

Y A-T-IL UNE PLACE POUR LES β -BLOQUANTS DANS LES MALADIES PULMONAIRES OBSTRUCTIVES ?

V. REITERS (1), N. FRUSCH (2), B. DUYSINX (3), M. NGUYEN (3), J-L. CORHAY (3), R. LOUIS (4)

RESUME : Les β -bloquants ont prouvé leur efficacité et sont maintenant recommandés dans le traitement de multiples maladies cardio-vasculaires comme l'infarctus du myocarde, l'angor, l'hypertension, l'insuffisance cardiaque et certaines arythmies. Cependant, lorsque ces pathologies sont associées à des maladies pulmonaires, en particulier obstructives, telles que l'asthme ou la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO), les praticiens restent réticents vis-à-vis de leur prescription. Ces maladies sont, au demeurant, mentionnées dans certains guidelines comme des contre-indications aux β -bloquants sur base de bronchospasme survenu suite à leur administration. Il a, par ailleurs, été prouvé que le patient BPCO était particulièrement à risque pour ces maladies cardio-vasculaires, ce qui en complique la prise en charge. Concernant les patients asthmatiques, le lien est moins bien établi, mais il est possible que ces maladies coexistent. Le but de cet article est de guider la prescription de β -bloquants en présence d'une maladie pulmonaire obstructive.

MOTS-CLÉS : β -bloquants - Asthme - Broncho-pneumopathie chronique obstructive - Maladies cardio-vasculaires - Effets indésirables

IS THERE A PLACE FOR β -BLOCKERS IN OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES?

SUMMARY : β -blockers have proven efficacy and are recommended for the treatment of many cardiovascular diseases such as myocardial infarction, angina pectoris, hypertension, heart failure and some arrhythmias. However, when these pathologies are associated with pulmonary diseases such as asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), clinicians show reluctance towards the prescription of β -blockers. Obstructive pulmonary diseases are even mentioned in some guidelines as contra-indications to β -blockers, in view of cases of bronchospasm observed after their administration. It has yet been shown that COPD patients were specifically at risk for cardiovascular diseases, which renders their treatment even more difficult. As far as asthmatic patients are concerned, the link is less obvious, but the diseases may also coexist. The purpose of this article is to guide the prescription of β -blockers in the presence of an obstructive pulmonary disease.

KEYWORDS : β -blockers - Asthma - Chronic obstructive pulmonary disease - Cardiovascular disease - Adverse effects

INTRODUCTION

Les β -bloquants ont longtemps été considérés comme contre-indiqués dans les maladies pulmonaires obstructives telles que l'asthme ou la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Malgré les données récentes de la littérature, et surtout l'arrivée de β -bloquants dits cardio-sélectifs, briser ce mythe reste difficile. Nombre d'entre nous conservent, en effet, une crainte démesurée face à l'utilisation des β -bloquants, même en cas de BPCO. Ces patients, particulièrement à risque de maladies cardio-vasculaires, sont donc potentiellement privés d'une classe thérapeutique ayant montré un bénéfice en termes de morbi-mortalité après un événement vasculaire aigu.

Après un rappel concernant les propriétés pharmacologiques et les indications des β -bloquants, cet article se concentrera sur l'intérêt de cette classe pharmacologique chez les patients atteints d'une maladie cardio-vasculaire et simultanément porteurs d'une maladie pulmonaire obstructive.

PROPRIÉTÉS ET INDICATIONS DES β -BLOQUANTS

Les effets des β -bloquants oraux ou parentéraux sur la fonction cardiaque peuvent être qualifiés de chronotropes, dromotropes et inotropes négatifs. De plus, par un effet bathmotrope négatif, ils diminuent également l'excitabilité des cellules cardiaques, réduisant ainsi l'incidence des arythmies.

Pour ces propriétés, ils sont utilisés en première intention dans le traitement de fond de l'angor stable et, en prévention secondaire, après un infarctus du myocarde, maladies pour lesquelles ils ont démontré un effet favorable sur la mortalité et la morbidité à long terme.

Les β -bloquants sont des anti-arythmiques appartenant à la classe II selon Vaughan Williams et peuvent être utilisés pour le traitement de certaines arythmies telles que la tachycardie sinusale et la fibrillation auriculaire.

