

Folia Pharmacotherapeutica juin 2018

BPCO stable: traitement symptomatique et traitement d'entretien

Un glossaire est repris en fin de texte.

Le présent article traite de la prise en charge de la BPCO stable, en s'appuyant sur les recommandations GOLD 2017, et en confrontant cette référence de base à plusieurs autres sources. La prise en charge des exacerbations n'est pas abordée ici. Nous vous renvoyons pour cela aux articles des Folia d'octobre 2010 et d'avril 2014, toujours d'actualité.

Messages clés

- La BPCO est une pathologie complexe et hétérogène, dont l'expression varie fortement dans le temps et d'un individu à l'autre.
- Le sevrage tabagique est essentiel : c'est la seule mesure ayant un effet positif avéré sur la détérioration de la fonction pulmonaire.
- Les médicaments utilisés dans la BPCO n'ont qu'un effet positif limité sur les symptômes, le risque et la sévérité des exacerbations, l'état de santé et la tolérance à l'effort. Pour aucun médicament, on n'a pu démontrer qu'il empêchait la détérioration de la fonction pulmonaire à long terme en cas de BPCO. Selon GOLD 2017, la prise en charge médicamenteuse de la BPCO stable est surtout déterminée en fonction de la sévérité des symptômes et du risque d'exacerbation (classification GOLD A,B,C,D). Le schéma « *step-up / step-down* » proposé par GOLD 2017, est repris ici et discuté de manière critique.
 - Chez les patients présentant des symptômes modérés et dont le risque d'exacerbation est faible, l'administration « selon les besoins » (« *as needed* ») de bronchodilatateurs à courte durée d'action peut suffire.
 - Chez les patients présentant des symptômes sévères et/ou un risque d'exacerbation élevé, le traitement repose principalement sur des bronchodilatateurs à longue durée d'action ; il s'agit d'anticholinergiques à longue durée d'action (LAMA) ou de β_2 -mimétiques à longue durée d'action (LABA). Le choix entre un LAMA ou un LABA repose sur une évaluation des facteurs individuels. Il semble indiqué de réserver l'association LAMA + LABA aux cas où ils s'avèrent insuffisants en monothérapie. Le bénéfice supplémentaire par rapport à une monothérapie est souvent assez faible.
 - Les corticostéroïdes inhalés (CSI) (associé à un LABA) ont encore une place chez les patients présentant un risque élevé d'exacerbation, mais selon GOLD 2017, ils ne constituent toutefois pas le premier choix. Il est probable que les CSI augmentent le risque de pneumonie chez les patients atteints de BPCO, et il est recommandé de réévaluer régulièrement l'utilité du traitement par CSI. En revanche, les CSI (généralement associés à des bronchodilatateurs) constituent le premier choix dans le traitement initial des patients présentant le "syndrome de chevauchement asthme-BPCO".
 - Le bénéfice clinique d'une trithérapie (LABA+LAMA+CSI) n'est pas clair.
 - Un traitement continu par l'azithromycine ou d'autres macrolides a une place très limitée et le risque d'émergence de bactéries résistantes reste très préoccupant.
 - Une oxygénothérapie chronique de routine est seulement recommandée chez les patients présentant une hypoxémie sévère au repos.
- Chez tous les patients atteints de BPCO, et en particulier chez les personnes âgées, il convient d'être particulièrement vigilant quant à l'utilisation adéquate des médicaments à inhaler.

Introduction

- La BPCO est caractérisée par une obstruction peu ou pas réversible des voies respiratoires, qui est généralement progressive et causée par une réaction inflammatoire anormale des poumons suite à l'inhalation de particules ou de gaz nocifs.
- Le présent article traite de la prise en charge de la BPCO stable, en s'appuyant sur les recommandations GOLD 2017, et en confrontant cette référence de base à plusieurs autres sources.

– La BPCO (Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive ou *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*) est caractérisée par une obstruction peu ou pas réversible des voies respiratoires, qui est généralement progressive et causée par une réaction inflammatoire anormale des poumons suite à l'inhalation de particules ou de gaz nocifs. La BPCO est principalement observée chez des (ex-)fumeurs de 40 ans ou plus ; une partie des cas de BPCO est également imputée à l'exposition régulière aux particules fines. La BPCO est une pathologie complexe et hétérogène, dont les mécanismes d'apparition, les caractéristiques biologiques et les variantes morphologiques sont variés. Ces facteurs fluctuent fortement d'une personne à l'autre et dans le temps. Ceci pourrait expliquer, du moins en partie, pourquoi la réponse aux médicaments est parfois sous-optimale et imprévisible.

