

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Quelle place pour les bronchodilatateurs de longue action dans le traitement de la BPCO ?

Mise à jour mai 2009

Trois bronchodilatateurs inhalés de longue durée d'action (LA) sont disponibles en France dans les formes de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) nécessitant un traitement symptomatique continu : deux bêta-2 agonistes, le formotérol (Atimos[®] ou Formoair[®]) et le salmétérol (Serevent[®]), et un anticholinergique, le tiotropium (Spiriva[®]). Les bêta-2 agonistes existent aussi en associations fixes à un corticoïde (Symbicort[®]/Turbuhaler[®] et Seretide[®]/Diskus[®]), réservées à certaines formes sévères de BPCO.

L'ESSENTIEL : Des traitements à ne poursuivre que si les symptômes sont améliorés

Pas de différence cliniquement pertinente entre les bronchodilatateurs LA inhalés

- Formotérol, salmétérol et tiotropium peuvent être utilisés comme **traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes des patients ayant une BPCO**, lorsque ces symptômes (dyspnée notamment) persistent malgré l'utilisation pluriquotidienne d'un bronchodilatateur de courte durée d'action.
- Le SMR* de ces médicaments est important malgré un bénéfice clinique limité, compte tenu du caractère invalidant de la dyspnée de la BPCO. Les premiers bronchodilatateurs LA disponibles (Serevent[®], Spiriva[®]) ont représenté une ASMR** mineure (niveau IV) dans la prise en charge habituelle des patients atteints de BPCO. Les spécialités les plus récentes de cette classe (Atimos[®], Formoair[®]) ne représentent pas d'ASMR par rapport aux précédentes (avis du 6 février 2008).



Les associations corticoïde + bronchodilatateur LA sont à réserver aux patients les plus atteints

- Les associations fixes d'un corticoïde et d'un bronchodilatateur LA, Seretide[®]/Diskus[®] (fluticasone + salmétérol) et Symbicort[®]/Turbuhaler[®] (budésonide + formotérol), sont **des traitements de deuxième intention**. Leur utilisation n'est conseillée que pour le soulagement des symptômes des patients ayant **une BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique), des antécédents d'exacerbations fréquentes et des symptômes significatifs**, malgré un traitement continu par bronchodilatateur.
- Compte tenu d'une faible quantité d'effet et d'une place limitée dans la stratégie thérapeutique de la BPCO, le SMR* de ces associations fixes est modéré dans cette indication. Ces médicaments n'apportent pas d'ASMR** (niveau V) dans la prise en charge habituelle des patients atteints de BPCO.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

Le plus important : l'arrêt du tabac

- **La BPCO est une maladie chronique et lentement progressive, caractérisée par une diminution non complètement réversible des débits respiratoires.** La prise en charge des patients doit comporter une évaluation de la sévérité de la maladie en fonction de l'existence ou non de symptômes chroniques (toux, expectoration, difficultés respiratoires) et de la diminution du VEMS (volume expiratoire maximum par seconde, à mesurer en dehors d'une exacerbation) et du rapport VEMS/CV (VEMS/capacité vitale).
- **L'arrêt du tabac est l'objectif prioritaire**, quel que soit le stade de la maladie : c'est la seule mesure susceptible d'interrompre la progression de l'obstruction bronchique et de retarder l'insuffisance respiratoire. Une exposition respiratoire aux autres polluants doit aussi être recherchée et, si possible, éliminée.
La réadaptation à l'effort et la kinésithérapie respiratoire ont une place importante dans la prise en charge des malades atteints de BPCO.

