

Le roflumilast pour traiter la bronchopneumopathie lorsque « toux » a été tenté ?

Geneviève Ouellet, Catherine Martineau et Cristina Biagioni

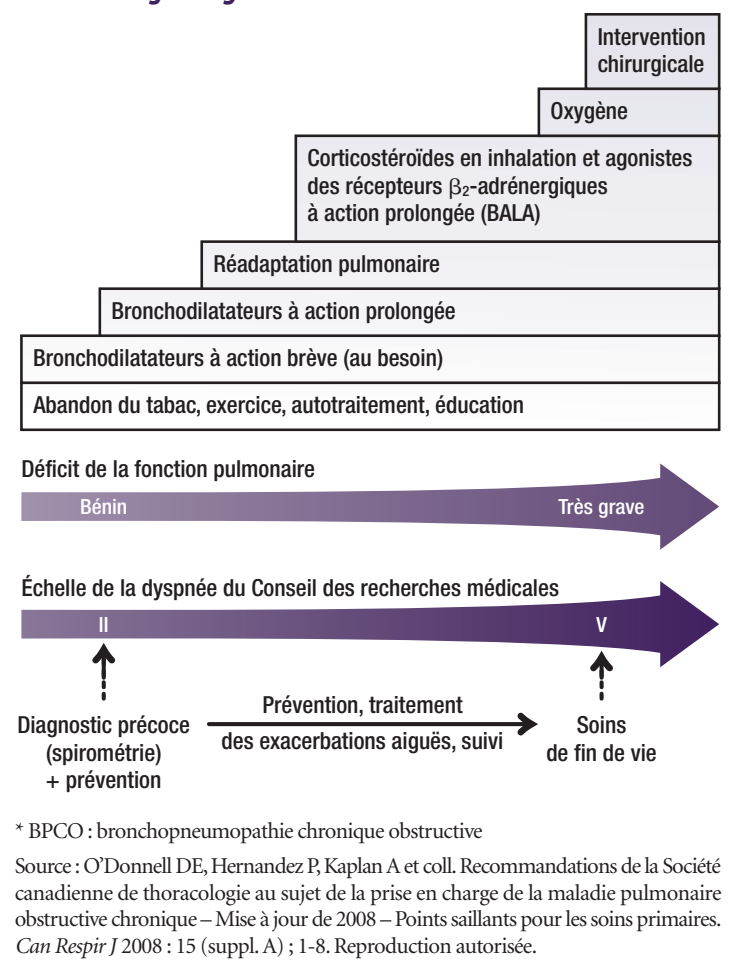


**Vous voulez prescrire... ?
Lisez ce qui suit !**

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) a des répercussions importantes sur les soins de santé. Elle est la quatrième cause de décès et touche plus de 750 000 personnes au Canada. Ce nombre atteint 386 000 au Québec : le plus haut taux au pays¹. Les conséquences négatives de cette maladie sont considérables chez les gens atteints, autant du point de vue de la santé globale que de la qualité de vie². Selon la Société canadienne de thoracologie, il s'agit d'une maladie chronique évolutive caractérisée par une obstruction progressive et partiellement réversible des voies respiratoires, une hyperinflation pulmonaire, des manifestations générales et des exacerbations dont la fréquence et la gravité vont en augmentant. Un des messages-clés des lignes directrices canadiennes 2008 vise la prévention des exacerbations aiguës de modérées à importantes³, car les exacerbations fréquentes sont associées à un déclin plus rapide de la fonction pulmonaire et à un séjour plus long en milieu hospitalier se traduisant par une diminution de la qualité de vie⁴. Plusieurs mesures pharmacologiques et non pharmacologiques peuvent aider à réduire la fréquence des exacerbations (figures 1 et 2, tableau I). Cependant, chez certains patients atteints de bronchite chronique modérée ou grave, la fréquence des exacerbations va rester élevée malgré toutes les stratégies mises en place.

Figure 1

Prise en charge intégrée de la BPCO*



M^{me} Geneviève Ouellet, pharmacienne, exerce à l'Hôpital Charles-Le Moyne. La D^{re} Catherine Martineau, omnipraticienne, exerce à l'unité de médecine familiale de l'Hôpital Charles-Le Moyne. La D^{re} Cristina Biagioni, omnipraticienne, exerce à la Clinique médicale Lorraine.

