

Le traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive

W. EL KHATTABI*, H. AFIF

Résumé

La bronchopneumopathie chronique obstructive est une maladie respiratoire chronique grave par sa morbi-mortalité. Le traitement vise à réduire les symptômes de la maladie et améliorer la qualité de vie des patients. Les bronchodilatateurs à longue durée d'action par voie inhalée constituent le pilier du traitement à l'état stable. Il faut par ailleurs traiter les complications et les comorbidités associées. Les exacerbations seront traitées essentiellement par les bronchodilatateurs à courte d'action associés à une corticothérapie de courte durée dans les formes modérées à sévères sans omettre le traitement étiologique. Le sevrage tabagique est important.

Mots clefs : BPCO ; traitement ; exacerbation ; sevrage tabagique

Treatment of chronic obstructive pulmonary disease

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease is a serious chronic respiratory disease due to its morbidity and mortality. Treatment aims to reduce the symptoms of the disease and improve the quality of life of patients. Long-acting inhaled bronchodilators are the main treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. In addition, complications and associated comorbidities must be treated. Exacerbations will be treated primarily by short-acting bronchodilator therapy combined with corticosteroid in moderate to severe forms without omitting etiological treatment. Smoking cessation is important.

Key words : COPD; treatment; exacerbation; smoking cessation

Service de Pneumologie, Hôpital 20 Août 1953, CHU de Casablanca. Maroc

* @ : welkhattabi@yahoo.fr

Introduction

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie respiratoire chronique invalidante et potentiellement mortelle. L'objectif du traitement est de réduire les symptômes (dyspnée), améliorer la tolérance à l'effort et par conséquent la qualité de vie. Il vise également à réduire les risques liés à la maladie en préservant la fonction respiratoire en réduisant les exacerbations afin d'éviter la mortalité.

Les composantes du traitement

- Sevrage tabagique. Il s'agit du seul traitement capable de changer l'histoire naturelle de la maladie. Il faut également éviter les autres facteurs de risque, notamment professionnels et/ou environnementaux.
- Traitement médicamenteux. Il est basé essentiellement sur les bronchodilatateurs (BD) et accessoirement les corticoïdes.
- Vaccination. La BPCO constitue une indication à la vaccination antigrippale et antipneumococcique.

Les moyens

Bronchodilatateurs

Les BD sont des médicaments qui préviennent et réduisent les symptômes et améliorent la fonction respiratoire.

Bêta-mimétiques

On distingue les formes à courte durée d'action (*Short-Acting B2-Agonists* = SABA) tel le salbutamol ou la terbutaline qui dure 4-6 h, et à longue durée

d'action (*Long-Acting B2-Agonists* : LABA), de 12h tel le formotérol ou le salmétérol ou de 24h tel l'indacatérol, l'olodatérol ou le vilantérol.

La voie inhalée est recommandée, la chambre d'inhalation peut améliorer l'effet. Les nébulisations sont plutôt réservées pour les exacerbations.

Les effets secondaires sont rares. Ils sont le plus souvent mineurs (tremblement des extrémités, tachycardie, palpitations, ...) et rarement majeurs (troubles de rythme, ischémie myocardique, ...).

Anticholinergiques

Ce sont des dérivés de l'atropine qui inhibent l'effet broncho-constricteur de l'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques M3 du muscle lisse bronchique. Ils seront également administrés par voie inhalée.

Les formes à courte durée d'action (*Short-Acting Anti-MuCARINICS* : SAMA) sont l'ipratropium et l'oxytropium. Leur action dure 60 à 90 min et seront administrés à la demande.

Les formes à longue durée d'action (*Long Acting Anti-MuCARINICS* : LAMA) sont le tiotropium et le glycopyronium bromide mais aussi l'umclidinium et l'iclidinium. Leur durée d'action est de 24 h.

Les effets secondaires sont rares : sécheresse buccale (le plus fréquent), goût métallique, ...

Xanthiniques

La théophylline est la plus utilisée. Ils ont un pouvoir bronchodilatateur faible et les effets indésirables sont majeurs et dépendent de la concentration plasmatique. Leur utilisation ne doit pas être exclusive et surtout limitée.

Formes combinées (associations fixes)

Plusieurs associations LABA-LAMA ont prouvé leur effet

bénéfique sur la fonction respiratoire, les symptômes et les exacerbations ainsi que sur la qualité de vie. L'association SABA-SAMA à la demande améliore le VEMS et les symptômes plus que l'utilisation d'une seule molécule.

