



## La BPOC et les nouveaux médicaments inhalés

# Adapter individuellement le traitement avec la classification ABCD

Dès le début de son workshop sur la BPOC et les nouveaux médicaments inhalés, le Prof. Dr méd. Jörg Leuppi, médecin-chef à l'hôpital cantonal Bâle-Campagne de Liestal, a souligné qu'il existe certains nouveaux médicaments inhalés en cas de BPOC mais pas d'étude comparant les molécules entre elles. «Nous avons l'embarras du choix», a-t-il indiqué. Le Prof. Leuppi a expliqué avec des exemples de cas compréhensibles comment choisir individuellement le traitement. La classification dans des groupes de traitement est plus importante encore que les nouveaux médicaments inhalés: la classification ABC donne au patient un visage, selon le Prof. Leuppi, et le traitement est adapté en fonction des symptômes.

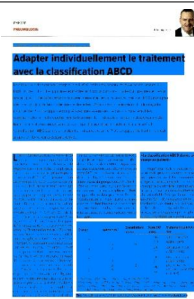
Groupe	Spirométrie*	Exacerbations par an	Score CAT mMRC	Traitement par inhalation
A	1	≤1	<10 0-1	BD à action brève (SAMA + SABA)
B	2		≥10 ≥2	BD à action longue (LAMA + LABA)
C	3	≤2	<10 0-1	BD à action longue (LAMA + LABA)
D	4		<10 ≥2	plus corticoïdes en inhalation (préparations associées)

\* Classification GOLD d'après le VEMS et le rapport VEMS/FVC <0,70

BD: bronchodilatateur; LABA: bêta-2-agoniste à action longue; LAMA: anticholinergique à action longue (antagoniste muscarinique); mMRC: «modified medical research council [dyspnea scale]»; SABA: bêta-2-agoniste à action brève; SAMA: anticholinergique à action brève (antagoniste muscarinique)

Tab. 1: Classification ABCD et traitement correspondant (selon GOLD, www.goldcopd.com)

Lors de l'anamnèse d'une patiente de 69 ans, le Prof. Leuppi a pensé de suite à une BPOC. Cette femme fumeuse (30 paquets-année en cumulatif) se plaignait d'une toux matinale avec peu d'expectorations et de difficultés respiratoires lors de la montée d'escaliers. Lors de son entrée déjà, le Professeur avait remarqué que la patiente était plus lente que son mari. À part une hypertension, aucune maladie n'était connue chez cette patiente. L'examen de la fonction pulmonaire a donné un volume expiratoire maximum seconde (VEMS) de 80% de la valeur théorique et un rapport VEMS sur capacité vitale forcée, à savoir le rapport de Tiffeneau, de 62%. «En présence d'une valeur de Tiffeneau inférieure à 70%, une obstruction est présente selon la définition», a expliqué le Prof. Leuppi. «Il faut



Leading Opinions/ Médecine interne  
 1150 Wien  
 0043/1/876 79 56-0

Genre de média: Médias imprimés  
 Type de média: Presse spécialisée  
 Tirage: 3'500  
 Parution: 3x/année

N° de thème: 729.006  
 N° d'abonnement: 729006  
 Page: 24  
 Surface: 139'856 mm<sup>2</sup>

cependant être prudent avec l'interprétation de ce rapport.» En effet, il n'est fiable qu'entre 40 et 70 ans environ. «Si on l'utilise à tort et à travers, on considère comme sains de jeunes patients malades et comme malades des patients âgés. Chez les jeunes patients, des valeurs de plus de 70% sont déjà pathologiques et chez les patients âgés, des valeurs inférieures peuvent être normales. La tomodynamométrie a montré un emphysème centro-acinaire au niveau des deux lobes supérieurs, ce qui expliquait la diminution de la capacité de diffusion de 63%. La patiente n'avait pas encore souffert d'exacerbation de sa BPOC. Cependant, en raison de son tableau clinique avec un score CAT<sup>1</sup> de 11 points sur 40 correspondant à un degré de sévérité modéré, elle faisait partie du groupe GOLD B (Tab. 1). «Elle se trouve dans le groupe B car elle est symptomatique», a expliqué le Prof.

