

Traitements médicamenteux de la BPCO

Medications for COPD

A. Nosedá

Clinique de Pneumologie, C.H.U. Brugmann, U.L.B.

RESUME

Chez les patients atteints de BPCO, les bronchodilatateurs améliorent, dans une certaine mesure, la fonction respiratoire, et réduisent la dyspnée. Parmi les bronchodilatateurs à courte durée d'action, l'ipratropium (anticholinergique) est aussi efficace que le salbutamol (sympathomimétique), avec des effets secondaires moindres. Actuellement, le traitement d'entretien repose sur les bronchodilatateurs inhalés à longue durée d'action. Le tiotropium (anticholinergique) a un meilleur rapport efficacité/effets secondaires, en une seule administration par jour, que le salmeterol ou le formoterol (sympathomimétiques) en administration biquotidienne. Les corticoïdes inhalés (fluticasone, budesonide) sont également capables d'améliorer légèrement la fonction respiratoire et d'atténuer les symptômes, mais n'ont pas d'effet bénéfique, au long cours, sur le déclin fonctionnel accéléré qui caractérise la BPCO. Un traitement de courte durée (10 jours) par corticoïdes systémiques est utile en cas d'exacerbation. Par contre, la toxicité potentielle des corticoïdes oraux contre-indique formellement leur utilisation en traitement d'entretien.

Rev Med Brux 2003 ; 4 : A 354-7

ABSTRACT

In patients with COPD bronchodilators improve lung function to some extent and relieve dyspnoea. Within short-acting bronchodilators, ipratropium (anticholinergic agent) is as effective as salbutamol (sympathomimetic agent) with fewer adverse effects. Presently, maintenance therapy is based on long-acting inhaled bronchodilators. Tiotropium (anticholinergic agent) once a day has a better efficacy to adverse effects ratio than salmeterol or formoterol (sympathomimetic agents) twice a day. Inhaled steroids (fluticasone, budesonide) are also able to improve lung function slightly and to relieve symptoms, but have no beneficial effect on the accelerated rate of decline in lung function that characterizes COPD. A short course (10 days) of systemic steroids is useful to treat an exacerbation. On the other hand, potential toxicity of oral steroids is a definite contra-indication for maintenance therapy.

Rev Med Brux 2003 ; 4 : A 354-7

Key words : COPD, bronchodilators, steroids

INTRODUCTION

Dans cette brève revue consacrée aux traitements médicamenteux de la BPCO, nous nous sommes limités aux bronchodilatateurs et aux corticoïdes. Le Tableau reprend la dénomination commune internationale (DCI) et les spécialités correspondant aux molécules dont l'utilité est discutée dans cet article.

Des médicaments appartenant à d'autres classes sont utilisés occasionnellement dans la BPCO. En bref, en phase d'exacerbation, les mucolytiques n'ont aucune utilité démontrée tandis que l'efficacité des antibiotiques est controversée. En traitement d'entretien, les mucolytiques ne sont pas recommandés de ma-

nière systématique, mais pourraient être bénéfiques chez les patients ayant de fréquentes exacerbations. En cas de BPCO compliquée d'hypertension artérielle pulmonaire, les vasodilatateurs se sont révélés décevants.

LES BRONCHODILATATEURS

Utilité des bronchodilatateurs dans la BPCO

Chez les patients atteints de BPCO, les bronchodilatateurs améliorent, dans des proportions moindres que dans l'asthme, la fonction respiratoire. Ils réduisent la dyspnée, en administration aiguë et en traitement d'entretien. Cet effet bénéfique est davan-

Tableau : Principaux bronchodilatateurs et corticoïdes inhalés utilisés dans la BPCO.

Bronchodilatateurs inhalés à courte durée d'action

- a) sympathicomimétiques
 - salbutamol (Ventolin®)
 - terbutaline (Bricanyl®)
 - fenoterol (Berotec®)
- b) anticholinergiques
 - ipratropium (Atrovent®)
 - oxitropium (Oxivent®)
- c) associations fixes
 - salbutamol + ipratropium (Combivent®)
 - fenoterol + ipratropium (Duovent®)

Bronchodilatateurs inhalés à longue durée d'action

- a) sympathicomimétiques
 - salmeterol (Serevent®)
 - formoterol (Oxis®, Foradil®)
- b) anticholinergiques
 - tiotropium (Spiriva®)

Corticoïdes inhalés

- fluticasone (Flixotide®)
- budesonide (Pulmicort®, Miflonide®)

Associations fixes corticoïde/sympathicomimétique à longue durée d'action

- salmeterol + fluticasone (Seretide®)
- formoterol + budesonide (Symbicort®)

tage lié à une amélioration des variables inspiratoires et des résistances qu'à une amélioration du VEMS¹. Certains effets autres que la bronchodilatation sont également décrits, par exemple une amélioration après salbutamol du rapport tension-longueur du diaphragme². Par contre, contrairement à l'arrêt du tabac, les bronchodilatateurs ne freinent pas le déclin accéléré de la fonction respiratoire, caractéristique de la BPCO, comme cela a été montré avec l'ipratropium dans la *Lung Health Study*³.

