

TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX DE LA BPCO: MISE A JOUR

Un article de synthèse paru dans les Folia de septembre 2000 sur le traitement médicamenteux de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) attirait l'attention sur le traitement des exacerbations aiguës et le traitement d'entretien. Plusieurs nouvelles recommandations ou mises à jour ont été publiées ces dernières années.

- Les recommandations révisées de GOLD («*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*»), une initiative internationale en ce qui concerne la bronchopneumopathie chronique obstructive.
- Les recommandations communes de l'*American Thoracic Society* et de l'*European Respiratory Society*.
- Les recommandations de NICE, le *National Institute for Clinical Excellence*, une section du *National Health Service* (England/Wales).

En 2005, il n'est toujours pas prouvé que le traitement médicamenteux de la BPCO prévienne à long terme la diminution du volume expiratoire maximal pendant la première seconde (VEMS). L'arrêt du tabagisme est la seule mesure ayant fait la preuve d'une amélioration du pronostic de ces patients.

Exacerbation aiguë de BPCO

- Des bronchodilatateurs de courte durée d'action (β_2 -mimétiques et/ou anticholinergiques), de préférence à inhaler, doivent être administrés, ou leur dose doit être augmentée.
- Un traitement systémique par des corticostéroïdes (par voie orale, et initialement par voie parentérale en cas d'exacerbation plus sévère) est également recommandé.
- Des antibiotiques peuvent être indiqués. Dans les Folia d'octobre 2004, l'attention a été attirée sur la place et le choix des antibiotiques dans les exacerbations aiguës de BPCO en pratique ambulatoire. La conclusion était que les antibiotiques doivent être réservés à certaines situations à risque (exacerbation avec dyspnée sévère; exacerbation chez des patients présentant une BPCO modérément sévère à sévère; exacerbation qui ne s'améliore pas après 4 jours malgré l'optimisation du traitement bronchodilatateur), et que l'amoxicilline à dose élevée est alors le médicament de premier choix.

Traitement d'entretien de la BPCO

Cet article traite surtout du traitement d'entretien de la BPCO et discute de la place des bronchodilatateurs (avec une attention particulière pour les médicaments à longue durée d'action), de la place des corticostéroïdes à inhaler, et de celle des associations d'un corticostéroïde et d'un β_2 -mimétique à longue durée d'action. Ces médicaments sont utilisés dans le but d'atténuer les symptômes, mais leur effet est plutôt modeste et assez variable, et les doses ne peuvent pas être simplement augmentées. Il est important en outre de

contrôler régulièrement si le patient utilise correctement le système d'inhalation (aérosol doseur, aérosol doseur avec chambre d'expansion, poudre à inhaler, nébuliseur), certainement en cas d'augmentation de la dyspnée.

Place des bronchodilatateurs

Les bronchodilatateurs ont un rôle central dans le traitement d'entretien de la BPCO. En cas d'usage occasionnel («as needed»), c.-à-d. lorsque les symptômes l'exigent, il convient d'utiliser un bronchodilatateur à courte durée d'action: les β_2 -mimétiques et/ou les anticholinergiques à inhaler sont à préférer à la théophylline. Lorsqu'un usage régulier est indiqué, certains préconisent des bronchodilatateurs à longue durée d'action: ceux-ci doivent être administrés moins fréquemment qu'un médicament à courte durée d'action, mais ils sont plus coûteux.

Les bronchodilatateurs occupent une place centrale dans le traitement d'entretien de la BPCO. Jusqu'il y a quelques années, on ne disposait que de bronchodilatateurs à courte durée d'action: β_2 -mimétiques (p. ex. salbutamol, terbutaline, fénotérol), anticholinergiques (p. ex. bromure d'ipratropium), théophylline. Des bronchodilatateurs à longue durée d'action sont apparus ces dernières années: les β_2 -mimétiques formotérol (Foradil[®], Oxis[®]) et salmétérol (Serevent[®]), et l'anticholinergique tiotropium (Spiriva[®]).