Traitement anti-inflammatoire

Corticoïdes

Les corticoïdes ont un effet anti-inflammatoire et potentialisent l'effet bronchodilatateur des bêta-2 mimétiques. Cependant, les corticoïdes inhalés (*Inhaled Corticostéroïdes* ICS) seuls n'ont pas prouvé leur efficacité et ne sont pas indiqués en monothérapie. La corticothérapie orale n'a aucune place dans le traitement à l'état stable.

L'association LABA-ICS a une indication limitée. La trithérapie LABA-LAMA-ICS semble améliorer la fonction respiratoire, les symptômes et diminuer les exacerbations par rapport aux différents constituants séparés.

Autres

- Inhibiteurs de la phosphodiesterase 4 PDE-4 (Roflumilast) : chez les patients, avec BPCO sévère à très sévère, ayant des antécédents d'exacerbation, cette molécule améliore la fonction respiratoire et réduit les exacerbations modérées à sévères.
- Alpha-antitrypsine : ralentit la progression de l'emphysème en cas de déficit en alpha-1-antitrypsine prouvé.
- Autres : les macrolides semblent diminuer les exacerbations sur un an, leur place est à discuter. Les fluidifiants ont une efficacité controversée. Les anti-tussifs ne sont pas indiqués. Les autres molécules tels la simvastatine et les vasodilatateurs sont déconseillés. Les anti-leucotriènes n'ont pas de place.

- Certains médicaments sont à utiliser avec précautions : opiacés, neuroleptiques sédatifs, benzodiazepines, diurétiques alcalinisants. Il faut préférer les bêtabloquants (BB) sélectifs.

Indications

Traitement à l'état stable

Les recommandations du *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) de 2019 (*update* 2020) résument la conduite thérapeutique (Figure 1).

Traitement pharmacologique initial		
≥ 2 exacerbations modérées ou ≥ 1 hospitalisation	Groupe C LAMA	Groupe D LAMA ou LAMA+LABA* ou LABA+ICS**
0 ou 1 exacerbation modérée (sans recours à l'hospitalisation)	Groupe A BD	Groupe B BD longue durée d'action (LABA ou LAMA)

Figure 1 : Initiation du traitement à l'état stable selon le GOLD 2019

LAMA : *long acting anti-muscarinics* ; LABA : BD : bronchodilatateurs ; LABA : *long-acting B2-agonists* ; ICS : *inhaled corticostéroïdes* ; CAT : COPD Assessment Test

* A considérer si très symptomatique (ex : CAT > 20)

** si polynucléaires éosinophiles >300 éléments/mm³

Ainsi, le traitement sera initié de la façon suivante :

- Groupe A : les BD seront prescrites à la demande et si nécessaire au long court.
- Groupe B : il faut administrer un BD à longue durée d'action (LABA ou LAMA). Il faut prendre en considération que dans ce groupe les comorbidités sont fréquentes et peuvent impacter le pronostic.
- Groupe C : il faut préférer les anticholinergiques à longue durée d'action (LAMA).

- Groupe D : en général, il faut commencer par un LAMA. Par contre, chez les patients très symptomatiques il faut commencer par l'association LABA+LAMA. L'association LABA-ICS sera indiquée en cas d'éosinophilie (> 300 éléments/mm³) car elle semble réduire davantage le risque d'exacerbation. Elle sera également indiquée en cas d'association avec l'asthme.

Soulignons qu'il faut également traiter les complications (insuffisance respiratoire, ...) et les comorbidités liées à la maladie.

Traitement de l'exacerbation

L'exacerbation est définie comme une aggravation aiguë des symptômes respiratoires imposant des traitements additionnels. Le but du traitement de l'exacerbation est de minimiser l'impact de celle-ci sur la fonction respiratoire et de prévenir la survenue d'exacerbations ultérieures.

Plus de 80 % des exacerbations seront traitées en ambulatoire par des BD à courte durée d'action +/- les corticoïdes et les antibiotiques en cas de surinfection. Le traitement de fond doit être initié ou adapté par la même occasion.

L'oxygénothérapie doit viser une saturation en oxygène au minimum de 88-92 %. Une surveillance par gazométrie est nécessaire. La ventilation non invasive (VNI) est indiquée en cas de PaCO₂ > 45 mmHg, pH $< 7,35$, de dyspnée sévère avec signe de fatigue des muscles et élévation de la charge de travail respiratoire (tirage, respiration abdominale, ...).

L'hospitalisation sera indiquée en cas de symptômes sévères, d'insuffisance respiratoire, d'apparition de nouveaux signes physiques (cyanose, œdème des membres inférieurs, ...), de mauvaise réponse au traitement initial, de comorbidités graves ou encore de causes psycho-sociales.