Des médicaments purement symptomatiques

- **Aucun médicament ne permet de prévenir l'évolution à long terme de la BPCO vers l'insuffisance respiratoire chronique.**
En dehors des exacerbations, les médicaments utilisés visent à **diminuer les symptômes et réduire la fréquence et la gravité des complications.**
- **Les bronchodilatateurs**, pris à la demande ou en continu, constituent le principal traitement symptomatique de la BPCO. Il s'agit essentiellement des bêta-2 agonistes et des anticholinergiques, disponibles sous forme inhalée. Les théophyllines, dont l'utilisation est limitée par l'étroitesse de leur marge thérapeutique, peuvent être employées si le patient a du mal à utiliser les bronchodilatateurs inhalés ou si ces derniers améliorent insuffisamment la dyspnée.
 - **Les bronchodilatateurs inhalés de courte durée d'action** (bêta-2 agonistes ou anticholinergiques), pris à la demande, sont recommandés en première intention.
 - **Les bronchodilatateurs LA** sont recommandés lorsqu'un traitement symptomatique continu est nécessaire, c'est-à-dire lorsque la dyspnée persiste malgré l'utilisation plusieurs fois par jour d'un bronchodilatateur de courte durée d'action. **Deux bêta-2 agonistes LA, formotérol et salmétérol**, sont disponibles. Ils ont démontré leur supériorité par rapport au placebo.
Le tiotropium (anticholinergique de longue durée d'action) a démontré sa supériorité par rapport au placebo et à l'ipratropium (anticholinergique de courte durée d'action). En revanche, lorsqu'il a été comparé aux bêta-2 agonistes LA, les différences observées n'ont pas été cliniquement pertinentes.
Ces trois médicaments entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique continu de la BPCO en première intention.
- **Les corticoïdes inhalés** ne doivent être employés¹ que conjointement à un bronchodilatateur LA et seulement chez les patients atteints de BPCO sévère, c'est-à-dire avec un VEMS < 50 % de sa valeur théorique et des exacerbations répétées malgré un traitement bronchodilatateur continu.
Les corticoïdes inhalés n'ont pas démontré d'effet sur la mortalité (toutes causes confondues). **Ils augmentent le risque de survenue d'infections respiratoires basses, en particulier de pneumonies**, chez des patients déjà à risque.
En France, seuls le budésonide et la fluticasone ont une AMM dans cette indication, au sein d'une association fixe avec un bêta-2 agoniste LA.
Note : l'AMM de l'association fluticasone + salmétérol, modifiée en décembre 2007, permet aujourd'hui son utilisation pour un VEMS < 60 % de sa valeur théorique.

1. D'après les recommandations de la Société de pneumologie de langue française (2003) et le consensus international GOLD, *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (actualisation 2008).

- **Le traitement par bronchodilatateur LA ou par une association bronchodilatateur LA et corticoïde inhalé est purement symptomatique. Il ne devra donc être poursuivi qu'en cas de bénéfice sur les symptômes.**
- **Les corticoïdes par voie générale ne sont pas recommandés.**
- **L'oxygénothérapie** est réservée aux patients ayant une hypoxémie diurne ($\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$), à distance d'un épisode aigu et malgré un traitement optimal.

Pas de différence cliniquement pertinente entre les bronchodilatateurs de longue durée d'action

- Dans les études contre placebo, **le salmétérol** a amélioré de façon modeste la fonction ventilatoire, la dyspnée et la qualité de vie chez des patients atteints de BPCO avec VEMS < 70 % de sa valeur théorique et obstruction bronchique peu réversible (< 10 %). Aucun effet n'a été démontré sur la toux et l'expectoration.
 - Dans les études contre ipratropium, aucune différence n'a été mise en évidence sur les différents paramètres étudiés (fonction ventilatoire, exacerbations, dyspnée, test de marche, qualité de vie).
 - Le salmétérol n'a pas été comparé à un autre bêta-2 agoniste de longue durée d'action dans la BPCO.
- Dans une étude contre placebo chez des patients atteints de BPCO avec VEMS entre 40 et 70 % de sa valeur théorique, **le formotérol** a entraîné une faible amélioration des paramètres ventilatoires (VEMS, capacité vitale, DEP du matin et du soir).
- Plusieurs études cliniques en double aveugle, chez des patients ayant une BPCO modérée à sévère, ont évalué l'efficacité et la tolérance du **tiotropium**, bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action.
 - Par rapport au placebo - La plupart des douze études réalisées, d'une durée de 1 à 12 mois, ont montré une supériorité du tiotropium en termes de fonction respiratoire (VEMS, capacité vitale forcée [CVF] et capacité inspiratoire), au pic d'efficacité du médicament et avant l'administration suivante ; mais ces effets ont été faibles à modérés. De même, le tiotropium a amélioré la dyspnée et la qualité de vie de façon statistiquement significative et cliniquement pertinente, mais cet effet a été modéré. Le tiotropium n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur le temps d'endurance, sauf dans une étude où tous les patients bénéficiaient d'une réhabilitation respiratoire. Enfin, l'effet du tiotropium sur la fréquence des hospitalisations pour exacerbation a été jugé cliniquement peu pertinent.
 - Par rapport à l'ipratropium (anticholinergique de courte durée d'action) - Le tiotropium s'est montré supérieur à l'ipratropium de façon cliniquement pertinente sur le VEMS post-dose, la dyspnée et la qualité de vie dans une seule des deux études réalisées et, dans les deux études, sur le VEMS pré-dose et sur la CVF pré-dose. Le tiotropium s'est montré supérieur sur la fréquence des exacerbations dans l'analyse combinée des deux études, mais cette différence est cliniquement peu pertinente (une exacerbation évitée par patient tous les 4,3 ans). Il n'a pas montré de supériorité sur la fréquence des hospitalisations pour exacerbation.
 - Par rapport au salmétérol - Dans les trois études présentées, le tiotropium a montré une supériorité statistiquement significative mais non cliniquement pertinente sur les paramètres spirométriques (VEMS, CVF) et, dans une étude, sur la dyspnée. Il n'a pas été observé de différence significative pour la tolérance à l'exercice, la qualité de vie ou la fréquence des hospitalisations pour exacerbation.
 - Par rapport au formotérol - Dans la seule étude réalisée, le tiotropium a montré une supériorité statistiquement significative sur le VEMS et la CVF, mais sans signification clinique. Aucune donnée n'est disponible pour les autres critères.