Ils ont également prouvé leur efficacité dans le traitement de l'insuffisance cardiaque stable, légère à modérée appartenant aux classes II et III de la New York Heart Association (NYHA).

Dans ces indications, le carvedilol, le bisoprolol, le métoprolol et le nébivolol se sont révélés particulièrement efficaces. Le carvedilol pourrait même être prescrit chez des patients dont l'insuffisance cardiaque est plus sévère.

(1) Etudiante, Université de Liège, (2) Assistant, (3) Chef de clinique, (4) Professeur, Chef de Service, Service de Pneumologie, CHU de Liège.

L'hypertension artérielle constitue une autre de leurs indications fréquentes, surtout si le sujet est angoreux ou a des antécédents d'infarctus.

Par ailleurs, en dehors du champ cardio-vasculaire, les β -bloquants sont indiqués dans certaines maladies neurologiques (migraine, tremblements essentiels), endocriniennes (tremblements de l'hyperthyroïdie et crise de thyrotoxicose) ou digestives (hypertension portale) (1).

SÉLECTIVITÉ PHARMACOLOGIQUE DES β -BLOQUANTS

Plusieurs types de β -bloquants sont aujourd'hui disponibles sur le marché. La propriété principale qui les différencie est l'existence ou non d'une cardiosélectivité (Tableau I).

Les β -bloquants dits cardiosélectifs ont vingt fois plus d'affinité pour les récepteurs β_1 (cœur) que pour les récepteurs β_2 (poumons). Ils sont donc très peu actifs sur les récepteurs β_2 dont la stimulation par un agoniste induit une bronchodilatation. Cette cardiosélectivité limiterait les effets secondaires respiratoires pour autant que les doses administrées ne dépassent pas les doses thérapeutiques classiques (2).

RISQUES CARDIO-VASCULAIRES EN PATHOLOGIE PULMONAIRE

La BPCO est associée à un risque de maladies cardio-vasculaires plus important que dans la population générale et, ce, à tabagisme égal (3).

Une étude ayant suivi, durant 4 ans, 5.648 patients BPCO d'une moyenne d'âge de 73 ans a montré que ceux-ci étaient plus souvent hospitalisés pour une cause cardio-vasculaire que pour une exacerbation de leur BPCO (respectivement 18,4 % contre 10,5 %). Durant cette période de

suivi, 2.553 décès ont été enregistrés : 37,6 % étaient secondaires à une cause cardio-vasculaire et 14,3 %, seulement, à la BPCO. En comparant avec la population générale, les patients BPCO présentaient environ un risque doublé de mortalité cardio-vasculaire. Parmi les causes de mortalité, l'insuffisance et les ischémies cardiaques représentaient une part importante, comme le montre le tableau II (4).

Une seconde étude, rétrospective celle-là (5), incluant 11.493 sujets BPCO et 22.986 personnes contrôles, a comparé la prévalence, l'incidence et le taux de mortalité des maladies cardio-vasculaires chez les sujets BPCO et dans la population générale. Les taux d'hospitalisation et de mortalité ayant une cause cardio-vasculaire étaient significativement plus élevés chez les patients BPCO. Après ajustement pour certains facteurs de risque vasculaire (obésité, diabète, hypertension, hypercholestérolémie), un risque significatif d'hospitalisation persistait chez le BPCO pour les arythmies, l'angor, l'infarctus du myocarde et l'insuffisance cardiaque.

Ces deux études montrent bien la morbidité et la mortalité accrues par maladies cardio-vasculaires chez les patients atteints d'une BPCO. La grande étude prospective TORCH (TOWards a Revolution in COPD Health) a, par ailleurs, montré que 27% des décès chez les patients BPCO étaient liés à une cause cardio-vasculaire (6). L'explication de cette association résiderait dans les nombreux facteurs de risque que partagent ces affections (tabagisme, sédentarité, âge, etc.), mais aussi dans l'inflammation systémique et le stress oxydatif dus à l'hypoxie qui seraient des facteurs déclenchants de l'athérogenèse (7).

Chez les patients asthmatiques, l'association avec des pathologies cardio-vasculaires a été envisagée (8), mais elle est, de loin, moins évidente que chez les BPCO. Cependant, compte tenu de la fréquence relative élevée de ces deux types de pathologies dans la population, il n'est pas rare qu'asthme et maladie cardio-vasculaire coexistent.