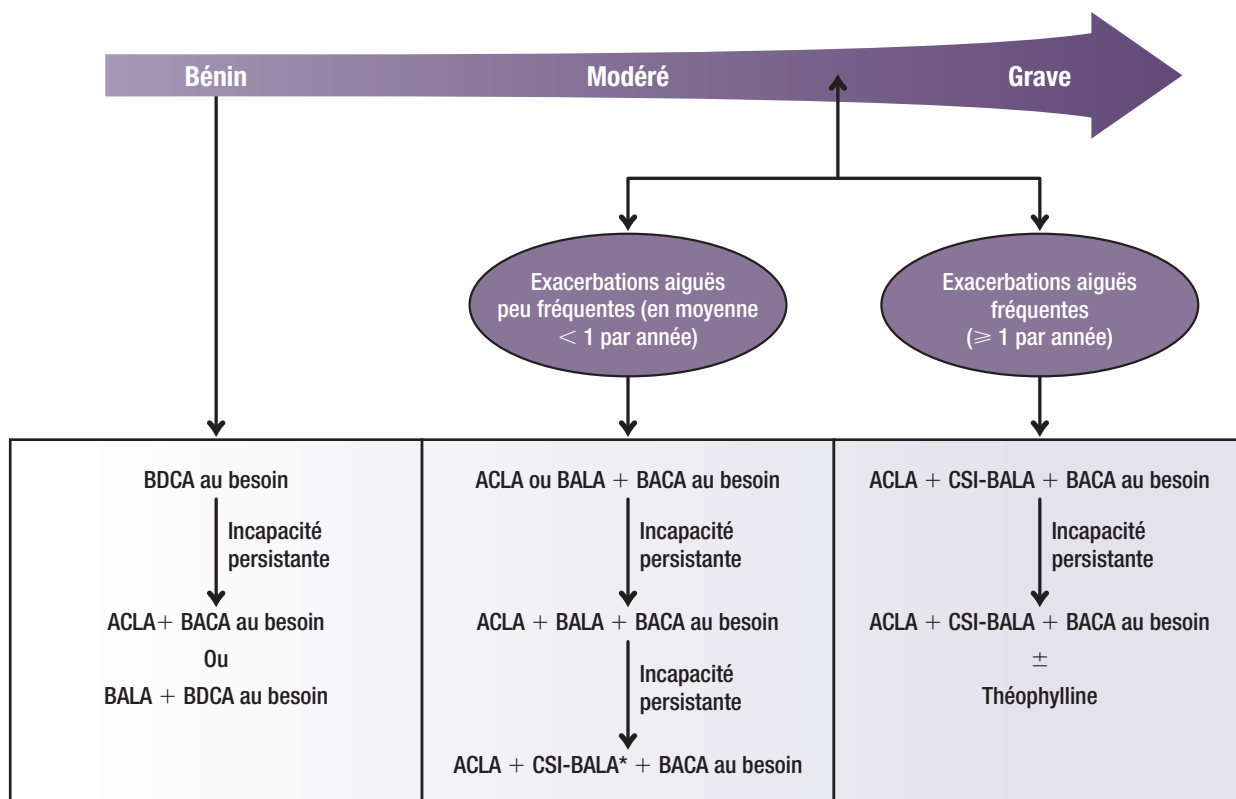


Quelques outils pour vous aider à prescrire...

Le roflumilast (Daxas) est un inhibiteur sélectif de la phosphodiesterase-4 (PDE-4). Les phosphodiesterases

Figure 2

Incapacité et déficit croissants de la fonction pulmonaire



ACLA : anticholinergique à action prolongée ; BALA : agoniste des récepteurs β_2 -adrénergiques à action prolongée ; BDCA : bronchodilatateur à action brève ; CSI : corticostéroïde en inhalation ; BACA : agoniste des récepteurs β_2 -adrénergiques à action brève

* Désigne la dose plus faible de l'association CSI et BALA

Source : O'Donnell DE, Hernandez P, Kaplan A et coll. Recommandations de la Société canadienne de thoracologie au sujet de la prise en charge de la maladie pulmonaire obstructive chronique – Mise à jour de 2008 – Points saillants pour les soins primaires. *Can Respir J* 2008 ; 15 (suppl. A) : 1-8. Reproduction autorisée.

inactivent l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) et la guanosine monophosphate cyclique (GMPC). Des concentrations intracellulaires élevées de ces seconds messagers diminuent l'activité inflammatoire de la cellule. Les PDE-4 se trouvent principalement dans les cellules pro-inflammatoires du corps humain et dans la musculature lisse des voies respiratoires. Leur rôle dans la composante inflammatoire de la bronchopneumopathie chronique obstructive s'explique par leur inhibition par le roflumilast⁴.

L'efficacité et l'innocuité de l'administration du roflumilast ont été évaluées dans plusieurs études de phase 3 multicentriques à répartition aléatoire et contre placebo depuis 2005⁴. Le roflumilast a été testé seul et en association avec les agonistes des récepteurs β_2 -adrénergiques ou les anticholinergiques dans le traitement de la BPCO à divers stades. Par

contre, il n'existe aucune étude comparative directe entre le roflumilast et les corticostéroïdes en inhalation.