Corticoïde + bronchodilatateur LA : une place limitée aux patients les plus atteints

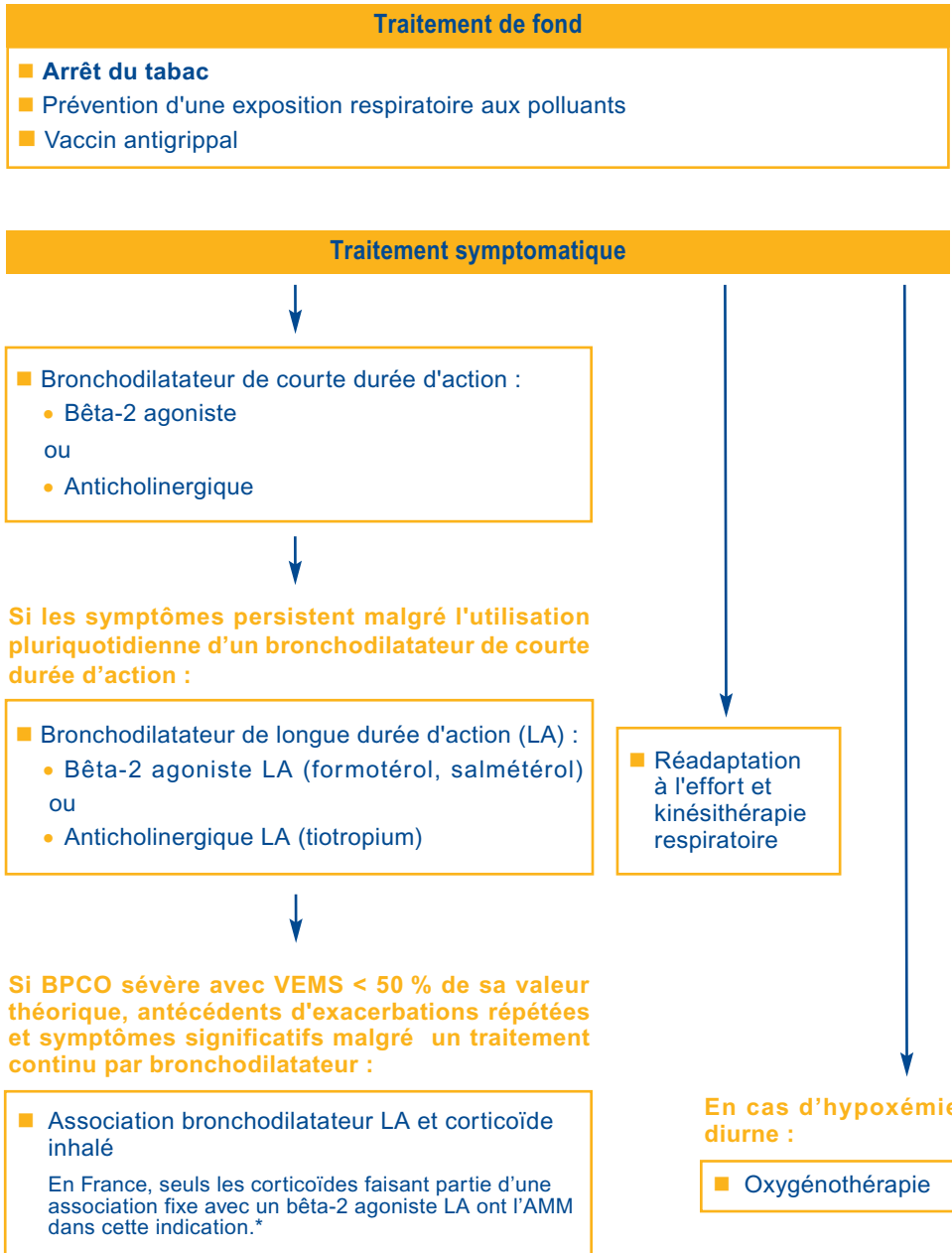
- **Seuls les plus forts des dosages disponibles peuvent être utilisés dans la BPCO** : pour Seretide Diskus® (fluticasone + salmétérol), 500/50 µg/dose ; pour Symbicort Turbuhaler® (budésonide + formotérol), 200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose.
- L'association **fluticasone + salmétérol** (500/50 µg x 2/jour) a été notamment comparée en double insu au salmétérol seul (50 µg x 2/jour) chez 949 patients ayant un VEMS ≤ 50 % de sa valeur théorique et traités 44 semaines. Le taux annuel moyen d'exacerbations modérées à sévères avec l'association a été de 0,99 par patient, contre 1,42 avec le salmétérol seul (p < 0,0001). Cet écart ne représente qu'une exacerbation évitée tous les 2,1 ans pour chaque patient. Il n'y a pas eu de différence sur le taux annuel moyen d'exacerbations nécessitant une hospitalisation. Dans l'étude TORCH, sur plus de 6 000 patients ayant un VEMS ≤ 60 % de sa valeur théorique, l'association fluticasone + salmétérol (500/50 µg x 2/jour) n'a pas eu d'effet sur la mortalité globale par rapport au placebo. Par rapport au salmétérol, elle a diminué la fréquence des exacerbations modérées à sévères (0,46/an avec l'association *versus* 0,64/an avec le salmétérol) et a amélioré la qualité de vie. Aucune amélioration n'a été observée sur les exacerbations sévères seules.