Dans la BPCO, les bronchodilatateurs sont utilisés occasionnellement (“as needed”) lorsque les symptômes l'exigent, ou régulièrement en cas de dyspnée permanente.

- *En cas d'usage occasionnel*, on a recours à un bronchodilatateur à courte durée d'action. L'administration en inhalation d'un anticholinergique et/ou d'un β_2 -mimétique est le premier choix; la théophylline n'est pas un premier choix étant donné la marge étroite entre ses effets thérapeutiques et toxiques.
 - Chez les patients atteints de BPCO modérée (selon la classification GOLD: VEMS \geq 80 %), c'est le seul traitement.
 - Chez des patients atteints de BPCO modérément sévère (selon la classification de GOLD : VEMS entre 50 % et 80 %), de BPCO sévère (VEMS entre 30 % et 50 %) à très sévère (VEMS < 30 %), un bronchodilatateur à courte durée d'action peut être ajouté si nécessaire au traitement de fond (par administration régulière d'un bronchodilatateur ou par un corticostéroïde à inhaler).
- *L'administration régulière* d'un bronchodilatateur est recommandée chez les patients atteints de BPCO modérément sévère à très sévère (VEMS < 80 %). Existe-t-il des arguments en faveur d'un bronchodilatateur à longue durée d'action par rapport à un médicament à courte durée d'action ou une association de médicaments à courte durée d'action? Par rapport au placebo, les bronchodilatateurs à longue durée d'action ont, comme les médicaments à courte durée d'action, un effet favorable prouvé sur le VEMS

à court terme, la dyspnée et la tolérance à l'effort. Dans certaines études, les bronchodilatateurs à longue durée d'action ont eu un effet plus favorable sur certains critères d'évaluation (p. ex. effet sur le VEMS, risque d'exacerbations) que des médicaments à courte durée d'action. Selon les recommandations de NICE, il est proposé d'utiliser un bronchodilatateur à longue durée d'action lorsque des symptômes persistent malgré un traitement par un ou plusieurs médicaments à courte durée d'action; dans les recommandations de GOLD, il est préconisé de recourir immédiatement à un médicament à longue durée d'action lorsque l'administration régulière d'un bronchodilatateur s'avère nécessaire. Toutefois, certains sont plus critiques quant à la plus-value revendiquée pour les médicaments à longue durée d'action.

On s'accorde toutefois à dire que les médicaments à longue durée d'action ont l'avantage de pouvoir être administrés moins fréquemment; ils sont toutefois plus coûteux. [N.d.l.r.: lors du passage d'un bronchodilatateur à courte durée d'action à un bronchodilatateur à longue durée d'action, le patient doit être averti que l'effet du β_2 -mimétique à longue durée d'action salmétérol et de l'anticholinergique à longue durée d'action tiotropium ne survient pas immédiatement, et qu'il ne doit pas utiliser le médicament plus souvent que prescrit.]

Il est actuellement difficile de se prononcer quant à d'éventuelles différences d'efficacité entre les différents médicaments à longue durée d'action.

Place des corticostéroïdes à inhaler

La place des corticostéroïdes à inhaler dans la BPCO n'est pas tout à fait claire, et leur effet est plus limité que dans l'asthme. Un corticostéroïde à inhaler a toutefois une place chez les patients atteints de BPCO sévère à très sévère (VEMS < 50 %) avec des exacerbations fréquentes.

La place des corticostéroïdes à inhaler dans la BPCO n'est pas tout à fait claire. Leur effet est certainement moindre dans la BPCO que dans l'asthme. Il ressort des études réalisées que l'emploi régulier de corticostéroïdes à inhaler n'a pas d'effet sur l'aggravation du VEMS à long terme. Une diminution du risque d'exacerbations est toutefois observée, mais cet effet dépend de la gravité de la BPCO: au plus faible est le VEMS, au plus grand sera l'effet des corticostéroïdes à inhaler sur les exacerbations. Les différentes recommandations préconisent un corticostéroïde à inhaler chez les patients atteints de BPCO sévère à très sévère (VEMS < 50 %) avec des exacerbations fréquentes (p. ex. 3 exacerbations au cours des trois dernières années selon les recommandations GOLD). La dose optimale des corticostéroïdes à inhaler n'est pas connue, et il faut tenir compte des effets indésirables possibles (p. ex. risque d'ostéoporose), certainement en cas d'usage prolongé de doses élevées.