Bronchodilatateurs inhalés à courte durée d'action

Les sympathicomimétiques comme le salbutamol (Ventolin®) et les anticholinergiques comme l'ipratropium (Atrovent®), en traitement d'entretien 4 x/j, ont une efficacité comparable en termes d'amélioration du VEMS et de réduction de la dyspnée⁴. Meslier et Racineux, revoyant 11 études publiées entre 1970 et 1987, concluent que l'amélioration aiguë du VEMS est en moyenne de 221 mL avec un anticholinergique, de 207 mL avec un sympathicomimétique⁵.

Les anticholinergiques à courte durée d'action ont un excellent profil de sécurité (seul effet secondaire possible : mauvais goût en bouche) alors que les sympathicomimétiques à courte durée d'action peuvent causer tremblements, tachycardie, allongement de l'intervalle QT et hypokaliémie. A cet égard, le fenoterol (Berotec®) occasionne plus d'effets secondaires cardiaques que le salbutamol⁶ et ne devrait plus être utilisé.

Bronchodilatateurs inhalés à longue durée d'action

Ces dernières années, le salmeterol (Serevent®) et le formoterol (Oxis®, Foradil®), sympathico-

mimétiques à longue durée d'action, ainsi que le tiotropium (Spiriva®), anticholinergique à longue durée d'action, ont pris une part croissante dans le traitement de la BPCO. Le salmeterol, en 2 prises quotidiennes, est aussi efficace que l'ipratropium, en 4 prises quotidiennes, pour réduire la dyspnée, et plus efficace en termes d'amélioration du VEMS⁷. En traitement combiné, l'addition de formoterol (2 x/j) à une monothérapie de base par ipratropium (4 x/j) est plus efficace sur le VEMS et les symptômes que l'addition de salbutamol (4 x/j)⁸. En monothérapie, le tiotropium en une seule administration par jour, est plus efficace que l'ipratropium (4 x/j) sur le VEMS^{9,10} et sur la dyspnée¹⁰. Une étude très récente suggère que le salmeterol (2 x/j) est moins efficace que l'oxitropium (1 x/j) en termes de VEMS, de dyspnée et de qualité de vie¹¹.

Le seul effet secondaire du tiotropium est la sécheresse de bouche¹⁰ tandis que le salmeterol et le formoterol ont, comme les sympathicomimétiques à courte durée d'action, une toxicité cardiaque potentielle, en particulier chez les patients qui cumulent une hypoxémie et des antécédents d'arythmie¹².

Théophylline orale

La théophylline est moins efficace et potentiellement beaucoup plus toxique que les bronchodilatateurs inhalés. Ses indications se sont progressivement réduites ces dernières années. Elle peut être proposée chez un patient atteint de BPCO qui reste symptomatique en dépit d'un traitement par bronchodilatateurs inhalés bien mené. Dans cette indication, une étude contrôlée récente a montré que 21 % des patients perçoivent une réduction de la dyspnée lors de l'addition de théophylline¹³.

LES CORTICOIDES INHALES

Monothérapie

Trois études de grande envergure ont été publiées ces dernières années au sujet de l'utilité des corticoïdes inhalés dans le traitement d'entretien de la BPCO¹⁴⁻¹⁶. Ces études ont été réalisées avec la fluticasone (Flixotide®)¹⁶ ou avec le budesonide (Pulmicort®, Miflonide®)^{14,15} chez des patients atteints de BPCO légère¹⁴, modérée¹⁵ ou modérément sévère¹⁶. Elles ont toutes montré que la corticothérapie inhalée, administrée pendant une période de 3 ans, n'a pas d'effet bénéfique sur le déclin du VEMS. Par contre, une légère amélioration initiale de la fonction respiratoire^{15,16}, une réduction des exacerbations¹⁶ et une amélioration de la qualité de vie¹⁶ ont été constatées. Ces résultats peuvent être interprétés en sens divers. Certains experts estiment que ces études ont échoué sur ce qui constituait au départ leur objectif principal, à savoir ralentir le déclin de la fonction respiratoire. Cet échec reflète le fait que l'inflammation bronchique présente dans la BPCO est différente de celle de l'asthme et répond mal aux corticoïdes. D'autres estiment que les légers effets bénéfiques qui ont été documentés justifient la prescription d'un corticoïde inhalé chez les

patients sujets à de fréquentes exacerbations et chez ceux sélectionnés sur base d'un traitement d'épreuve de 6 à 12 semaines (critère proposé : amélioration du VEMS post-bronchodilatateur de ≥ 200 mL).