Leuppi. «Elle n'a donc pas besoin de bronchodilatateurs à brève durée d'action mais de bronchodilatateurs à longue durée d'action. Bien entendu, elle doit aussi arrêter de fumer et se faire vacciner contre la grippe.»

**«La classification ABCD donne un visage au patient»**

«Jusqu'à peu, seule la fonction pulmonaire était prise en compte. À présent, nous prenons aussi les symptômes en compte et nous adaptons le traitement en conséquence», a indiqué le pneumologue. Les patients avec peu de symptômes et une altération faible de la qualité de vie, donc un score CAT <10 ou un score mMRC pour l'évaluation des difficultés respiratoires<sup>2</sup> (Tab. 2) de 0-1, font partie des groupes A ou C, ceux avec des symptômes plus sévères et une altération plus marquée de la

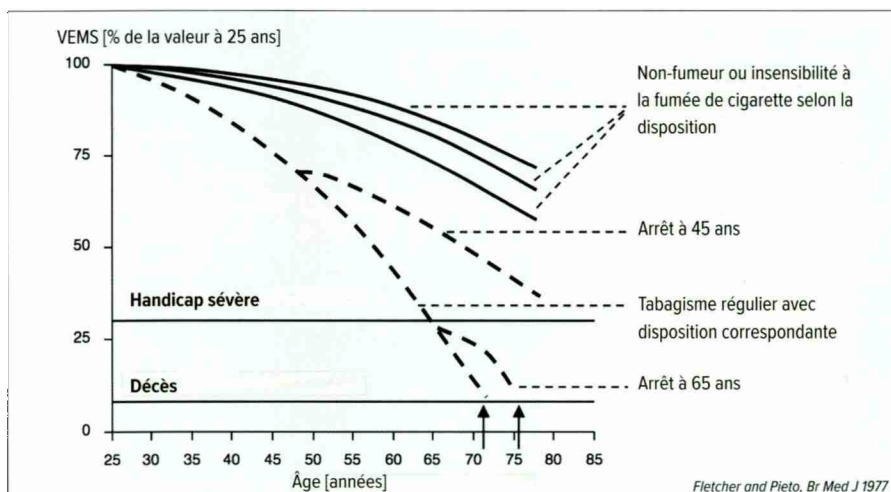


Fig. 1: Effet de l'arrêt du tabac sur le VEMS et la survie (d'après Fletcher et Peto<sup>4</sup>)



qualité de vie appartiennent aux groupes B ou D. «Demandez à vos patients s'ils sont essouffés lorsqu'ils marchent vite avec des proches», a conseillé le Prof. Leuppi. «Si c'est le cas, le patient recevra 2 points dans le MRC et sera classé comme ma patiente, dans le groupe B ou D».

En présence d'une altération légère à modérée de la fonction pulmonaire, les patients sont classés dans les groupes A ou B, et, en cas d'altération modérée à sévère, dans les groupes C ou D.<sup>3</sup>

Le nombre d'exacerbations par an est un facteur de risque indépendant pour la mortalité. «C'est pourquoi elle a été incluse dans le tableau GOLD, ce que je trouve logique», a indiqué le Prof. Leuppi. En présence d'une ou d'aucune exacerbation par an, le patient est classé dans le groupe A ou B, en présence de deux ou plus, il passe dans le groupe C ou D. L'intensité des troubles détermine si le patient est classé dans A ou C ou dans B ou D (Tab. 1).

### Traitement de la BPOC

Les principaux objectifs du traitement sont d'une part de prévenir la progression de la maladie (conservation de la fonction pulmonaire aussi longtemps que possible et réduction de la mortalité) et d'autre part de diminuer la détresse respiratoire (le patient doit être le moins limité possible au quotidien) ainsi que la prévention des exacerbations.

Lorsqu'un patient fumeur réussit à arrêter de fumer, il augmente nettement ses chances de survie. «Nous devons convaincre nos patients des bénéfices», a déclaré le Prof. Leuppi. «Si le patient arrête de fumer, sa fonction pulmonaire ne se rétablira pas», a-t-il précisé, «mais son VEMS

ne se dégradera plus aussi rapidement qu'avec la cigarette et il sera possible de ralentir la progression des dommages<sup>4</sup> (Fig. 1). C'est un bon argument que l'on peut expliquer de manière compréhensible au patient.» La deuxième mesure permettant de prolonger la survie est une oxygénothérapie dont l'efficacité a été prouvée il y a déjà 20 ans.<sup>5</sup> Quatre-vingt-sept patients avec obstruction irréversible des voies respiratoires due à une bronchite chronique ou un emphysème ont vécu plus longtemps lorsqu'ils prenaient de l'oxygène par voie nasale. «Les quantités inhalées doivent cependant être conséquentes, sinon, cela ne sert à rien», a indiqué le Prof. Leuppi. Au cours de l'étude, les patients ont respiré de l'oxygène au moins 15 heures par jour, généralement deux litres par minute.

