

## Spiriva, une bouffée d'air dans le traitement de la BPCO

Marie Carrier, Caroline Dostie



**Vous voulez prescrire un médicament contre la bronchopneumopathie chronique obstructive... ? Lisez ce qui suit !**

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est un trouble respiratoire attribuable en grande partie au tabagisme. Dans la plupart des cas, la BPCO n'est découverte qu'à un stade très avancé de la maladie. Une spirométrie, orientée vers les personnes vulnérables, peut permettre de poser un diagnostic précoce. Il est donc important de dépister cette maladie tôt afin d'en diminuer la morbidité.

Même si la BPCO n'est pas curable, une stratégie de prise en charge comprenant une pharmacothérapie et des interventions non pharmacologiques permet de réduire les symptômes, d'accroître la capacité d'exercice et d'améliorer la qualité de vie, même chez les personnes qui sont à un stade avancé de la maladie. La prise en charge vise donc à :

- 1) prévenir la progression de la maladie par l'abandon du tabac ;
- 2) soulager les symptômes ;
- 3) améliorer la tolérance à l'exercice ;
- 4) prévenir et traiter les exacerbations ;
- 5) améliorer la qualité de vie ;
- 6) réduire le taux de mortalité.

Les bronchodilatateurs, c'est-à-dire les agents anticholinergiques et les agonistes des récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques, constituent les piliers de la pharmacothérapie dans la BPCO. Malheureusement, au Québec, les données de la RAMQ semblent indi-

quer que les corticostéroïdes en inhalation sont sur-utilisés alors que c'est plutôt le contraire pour les bronchodilatateurs. Les différents médicaments disponibles pour traiter la BPCO sont énumérés dans le *tableau I*.

Les anticholinergiques et les agonistes des récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques sont deux classes de bronchodilatateurs efficaces pour diminuer l'obstruction réversible des voies respiratoires. Les anticholinergiques à action prolongée sont préférables en raison de leur efficacité supérieure<sup>3</sup> et de leur faible potentiel d'effets indésirables cardiovasculaires comparativement aux agonistes des récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques<sup>2,3</sup>.

Dans la classe des agents anticholinergiques, on trouve l'ipratropium (Atrovent) et le tiotropium (Spiriva) sur le marché au Canada. Le tiotropium est un ammonium quaternaire qui agit comme bronchodilatateur en dilatant les muscles lisses bronchiques et en bloquant les récepteurs muscariniques au niveau des poumons. Le tiotropium possède une grande affinité et se dissocie plus lentement des récepteurs  $M_1$  et  $M_3$ <sup>4</sup> comparativement aux récepteurs  $M_2$ <sup>2</sup>, ce qui contribue à prolonger sa durée d'action et ainsi à permettre une utilisation unique quotidienne. Le tiotropium est donc administré une fois par jour<sup>5</sup>, contrairement à l'ipratropium qui doit l'être quatre fois.

Selon de récentes données cliniques, le tiotropium présente une valeur thérapeutique légèrement supérieure à celle qui est associée à l'ipratropium<sup>2</sup> ou aux agonistes des récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques à action prolongée<sup>3</sup>. De plus, l'observance au traitement serait supérieure<sup>1</sup>.

Dans une étude à répartition aléatoire à double insu d'une durée de treize semaines portant sur 288 patients, le tiotropium s'est avéré plus efficace que l'ipratropium chez des patients souffrant d'obstruction des voies respiratoires due à la BPCO. De plus, le tiotropium a produit une plus grande amélioration du

*M<sup>me</sup> Marie Carrier, pharmacienne, exerce au Département de pharmacie du Centre hospitalier régional de Trois-Rivières. Elle est titulaire d'une maîtrise en pharmacie d'hôpital. La D<sup>re</sup> Caroline Dostie, omnipraticienne, exerce à l'unité de médecine familiale du même hôpital.*