L'admission en réanimation sera indiquée en cas de dyspnée très sévère ne répondant pas à un traitement optimal, de troubles neuropsychiques, d'hypoxémie sévère réfractaire +/- acidose, échec de la VNI, instabilité hémodynamique, besoin de vasopresseurs ou nécessité de ventilation invasive.

En synthèse, le traitement pharmacologique peut être résumé comme indiqué dans le tableau I.

Tableau I : Synthèse du traitement pharmacologique de la BCPO

Exacerbation légère

BD à courte durée d'action (SABA +/- SAMA) initiés ou renforcés
Utilisation de chambre d'inhalation ou de nébulisation est recommandée

Exacerbation modérée

BD + corticothérapie*. Cette dernière ne doit pas dépasser 5 à 7 jours
En cas de signes de surinfection, il faut donner une antibiothérapie

Exacerbation sévère

Prise en charge hospitalière avec nécessité d'un traitement BD, corticoïde +/- antibiotique
Il faudra traiter l'insuffisance respiratoire
Un traitement prophylactique anticoagulant est recommandé

* La corticothérapie améliore la fonction respiratoire, raccourcit le temps de retour à l'état stable et la durée d'hospitalisation

Suivi

Le suivi sera basé sur les symptômes (dyspnée) et les exacerbations, il sera adapté à chaque patient et peut amener à un changement de traitement. Pour faire le suivi des patients nous pouvons nous baser sur les recommandations du GOLD de 2019 (Figure 2).

Il est nécessaire de rappeler l'intérêt de vérifier d'utilisation des différents dispositifs. De même, l'observance du traitement et la technique il faut vérifier la survenue d'effets secondaires.

- Si bonne réponse au traitement initial approprié : maintenir le même traitement
- Si pas de bonne réponse :
 - Définir l'objectif principal à traiter (dyspnée ou exacerbation), si les deux choisir les exacerbations comme objectif primordial
 - Définir le groupe choisi
 - Evaluer la réponse, ajuster et revoir le patient

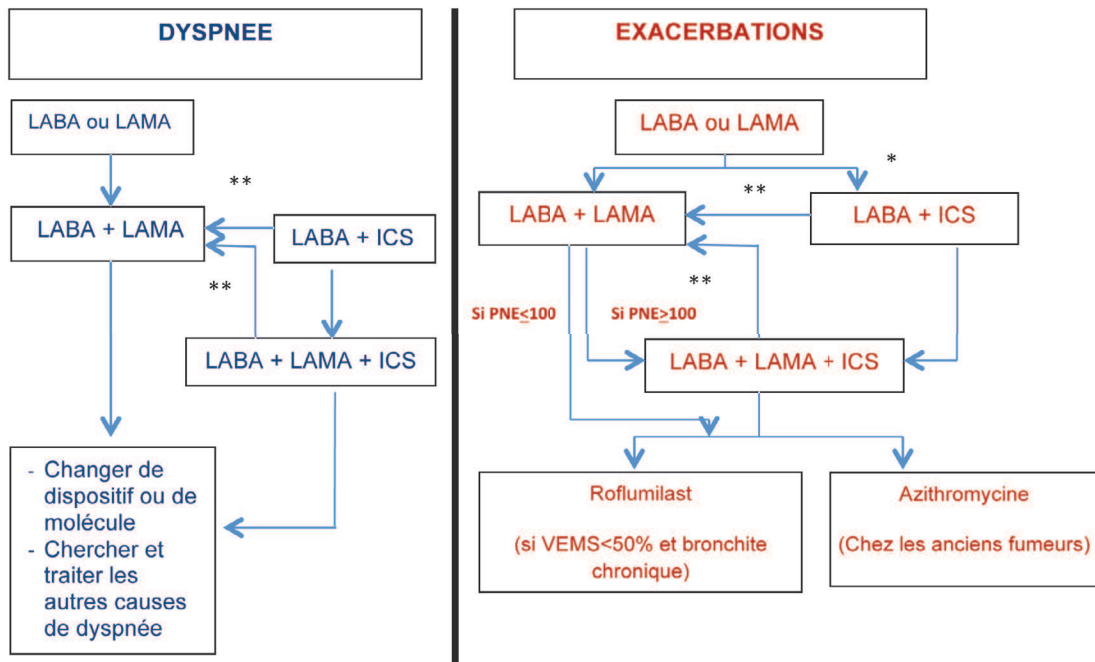


Figure 2 : Modalité de suivi du traitement selon le GOLD 2019

LAMA : long acting anti-muscarinics ; LABA : BD : bronchodilatateurs ; LABA : long-acting B2-agonists ; ICS : inhaled corticostéroïdes ; CAT : COPD Assessment Test ; PNE : polynucléaires éosinophiles ; VEMS : volume expiratoire maximal par seconde