BÉNÉFICES DES β -BLOQUANTS MALGRÉ LA PRÉSENCE D'UNE MALADIE PULMONAIRE OBSTRUCTIVE

Dans une étude rétrospective incluant 201.752 patients ayant présenté un infarctus du myocarde, Gottlieb et ses collègues (9) ont comparé la mortalité chez les patients traités ou non par des β -bloquants cardio-sélectifs ou non cardio-sélectifs, quel que soit le statut pulmonaire. Il est apparu que l'administration de β -bloquants était associée à une réduction significative de

TABLEAU I. CATÉGORIES DE β -BLOQUANTS DISPONIBLES ACCOMPAGNÉES DE QUELQUES EXEMPLES (2).

β -bloquants non sélectifs	Combinaison d'antagonisme α (cardiosélectif) et β (non cardiosélectif)	β -bloquants β_1 -sélectifs
Pindolol (Visken®) Propranolol (Inderal®) Sotalol (Sotalex®)	Carvédilol (Kredex®) Labétalol (Trandate®)	Acébutolol (Sectral®) Aténolol (Tenormin®) Bétaboxolol (Kerlone®) Bisoprolol (Emconcor®, Isoten®) Céliprolol (Selectol®) Esmolol (Brevibloc®) Metoprolol (Seloken®, Selozok®) Néбиволол (Nobiten®)

TABLEAU II. TAUX DE MORTALITÉ, PAR 1.000 PATIENTS ANNÉES (PA), CHEZ DES SUJETS AVEC BPCO (CVD : CAUSES CARDIOVASCULAIRES) (4)

Causes de décès	Femmes (n = 2.606)			Hommes (n = 3.042)			Total	
	Nombre observé	Taux de mortalité par 1.000 PA	95% CI	Nombre observé	Taux de mortalité par 1.000 PA	95% CI	Taux de mortalité	95% CI
CVD	405	36,1	32,6 - 39,7	555	45,4	41,7 - 49,2	41,0	38,4 - 43,6
Maladie coronaire ischémique	162	14,5	12,2 - 16,7	298	24,4	21,6 - 27,2	19,6	17,8 - 21,4
Insuffisance cardiaque	69	6,2	4,7 - 7,6	52	4,3	3,1 - 5,4	5,2	4,2 - 6,1
Cardiomyopathie et arythmies	30	2,7	1,7 - 3,6	31	2,5	1,6 - 3,4	2,6	2,0 - 3,3
Maladie cardiaque de cause pulmonaire	8	0,7	0,2 - 1,2	21	1,7	1,0 - 2,5	1,2	0,8 - 1,7
Maladie cérébrovasculaire	82	7,3	5,7 - 8,9	83	6,8	5,3 - 8,3	7,0	6,0 - 8,1
BPCO	123	11,0	9,0 - 12,9	241	19,7	17,2 - 22,2	15,5	13,9 - 17,1
OBSERVATION (PA)	11,209			12,217			23,426	

mortalité, même chez les patients présentant une contre-indication classique à leur utilisation, notamment une maladie pulmonaire obstructive. Ainsi, chez les patients BPCO, l'administration de β -bloquants était associée à une réduction de 40 % de la mortalité, même si celle-ci restait élevée et supérieure à celle observée chez les patients indemnes de pathologies obstructives. La même remarque vaut pour les patients asthmatiques chez qui les β -bloquants ont aussi réduit la mortalité (Fig. 1).

Une seconde étude plus récente (10) a obtenu des résultats similaires en montrant que la prescription de β -bloquants après un infarctus du myocarde était associée à une réduction de la mortalité à un an chez les patients asthmatiques ou BPCO présentant une maladie modérée, sans toutefois préciser celle-ci en termes de VEMS (Volume Expiratoire Maximal/Seconde).

Malgré ces bénéfices, la prescription des β -bloquants reste insuffisante lorsqu'une cardiopathie ischémique est associée à une maladie pulmonaire. Dans une série de 457 patients ayant présenté un syndrome coronarien aigu avec élévation enzymatique, seulement 54% se voyaient prescrire des β -bloquants. Pour 33% des cas où les β -bloquants n'étaient pas prescrits, la cause déclarée était la coexistence d'une BPCO et celle-ci n'était, en outre, pas toujours confirmée par des épreuves fonctionnelles respiratoires (11).