En dernier recours, le roflumilast améliore modestement les marqueurs de la fonction pulmonaire et fait passer le taux annuel d'exacerbations de 2,4 à 1,9⁴. L'avantage semble plus important dans les cas modérés ou graves (*tableau II*) chez les patients atteints de bronchite chronique et ayant des antécédents récents d'exacerbations (*encadré*). Toutefois, la définition de l'exacerbation variait grandement d'une étude à l'autre, et plusieurs conclusions ont été tirées à partir d'analyses de sous-groupes, ce qui constitue une faille méthodologique importante.

Le roflumilast s'administre par voie orale à raison d'un comprimé de 500 μ g par jour⁵. Le délai d'action est de plusieurs semaines⁶.

Tableau I**Stratégies possibles de prévention des exacerbations aiguës de la BPCO*****Stratégies**

- ⊗ Abandon du tabac
- ⊗ Vaccins
 - ⊕ Grippe (chaque année)
 - ⊕ Pneumovax (au moins une fois, envisager de répéter de 5 à 10 ans plus tard)
- ⊗ Éducation sur l'autotraitement
- ⊗ Traitement régulier par les bronchodilatateurs à action prolongée (BPCO modérée ou grave)
- ⊗ Traitement régulier par l'association de corticostéroïdes en inhalation et d'agonistes des récepteurs β_2 -adrénergiques à action prolongée (BPCO modérée ou grave et au moins une exacerbation en moyenne par année)
- ⊗ Traitement des exacerbations par des corticostéroïdes par voie orale
- ⊗ Réadaptation pulmonaire

* BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

Source : O'Donnell DE, Hernandez P, Kaplan A et coll. Recommandations de la Société canadienne de thoracologie au sujet de la prise en charge de la maladie pulmonaire obstructive chronique – Mise à jour de 2008 – Points saillants pour les soins primaires. *Can Respir J* 2008 ; 15 (suppl. A) 1-8. Reproduction autorisée.

**Les pièges à éviter...**

Le roflumilast est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une atteinte hépatique modérée ou grave (classe B ou C de Child-Pugh). Il ne nécessite aucun ajustement en présence d'insuffisance rénale et peut être prescrit sans danger aux personnes âgées⁵.

Par ailleurs, le roflumilast ne doit pas être administré aux patients atteints de cancer ou de maladies immunitaires graves ni prescrit en cas d'infection aiguë importante. En l'absence de données cliniques pertinentes, on devrait aussi en suspendre l'utilisation pendant une infection aiguë importante⁵.

Il est contre-indiqué chez les patients qui ont déjà souffert de dépression avec comportements ou idées suicidaires puisque de rares cas de suicide ont été signalés dans des études cliniques⁵.

Enfin, il ne faut pas instaurer de traitement par le roflumilast chez les patients de faible poids ou qui ont subi une perte de poids inexplicquée et prononcée⁵.

Tableau II**Classification du déficit de la fonction pulmonaire***

Stade	Spirométrie (après bronchodilatateur)
Léger	VEMS \geq 80 % de la valeur prédite, VEMS/CVF < 0,7
Modéré	VEMS : 50 % – 79 % de la valeur prédite, VEMS/CVF < 0,7
Grave	VEMS : 30 % – 49 % de la valeur prédite, VEMS/CVF < 0,7
Très grave	VEMS < 30 % de la valeur prédite, VEMS/CVF < 0,7

* Conformément au système de classification en vigueur dans les lignes directrices GOLD

VEMS : volume expiratoire maximal en une seconde ; CVF : capacité vitale forcée

Source : O'Donnell DE, Hernandez P, Kaplan A et coll. Recommandations de la Société canadienne de thoracologie au sujet de la prise en charge de la maladie pulmonaire obstructive chronique – Mise à jour de 2008 – Points saillants pour les soins primaires. *Can Respir J* 2008 ; 15 (suppl. A) 1-8. Reproduction autorisée.

Encadré**Indication du roflumilast⁵**

Traitement d'appoint par les bronchodilatateurs de la BPCO grave associée à la bronchite chronique chez des patients ayant des antécédents d'exacerbations fréquentes.

Tableau III**Effets indésirables les plus fréquents du roflumilast⁵****Troubles intestinaux**

- ⊗ Diarrhée, nausées, douleur abdominale, baisse d'appétit
- ⊗ Perte de poids de 2 kg en moyenne

Incidents neuropsychiatriques

- ⊗ Anxiété, dépression, insomnie, troubles du sommeil, étourdissements, céphalées, tremblements, idées suicidaires

**Je fais une réaction : est-ce que ce sont mes pilules ?**

Les effets indésirables du roflumilast sont résumés dans le *tableau III*. Les patients ayant perdu du poids durant le



Ce que vous devez retenir...

