

Sécurité cardiovasculaire du tiotropium

- **Question clinique** Quelle est la sécurité cardiovasculaire du tiotropium dans le traitement de la BPCO ?
- **Contexte** Plusieurs publications et une méta-analyse¹ ont attiré l'attention sur un risque accru de survenue d'événements cardiovasculaires chez des patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) traités par anticholinergiques inhalés, dont le tiotropium. Une autre méta-analyse² ne montrait pas d'augmentation de risque cardiovasculaire pour le tiotropium. L'importante étude UPLIFT^{3,4} évaluant le tiotropium a été publiée ensuite. Une nouvelle synthèse de la littérature était donc la bienvenue.

Analyse
P. Chevalier

Référence
Celli B, Decramer M, Leimer I, et al. Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. *Chest* 2010;137:20-30.

Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

Sources consultées

- études cliniques terminées figurant dans la base de données de la firme fabriquant le tiotropium (Boehringer Ingelheim).

Etudes sélectionnées

- critères d'inclusion : RCTs en double aveugle et groupes parallèles, contrôlés versus placebo, d'une durée d'au moins 4 semaines
- 30 RCTs incluses, dont 3 non publiées.

Population étudiée

- 19545 patients présentant une BPCO avec critères spirométriques confirmés (VEMs moyen $41 \pm 14\%$ de la valeur prédite), avec au moins 10 **années-paquets de tabagisme**, et âgés d'au moins 40 ans (âge moyen 65 ± 9 ans) ; 76% d'hommes
- 1 0846 patients sous tiotropium, 8 699 sous placebo
- exclusions dans les études originales (parfois modulées en précautions seulement) : diagnostic d'asthme, hypertrophie prostatique symptomatique ou obstruction au niveau du col vésical, glaucome à angle fermé, hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans l'année, infarctus du myocarde dans les 6 mois, arythmie à risque vital
- usage simultané autorisé pour les β_2 -mimétiques à courte durée d'action, les théophyllines, les corticostéroïdes inhalés (et les LABA dans l'étude UPLIFT (n=5 993)).

Mesure des résultats

Critères de jugement

- mortalité de toute cause
- **critère composite** d'événements cardiovasculaires : décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal, décès subit, décès cardiaque subit, décès cardiaque
- taux d'incidence (TI) calculé par le nombre total de patients présentant l'événement divisé par le temps total d'exposition.

Résultats

- mortalité globale : TI tiotropium 3,44/100 années-patients, placebo 4,10 ; RR 0,88 avec IC à 95% de 0,77 à 0,999
- critère CV composite : TI tiotropium 2,15, placebo 2,67 ; RR 0,83 avec IC à 95% 0,71 à 0,98
- mortalité cardiovasculaire : RR 0,77 ; IC à 95% de 0,60 à 0,98
- infarctus myocarde (total) : RR 0,78 ; IC à 95% de 0,59 à 1,02
- insuffisance cardiaque : RR 0,82 ; IC à 95% de 0,69 à 0,98
- AVC : RR 1,03 ; IC à 95% de 0,79 à 1,35.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que le tiotropium est associé à une réduction de risque de décès de toute cause, de la mortalité cardiovasculaire et d'événements cardiovasculaires.

Financement : firmes *Boehringer Ingelheim* et *Pfizer*.

Conflits d'intérêt : 3 auteurs sur 6 sont membres des 2 firmes qui commercialisent le tiotropium ; les 3 autres déclarent avoir reçu différents honoraires de ces mêmes firmes pour différentes tâches.

1. Singh S, Loke Y, Furberg C. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:1439-50.
2. Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest* 2006;130:1695-703.
3. 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.

4. Chevalier P. Tiotropium et évolution du VEMs dans la BPCO. *MinervaF* 2009;8(3):26-7.
5. Pedone C, Incalzi RA. Tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. [Comment] *N Engl J Med* 2009;360:185.
6. Celli B, Decramer M, Kesten S, et al; UPLIFT Study Investigators. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Rep Crit Care Med* 2009;180:948-55.
7. Chevalier P. Médicaments inhalés pour le traitement de la BPCO stable. *MinervaF* 2008;7(3):34-5.

Considérations sur la méthodologie

L'avantage de cette méta-analyse est qu'elle repose sur les données individuelles des patients dans des RCTs versus placebo. Cette méthodologie permet d'interpréter les données en cas d'hétérogénéité. Une hétérogénéité entre les études est recherchée par les auteurs, par un test non classique, mais n'est pas présente. Cette méthodologie permet aussi aux auteurs de rapporter strictement les effets cardiovasculaires indésirables à la durée d'exposition, ce qui est précieux en fonction de l'observation dans plusieurs études d'un taux important d'arrêts d'étude, souvent différent entre le groupe tiotropium et le groupe placebo. Les limites de cette recherche sont nombreuses. Une seule source est utilisée pour la recherche des études, la base de données de la firme. Quelques études non publiées sont incluses dont 2 avec des populations et des durées parmi les plus élevées (hormis UPLIFT) : aucune vérification des données n'a été faite par un comité de lecture indépendant. Pour l'évaluation des effets indésirables d'un médicament, il est indispensable de tenir également compte des observations post commercialisation obtenues ; ces données complémentaires devraient s'ajouter à celles de cette recherche.