Le bénéfice des β -bloquants a également été démontré dans les suites opératoires d'une chirurgie vasculaire majeure (12) incluant l'ané-

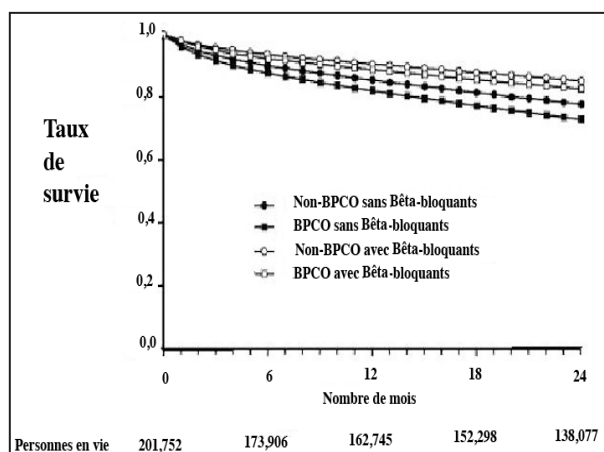


Figure 1. Probabilité de survie chez les patients présentant ou non une BPCO et traités ou non par β -bloquants (adapté selon la réf. 9).

vrysmes de l'aorte abdominale, l'endartérectomie carotidienne ou le by-pass fémoral. Durant cette étude, les patients ont reçu un β -bloquant cardiosélectif durant la période péri-opératoire. Les différents β -bloquants utilisés étaient le métoprolol, le bisoprolol et l'aténolol. Ils ont été prescrits à dose faible (< 100 mg de métoprolol, < 2,5 mg de bisoprolol ou < 25 mg d'aténolol) ou élevée (métoprolol 100-400 mg, bisoprolol 2,5-10 mg ou aténolol 25-100 mg). Leur prescription à haute dose chez des patients BPCO a été associée à une réduction de la mortalité à 30 jours. Par ailleurs, leur utilisation à dose faible ou élevée a montré une réduction de mortalité à plus long terme et, ce, jusqu'à 10 ans à la suite de la chirurgie.

Le bénéfice d'un traitement par β -bloquants dans l'insuffisance cardiaque est moins démontré chez les malades pulmonaires, ceux-ci étant souvent exclus des essais cliniques. La survenue d'une crise d'asthme ou d'une exacerbation de BPCO est particulièrement redoutée. Cela s'ajoute aux craintes habituelles liées aux β -bloquants à savoir: la bradycardie, l'hypotension et l'exacerbation de l'insuffisance cardiaque (11). Quelques études ont cependant évalué la tolérance des β -bloquants chez les insuffisants cardiaques atteints de maladie obstructive pulmonaire. Ainsi, Mascarenhas et ses collègues ont comparé le taux d'hospitalisation ou de décès en présence ou non d'une BPCO chez des patients présentant une insuffisance cardiaque et placés sous β -bloquants (13). Le taux de mortalité ou d'arrêt du traitement pour cause d'effets indésirables s'est révélé similaire dans les deux groupes : le taux de mortalité n'est donc pas majoré chez les patients BPCO placés sous β -bloquant. Les données sont plus limitées lorsqu'il s'agit de l'asthme. L'effet du carvédilol (β -bloquant non sélectif) sur la fonction respiratoire et sur la survie a été rapporté (14) en cas d'insuffisance cardiaque associée à de l'asthme ou à une BPCO. La tolérance était semblable chez les patients BPCO et non-BPCO. Par contre, chez les patients asthmatiques, les résultats se sont révélés moins bons avec 50% seulement de tolérance, quoique sans survenue d'effets indésirables majeurs. Les problèmes rencontrés étaient majoritairement l'apparition de sifflements bronchiques ainsi que de l'hypotension. Mentionnons cependant le faible nombre de patients asthmatiques inclus (12 sur 487, soit 2,5%). Des études à plus grande échelle sont donc attendues dans ce cas de figure.