- L'association **budésonide + formotérol** a été notamment étudiée en double insu chez 812 patients ayant un VEMS ≤ 50 % de sa valeur théorique et traités 12 mois soit par budésonide + formotérol (200 µg/6 µg x 2 inhalations x 2/jour), soit par budésonide seul (200 µg x 2 inhalations x 2/jour), soit par formotérol seul (6 µg x 2 inhalations x 2/jour), soit par un placebo. Le bénéfice clinique de l'association budésonide + formotérol par rapport au formotérol seul a été négligeable (1 exacerbation évitée tous les 2,5 ans pour chaque patient, sans réduction des hospitalisations ni du nombre de jours sous corticoïdes oraux pour exacerbation). Sur les paramètres ventilatoires (VEMS, débit expiratoire de pointe [DEP] du matin et du soir, capacité vitale), comme sur les symptômes et la qualité de vie, aucune amélioration n'a été mise en évidence par rapport au formotérol seul.
- En conclusion, **les associations fixes inhalées corticoïde + bêta-2 agoniste ont une place limitée dans la stratégie thérapeutique**. La quantité d'effet observée dans les études cliniques a été faible. Il s'agit, par rapport aux bronchodilatateurs LA seuls, de traitements de deuxième intention destinés à un groupe très restreint de patients. Il n'y a donc pas lieu d'associer systématiquement un corticoïde inhalé à un bronchodilatateur de longue durée d'action dans le traitement de la BPCO. Le cas échéant, le bénéfice apporté devra être régulièrement réévalué.