Aucun avantage en termes de survie n'a été montré jusqu'ici avec les traitements en inhalation. «L'étude TORCH<sup>6</sup> a examiné cette éventualité, mais les résultats sont négatifs», a rapporté le Prof. Leuppi. «Cependant, les inhalateurs doubles n'existaient pas encore à l'époque.» Les chercheurs avaient beaucoup d'espoirs et avaient appelé leur étude «**TO**wards a **R**evolution in **COPD** **H**ealth» (TORCH). Six mille cent douze patients ont été randomisés et traités en aveugle par l'association salmétérol plus fluticasone (inhalateur association), le salmétérol seul, la fluticasone seule ou un placebo. Le taux de mortalité sous chaque molécule individuelle n'a pas été significativement différent de celui sous placebo. Le double traitement a permis une amélioration de 2,6% par rapport au placebo mais ce chiffre n'a pas été significatif. Cependant, la réduction du taux d'exacerbations a été significative, les

Classe	Degré des difficultés respiratoires en relation avec les activités
1	Pas de difficulté respiratoire sauf en cas d'efforts intenses
2	Essoufflement lors de la marche sur un sol plat ou légèrement pentu vers le haut
3	Plus lent que les personnes du même âge sur sol plat en raison des difficultés respiratoires, s'arrête après 1,5km ou a besoin d'une pause après 15 minutes de marche à la vitesse qu'il a lui-même choisie
4	S'arrête après 100m sur sol plat ou après quelques minutes à cause des difficultés respiratoires
5	Trop essoufflé pour quitter la maison ou difficultés respiratoires lorsqu'il s'habille/se déshabille

 Tab. 2: Échelle mMRC pour l'évaluation des difficultés respiratoires (selon Fletcher<sup>2</sup>)

Indacatérol/Glycopyrronium (Ultibro® Breezhaler®)	Une fois par jour
Umeclidinium/Vilantérol (Anoro® Ellipta®)	Une fois par jour
Olodatérol/Tiotropium (Spiolto® Respimat®)	Une fois par jour
Formotérol/Aclidinium (Duaklir® Genuair®)*	Deux fois par jour
* Pas disponible sur le marché en Suisse	

Tab. 3: Association fixe LABA/LAMA à action longue (bronchodilatation double)

paramètres spirométriques se sont améliorés et les patients se sentaient mieux. «Tous ces paramètres améliorent la qualité de vie», a souligné le Prof. Leuppi, «mais nous n'avons jusqu'ici pas de preuve d'une éventuelle réduction de la mortalité sous traitement par inhalation. Nous devons expliquer ce point à nos patients».

Au cours de l'étude UPLIFT menée auprès de 5993 patients, l'inhalation de l'anticholinergique tiotropium a amélioré la fonction pulmonaire, réduit le nombre des exacerbations et amélioré la qualité de vie mais n'a pas prévenu la progression de la pathologie,<sup>7</sup> sauf chez les patients n'ayant encore jamais été traités par une thérapie d'entretien, donc jamais reçu d'agonistes bêta 2 à action longue, de corticoïdes, d'anticholinergiques ou de théophylline.<sup>8</sup> «Nous pouvons peut-être un peu

ralentir les dommages pulmonaires en utilisant précocement un anticholinergique à action longue», a conseillé le Prof. Leuppi.