Plus récemment, le passage d'un β -bloquant sélectif au carvédilol (β -bloquant non sélectif prescrit dans les formes graves d'insuffisance cardiaque) a été testé (15) chez des sujets BPCO présentant une insuffisance cardiaque. Ce changement a été bien toléré, avec toutefois une diminution du VEMS de 7,5% de la valeur de base lorsque le bisoprolol a été remplacé par le carvédilol. Aucun arrêt pour cause d'effets indésirables n'a été relaté.

Les bénéfices des β -bloquants dans l'hypertension artérielle systémique chez les sujets atteints de pathologies obstructives pulmonaires semblent moins évidents par rapport aux autres classes d'antihypertenseurs existantes. Même si les études récentes ne montrent pas d'altérations sévères des tests fonctionnels respiratoires, ni de symptômes respiratoires majeurs, leur usage devrait se limiter aux patients réfractaires aux autres thérapies (16).

EFFET DES DIFFÉRENTS β -BLOQUANTS SUR LA FONCTION RESPIRATOIRE

Une méta-analyse (17) discutant de l'administration de β -bloquants cardiosélectifs chez des patients présentant une hyperréactivité bronchique modérée a été publiée en 2002.

Celle-ci regroupe 29 études randomisées et contrôlées contre placebo concernant l'effet des β -bloquants cardiosélectifs (plus particulièrement l'aténolol, le métoprolol, le bisoprolol, le céliprolol et l'acébutolol) sur la fonction respiratoire et, notamment, sur le VEMS. Le recours aux β_2 -agonistes inhalés (dans la majorité des cas, le Ventolin[®]) et la survenue de symptômes respiratoires ont également été pris en compte. La première administration de β -bloquants cardiosélectifs était suivie, après 1 à 6 heures, par une petite diminution non symptomatique du VEMS (-7,5% en moyenne), mais par une augmentation de 4,6 % de celui-ci 10 à 30 minutes après l'inhalation d'un β_2 -agoniste. Les études à plus long terme n'ont pas montré de variation significative du VEMS, ni d'augmentation des symptômes respiratoires. Par comparaison, l'administration de β -bloquants non sélectifs a été associée à une diminution de 13,5% du VEMS en moyenne et à une réponse moins prononcée au β_2 -agoniste. Aucun effet indésirable significatif, ni majoration du recours aux β_2 -agonistes, n'a été rapporté. Toutefois, la réponse moindre à l'administration de β_2 -agonistes inhalés devrait inciter à la prudence.

Les mêmes auteurs ont ensuite réalisé une seconde méta-analyse (18) visant à tester précisément l'impact des β -bloquants cardiosélectifs sur la fonction des patients BPCO. Aucune modification du VEMS n'a été constatée, que ce soit pour les études de courte ou de longue durée, et aucune manifestation respiratoire n'est survenue par comparaison au placebo. Ces résultats étaient identiques quel que soit le degré de sévérité de la BPCO (VEMS < 50% ou non).

Le tableau III reprend les différents β -bloquants qui ont été étudiés dans ces deux méta-analyses ainsi que les doses auxquelles ils ont été administrés. Ces doses n'ont pas été accompagnées d'effets indésirables respiratoires. Cependant, afin de garantir plus de sécurité, l'initiation d'un tel traitement chez des patients BPCO ou asthmatiques devrait être réalisée par un spécialiste en débutant par les plus petites doses existantes et en augmentant celles-ci progressivement, tout en restant attentif à la survenue de symptômes respiratoires et à une modification importante du VEMS (19).

TABLEAU III. β -BLOQUANTS TESTÉS ET DOSES UTILISÉES (17, 18)

	Administration d'une dose unique	Administration de plusieurs doses
Patients BPCO	Acébutolol 100 mg Aténolol 50-100 mg Bisoprolol 10-20 mg Métoprolol 50-200 mg ou 0,12 mg/kg en IV	Aténolol 100mg Céliprolol 200-600 mg Métoprolol 50-200 mg
Patients présentant une hyperréactivité bronchique	Acébutolol 300 mg Aténolol 50-200 mg Bisoprolol 10-20 mg Céliprolol 400-600 mg Métoprolol 100-200 mg	Acébutolol 300 mg Aténolol 100 mg Céliprolol 200-600 mg Métoprolol 100-200 mg