**Tableau 1****Médicaments en inhalation pour le traitement de la BPCO<sup>4</sup>**

Classes et agents	Noms commerciaux	Délai d'action (min)	Durée d'action (h)	Posologie moyenne	Coût* mensuel
<b>Agonistes des récepteurs <math>\beta_2</math>-adrénergiques à courte durée d'action</b>					
⊗ Fénotérol	Berotec	5	3-6	1 inh., 4 f.p.j.	11,80 \$ (4 inh.)
⊗ Salbutamol	Ventolin	< 30	4-6	De 1 à 2 inh., 4 f.p.j. (1 diskus = 200 µg) (1 inh. = 100 µg) (max. = 800 µg)	9,28 \$ (4 inh./j)
⊗ Terbutaline	Bricanyl	5	4-7	1 inh., 4 f.p.j.	8,58 \$
<b>Agonistes des récepteurs <math>\beta_2</math>-adrénergiques à action prolongée</b>					
⊗ Formotérol	Oxeze, Foradil	1-3	12	12 µg, 2 f.p.j.	42,30 \$
⊗ Salmétérol	Serevent	5-20	12	50 µg, 2 f.p.j. (1 diskus = 50 µg) (1 inh. = 25 µg)	49,80 \$
<b>Anticholinergique à courte durée d'action</b>					
⊗ Ipratropium	Atrovent	5-15	3-8	2 inh., 4 f.p.j.	19,81 \$
<b>Anticholinergique à action prolongée</b>					
⊗ Tiotropium	Spiriva	< 30	≥ 24	18 µg, 1 f.p.j.	63 \$
<b>Association d'agonistes des récepteurs <math>\beta_2</math>-adrénergiques à courte durée d'action et d'anticholinergique</b>					
⊗ Salbutamol-Ipratropium	Combivent	5-15	3-8	2 inh., 4 f.p.j.	23,29 \$
<b>Corticostéroïdes</b>					
⊗ Béclo méthasone	Qvar	7-14 jours	Plusieurs jours après l'arrêt	1 inh., 2 f.p.j. (100 µg)	17,10 \$
⊗ Budésonide	Pulmicort	1 jour	Plusieurs jours après l'arrêt	1 inh., 2 f.p.j. (200 µg)	17,73 \$
⊗ Fluticasone	Flovent	1-7 jour(s)	Plusieurs jours après l'arrêt	1 inh., 2 f.p.j. (250 µg)	36 \$
<b>Association d'agonistes des récepteurs <math>\beta_2</math>-adrénergiques à action prolongée et de corticostéroïdes</b>					
⊗ Formotérol-Budésonide <sup>†</sup>	Symbicort	1-3 (formotérol)	12 (formotérol)	2 inh., 2 f.p.j.	60 \$
⊗ Salmétérol-Fluticasone <sup>†</sup>	Advair	10-20 (salmétérol)	12 (salmétérol)	1 diskus, 2 f.p.j. ou 2 inh., 2 f.p.j.	85,80 \$

\* D'après la liste de médicaments publiée par la RAMQ en février 2007

† Statut de médicament d'exception à la RAMQ

volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et de la capacité vitale forcée comparativement à l'ipra-

tropium<sup>6</sup>. Dans une autre étude à répartition aléatoire à double insu d'une durée de plus d'un an, le tiotro-

pium a produit une bronchodilatation prolongée ayant entraîné une amélioration de la fonction pulmonaire, de la dyspnée et de la qualité de vie<sup>7</sup>. En outre, la fréquence et la durée des exacerbations ont été réduites tandis que la survenue d'une première exacerbation a été retardée dans le groupe sous tiotropium<sup>8</sup>. Dans une étude de six mois qui comparait le tiotropium au salmétérol, le tiotropium s'est révélé supérieur en ce qui concerne la bronchodilatation et l'amélioration de la dyspnée<sup>9</sup>. La proportion de patients ayant eu des changements significatifs de leur qualité de vie liée à leur état de santé était plus grande dans le groupe sous tiotropium<sup>9</sup>.