- Le roflumilast est une nouvelle molécule qui, malgré ses effets thérapeutiques modestes, demeure intéressante dans un sous-groupe très précis de patients atteints de BPCO. Ses avantages sont toutefois limités comparativement à ses effets indésirables et à son coût.
- Il constitue une bonne solution de rechange aux corticostéroïdes en inhalation chez les patients souffrant de bronchite chronique grave aux prises avec des exacerbations fréquentes et dont les symptômes persistent malgré un traitement maximal⁹. Il serait toutefois très intéressant d'obtenir des études comparatives ou additives avec les corticostéroïdes en inhalation afin de mieux situer la place de cette molécule.
- Toutefois, il est important de retenir que la seule intervention qui s'est révélée efficace pour ralentir le déclin de la fonction pulmonaire chez les patients atteints de BPCO demeure encore l'arrêt tabagique³.

traitement reprennent habituellement les kilos perdus dans les trois mois suivant l'arrêt du roflumilast.

La plupart des réactions indésirables surviennent dans les premières semaines de traitement et disparaissent au bout d'environ six semaines. Si elles persistent, il faut alors cesser le roflumilast. Certaines personnes semblent plus sensibles aux effets indésirables, soit les Afro-Américains, les femmes non-fumeuses et les patients prenant des inhibiteurs du métabolisme du roflumilast⁵.



Y a-t-il une interaction avec mes autres médicaments ?

Le roflumilast est métabolisé en un métabolite actif par les isoenzymes CYP3A4 et CYP1A2. L'inhibition ou l'induction d'une ou des deux voies d'élimination entraîne une augmentation ou une diminution des concentrations du produit. Ainsi, l'association avec certains médicaments (amiodarone, cimétidine, fluvoxamine, vérapamil, isoniazide, zafirlucast) accroît les concentrations de roflumilast et donc le potentiel d'effets indésirables. Quant au tabagisme, bien que la cigarette induise l'isoenzyme CYP1A2 et qu'une légère réduction des concentrations soit observée, il n'existe aucune différence sur le plan de l'efficacité du produit entre les fumeurs actifs et les non-fumeurs⁴.



Prix et couverture d'assurance

Le roflumilast est approuvé par Santé Canada depuis novembre 2010. Il ne figure pas sur la liste régulière, ni sur celle des médicaments d'exception de la RAMQ⁷. Il a été évalué à trois reprises par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), soit en juin 2011, en octobre 2011 et en octobre 2012, et refusé en raison d'une valeur thérapeutique insuffisante⁸. Quant aux assurances privées, elles ne le couvrent pas non plus. Le patient devra donc

déboursier quelque 80 \$ par mois (prix du grossiste), excluant les honoraires du pharmacien. ☞

M^{me} Geneviève Ouellet et les D^{res} Catherine Martineau et Cristina Biagioni n'ont signalé aucun intérêt conflictuel.

Bibliographie

- Association pulmonaire du Québec. Site Internet : www.pq.poumon.ca/diseases-maladies/copd-mpoc/ (Date de consultation : novembre 2012).
- Agence de la santé publique du Canada. Faits saillants sur la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) 2011. Site Internet : www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/publications/copd-mpoc/ff-rr-2011-fra.php (Date de consultation : novembre 2012).
- O'Donnell DE, Hernandez P, Kaplan A et coll. Recommandations de la Société canadienne de thoracologie au sujet de la prise en charge de la maladie pulmonaire obstructive chronique – Mise à jour de 2008 – Points saillants pour les soins primaires. *Can Respir J* 2008 ; 15 (suppl. A) ; 1-8. Site Internet : www.lignesdirectricesrespiratoires.ca/sites/all/files/2008-COPD-FR.pdf (Date de consultation : novembre 2012).
- Debra JR, Pham NT. Roflumilast: a novel treatment for chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Pharmacother* 2012 ; 46 (4) : 521-9.
- Association des pharmaciens du Canada. Monographie de Daxas. *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*. Ottawa : L'Association des pharmaciens du Canada ; 2012.
- Sanford M. Roflumilast in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2010 ; 70 (12) : 1615-27.
- Régie de l'assurance maladie du Québec. *Liste de médicaments assurés*. Édition 33. Québec : La Régie ; décembre 2012.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Avis au ministre Daxas. Site Internet : <http://www.inesss.qc.ca/index.php?id=42>ongletMédicamentsévalués>Mots-clés:Daxas> (Date de consultation : décembre 2012).
- Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease – Révisé 2011. Version en ligne : www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf (Date de consultation : novembre 2012).

Avant de prescrire un médicament, consultez les renseignements thérapeutiques publiés par les fabricants pour connaître la posologie, les mises en garde, les contre-indications et les critères de sélection des patients.