– Les recommandations GOLD sont considérées internationalement comme la principale référence en matière de diagnostic et de prise en charge des patients atteints de BPCO. En 2017, les recommandations GOLD ont été révisées en profondeur.¹ Le présent article aborde la prise en charge de la BPCO stable, en s'appuyant principalement sur les recommandations GOLD révisées, et en confrontant cette référence de base à plusieurs autres sources.²⁻¹⁷ La prise en charge des exacerbations de BPCO sort du cadre du présent article, mais fait toutefois l'objet de recommandations GOLD : le traitement médicamenteux repose en premier lieu sur des β_2 -mimétiques à courte durée d'action par voie inhalée (SABA), éventuellement associés à des anticholinergiques à courte durée d'action par voie inhalée (SAMA), et, en fonction de la sévérité de l'exacerbation et des caractéristiques individuelles du patient, sur l'administration de corticostéroïdes par voie orale et d'antibiotiques. Concernant la prise en charge des exacerbations de BPCO, nous renvoyons aux Folia d'octobre 2010 et d'avril 2014, toujours d'actualité.

Diagnostic et évaluation de la sévérité

- Le diagnostic de la BPCO est établi sur base des symptômes et de la présence de facteurs de risque, et doit être confirmé par spirométrie.
- La sévérité de la BPCO est évaluée d'une part en fonction du degré d'obstruction des voies respiratoires (classification GOLD 1, 2, 3, 4) et d'autre part, en fonction de la sévérité des symptômes et du risque d'exacerbation (classification GOLD A, B, C, D).

– Le **diagnostic** de la BPCO est établi sur base des symptômes (dyspnée, toux chronique, production chronique d'expectorations) et la présence de facteurs de risque (p. ex. (antécédents d') exposition à la fumée de cigarettes (ou de cigare ou de pipe), gaz, vapeurs, poussière ...), et confirmé par spirométrie.



La confirmation du diagnostic de BPCO par spirométrie repose sur l'indice de Tiffeneau, à savoir le rapport entre le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et la capacité vitale forcée (*forced vital capacity* ou FVC) après l'administration d'un bronchodilatateur. Classiquement (dans GOLD également), on admet qu'un indice < 70 % confirme le diagnostic de BPCO. Ce seuil fixe est toutefois de plus en plus souvent abandonné, et on utilise plutôt la limite inférieure de la normale ou LLN (*Lower Limits of Normal*). Cette stratégie consiste à comparer l'indice observé chez le patient avec l'indice de la population générale, en tenant compte toutefois de certaines caractéristiques, notamment l'âge et le sexe. Le diagnostic de BPCO est établi lorsque l'indice observé chez le patient est inférieur au 5^e percentile de la population générale, c.-à-d. inférieur à la valeur observée chez 95 % de la population présentant les mêmes caractéristiques.

– La **sévérité de la BPCO** est évaluée en fonction (1) du degré d'obstruction des voies respiratoires (détermination du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS)), (2) de la sévérité des symptômes (à

l'aide de questionnaires tels que les mMRC, CAT™ ou CCQ™) et (3) de l'estimation du risque d'exacerbation (principalement en fonction du nombre d'exacerbations antérieures et de leur sévérité). Dans les recommandations GOLD, le patient est ensuite classé comme suit:

- GOLD 1, 2, 3 ou 4, en fonction du VEMS;
- Groupe A, B, C ou D, en fonction de la sévérité des symptômes et du risque d'exacerbation.

Dans les recommandations GOLD 2017, la classification ABCD a gagné en importance comme indice pour le traitement médicamenteux. La spirométrie (GOLD 1 à 4) est de moins en moins utilisée pour décider de la prise en charge médicamenteuse, mais bien pour évaluer le pronostic, comme indice pour les interventions non pharmacologiques ainsi que pour identifier une éventuelle détérioration rapide de la fonction pulmonaire.

Tableau 1 GOLD 1 → 4 (classification en fonction du VEMS) (Gold 2017)

Chef des patients dont le rapport VEMS/FVC < 0,7:		VEMS post-bronchodilatateur (pourcentage de la valeur prédite)
GOLD 1	léger	VEMS ≥ 80%
GOLD 2	modéré	50% ≤ VEMS < 80%
GOLD 3	sévère	30% ≤ VEMS < 50%
GOLD 4	très sévère	VEMS < 30%

Tableau 2. Classification ABCD (classification en fonction de la sévérité des symptômes et du risque d'exacerbation) (Gold 2017)

Groupe A	- Symptômes légers ¹ - Faible risque d'exacerbation ²
Groupe B	- Symptômes sévères ³ - Faible risque d'exacerbation ²
Groupe C	- Symptômes légers ¹ - Risque d'exacerbation élevé ⁴
Groupe D	- Symptômes sévères ³ - Risque d'exacerbation élevé ⁴

1 Symptômes légers = mMRC 0 – 1; CAT < 10

2 Faible risque d'exacerbation = pas d'antécédents d'exacerbation au cours de l'année écoulée ou antécédents, au cours de l'année écoulée, d'une seule exacerbation n'ayant pas nécessité une hospitalisation

3 Symptômes sévères = mMRC ≥ 2; CAT ≥ 10

4 Risque d'exacerbation élevé = antécédents d'au moins 2 exacerbations au cours de l'année écoulée ou d'au moins 1 exacerbation, au cours de l'année écoulée, ayant nécessité une hospitalisation