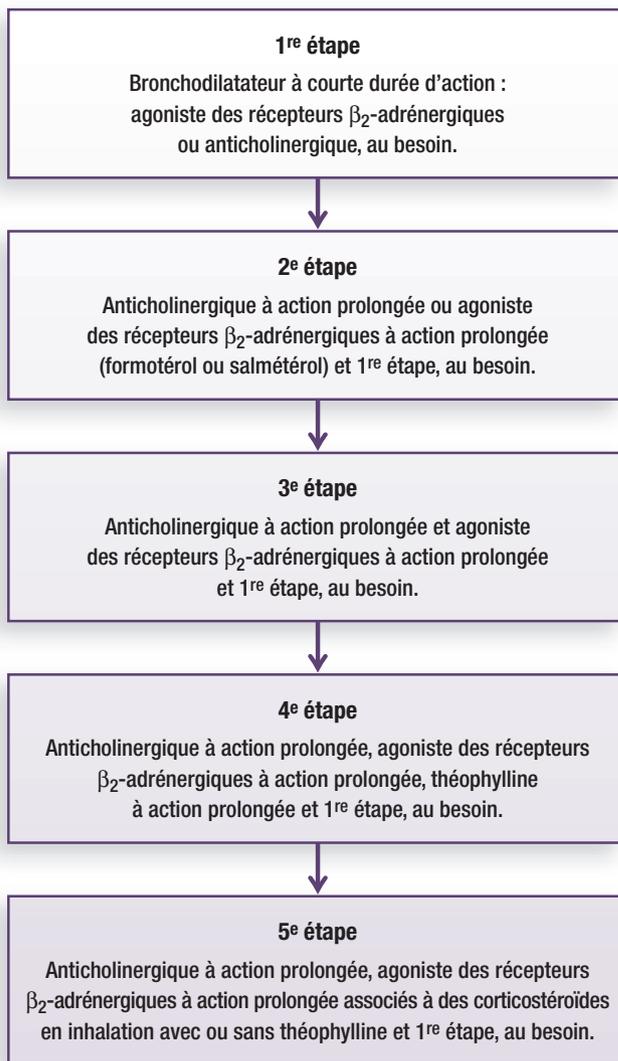
Aucun cas de tachyphylaxie n'a été révélé après un an d'utilisation du tiotropium<sup>10</sup>. L'état stationnaire pharmacodynamique de ce médicament, administré quotidiennement, a été atteint pendant la première semaine de traitement. Même si la demi-vie est de cinq à sept jours, aucune accumulation du médicament n'a été observée une fois l'état d'équilibre atteint. La dose recommandée est de 18 µg, 1 fois par jour, matin ou soir, puisque l'heure d'administration n'a pas d'effet sur l'efficacité du produit. La prise unique quotidienne du tiotropium améliore la fidélité au traitement comparativement à l'ipratropium<sup>1</sup>.

Un traitement d'entretien prolongé de la BPCO sous forme de corticostéroïdes par voie orale ne procure aucun avantage clinique et est même associé à un risque accru d'effets indésirables généralisés et de mortalité<sup>1</sup>. Les corticostéroïdes en inhalation ne devraient pas être employés en première intention dans le traitement de la BPCO. Cependant, ils devraient être envisagés chez les patients présentant au moins trois exacerbations aiguës par année (tableau II). Par ailleurs, comme l'association salbutamol-ipratropium (Combivent) sera retirée

du marché à partir de juin 2007, il faut prescrire un produit de remplacement aux patients (tableau III).

**Tableau II**

**Algorithme de traitement de la BPCO**



**Tableau III**

**Médicaments proposés en remplacement du Combivent**

Atrovent (Ipratropium)	2 inh., 4 f.p.j.
+	
Ventolin (Salbutamol)	2 inh., 4 f.p.j.
ou	
Spiriva (Tiotropium)	1 inh., 1 f.p.j.
+	
Ventolin (Salbutamol)	2 inh., 4 f.p.j.



### Quelques outils pour vous aider à prescrire

Les lignes directrices de la Société canadienne de thoracologie sur la prise en charge de la BPCO<sup>1</sup> indiquent une hiérarchie des traitements selon la gravité de la maladie et de l'atteinte fonctionnelle (*tableau II*).



