

Martin Frey

Les exacerbations de la BPCO: traitement et prévention

A propos d'une conférence présentée dans le cadre du SSMI/SGIM Great Update 2011

Bien que le diagnostic et le traitement des exacerbations fasse partie des tâches quotidiennes des médecins de premier recours et des pneumologues, ce n'est qu'au cours des dernières années qu'on a véritablement pris conscience de la signification des exacerbations et de l'importance de leur prévention. Pendant longtemps, le volume expiratoire maximal seconde est resté pour nous l'unique et incontestable facteur de risque et a d'ailleurs servi de référence pour la classification dans les différents grades de sévérité sur la base de la fonction pulmonaire. La compréhension de la signification des exacerbations n'est pas facilitée par le flou qui entoure leur définition: l'exacerbation reste une entité avant tout anamnétique, survenant au cours de l'évolution de la maladie et relativement difficile à distinguer des fluctuations des symptômes quotidiens des patients atteints de BPCO.

Définitions

Selon les guidelines GOLD [1], l'exacerbation est caractérisée par une péjoration des symptômes respiratoires, qui dépassent les fluctuations journalières des signes et des symptômes de fond de la maladie et qui imposent un *changement du traitement*. Cette définition ne précise pas si ce changement fait suite à une consultation médicale ou s'il est la conséquence d'une décision autonome de la part du patient. Anthonisen [2] avait proposé une définition différenciée de l'exacerbation qui a toujours cours et qui distingue trois types, selon les trois symptômes de la dyspnée, du volume des expectorations et de la dyscoloration de celles-ci. Dans son travail de 1987, il a montré que les patients avec exacerbation de type 1 (présence des 3 symptômes) pouvaient bénéficier d'une antibiothérapie; dans les deux autres types, la question de l'étiologie non bactérienne et donc de l'efficacité des antibiotiques reste posée.

Etiologies / Diagnostics différentiels

Dans la pratique quotidienne, on ne parvient souvent pas à expliquer avec certitude l'étiologie d'une exacerbation. Des infections virales, bactériennes ou combinées, voire séquentielles, sont toutefois probablement la cause dans la grande majorité des cas. Parmi les autres causes, on évoquera l'exposition à des agents nocifs et bien sûr aussi les problèmes de compliance. A ne pas oublier non plus d'autres maladies pouvant donner lieu à des tableaux cliniques semblables: une insuffisance cardiaque décompensée, un pneumothorax, une embolie pulmonaire et bien entendu les pneumonies.

Les exacerbations en tant que facteur pronostic

Il ressort clairement de la pratique clinique quotidienne que des patients aux degrés d'obstruction comparables présentent des fréquences d'exacerbations très différentes et que les patients

souffrant d'exacerbations fréquentes présentent une évolution plus défavorable.

L'étude ECLIPSE [3] a montré que le taux d'exacerbations augmente avec la sévérité de l'obstruction, mais aussi qu'il existe un groupe de patients souffrant de fréquentes exacerbations qui requièrent des interventions alors même que leur degré d'obstruction est encore faible. La fréquence des épisodes d'exacerbation doit être considérée aujourd'hui comme un facteur de risque évident. Les patients avec deux exacerbations ou plus par an ont ainsi une mortalité augmentée de plus de 50% par rapport aux patients sans exacerbations [4]. L'effet des exacerbations sur la qualité de vie est elle aussi très significative [5].

Les guidelines GOLD: une nouvelle perspective

Ces observations nous ont conduits à ne plus uniquement baser l'évaluation du profil de risque sur les stades GOLD classiques [6], mais à également tenir compte de la symptomatologie, évaluée par ex. à l'aide d'une échelle de la dyspnée ou du score CAT, et de la fréquence des exacerbations. On différencie ici les situations à 0-1 exacerbation par an et celles à 2 exacerbations par année ou plus. Cette approche permet de beaucoup mieux appréhender le phénotype spécifique d'un patient avec BPCO et de définir une stratégie thérapeutique plus personnalisée.