La prise en charge médicamenteuse de la BPCO stable

- Le sevrage tabagique est essentiel [voir Fiche de transparence "Sevrage tabagique"].
- Le traitement médicamenteux permet de plus ou moins soulager les symptômes liés à la BPCO, de réduire le risque et la sévérité des exacerbations et d'améliorer l'état de santé et la tolérance à l'effort. Mais pour aucun médicament, il n'a été démontré qu'il empêche la détérioration de la fonction pulmonaire à long terme.
- Dans GOLD 2017, la classification ABCD (en fonction de la sévérité des symptômes et du risque d'exacerbation) a gagné en importance comme indice pour le traitement médicamenteux, incluant un schéma "step-up / step-down" pour les différents groupes. Ce schéma est présenté dans le Tableau 3. Par ailleurs, les questions suivantes sont approfondies de manière critique.
 - LAMA (*long acting muscarinic antagonist*) ou LABA (*long acting beta₂-agonist*) ou combinaison des deux?
 - Quelle est la place des corticostéroïdes inhalés (CSI)?
 - Quelle est la place de la trithérapie "LAMA+LABA+CSI"?
 - Quelle est la place des macrolides en traitement prolongé?

- Des changements du style de vie, tels que le sevrage tabagique et l'augmentation de l'activité physique, restent la base de la stratégie; le sevrage tabagique est la seule mesure ayant un effet avéré sur la détérioration de la fonction pulmonaire. Il faut donc fortement encourager le sevrage tabagique chez les patients qui fument encore [voir Fiche de transparence "Sevrage tabagique"].
- Les médicaments utilisés dans la BPCO n'ont qu'un effet positif limité sur les symptômes, le risque et la sévérité des exacerbations, l'état de santé et la tolérance à l'effort. Pour aucun médicament utilisé dans la BPCO, il n'est démontré qu'il empêche la détérioration de la fonction pulmonaire à long terme. Une bonne technique d'inhalation est essentielle (voir plus loin).
- Dans les recommandations GOLD révisées, la prise en charge médicamenteuse est principalement déterminée en fonction de la sévérité des symptômes et du risque d'exacerbation (classification ABCD). Le **Tableau 3** présente l'algorithme de la prise en charge médicamenteuse, tel que proposé par GOLD. Cet algorithme s'appuie sur les preuves disponibles et les données de consensus. Dans les recommandations GOLD, on souligne que la prise en charge proposée pour les patients des groupes C et D est peu étayée. Les données manquent également pour aider à décider si le traitement médicamenteux doit être intensifié ou diminué. L'innocuité d'une diminution a seulement été documentée pour les CSI chez certains patients. Les aspects suivants sont approfondis de manière critique dans le présent article.

1. LAMA ou LABA ou "LAMA+LABA"?
2. Quelle est la place des CSI?
3. Quelle est la place de la trithérapie "LAMA+LABA+CSI"?
4. Quelle est la place des macrolides en traitement prolongé?

– Pour plus de détails concernant les effets indésirables, les interactions, les précautions particulières et les critères de remboursement des médicaments mentionnés dans le Tableau 3, nous renvoyons au Répertoire Commenté des Médicaments, chapitre 4.1.1. (Bêta₂-mimétiques), chapitre 4.1.2. (Anticholinergiques), chapitre 4.1.4. (Corticostéroïdes inhalés) et chapitre 11.1.2. (Macrolides).

Tableau 3. Algorithme de prise en charge médicamenteuse de la BPCO en fonction de la classification ABCD (GOLD, 2017)

Groupe A (symptômes légers, faible risque d'exacerbation)	<ul style="list-style-type: none"> • Initier un traitement par un bronchodilatateur à courte durée d'action (SAMA ou SABA), "selon les besoins", ou par bronchodilatateur à longue durée d'action (LAMA ou LABA) • Selon l'effet obtenu, poursuivre le traitement, passer à un autre bronchodilatateur ou arrêter le traitement
Groupe B (symptômes sévères, faible risque d'exacerbation)	<ul style="list-style-type: none"> • Initier un traitement par un bronchodilatateur à longue durée d'action (LAMA ou LABA) • En cas de symptômes persistants, passer à l'association "LAMA + LABA"; si l'effet du deuxième bronchodilatateur s'avère insuffisant, passer de nouveau à un bronchodilatateur en monothérapie
Groupe C (symptômes légers, risque d'exacerbation élevé)	<ul style="list-style-type: none"> • Initier un traitement par un bronchodilatateur à longue durée d'action, de préférence un LAMA • En l'absence de diminution des exacerbations: <ul style="list-style-type: none"> – Premier choix: passer à l'association "LAMA + LABA" – Deuxième choix: passer à l'association "LABA + CSI"