CONCLUSION

L'utilisation des β -bloquants, en particulier cardio-sélectifs, ne devrait plus être systématiquement évitée chez les patients asthmatiques et, surtout, chez les patients BPCO. En particulier, leur administration dans les suites d'un infarctus du myocarde est associée à une augmentation du taux de survie. Par ailleurs, ils sont bien tolérés en cas d'insuffisance cardiaque associée à une maladie obstructive pulmonaire même si leur avantage en termes de mortalité reste à démontrer dans cette situation. Dans tous les cas, les β -bloquants sélectifs des récepteurs β_1 doivent être préférés, car ils limitent les risques de bronchoconstriction. Les données présentées dans cette revue devraient encourager le clinicien à se libérer de ses craintes liées à l'utilisation des β -bloquants chez les patients souffrant d'asthme et de BPCO, en étant toutefois attentif à leur utilisation chez les patients asthmatiques sévères pour qui les données manquent (20). Les études sont également limitées concernant les patients BPCO en période d'exacerbation; l'une d'entre elles relate que le taux de mortalité ne serait pas accru lorsqu'un β -bloquant précédemment instauré est maintenu (21).

BIBLIOGRAPHIE

- Centre belge d'Information Pharmacothérapeutique.— <http://www.cbip.be> - Consultation du 4 décembre 2010.
- Navas EV, Taylor DO.— Can patients with COPD or asthma take a beta-blocker? *Cleveland Clin J Med*, 2010, **77**, 498-499.
- Sin D, Man P.— Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*, 2003, **107**, 1514-1519.
- Huiart L, Ernst P, Suissa S.— Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest*, 2005, **128**, 2640-2646.

- Curkendall SM, Deluise C, Jones JK, et al.— Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada. *Ann Epidemiol*, 2006, **16**, 63-70.
- Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al.— Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med*, 2007, **356**, 775-789.
- Maclay JD, McAllister DA, MacNee W.— Cardiovascular risk in chronic pulmonary disease. *Respirology*, 2007, **12**, 634-641.
- Iribarren C, Tolstykh IV, Eisner MD.— Are patients with asthma at risk for coronary heart disease. *Int J Epidemiol*, 2004, **33**, 743-748.
- Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA.— Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Eng J Med*, 1998, **339**, 489-497.
- Chen J, Radford MJ, Wang Y, et al.— Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J Am Coll Cardiol*, 2001, **37**, 1950-1956.
- Ollivier R, Donal E, Delaval P, et al.— Prescription des bêtabloquants et broncho-pneumopathie chronique obstructive. *Ann Cardiol Angéiol*, 2007, **56**, 231-236.
- Van Gestel Y, Hoeks SE, Sin DD, et al.— Impact of cardioselective β -blockers on mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, **178**, 695-700.
- Mascarenhas J, Lourenço P, Lopes R, et al.— Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure. Prevalence, therapeutic and prognostic implications. *Am Heart J*, 2008, **155**, 521-525.
- Kotlyar E, Keogh AM, McDonald PS, et al.— Tolerability of carvedilol in patients with heart failure and concomitant chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J Heart Lung Transplant*, 2002, **21**, 1290-1295.
- Jabbour A, McDonald PS, Keogh AM, et al.— Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Coll Cardiol*, 2010, **55**, 1780-1787.
- Dart RA, Gollub S, Lazar J, et al.— Treatment of systemic hypertension in patients with pulmonary disease: COPD and asthma. *Chest*, 2003, **123**, 222-243.
- Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE.— Cardioselective β -blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2002, **137**, 715-725.
- Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E.— Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, Issue 4. Art No. CD003566
- Ashrafian H, Violaris AG.— Beta-blocker therapy of cardiovascular diseases in patients with bronchial asthma or COPD: the pro viewpoint. *Primary Care Respir J*, 2005, **14**, 236-241.
- Lipworth BJ, Williamson PA.— β -blockers for asthma: a double edged sword. *Lancet*, 2009, **373**, 104-105.
- Dransfield MT, Rowe SM, Johnson JE, et al.— Use of β -blockers and the risk of death in hospitalised patients with acute exacerbation of COPD. *Thorax*, 2008, **63**, 301-305.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr R. Louis, Service de Pneumologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique
E-mail : R.Louis@chu.ulg.ac.be