### Pièges à éviter

Comme la majeure partie du tiotropium est éliminée par voie rénale sous forme inchangée, l'administration devrait être surveillée de près chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale allant de modérée à grave (clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min)<sup>4</sup>. Le dispositif d'administration nécessite un débit inspiratoire d'au moins 20 l/min. Il faut placer une capsule dans la chambre centrale du dispositif d'inhalation, puis percer la capsule en appuyant sur le bouton situé sur le côté et en le relâchant<sup>5</sup>. Le patient doit donc avoir une bonne dextérité et être capable de suivre une procédure en plusieurs étapes. C'est pourquoi le recours à cette molécule est difficile chez les patients présentant des déficits cognitifs.



### Je fais une réaction, est-ce à cause de mon médicament ?

Le tiotropium est bien toléré. L'effet indésirable le plus fréquent est la sécheresse de la bouche et est en général d'intensité légère<sup>4</sup>. Les autres effets liés aux anticholinergiques sont la constipation, l'augmentation de la fréquence cardiaque, la tachycardie supraventriculaire, la fibrillation auriculaire, la vision trouble, le glaucome, la miction difficile et la rétention urinaire<sup>4</sup>. Comme les bronchodilatateurs ne modifient pas l'évolution naturelle de la bronchopneumopathie chronique obstructive, ils ne sont pas nécessaires chez les patients sans symptômes. Chez ceux qui présentent des symptômes, ils aident à réduire la dyspnée, à augmenter la tolérance à l'exercice et à améliorer la qualité de vie.



### Et le prix ?

Le prix de trente capsules de tiotropium s'élève à 63 \$ (2,10 \$ par jour) tandis que le coût mensuel de l'ipratropium est de 19,81 \$ (à raison de 2 inhalations, 4 f.p.j.).



### Ce que vous devez retenir...

- Il est important de dépister précocement la BPCO.
- Les bronchodilatateurs constituent la base du traitement de la BPCO.
- Les anticholinergiques semblent préférables étant donné leurs effets cardiovasculaires moindres.
- Selon certaines études, le tiotropium serait plus efficace que l'ipratropium tandis que son administration unique quotidienne facilite l'observance. Malheureusement, il coûte de quatre à cinq fois plus que l'ipratropium.



### Est-ce sur la liste ou pas ?

Le tiotropium est maintenant remboursé par le régime public d'assurance médicaments.

## Bibliographie

1. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J et coll. Recommandations de la Société canadienne de thoracologie sur la prise en charge de la maladie pulmonaire obstructive chronique – 2003. *Can Respir J* 2003 ; 10 (suppl. A) : 37A-59A.
2. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA et coll. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005. Numéro 2. Article : CD002876.pub2. DOI : 10.1002/1465858.CD002876.pub2.
3. Salpeter SR, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: anticholinergics, but not beta-agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. *J Gen Intern Med* 2006 ; 21 (10) : 1011-9.
4. Vigilance Santé. Bulletin de janvier 2007. Site Internet : [www.vigilance.ca](http://www.vigilance.ca) (Date de consultation : 23 avril 2007).
5. Association des pharmaciens du Canada. *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques (CPS)*. 10<sup>e</sup> éd. Ottawa : L'Association ; 2005. p. 2211.
6. Van Noord JA, Bantje TA, Eland ME et coll. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000 ; 55 (4) : 289-94.
7. Vincken W, Van Hoord JA, Greefhorst APM et coll. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 year's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002 ; 19 (2) : 209-16.
8. Donohue JE, Van Noord JA, Bateman ED et coll. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002 ; 122 (1) : 47-55.
9. Role of anticholinergic therapy in COPD. *UpToDate*. Site Internet : [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (Date de consultation : 24 avril 2007).
10. Conseil du médicament du Québec. Du nouveau pour le traitement de la MPOC. *CdM Express – Bulletin du Conseil du médicament* 2006. 3 (2) : 4. Site Internet : [www.cdm.gouv.qc.ca/site/download.php?55a1ee4fd43b50ee2b67313fd8ce6e01](http://www.cdm.gouv.qc.ca/site/download.php?55a1ee4fd43b50ee2b67313fd8ce6e01) (Date de consultation : 4 avril 2007).