Coût des bronchodilatateurs de longue durée d'action et des associations bronchodilatateur LA + corticoïde (mise à jour mai 2009)

Médicament	Posologie	CTJ*
Atimos® ou Formoair® (formotérol, 12 mg/dose)	1 dose, 2 fois/jour	0,86 €
Serevent® Diskus® (salmétérol, 50 mg/dose)	1 dose, 2 fois/jour	1,02 €
Spiriva® (tiotropium, 18 µg/dose)	1 dose, 1 fois/jour	1,36 €
Seretide® Diskus® (fluticasone + salmétérol, 500/50 µg/dose)	1 dose, 2 fois/jour	2,16 €
Symbicort® Turbuhaler® (budésonide + formotérol, 200/6 mg/dose)	2 doses, 2 fois/jour	1,81 €
(budésonide + formotérol, 400/12 mg/dose)	1 dose, 2 fois/jour	1,78 €

* Coût de traitement journalier au prix public, à la dose recommandée. Ces médicaments sont remboursés à 65 %.

Stratégie de prise en charge d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)



* L'association fluticasone + salmétérol est également indiquée chez les patients dont le VEMS est compris entre 50 et 60 % de sa valeur théorique.

AUTRES CARACTÉRISTIQUES À RETENIR

■ Posologie

Voie inhalée. Une inhalation deux fois par jour pour les bêta-2 agonistes et les associations bêta-2 agoniste + corticoïde (sauf pour Symbicort® 200/6 : 2 inhalations deux fois par jour), une inhalation une fois par jour à heure fixe pour le tiotropium.

■ Contre-indications

Hypersensibilité à l'un des constituants du produit (et à l'atropine ou à ses dérivés pour le tiotropium). - Voir résumé des caractéristiques du produit (RCP).

■ Précautions d'emploi et interactions (voir aussi RCP)

- **Tous les médicaments inhalés** imposent d'enseigner au patient les modalités du dispositif d'inhalation et de vérifier que ces modalités sont bien comprises, pour que le traitement soit efficace. Il est bon de rappeler au patient de se rincer la bouche après l'inhalation.
- **Les bêta-2 agonistes** doivent être administrés avec prudence chez les patients atteints d'une affection cardiaque, d'hypokaliémie, d'HTA sévère non contrôlée ou d'hyperthyroïdie. Ils ne doivent pas être associés aux bêtabloquants, ni aux autres bêta-2 agonistes.
- **Les corticoïdes inhalés** (budésonide, fluticasone) peuvent entraîner des effets systémiques, en particulier lors de traitements à forte dose ou au long cours, quoique cet effet soit plus rare qu'avec les formes orales. Ils ne doivent pas être associés aux inhibiteurs puissants du CYP3A4 (ex. : kétoconazole, ritonavir...).
- **Le tiotropium**, comme tout anticholinergique, devra être utilisé avec prudence chez les patients ayant une hypertrophie de la **prostate** (risque de rétention urinaire), un antécédent d'**infarctus** du myocarde récent ou un risque de **glaucome** par fermeture de l'angle. Or, la population souffrant de BPCO, en général âgée de plus de 50 ans et tabagique, présente un risque de pathologie prostatique ou coronarienne élevé. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine ≤ 50 ml/min), le tiotropium ne sera utilisé que si le bénéfice attendu dépasse le risque potentiel.

■ Effets indésirables

- **Les bêta-2 agonistes** ont des effets indésirables dont les plus fréquents (1/100 à 1/10) sont : céphalées, palpitations, tremblements, irritation légère de la gorge, toux, enrouement - Voir RCP.
- **Les associations bêta-2 agoniste + corticoïde** ajoutent la candidose oropharyngée (qui peut être évitée en se rinçant la bouche après chaque inhalation) aux éventuels effets indésirables des bêta-2 agonistes - Voir RCP.
Dans l'étude TORCH (voir p. 4), la survenue de pneumonies a été observée avec l'association fluticasone + salmétérol 500/50 plus fréquemment qu'avec placebo ou salmétérol seul.
- **Le tiotropium** a surtout des effets indésirables de type cholinergique : le plus souvent sécheresse buccale (en général transitoire et d'intensité légère), mais aussi constipation (parfois sévère) ou rétention d'urine - Voir RCP.

⚠ **Tout nouveau médicament invite à une vigilance accrue sur les effets indésirables.**

Pour déclarer un effet indésirable, utilisez la fiche de signalement de pharmacovigilance disponible sur <http://afssaps.sante.fr>. Le RCP est également disponible sur le site de l'Afssaps.

HAS

Validé par la Commission de la Transparence de la HAS, ce document a été élaboré à partir des données de l'AMM, des études disponibles et de l'ensemble des avis de la Transparence.

Ces avis, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur www.has-sante.fr

Juin 2007 - Mise à jour mai 2009