* Considérer si PNE > 300 ou > 100 éléments/mm³ avec > 2 exacerbations modérées / 1 hospitalisation

** Considérer une désescalade thérapeutique (arrêt des ICS) si indication inappropriée, pneumonie ou absence de réponse

Conclusion

Le traitement de la BPCO a permis d'améliorer le pronostic de la maladie. Les nouvelles recommandations mettent en exergue le rôle des BD à longue durée d'action. La corticothérapie a une place très limitée dans le traitement au long cours et la voie systémique reste l'apanage de l'exacerbation. Il est important de traiter les comorbidités et les complications liées à la maladie. Enfin, le sevrage tabagique et/ou la soustraction à un autre facteur étiologique est une étape importante. En l'absence d'un traitement curatif, la prévention primaire par lutte anti-tabac semble très importante.

Points essentiels

- La BPCO est une maladie grave et potentiellement mortelle.
- Le premier pilier du traitement est le sevrage tabagique.
- Le traitement médicamenteux à l'état stable est basé essentiellement sur les BD à longue durée d'action par voie inhalée.
- La corticothérapie inhalée doit toujours être associée au BD à longue durée d'action et garde une place limitée (voir les indications).
- La corticothérapie orale est réservée à l'exacerbation (modérée à sévère).
- La prévention primaire par la lutte anti-tabac est importante.

Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.

Références

- Appleton S et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD006101.
- Appleton S et al. Long-acting beta 2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews.* 2006;(3):CD001104.
- Barnes PJ. *Bronchodilators: basic pharmacology.* London: Chapman and Hall. 1995:391-417.
- Barr RG et al. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD002876.
- Burge PS et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe COPD. *BMJ.* 2000;320(7245):1297-303.
- Cazzola M et al. The scientific rationale for combining long-acting beta 2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Therapy* 2010;23(4):257-67.
- Crim C et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Annals of the American Thoracic Society.* 2015;12(1):27-34.
- Dahl R et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta 2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax.* 2010;65(6):473-9.
- Decarmer ML. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med.* 2013;1(7):524-33.
- Decramer ML et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet respiratory medicine.* 2013;1(7):524-33.
- Disse B et al. Tiotropium (SPIRIVA™): mechanical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci.* 1999;64(6-7):457-64.
- Farne HE et al. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;10:CD008989.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Report.* 2019.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Report.* 2020.
- Jones PW et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur Respir J.* 2012;40(4):830-6.
- Karner C et al. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(7):CD009285.

- Kemsford R et al. Vilanterol is a novel long-acting β_2 -agonist (LABA) with inherent 24 hours activity for once-daily clinical treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma in combination with the inhaled novel corticosteroid fluticasone furoate, also active for 24 hours. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013;26(2):256-64.
- Kesten S et al. Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. *International J of COPD.* 2008;3:127-36.
- Kesten S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest.* 2006;130(6):1695-703.
- Khamis YR et al. Combined salmeterol and fluticasone for COPD. *Lancet.* 2003;361(9356):1652.
- Lipson DA et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med.* 2018;378(18):1671-80.
- Lipworth BJ et al. Prior Treatment with Diuretic Augments the Hypokalaemic and Electrocardiographic Effects of Inhaled Salbutamol in Man. *Chest.* 1990;98(4):811-5.
- Malani AS. Long-acting muscarinic antagonists. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2015;8(4):479-501.
- Mc Kay SE et al. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax.* 1993;48(3):227-32.
- Michel TM et al. Safety of tiotropium. *BMJ.* 2011;342:d2970.
- Papi A. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10125):1076-84.
- Pauwels RA et al. Long term treatment with inhaled budesonide in persons with mild COPD who continue smoking. ERS study on COPD. *New Engl J of Med.* 1999;340(25):1948-53.
- Ram FS et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4):CD003902.
- Siddiqui SH et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *AJRCCM.* 2015;192(4):523-5.
- Tashkin DP et al. Effects of arformoterol twice daily, tiotropium once daily, and their combination in patients with COPD. *Respir Med.* 2009;103(4):516-24.
- Van der Molen T et al. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes. *Primary care respiratory journal.* 2012; 21:101-8.
- Vogelmeier C et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011;364(12):1093-103.
- Vogelmeier et al. Tiotropium versus Salmeterol for the Prevention of Exacerbations of COPD. *N Eng J Med.* 2011;364(12):1093-103.
- Wedzicha JA et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med.* 2016;374(23):2222-34.
- Yang IA et al. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD002991.
- Zhou Y. Tiotropium in Early-stage chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2017;377(10):923-35.