Mise en perspective des résultats

En 2006, une méta-analyse réalisée par les firmes commercialisant le tiotropium², incluait 19 RCTs (n=7 819) versus placebo et concluait à l'absence d'une modification significative de la mortalité globale (RR 0,76 ; IC à 95% de 0,50 à 1,16) et de la mortalité cardiovasculaire (RR 0,57 ; IC à 95% de 0,26 à 1,26) sous tiotropium. En 2008, une méta-analyse non sponsorisée¹ incluait 17 RCTs (n=14 783) dont 12 seulement avec le tiotropium versus placebo ou traitement actif. Pour le critère primaire composite (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC), une augmentation du risque est notée pour l'ensemble des anticholinergiques inhalés mais elle n'est pas significative pour le tiotropium : Rapport de Risque de 1,43 ; IC à 95% de 0,95 à 2,16. Pour l'ipratropium, une augmentation significative du risque était observée. Les auteurs ne disposaient pas des données individuelles des patients et donc de la durée d'exposition au traitement, ce qui peut aussi expliquer les différences entre ces 2 méta-analyses, en dehors des critères d'inclusion des études. Dans l'importante étude UPLIFT, la publication originale³ ne donne pas beaucoup de détails sur l'ensemble des événements cardiovasculaires. Elle mentionne : infarctus du myocarde RR 0,73 (IC à 95% de 0,53 à 1,00) et AVC RR 0,95 (IC à 95% de 0,70 à 1,29). Dans une réponse à des lecteurs, les auteurs précisent⁵ un risque relatif de tout événement cardiovasculaire de 0,81 (IC à 95% de 0,68 à 0,97) et un RR d'événement fatal de 0,80 (IC à 95% de 0,64 à 1,02). Une publication ultérieure⁶ donne des chiffres de mortalité à 1 440 jours significativement moindre pour le tiotropium mais à 1 470 jours la différence n'est plus significative (HR 0,89 ; IC à 95% de 0,79 à 1,02).

L'autre problème éventuel est la différence dans les études incluses dans les méta-analyses : une comparaison montre que 8 études incluses dans la méta-analyse de Singh ne sont pas reprises dans celle analysée ici.

Cette nouvelle méta-analyse des études choisies dans la base de données de la firme, qui inclut les résultats de l'étude UPLIFT, montrerait, selon la conclusion des auteurs, des résultats en faveur du tiotropium versus placebo pour les décès de toute cause, la mortalité cardiovasculaire et les événements cardiovasculaires.

L'analyse des résultats permet de nuancer fortement cette assertion. Pour la mortalité globale, le résultat est à la limite de la signification statistique et donc de pertinence clinique douteuse. Pour la mortalité cardiovasculaire, une différence statistiquement significative est en faveur du tiotropium mais pour la mortalité cardiaque et pour la mortalité vasculaire jugées séparément, ils ne sont pas statistiquement significatifs. Pour les événements cardiovasculaires, une différence statistiquement significative est observée, correspondant à un NNN de 192 en faveur du tiotropium. De l'ensemble de ces résultats nous pouvons conclure qu'une augmentation de risque cardiovasculaire n'est actuellement pas prouvée, qu'une diminution de risque n'est également pas solidement prouvée.

Pour la pratique

Le tiotropium est un des traitements prouvés efficaces chez des patients atteints de BPCO symptomatique (dyspnée, exacerbations fréquentes) et avec un VEMs en-dessous de 50% des valeurs prédites. Les autres traitements jugés efficaces sont les corticostéroïdes inhalés et les β_2 -mimétiques à longue durée d'action⁷. Un risque accru d'événements cardiovasculaires sous anticholinergiques (tiotropium entre autres) avait été évoqué. La méta-analyse sur données individuelles des RCTs ne permet pas de confirmer ce risque. Comme pour tous les effets indésirables, surtout rares, la pharmacovigilance et les études d'observation restent un complément d'information indispensable aux RCTs initiales.

● Conclusion de Minerva

Cette méta-analyse sur données individuelles des patients atteints de BPCO inclus dans les RCTs de la firme fabriquant le tiotropium, montre que ce médicament n'augmente pas le risque de décès global et pourrait réduire la survenue d'événements cardiovasculaires.