<p>Groupe D (symptômes sévères, risque d'exacerbation élevé)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement initial: <ul style="list-style-type: none"> – Premier choix: association "LAMA + LABA" – Deuxième choix: <ul style="list-style-type: none"> • Commencer avec un LAMA en monothérapie, et en l'absence de diminution des exacerbations, passer à l'association "LAMA + LABA" OU • Commencer avec l'association "LABA + CSI" (les CSI sont bien considérés comme premier choix chez les patients présentant le "syndrome de chevauchement asthme-BPCO" : voir texte) • En l'absence de diminution des exacerbations avec l'association "LAMA + LABA": <ul style="list-style-type: none"> – Premier choix: passer à la trithérapie "LAMA + LABA + CSI" – Deuxième choix: passer à l'association "LABA + CSI" • En l'absence de diminution des exacerbations avec la trithérapie "LAMA + LABA + CSI": <ul style="list-style-type: none"> – envisager l'instauration d'un macrolide – envisager l'arrêt du CSI • En l'absence de diminution des exacerbations ou en cas de symptômes persistants avec l'association "LABA + CSI": passer à l'association "LAMA + LABA" ou à la trithérapie "LAMA + LABA + CSI"
---	---

1. LAMA ou LABA ou "LAMA + LABA"?

- Selon une *Cochrane Review* (2013), des données suggèrent que le tiotropium, un anticholinergique à longue durée d'action, diminue plus fortement le nombre d'exacerbations que les LABA, sans bénéfice avéré en termes d'hospitalisation ou de mortalité. Il semble indiqué d'essayer aussi bien un LABA qu'un LAMA et de choisir en fonction du résultat obtenu et de la préférence du patient.
- Selon une *Cochrane Review* (2016), des données suggèrent que l'association d'un LAMA+LABA a un plus grand effet sur la qualité de vie et la fonction pulmonaire que chaque composante séparément, mais on doute de l'impact clinique de cet effet, et il n'y a pas de bénéfice avéré notamment en termes de nombre d'exacerbations ou de mortalité. Il semble indiqué de n'envisager l'association d'un LAMA+LABA que dans le cas où un seul bronchodilatateur ne suffit pas à contrôler la dyspnée.

Les bronchodilatateurs à longue durée d'action (LAMA ou LABA) constituent selon GOLD 2017 le premier choix chez les patients présentant des symptômes sévères et/ou un risque d'exacerbation élevé (groupes B, C et D). Chez les patients du groupe C, un LAMA est à privilégier. Lorsqu'un seul bronchodilatateur s'avère insuffisant, une association "LAMA+LABA" peut être administrée. Chez les patients du groupe D, il est recommandé d'instaurer immédiatement une association "LAMA+LABA".

- **LAMA ou LABA?** Dans une *Cochrane Review* (2013) ayant comparé le tiotropium aux LABA³, le nombre d'exacerbations (y compris celles ayant nécessité une hospitalisation) était moins élevé avec le tiotropium qu'avec les LABA. Il n'est cependant pas clair si un traitement a plus d'impact que l'autre en termes d'amélioration de la qualité de vie à long terme. Le tiotropium et les LABA ne diffèrent pas entre eux en ce qui concerne le contrôle des symptômes ou l'effet sur la fonction pulmonaire, ni en ce qui concerne le nombre d'hospitalisations en général ou la mortalité. Les auteurs de la *Cochrane Review* proposent d'essayer aussi bien un LABA qu'un LAMA et de choisir ensuite en fonction du résultat obtenu et de la préférence du patient.
- **LAMA+LABA?** D'après une *Cochrane Review* (2016) ayant comparé l'association LABA+tiotropium à une monothérapie par tiotropium ou par LABA⁴, l'association avait un plus grand effet sur la qualité de vie et la fonction pulmonaire, mais on doute de l'impact clinique de ce résultat. On n'a pas observé de bénéfice en ce qui concerne le contrôle des symptômes, le nombre d'exacerbations, d'hospitalisations ou la mortalité. De récentes analyses parues dans *Geneesmiddelenbulletin*⁵ et *Drug and Therapeutics Bulletin*⁶ ont amené les rédactions à conclure que les associations fixes de "LAMA+LABA" ne peuvent pas être considérées comme un progrès thérapeutique majeur par rapport aux molécules en monothérapie, et qu'elles peuvent seulement être envisagées lorsqu'un seul bronchodilatateur ne suffit pas à contrôler la dyspnée. Les diverses associations LAMA+LABA n'ont pas fait l'objet d'études comparatives directes. Des comparaisons indirectes ne révèlent pas de différences cliniquement significatives en termes d'efficacité.

2. Quelle est la place des corticostéroïdes inhalés (CSI)?

- Les CSI (associé à un LABA) ont une place chez les patients atteints de BPCO présentant un risque élevé d'exacerbation, mais ils ne constituent pas un premier choix selon GOLD 2017. D'après une *Cochrane Review* récente (2017), des données suggèrent que l'association d'un LAMA+LABA aurait un meilleur effet sur le risque d'exacerbation et sur la qualité de vie que l'association d'un CSI+LABA, toutefois sans bénéfice avéré sur le nombre d'exacerbations sévères ni sur la mortalité.
- Les CSI sont probablement associés à un risque accru de pneumonie.
- En l'absence d'effet positif sur les exacerbations, on peut tenter d'arrêter le CSI.
- Chez les patients présentant un "syndrome de chevauchement asthme-BPCO", les CSI constituent le traitement initial de premier choix. Cette recommandation repose sur l'extrapolation des effets positifs observés avec les CSI chez les patients asthmatiques.