Chez certains patients les difficultés respiratoires en aggravation sont plus difficiles à supporter que chez d'autres. Les bronchodilatateurs en inhalation permettent de soulager les difficultés respiratoires. Chez les patients symptomatiques, donc à partir du groupe GOLD B, les bronchodilatateurs font partie du traitement standard. «Les patients avec BPOC se gonflent comme des ballons de baudruche. Si nous réussissons à les dégonfler avec des bronchodilatateurs, leurs performances augmentent nettement, ils se sentent plus en forme et peuvent par exemple faire de nouveau leurs courses». On peut



commencer avec un anticholinergique, et si cela est insuffisant, ajouter un bêta-2-mimétique. «Le traitement associé est

plus efficace», a indiqué le Prof. Leuppi. Ainsi, l'association indacatérol plus glycopyrronium a permis d'améliorer les difficultés respiratoires et le VEMS de manière plus marquée que le placebo ou le tiotropium, et les patients ont eu moins besoin de leur médicaments de secours.<sup>9</sup> L'amélioration de la fonction pulmonaire a été plus marquée sous l'association fixe tiotropium plus olodatérol que sous le placebo ou sous chaque molécule individuelle.<sup>10</sup>

### Des bronchodilatateurs doubles pour éviter les exacerbations

Avec chaque exacerbation, la probabilité de survenue d'autres exacerbations augmente, l'intervalle entre ces dernières se raccourcit et la mortalité augmente avec chaque exacerbation sévère. «Si nous voulons agir sur les exacerbations, nous devons commencer avec un anticholinergique et compléter le cas échéant par un bêta-mimétique», a conseillé le Prof. Leuppi. L'anticholinergique tiotropium a été associé à une plus faible probabilité d'exacerbations.<sup>11</sup> L'association bêta-mimétique plus anticholinergique (LABA plus LAMA) semble être meilleure que l'association d'un bêta-mimétique avec un corticoïde en inhalation (LABA plus ICS): l'association du bêta-mimétique indacatérol avec l'anticholinergique glycopyrronium a réduit significativement plus fortement la probabilité des exacerbations que l'association fixe salmétérol et fluticasone.<sup>12</sup> «L'association d'un bêta-mimétique avec un corticoïde en inhalation est à

l'origine un traitement de l'asthme», a indiqué le Prof. Leuppi. Il existe désormais

quatre associations fixes LABA-LAMA (Tab. 3). «Il faut décider ensemble avec le patient quelle préparation il souhaite prendre», a souligné le Prof. Leuppi. Il n'existe actuellement pas d'étude de comparaison des associations entre elles et une baisse de la mortalité n'a été montrée avec aucune association. Toutes améliorent les symptômes et réduisent le taux d'exacerbations. Lors du choix, on peut s'orienter sur les préférences du patient. «Aussi longtemps que nous n'aurons pas de meilleures données, c'est comme cela que nous devons prendre nos décisions. Nous avons l'embarras du choix.» ■

Compte-rendu:  
Dr méd. **Felicitas Witte**  
Journaliste médicale  
■0720

#### Source:

Réunion printanière de la SSMI, 25 au 27 mai 2016, Bâle

#### Littérature:

**1** [http://www.catestonline.org/english/index\\_SwissGerman.htm](http://www.catestonline.org/english/index_SwissGerman.htm) **2** Fletcher CM: The clinical diagnosis of pulmonary emphysema—an experimental study. *Proc R Soc Med* 1952; 45: 577-84 **3** Vestbo J et al: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 347-65 **4** Fletcher C, Peto R: The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977; 1: 1645-8 **5** Report of the Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; 317: 681-6 **6** Calverley P et al; TORCH investigators: Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89 **7** Tashkin DP et al; UPLIFT Study Investigators: A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary

Date: 24.11.2016



Leading Opinions/ Médecine interne  
1150 Wien  
0043/1/876 79 56-0

Genre de média: Médias imprimés  
Type de média: Presse spécialisée  
Tirage: 3'500  
Parution: 3x/année

N° de thème: 729.006  
N° d'abonnement: 729006  
Page: 24  
Surface: 139'856 mm<sup>2</sup>

disease. N Engl J Med 2008; 359: 1543-54 **8** Troosters T et al; Uplift Investigators: Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT<sup>2</sup> trial. Eur Respir J 2010 36: 65-73 **9** Mahler DA et al: Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. Eur Respir J 2014; 43: 1599-609 **10** Beeh KM et al: The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. Pulm Pharmacol Ther 2015; 32: 53-9 **11** Vogelmeier C et al: Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. New Engl J Med 2011; 364: 1093-103 **12** Wedzicha et al; FLAME Investigators: Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. New Engl J Med 2016; 374: 2222-34