L'effet secondaire le plus fréquent de la corticothérapie inhalée au long cours est une augmentation significative, par rapport au placebo, des hématomes cutanés¹⁵. Quoique exerçant un effet sur le métabolisme osseux, les corticoïdes inhalés n'augmentent pas le risque de fracture de hanche, y compris chez la femme ménopausée¹⁷.

Combinaison avec les sympathicomimétiques à longue durée d'action

Ces dernières années, des associations fixes salmeterol/fluticasone (Seretide®), et formoterol/budesonide (Symbicort®) ont été mises sur le marché pour le traitement de l'asthme. Des études sponsorisées par l'industrie pharmaceutique sont actuellement en cours pour évaluer ces associations dans la BPCO. Une première étude, publiée en 2002, montre que l'amélioration du VEMS sous combinaison est supérieure à celle obtenue avec le corticoïde seul (mais pas significativement meilleure qu'avec le sympathicomimétique seul) tandis que l'effet bénéfique sur la dyspnée est supérieur à celui obtenu avec chacun des deux composants, pris isolément¹⁸.

LES CORTICOÏDES PAR VOIE GÉNÉRALE

Corticoïdes systémiques en cas d'exacerbation

La première étude ayant documenté l'efficacité de la corticothérapie systémique en cas d'exacerbation a été publiée en 1980 : la méthylprednisolone, à la dose moyenne de 4 x 40 mg/j I.V. pendant 72 heures, était plus efficace que le placebo en termes d'amélioration du VEMS¹⁹. Depuis lors, d'autres études ont montré qu'un schéma plus long (par exemple 10 jours) avec relais oral à partir du 4^{ème} jour²⁰ est légèrement plus efficace qu'un schéma court de 3 jours, et que des cures de 2 semaines et de 8 semaines de corticothérapie sont supérieures au placebo, sans avantage pour le schéma le plus long²¹. Dans cette dernière étude, la modestie des gains liés à la corticothérapie (amélioration du VEMS de 100 mL en moyenne, réduction de la durée moyenne d'hospitalisation de 9,7 à 8,5 jours) doit être soulignée. Par ailleurs, le seul effet secondaire fréquent lors d'une corticothérapie de courte durée prescrite pour une exacerbation est l'hyperglycémie²¹. En pratique, il est raisonnable, en cas d'hospitalisation pour une exacerbation de BPCO, de limiter la corticothérapie au séjour hospitalier, avec retour à domicile sans corticoïde systémique.

Corticoïdes oraux en traitement d'entretien

Les corticoïdes oraux ne sont pas recommandés pour le traitement d'entretien, au long cours, de la BPCO. En effet, il n'est pas démontré qu'ils puissent exercer un effet bénéfique sur le déclin accéléré de la

fonction respiratoire qui caractérise la BPCO.

Par contre, ils exercent au long cours de nombreux effets secondaires dont les principaux sont l'ostéoporose, le diabète, la myopathie et les effets secondaires psychiatriques²². La myopathie cortisonique, qui entreprend aussi bien les muscles respiratoires que les muscles périphériques, réduit l'espérance de vie du patient atteint de BPCO, par rapport au malade présentant le même déficit ventilatoire obstructif²³. De nombreux patients atteints de BPCO sont traités chroniquement, de façon tout à fait injustifiée, par une petite dose de corticoïdes oraux. Dans une étude récente, Rice *et al* ont montré que ces sujets soit-disant "cortico-dépendants" peuvent être sevrés sans augmenter la fréquence des exacerbations²⁴.