– Les corticostéroïdes inhalés (associés à un LABA) continuent d'avoir une place, selon GOLD 2017, chez les patients présentant un risque d'exacerbation élevé (groupes C et D). Chez ces patients, ils constituent toutefois un deuxième choix en cas de résultat insuffisant avec l'association d'un LAMA+LABA, et ce en raison de l'effet plus favorable de l'association d'un LAMA+LABA sur le risque d'exacerbation et du risque de pneumonie avec les CSI [concernant les CSI et le risque de pneumonie, voir aussi Folia de septembre 2016]. En l'absence d'effet positif sur les exacerbations, on peut tenter, selon GOLD 2017, d'arrêter le CSI, mais les conséquences sur la fonction pulmonaire, les symptômes et les exacerbations, liées à cet arrêt, étaient contradictoires dans les études réalisées à ce sujet.

- D'après une *Cochrane Review* récente (2017)⁷, qui n'a pas encore été intégrée dans GOLD 2017, l'association d'un LAMA+LABA, en comparaison avec l'association d'un CSI+LABA, entraîne moins d'exacerbations, une plus grande amélioration du VEMS et un risque moins élevé de pneumonie, et la qualité de vie est plus fréquemment améliorée de manière cliniquement significative. On signale toutefois que la plupart des études incluaient également des patients qui ne présentaient pas de risque accru d'exacerbation, et que la durée de suivi était limitée (1 an maximum). La *Cochrane Review* s'appuie en grande partie sur l'étude FLAME⁸ dans laquelle l'indacatérol+glycopyrronium était associé à moins d'exacerbations (critère d'évaluation primaire) et moins de cas de pneumonie que le salmétérol+fluticasone, mais on n'a pas observé de différence entre les deux groupes en ce qui concerne le nombre d'exacerbations sévères et la mortalité.



– L'étude FLAME⁸, une étude randomisée sur 52 semaines, a inclus des patients atteints de BPCO ayant eu au moins une exacerbation durant l'année écoulée (75 % des patients dans le groupe D; VEMS en moyenne à 44% de la valeur prédite). Le nombre total d'exacerbations (critère d'évaluation primaire) était de 3,59/patient/an dans le groupe "indacatérol+glycopyrronium" contre 4,03/patient/an dans le groupe "salmétérol+fluticasone" (statistiquement significatif). L'incidence d'exacerbations modérément sévères (définies comme exacerbations nécessitant un traitement par des corticostéroïdes par voie systémique et/ou une antibiothérapie) et d'exacerbations sévères (définies comme exacerbations nécessitant une hospitalisation et un traitement par des corticostéroïdes par voie systémique et/ou une antibiothérapie) (critères d'évaluation secondaires) était de 0,98/patient/an, contre 1,19/patient/an (statistiquement significatif). On n'a pas observé de différences entre les deux groupes en ce qui concerne le nombre "d'exacerbations sévères" et le taux de mortalité. Des cas de pneumonie ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe "salmétérol+fluticasone" que dans le groupe "indacatérol+glycopyrronium" (4,8% contre 3,2%).

– Chez les patients présentant un "syndrome de chevauchement asthme-BPCO", les CSI constituent le traitement initial de premier choix.



Dans le syndrome de chevauchement asthme-BPCO (ACOS), le patient présente à la fois les caractéristiques cliniques d'asthme et de BPCO. Les patients atteints d'ACOS présentent des antécédents d'asthme, une variabilité importante des symptômes et/ou une réversibilité significative de l'obstruction des voies respiratoires. Le tableau clinique du syndrome ACOS est hétérogène, avec des étiologies et des caractéristiques biologiques différentes.

GOLD 2017 est conforme à la recommandation sur le diagnostic et la prise en charge du "syndrome de chevauchement asthme-BPCO" rédigée conjointement par GINA et GOLD⁹. On y signale que la prise en charge de ces patients est très peu étayée. La place importante accordée aux CSI chez ces patients découle de l'extrapolation de l'effet positif observé avec les CSI sur la morbidité et la mortalité chez les patients asthmatiques. Comme dans l'asthme, il est déconseillé de traiter un "syndrome de chevauchement asthme-BPCO" par un LABA en monothérapie.¹⁰

3. Quelle est la place de la trithérapie "LAMA+LABA+CSI"?

D'après GOLD 2017, la trithérapie (LABA+LAMA+CSI) a une place chez les patients présentant des symptômes sévères et un risque d'exacerbation élevé, lorsqu'un traitement par un LABA+LAMA ne suffit pas à diminuer les exacerbations. Les preuves concernant la trithérapie révèlent un bénéfice sur certains critères d'évaluation (tels que le VEMS, la qualité de vie), mais on doute de l'impact clinique de cet effet, et davantage d'études sont nécessaires concernant l'effet sur les exacerbations sévères et la mortalité.

