmolol ou au  $\beta$ -bloqueur per os étaient des patients atteints de MPOC ou d'asthme. Ces chercheurs ont aussi comparé la valeur prédictive de la tolérance à l'esmolol à la tolérance à long terme aux  $\beta$ -bloqueurs per os. L'étude a démontré que la dose maximale d'esmolol tolérée est un bon indicateur des effets indésirables subséquents à l'utilisation de  $\beta$ -bloqueurs oraux. Aucun patient ayant toléré une dose supérieure à 100  $\mu$ g/kg/min d'esmolol durant l'augmentation des doses n'a eu à cesser la thérapie orale par la suite. Il est aussi à noter qu'aucun test de fonction respiratoire n'a été effectué au cours de cette étude<sup>11</sup>.

Il est ainsi possible d'envisager qu'un test à l'esmolol, qui consiste à administrer de l'esmolol I.V. à dose croissante précédant l'instauration d'une thérapie orale avec un  $\beta$ -bloqueur cardio-sélectif, puisse prédire la tolérance pulmonaire (et cardiaque) à cette classe de médicaments. L'utilisation de l'esmolol pour ce test de tolérance aux  $\beta$ -bloqueurs est justifiée par sa cardio-sélectivité, son début d'action rapide et son court temps de demi-vie de neuf minutes qui permet une élimination systémique rapide en cas d'effets secondaires, comme le bronchospasme<sup>10,12</sup>. Ainsi, si des effets indésirables survenaient, ils se résorberaient rapidement après l'arrêt de ce médicament<sup>11</sup>. D'autres études ont démontré que la réduction de la fonction pulmonaire est en corrél-

lation avec des doses croissantes de  $\beta$ -bloqueurs, d'où la nécessité d'administrer une perfusion à dose croissante afin de décrire la tolérance pulmonaire du patient à différentes doses<sup>13</sup>. Enfin, l'utilisation de l'esmolol devrait permettre de cibler certains patients qui ne toléreraient pas les  $\beta$ -bloqueurs cardio-sélectifs per os et de renverser assez rapidement un bronchospasme, le cas échéant.

L'état des connaissances actuelles nous démontre les bénéfices potentiels de l'utilisation des  $\beta$ -bloqueurs pour la réduction de mortalité chez la population avec une MPOC à la suite d'un infarctus du myocarde. En effet, les  $\beta$ -bloqueurs sont les molécules ayant démontré la plus grande réduction de mortalité en post-infarctus du myocarde et ce, avant et après l'ère de la thrombolyse. Quelques données probantes nous renseignent sur l'innocuité de l'utilisation des  $\beta$ -bloqueurs chez cette population. Malgré ces données, on dénote encore une sous-utilisation de cette thérapie. C'est pourquoi nous effectuons actuellement au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, une étude pilote qui vise à décrire la tolérance pulmonaire au métoprolol chez les patients avec un diagnostic de MPOC et ayant des antécédents d'infarctus du myocarde. Ce protocole consiste dans un premier temps à effectuer un test de tolérance à l'esmolol I.V. Après cette première étape, le métoprolol sera débuté chez les patients ayant toléré l'esmolol et la dose sera graduellement augmentée sur une période de 6 semaines. Un suivi de 3 mois sera effectué pour chaque patient. Les conclusions de notre étude nous permettront de générer des hypothèses de recherche quant à la tolérance et à l'innocuité de l'utilisation des  $\beta$ -bloqueurs cardio-sélectifs chez les patients atteints de MPOC du CHUS.

## Abstract

Although beta-blockers have been shown to be effective in reducing post-infarction mortality, they are infrequently used in patients suffering from chronic obstructive pulmonary disease (COPD), among others. This article discusses current knowledge about the use of beta-blockers in patients with COPD.

## Références

1.  $\beta$ -Blocker Heart Attack Study Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. *JAMA* 1982;247:1707-14.
2. The Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981;304:801-7.
3. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Hrelitz J, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 1981;2:823-7.
4. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *New Engl J Med* 1998;339:489-497.
5. Meeker DP, Wiedemann HP. Drug-induced bronchospasm. *Clin Chest Med*, 1990;11:163-75.
6. Tafreshi MJ, Weinacker AB.  $\beta$ -adrenergic-blocking agents in bronchospastic diseases: a therapeutic dilemma. *Pharmacotherapy* 1999;19(8):974-8.
7. Durandet P, Gosse P, Vergeret J et al. Les médicaments bêta-bloqueurs dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives. *Rev Mal Resp* 1989;6:127-32.
8. Comité de révision canadien en pneumologie. Lignes directrices pour le traitement de la maladie pulmonaire obstructive (MPOC). Canada : medication use management services (M.U.N.S.) inc.; 1998.
9. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1202-18.
10. Gold MR, Dec GW, Cocco-Spofford D et al. Esmolol and ventilatory function in cardiac patients with COPD. *Chest* 1991;100:1215-8.
11. Mooss AN, Hilleman DE, Mohiuddin SM et al. Safety of esmolol in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy who had relative contraindications to beta-blocker therapy. *The Annals of Pharmacotherapy* 1994;28:701-3.
12. Barbier GH, Shettigar UR, Appunn DO. Clinical rationale for the use of an ultra-short acting  $\beta$ -blocker: esmolol. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1995;33(4):212-8.
13. Wilcox PG, Ahmad D, Darke AC et al. Carruthers SG. Respiratory and cardiac effects of metoprolol and bevantolol in patients with asthma. *Clin Pharmacol Ther* 1986;39:29-34.