CONCLUSION

Pour améliorer la fonction respiratoire et réduire la dyspnée d'un patient atteint de BPCO, les bronchodilatateurs représentent la classe de médicaments la plus utile. Dans cette classe, le tiotropium, anticholinergique à longue durée d'action pouvant être administré en traitement d'entretien une seule fois par jour, peut être considéré actuellement comme le premier choix. En second lieu viennent les sympathicomimétiques à longue durée d'action (salmeterol ou formoterol). Les bronchodilatateurs à action rapide peuvent être utilisés à la demande, en complément du traitement de fond. En cas d'exacerbation, une cure de corticoïdes par voie générale pendant 10 jours est justifiée. Aucune médication n'est actuellement capable de freiner le déclin accéléré de la fonction respiratoire qui est caractéristique de la BPCO. A cet égard, l'arrêt du tabac est la seule intervention dont l'efficacité a été documentée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Nosedà A, Schmerber J, Prigogine Th, Yernault JC : How do patients with either asthma or COPD perceive acute bronchodilatation ? *Eur Respir J* 1993 ; 6 : 636-44
2. Hatipoglu U, Laghi F, Tobin MJ : Does inhaled albuterol improve diaphragmatic contractility in patients with chronic obstructive pulmonary disease ? *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160 : 1916-21
3. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP et al : Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁. *The Lung Health Study. JAMA* 1994 ; 272 : 1497-505
4. Blosser SA, Maxwell SL, Reeves-Hoche MK, Localio AR, Zwillich CW : Is an anticholinergic agent superior to a β_2 -agonist in improving dyspnea and exercise limitation in COPD ? *Chest* 1995 ; 180 : 730-5
5. Meslier N, Racineux JL : Traitement bronchodilatateur des bronchopneumopathies chroniques obstructives. *Rev Mal Resp* 1993 ; 10 : 79-85
6. Bremner I, Woodman K, Burgess C et al : A comparison of the cardiovascular and metabolic effects of formoterol, salbutamol and fenoterol. *Eur Respir J* 1993 ; 6 : 204-10
7. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA et al : Efficacy of salmeterol

- xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999 ; 115 : 957-65
8. D'Urzo AD, De Salvo MC, Ramirez Rivera A et al : In patients with COPD, treatment with a combination of formoterol and ipratropium is more effective than a combination of salbutamol and ipratropium. A 3-week, randomized, double-blind, within-patient, multicenter study. *Chest* 2001 ; 119 : 1347-56
 9. van Noord JA, Bantje TA, Eland ME, Korducki L, Cornelissen PJG, on behalf of the Dutch Tiotropium Study Group : A randomized controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000 ; 55 : 289-94
 10. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst APM et al : Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002 ; 19 : 209-16
 11. Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED et al : A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002 ; 122 : 47-55
 12. Cazzola M, Imperatore F, Salzillo A et al : Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia. *Chest* 1998 ; 114 : 411-5
 13. Mahon JL, Laupacis A, Hadder RV et al : Theophylline for irreversible chronic airflow limitation. A randomized study comparing n of 1 trials to standard practice. *Chest* 1999 ; 115 : 38-48
 14. Vestbo J, Sørensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K : Long-term effects of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease : a randomized trial. *Lancet* 1999 ; 353 : 1819-23
 15. Pauwels RA, Löfdahl CE, Laitinen LA et al : Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 1948-53
 16. Burge PS, Calverley PMA, Jonas PW, Spencer S, Anderson JA, Mashen TK, on the behalf of the ISOLDE study investigators : Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease : the ISOLDE trial. *BMJ* 2000 ; 320 : 1297-303
 17. Lan E, Mamdani M, Tuk K : Inhaled or systemic corticosteroids and the risk of hospitalization for hip fracture among elderly women. *Am J Med* 2003 ; 114 : 142-5
 18. Mahler DA, Wire P, Horstman D et al : Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 166 : 1084-91
 19. Albert RK, Martin TR, Lewis SW : Controlled clinical trial of methylprednisolone in patients with chronic bronchitis and acute respiratory insufficiency. *Ann Intern Med* 1980 ; 92 : 753-8
 20. Sayiner A, Aytemur ZA, Cirit M, Unsel I : Systemic glucocorticoids in severe exacerbations of COPD. *Chest* 2001 ; 119 : 726-30
 21. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH et al : Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 1941-7
 22. Mc Evoy CE, Niewoehner DE : Adverse effects of corticosteroid therapy for COPD. A critical review. *Chest* 1997 ; 111 : 732-43
 23. Decramer M, De Bock V, Dom R : Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 153 : 1958-64
 24. Rice KL, Rubins JB, Lebehn F et al : Withdrawal of chronic systemic corticosteroids in patients with COPD. A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 174-8

Correspondance et tirés à part :

A. NOSEDA
C.H.U. Brugmann
Service de Pneumologie
Place A. Van Gehuchten 4
1020 Bruxelles

Travail reçu le 5 mai 2003 ; accepté dans sa version définitive le 26 juin 2003.