D'après GOLD 2017, la trithérapie (LABA+LAMA+CSI) a une place chez les patients présentant des symptômes sévères et un risque d'exacerbation élevé (groupe D) lorsqu'un traitement par un LABA+LAMA ne suffit pas à diminuer les exacerbations, mais davantage de données sont nécessaires pour pouvoir évaluer le bénéfice lié à la trithérapie.

- D'après une *Cochrane Review* (2016)¹¹(non intégrée dans GOLD 2017) l'ajout d'une association fixe CSI+LABA au tiotropium entraîne une amélioration de la qualité de vie (mesurée à partir du questionnaire SGRQ) et une amélioration du VEMS par rapport au tiotropium en monothérapie, mais on peut douter de l'impact clinique des effets observés (diminution du score sur le SGRQ de 3,46 unités, alors que la « différence minimale cliniquement importante » est fixée à 4 unités). Les données disponibles ne permettent pas de conclure au bénéfice de la trithérapie en termes de mortalité, d'hospitalisations ou d'exacerbations. La trithérapie n'était pas plus fréquemment associée à des effets indésirables (telle la pneumonie) que le tiotropium en monothérapie. Il n'est pas toujours clair dans quelle mesure les patients inclus dans les études correspondent au groupe cible de la trithérapie selon GOLD (groupe D).
- La trithérapie (LABA+LAMA+CSI) a été évaluée sous forme d'une association fixe administrée par un système d'inhalation unique dans trois études récentes de grande taille: l'étude Trilogy¹² (intégrée dans GOLD 2017), l'étude Trinity¹³ et l'étude Tribute¹⁴ (publiées après la publication de GOLD 2017). Le risque d'exacerbation était un critère d'évaluation secondaire dans l'étude Trilogy, et un critère d'évaluation primaire dans les études Trinity et Tribute. L'incidence des "exacerbations modérées à sévères" était légèrement moins élevée dans le groupe de la trithérapie que dans les groupes témoins (LABA+CSI dans l'étude Trilogy; LAMA dans l'étude Trinity; LABA+LAMA dans l'étude Tribute): par an et par 10 patients, environ 1 exacerbation modérée à sévère de moins.



- L'étude Trilog, une étude randomisée sur 52 semaines, a inclus des patients atteints de BPCO ayant présenté au moins une exacerbation modérée à sévère durant l'année écoulée (VEMS en moyenne à 37 % de la valeur prédite). L'effet positif sur le VEMS (critère d'évaluation primaire) ne se traduisait pas par un effet positif sur la dyspnée (également un critère d'évaluation primaire). Le risque d'exacerbation était un critère d'évaluation secondaire. Le nombre "d'exacerbations modérées à sévères" était de 0,41/patient/an dans le groupe "béclométasone+formotérol+glycopyrronium", contre 0,53/patient/an dans le groupe "béclométasone+formotérol" (statistiquement significatif). Une pneumonie a été observée chez 3 % des patients dans les deux groupes.
- L'étude Trinity, une étude randomisée sur 52 semaines, a inclus des patients atteints de BPCO ayant présenté au moins une exacerbation modérée à sévère durant l'année écoulée (VEMS en moyenne à 37 % de la valeur prédite). Le risque d'exacerbation était un critère d'évaluation primaire. Le nombre "d'exacerbations modérées à sévères" était de 0,46/patient/an dans le groupe "béclométasone+formotérol+glycopyrronium" (association fixe), contre 0,57/patient/an dans le groupe traité par le tiotropium (statistiquement significatif). On n'a pas observé de différences entre le groupe traité par trithérapie administrée par un système d'inhalation unique, et le groupe ayant reçu une association fixe de "béclométasone+formotérol" plus du tiotropium administré par un autre inhalateur. Des cas de pneumonie ont été rapportés chez 2 % des patients dans les groupes traités par la trithérapie, contre 1 % des patients dans le groupe traité par le tiotropium.
- L'étude Tribute, une étude randomisée sur 52 semaines, a inclus des patients atteints de BPCO ayant présenté au moins une exacerbation modérée à sévère durant l'année écoulée (VEMS en moyenne à 37 % de la valeur prédite). Le nombre "d'exacerbations modérées à sévères" (critère d'évaluation primaire) était de 0,50/patient/an dans le groupe "béclométasone+formotérol+glycopyrronium", contre 0,59/patient/an dans le groupe traité par "indacatérol+glycopyrronium" (statistiquement significatif). Des cas de pneumonie ont été rapportés chez 4 % des patients dans le groupe traité par trithérapie, et chez 4 % des patients dans le groupe traité par l'association "LAMA+LABA".

4. Quelle est la place des macrolides en traitement continu ?

La place d'un traitement continu par des macrolides chez les patients atteints de BPCO est très limitée. La posologie et la durée de traitement optimales ne sont pas claires et on ne sait pas quel groupe cible bénéficierait le plus du traitement. Le risque d'émergence de bactéries résistantes reste en outre préoccupant.