Comme mentionné plus haut, il est recommandé, chez les patients atteints de BPCO sévère à très sévère avec des exacerbations fréquentes, d'associer un corticostéroïde au traitement bronchodilatateur déjà en place. Ce n'est que chez ces patients que les associations fixes d'un corticostéroïde et d'un β_2 -mimétique à longue durée d'action peuvent être envisagées.

Les différentes recommandations préconisent d'ajouter un corticostéroïde à inhaler au traitement bronchodilatateur en place chez les patients atteints de BCPO sévère à très sévère avec des exacerbations fréquentes. Des associations fixes d'un corticostéroïde et d'un β_2 -mimétique à longue durée d'action sont commercialisées depuis quelques années: salmétérol + fluticasone (Seretide®) et formotérol + budésonide (Symbicort®). Chez les patients déjà traités par un bronchodilatateur à longue durée d'action pour lesquels un corticostéroïde à inhaler s'avère nécessaire, une association fixe peut améliorer l'observance du traitement. Certains estiment toutefois que ces associations fixes ne constituent pas d'emblée le premier choix: dans des études où une association a été comparée à un corticostéroïde à inhaler seul ou à un bronchodilatateur à longue durée d'action seul, l'association n'a présenté un avantage que pour certains critères d'évaluation. [N.d.l.r.: de telles associations rendent aussi difficile l'adaptation de la dose des différents principes actifs.]

Principales références

Anonyme. Budésonide + formotérol. Nouvelle indication dans la BPCO sévère: une association sans avantage tangible. *La Revue Prescrire* 2004;24:89-91

Anonyme. Bronchopneumopathie chronique obstructive. Arrêter le tabac pour ralentir l'aggravation. *La Revue Prescrire* 2004;24:118-128

Anonyme. Are Seretide® and Symbicort® useful in COPD? *Drugs and Therapeutic Bulletin* 2004;42:18-21

Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD): Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (update 2003). Executive summary. Via <http://www.goldcopd.com>

Celli BR, MacNee W, *committee members*. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46 (aussi via www.thoracic.org/COPD/default.asp)

Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and longacting beta-agonist in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane review). The Cochrane Library, issue 3, 2004 (abstract via www.cochrane.org)

NICE. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Via www.nice.org.uk

Sin DD, McAlister FA, Man SFP, Anthonisen NR. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease. Scientific review. *JAMA* 2003;290: 2301-12

Note

Dans l'article sur la place des mucolytiques dans la BPCO paru dans les Folia de mars 2003, la conclusion était que ces médicaments ne doivent pas être administrés de manière systématique.

Glossaire

Volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) ("Forced Expiratory Volume in 1 second" ou FEV1) : volume d'air expiré après une inspiration maximale pendant la première seconde d'une expiration forcée.

INFORMATIONS RECENTES FEVRIER – MARS 2005

Pour la période de février à mars 2005, les nouvelles spécialités suivantes nous paraissent intéressantes à signaler.

Le **bortézomib (Velcade®)** est un nouvel antitumoral qui exerce entre autres des effets pro-apoptotiques par inhibition du protéasome. Il est utilisé dans le traitement de seconde intention du lymphome multiple.

La **lamotrigine** apparaît sous un nouveau nom de spécialité (**Lambipol®**) dont la notice mentionne comme indication la prévention des épisodes dépressifs dans les troubles bipolaires.

L'**acide ibandronique (Bondronat®)** est un nouveau diphosphonate dont la notice mentionne comme indication le traitement de l'hypercalcémie et la prévention des complications osseuses chez des patients cancéreux.