

## BPCO : quels bronchodilatateurs de longue durée d'action ?

Mots clés :  
BPCO - Bronchodilatateurs  
[COPD - Bronchodilatateurs agents].

Les bronchodilatateurs de durée d'action longue sont largement prescrits dans la BPCO quand ceux de courte durée sont insuffisants. Ils sont recommandés à partir d'un risque modéré ( $50\% \leq \text{VEMS} < 80\%$ )<sup>1,2</sup>. Un consensus américain<sup>1</sup> et plusieurs synthèses<sup>3-6</sup> peuvent aider à choisir entre des produits de mécanismes et durée d'action différents, LABA ( $\beta_2$  stimulants) ou LAMA (anticholinergiques), isolément ou en association.

### **$\beta_2$ stimulants**

**Deux prises /jour.** Dans une revue de 36 ECR (14 939 patients,  $33\% < \text{VEMS} < 55\%$ )<sup>3</sup> deux  $\beta_2$  stimulants en 2 prises / jour, le formérol (12  $\mu\text{g}$  et 24  $\mu\text{g}$ ) et le salmeterol (50  $\mu\text{g}$ ) amélioreraient vs placebo la qualité de vie sur le *St George's Respiratory Questionnaire Score* (SGRQ) et réduiraient le nombre d'hospitalisations pour exacerbations sévères (-18/1000 patients ; 0,73 ; 0,56-0,95) et d'exacerbations modérées nécessitant antibiotiques et/ou corticoïdes (0,73 ; 0,61-0,87). Ils améliorent le débit expiratoire (DEP) (+73 ml ; 48-98) mais le niveau de preuve reste faible avec une grande hétérogénéité entre les groupes et d'avantage d'arrêts de traitements dans le groupe placebo. Il n'y a pas d'impact sur la mortalité (0,90 ; 0,75-1,08) et les effets indésirables graves (0,97 ; 0,83-1,14).

**Une prise /jour.** Comparé au placebo l'indacaterol (DA = 24 h) améliore le DEP de 149 ml en moyenne (137,09 - 161,12), les scores de qualité de vie (1,63 ; 1,46-1,84), la dyspnée de repos (1,96 ; 1,73-2,22) et le nombre d'exacerbations (0,81 ; 0,7-0,94) sans impact sur la mortalité et les effets indésirables pour des doses de 75 à 600 microg<sup>4</sup>. Dans une autre étude multicentrique sur 416 patients<sup>5</sup>, l'indacaterol améliore le DEP de  $80 \pm 19$  ml ( $p < 0,001$ ) et diminue le recours complémentaire aux  $\beta_2$  de courte DA ( $p < 0,001$ ).

**Monoprise vs 2 prises / jour.** Sur 4 708 patients l'augmentation du DEP était plus importante sous indacaterol (moyenne 73,76 ml ; 57,33-90,19) comparé au salmeterol ou au formérol, sans différence entre 150, 300 et 600 microg/jour<sup>4</sup>. Il y avait une grande hétérogénéité des études et certaines données étaient insuffisantes pour une analyse en fonction de la sévérité de la BPCO. Il n'y avait pas de différence sur les scores de qualité de vie, la dyspnée de repos, les exacerbations, la mortalité et les effets indésirables graves.

### **Que conclure pour notre pratique ?**

De nombreuses études ont comparé les différents bronchodilatateurs entre eux sans montrer de différences significatives de rapport bénéfice/risque, sur la qualité de vie, les exacerbations et hospitalisations.

En cas de réponse insuffisante, **après vérification du bon usage du système d'inhalation**, l'association d'un  $\beta_2$  agoniste LA et d'un anticholinergique LA peut apporter un bénéfice supplémentaire, en 2<sup>nde</sup> intention en tenant compte du niveau de risque d'exacerbation et de l'importance des symptômes.

Une amélioration transitoire des données spirométriques reste sans impact sur **les critères principaux : dégradation de la fonction respiratoire et mortalité**.

Les niveaux de preuve sont très faibles avec une large implication de l'industrie dans la majorité des études.

**Effets indésirables.** Toux post inhalation, irritation des voies respiratoires supérieures, douleurs thoraciques, maux de tête, étourdissements, spasmes musculaires, œdème périphérique, sont signalés dans 1 à 10% des cas quel que soit le  $\beta_2$  stimulant (1,02 ; 0,79-1,32)<sup>4</sup>.

### **Anticholinergiques**

Dans une revue systématique de 9 études (6 584 patients) de bonne qualité méthodologique, le tiotropium (DA  $\geq 24$  h), comparé à l'ipratropium, réduit respectivement en moyenne sur 6 mois de 45% et 10% le nombre d'exacerbations (0,74 ; 0,66-0,83 ; NTT = 14) et d'hospitalisations (0,64 ; 0,51-0,82 ; NTT = 30)<sup>6</sup>. Comparé aux  $\beta_2$  stimulants (12 223 patients) le tiotropium améliore la qualité de vie et réduit le nombre de patients ayant une ou plusieurs exacerbations (0,86 ; 0,79-0,93) (NNT=29) et le nombre d'hospitalisations pour exacerbations (0,87 ; 0,77-0,99) sans différence entre formérol, salmeterol et indacaterol. Il n'y a pas de différence entre les groupes sur la dyspnée de repos, la dégradation de la fonction respiratoire et la mortalité. Il y avait moins d'effets indésirables 10,1% vs 11,1%, en faveur du tiotropium, le seul effet indésirable significatif relevé étant une sensation de bouche sèche<sup>7</sup>.

### **Associations LABA + LAMA**

Une combinaison de LABA et LAMA peut être recommandée en alternative en 2<sup>nde</sup> intention en cas d'essoufflement sévère non amélioré par l'un ou l'autre isolément<sup>1</sup>. Une association récente à dose fixe, 110  $\mu\text{g}$  d'indacaterol + 50  $\mu\text{g}$  de glycopyrronium (QVA 149), n'a pas démontré chez 934 patients de réduction significative des exacerbations : OR 0,94 - 1,07 - 1,06 respectivement dans les groupes QVA 149, indacaterol et tiotropium<sup>8</sup> sans différence sur les effets indésirables comparativement à l'un ou l'autre des composants considérés isolément.

#### Références

- 1- Global Initiative for Chronic obstructive lung disease. Updated 2014.
- 2- HAS. Bronchopneumopathie chronique obstructive. Guide du parcours de soins. Juin 2014
- 3- Kew KM et al. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Mar 26;3:CD010844.
- 4- Geake JB et al. Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta2-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jan 10;1:CD010139.
- 5- Feldman G et al. Efficacy et safety of indacaterol 150 microg once daily in COPD: a double randomised 12 week study. *BMC Pulm Med* 2010;10:1-9.
- 6- Barr RG et al. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18;(2):CD002876.
- 7- Chong J et al. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Sep 12;9:CD009157.
- 8- EMA-CHMP « Assessment report - Ultibro Breezhaler » 7 mai 2014 :24 pages.
- 9- HAS. Commission de la transparence. Avis sur les médicaments : Ultibro Breezhaler. Mai 2014.