Selon GOLD 2017, un macrolide (l'azithromycine étant la mieux documentée, par des études d'une durée de 1 an) est à envisager chez les patients présentant des symptômes sévères et un risque d'exacerbation élevé (groupe D) lorsque des exacerbations surviennent toujours malgré une trithérapie par LAMA+LABA+CSI. Il s'agit donc d'une population très limitée des patients atteints de BPCO. On souligne que la décision d'instaurer un traitement par un macrolide doit toujours prendre en compte le risque de développement de résistance bactérienne. GOLD s'appuie pour cela sur une *Cochrane Review* (2013)¹⁵ et une méta-analyse parue dans *PLos One* (2015).¹⁶



Il ressort de la *Cochrane Review* et de la méta-analyse parue dans *PLos One* que l'utilisation en continu d'un macrolide (la plus grande étude concerne l'azithromycine à 250 mg p.j. pendant 1 an) en plus du traitement habituel chez les patients présentant une BPCO sévère, a un effet positif sur le risque d'exacerbations, mais ceci au prix d'effets indésirables (effets indésirables gastro-intestinaux, troubles auditifs) et d'une résistance bactérienne accrue. On n'a pas observé d'effet sur le taux d'hospitalisation ou de mortalité. L'impact d'une utilisation en continu de macrolides sur le développement de bactéries résistantes constitue un sujet de préoccupation majeur dans toutes les publications. En outre, la posologie et la durée de traitement optimales ne sont pas claires et on ne sait pas quel groupe cible bénéficierait le plus d'un tel traitement.

Place de l'oxygénothérapie chronique

- Chez les patients présentant une hypoxémie sévère au repos ($\text{PaO}_2 < 55 \text{ mm Hg}$ (7,3 kPa)), l'oxygénothérapie chronique (> 15 heures par jour) prolonge la survie. D'après GOLD, l'oxygénothérapie chronique est indiquée chez ces patients.
- Chez les patients présentant une BPCO stable et une désaturation modérée en oxygène au repos (SaO_2 mesurée par oxymétrie de pouls 89 à 93%) ou après l'effort (test de marche de 6 minutes; $\text{SaO}_2 \geq 80\%$ pendant au moins 5 min. et < 90% pendant au moins 10 sec.), une étude randomisée rigoureuse n'a pas montré d'effet avec l'oxygénothérapie chronique sur la survie ou le taux d'hospitalisation, ni sur les autres critères d'évaluation tels que la qualité de vie, les exacerbations de BPCO, l'anxiété, la distance de marche en 6 minutes... Les patients ont été suivis pendant 1 à 6 ans.¹⁷ Chez de tels patients, l'oxygénothérapie chronique ne doit donc, selon GOLD, pas être prescrite en routine.

BPCO chez les personnes âgées: veiller au bon usage de l'inhalateur

La complexité de la thérapie par inhalation est encore plus difficile à gérer chez les personnes âgées en raison des modifications de leur aptitude physique et de troubles cognitifs éventuels. Il est essentiel de veiller à choisir un système d'inhalation adéquat et de répéter périodiquement les instructions de bon usage du (ou des) inhalateur(s).

L'administration d'un médicament à inhaler est complexe et souvent mal faite. Les modifications de l'aptitude physique (moins de force dans les mains, diminution de la puissance des muscles respiratoires, baisse de la coordination, déficience visuelle ...) et les troubles cognitifs qui surviennent fréquemment chez les personnes âgées peuvent encore augmenter davantage le risque d'erreurs. Le *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* propose 10 astuces pour mener avec succès un traitement par inhalation chez les personnes âgées de plus de 65 ans atteints de BPCO.¹⁷ Plusieurs astuces concernent les inhalateurs et le bon usage de ceux-ci.

- *Choisir une forme d'administration adaptée au patient.*
 - Avec un inhalateur de poudre sèche, il est nécessaire d'avoir une puissance suffisante des muscles respiratoires.
 - Un aérosol exige suffisamment de force dans les mains. Vu sa complexité d'usage, un aérosol sans chambre d'expansion n'est pas recommandé chez les personnes âgées: on utilisera de préférence un aérosol avec chambre d'expansion ou un système actionné par la respiration.
- *Veiller à ce que chaque patient ne doive utiliser qu'un seul type d'inhalateur.* Lorsqu'un traitement par des médicaments de différentes classes s'avère nécessaire, une association fixe peut être envisagée. Cela améliorera probablement l'observance thérapeutique et le bon usage de l'inhalateur.
- *Donner - et répéter périodiquement - les instructions d'inhalation.* Un support visuel et une démonstration pratique sont à préférer, et ce de manière répétée. Le site Web <https://www.bvp-sbp.org/index.php/fr/members-corner/actualites/127-videos/208-ellipta-fr> (Société Belge de Pneumologie, proposant des films d'instruction en français et en néerlandais) peut être utile tant pour les patients que pour les soignants.
- *Apporter les médicaments à inhaler à chaque consultation.* Ceci permet de vérifier si le patient utilise la bonne technique d'inhalation, si les chambres d'expansion sont correctement nettoyées et si tous les médicaments prescrits sont utilisés. Le pharmacien peut également jouer un rôle important à cet égard.

Liste des abréviations utilisées / glossaire

- ACOS (*Asthma-COPD overlap syndrome*) : syndrome de chevauchement asthme-BPCO.
- BPCO: Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive ou *Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)*
- VEMS : FEV_1 (*Forced Expiratory Volume in 1 second*) = le volume expiratoire maximal par seconde = la quantité d'air qui peut être expirée avec force en une seconde après une inspiration maximale.
- FVC (*Forced Vital Capacity*) : la capacité vitale forcée = la quantité totale d'air qui peut être expirée avec force après une inspiration maximale.

- GOLD: *Global initiative for chronic obstructive lung disease*
- CSI: corticostéroïde inhalé
- LABA: *long acting beta₂-agonist* (bêta₂-agoniste à longue durée d'action).
- LAMA: *long acting muscarinic antagonist* (anticholinergique à longue durée d'action).
- LAMA: *Long acting muscarinic antagonist* (anticholinergique à longue durée d'action).
- SABA: *Short acting β₂-agonist* (bêta₂-agoniste à courte durée d'action).
- SAMA: *short acting muscarinic antagonist* (anticholinergique à courte durée d'action).

Sources spécifiques

- 1 Global Initiative for Chronic Obstructive Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of BPCO – 2017. Sur <http://goldcopd.org/gold-reports/>
- 2 Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments (INAMI). Réunion de consensus « L'usage rationnel des médicaments dans le traitement de fond de la BPCO et l'asthme de l'adulte » (11/05/17)
<http://www.inami.fgov.be/nl/publicaties/Paginas/consensusvergaderingen-juryrapport.aspx>
 - étude de la littérature, sur http://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_litterature_20170511.pdf
 - Rapport du jury (texte long), sur http://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20170511.pdf
- 3 Chong J, Karner C en Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.: CD009157. (doi:10.1002/14651858.CD009157.pub2.)
- 4 Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta₂-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta₂-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 10. Art. No.: CD008989. doi:10.1002/14651858.CD008989.pub3.
- 5 An update on LAMA/LABA combinations for COPD. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2017;55:8-12 (doi:10.1136/dtb.2017.1.0451)
- 6 Combinatiepreparaten van luchtwegverwijders voor de behandeling van COPD. *Geneesmiddelenbulletin* 2016;50:15-21, via <http://geneesmiddelenbulletin.com/artikel/combinatiepreparaten-van-luchtwegverwijders-voor-de-behandeling-van-copd/>
- 7 Horita N, Goto A, Shibata Y, Ota E, Nakashima K, Nagai K, Kaneko T. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 2. Art. No.: CD012066. doi:10.1002/14651858.CD012066.pub2.
- 8 Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J et al. Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for BPCO. *New Engl J Med* 2016;374:2222-34 (doi:10.1056/NEJMoa1516385), avec éditorial: Donohue JF. Another choice for prevention of BPCO exacerbations. *New Engl J Med* 2016;374:2284-6 (doi:10.1056/NEJMe1604444)
- 9 Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). Updated april 2017. Via <http://goldcopd.org/gold-reports/> en <http://ginasthma.org/>
- 10 Redefining the overlap of asthma and COPD. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2017;55:81-84 (doi:10.1136/dtb.2017.7.0505)
- 11 Rojas-Reyes MX, García Morales OM, Dennis RJ, Karner C. Combination inhaled steroid and long-acting beta₂-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 6. Art. No.: CD008532. (doi: 10.1002/14651858.CD008532.pub3.)
- 12 Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β₂-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRIOLOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 963–73 (doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31354-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31354-X)), avec commentaire: Calverley PMA. BPCO therapy: if two is good, is three better? *Lancet* 2016;388:937-8 (doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31464-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31464-7))
- 13 Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:1919-29 (doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30188-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30188-5)), met commentaar: Fabbri LM, Roversi S en Beghé B. Triple therapy for symptomatic patients with COPD. *Lancet* 2017;389:1864-5 (doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30567-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30567-6))
- 14 Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet online* op 2/2/18 ([http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30206-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30206-X)), met commentaar: Agusti A. Filling the gaps in COPD: the TRIBUTE study. *Lancet online* op 2/2/18 ([http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30252-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30252-6))
- 15 Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 11. Art. No.: CD009764. (doi:10.1002/14651858.CD009764.pub2.)
- 16 Ni W, Shao X, Cai X, Wei C et al. Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary

disease exacerbation: a meta-analysis. PLoS One 2015;10:e0121257 (doi:10.1371/journal.pone.0121257. eCollection 2015.)

17 The Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group. A randomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation. *New Engl J Med* 2016;375:1617-28 (doi:10.1056/NEJMoa1604344), met editoriaal: Ekström M. Clinical usefulness of long-term oxygen therapy in adults. *New Engl J Med* 2016;375:1617-28 (doi:10.1056/NEJMe1611742)

18 Kreemer FJ, Bischoff EW, Heijdra YF et al. Stand van zaken. COPD bij ouderen succesvol behandelen: 10 tips. *Ned Tijdschr v Geneesk* 2016;160:D500

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.