Le traitement des exacerbations

La première mesure prise et que le patient applique souvent de lui-même est l'intensification du traitement bronchodilatateur et l'ajout de substances à courte durée d'action. Le recours aux corticostéroïdes systémiques occupe une place centrale dans la prise en charge, habituellement sous forme de prednisolone (0,5 mg/kg) durant 10 à 14 jours. Des études en cours doivent montrer si un traitement de plus courte durée pourrait être suffisant. Une corticothérapie systémique sur 14 jours n'améliore pas l'évolution et est associée à une incidence accrue d'effets indésirables [7, 8]. Si le recours aux corticoïdes n'est pratiquement pas remis en question dans cette indication, ces derniers sont souvent utilisés trop parcimonieusement ou même complètement délaissés dans la pratique quotidienne en raison de la crainte de l'immunosuppression.

La question de l'antibiothérapie est quant à elle nettement plus complexe. Une proportion non négligeable des exacerbations n'est pas la conséquence directe d'une infection bactérienne. La présence d'une BPCO modérée ou sé-

Si le recours aux corticoïdes n'est pratiquement pas remis en question dans cette indication, ces derniers sont souvent utilisés trop parcimonieusement ou même complètement délaissés dans la pratique quotidienne en raison de la crainte de l'immunosuppression.

rière ou d'expectorations purulentes parle en faveur de l'antibiothérapie. L'utilisation de nouveaux biomarqueurs, comme la procalcitonine, pourrait aider à diminuer le nombre des antibiothérapies inutiles [7, 9].

On peut dire en résumé que les antibiotiques devraient être administrés d'autant plus volontiers que l'état du patient est précaire, que la BPCO est sévère et qu'il y a d'expectorations purulentes. L'indication à l'antibiothérapie ne fait aucun doute chez les patients relevant d'un traitement en soins intensifs.

Au-delà de ces traitements médicamenteux, le patient bénéficiera souvent d'une oxygénothérapie transitoire et nécessitera, en fonction de la clinique, d'une assistance respiratoire invasive ou non invasive.

La prévention des exacerbations

La prévention des exacerbations est un élément essentiel de la prise en charge de la BPCO. Les études sur les médicaments modernes intègrent par conséquent parmi les critères primaires examinés l'efficacité sur les exacerbations. On peut globalement retenir que la plupart des médicaments utilisés dans la pratique quotidienne produit des effets plus ou moins importants sur les exacerbations. Il revient donc aujourd'hui à ce paramètre une place aussi importante que celle de l'efficacité sur la dyspnée et la qualité de vie au plan respiratoire.

On n'oubliera en outre pas qu'il existe aussi des traitements non médicamenteux capables de diminuer la fréquence des exacerbations (tab. 1).

Tableau 1

Prévention des exacerbations.

Pharmacologique:

Bronchodilatateurs à courte durée d'action

Bronchodilatateurs à longue durée d'action

Corticostéroïdes inhalés

Préparations combinées

Mucolytiques / acétylcystéine

Macrolides

Roflumilast

Lysats bactériens

Non pharmacologique:

Physiothérapie respiratoire / Réhabilitation

Chirurgie de réduction de volume pulmonaire

Oxygénothérapie à domicile

Respiration assistée à domicile

Vaccinations

Sevrage du tabac

Moyens pour réduire la fréquence des exacerbations

Une diminution de la fréquence des exacerbations a déjà été démontrée avec les bêtamimétiques à courte durée d'action et le bromure d'ipratropium utilisés depuis des décennies [10]. La même remarque s'applique à tous les bêtamimétiques à longue durée d'action commercialisés en Suisse, ainsi qu'au tiotropium. Si les bronchodilatateurs de ces deux classes sont évidemment aussi utilisés dans le but de l'amélioration de la dyspnée et de la tolérance à l'effort, la valeur des corticostéroïdes topiques est moins

évidente par rapport à leurs effets dans l'asthme bronchique. Il s'est en effet avéré que les patients atteints d'une BPCO au stade avancé (à partir du stade GOLD III) avec de fréquentes exacerbations peuvent bénéficier d'une amélioration du taux d'exacerbations sous stéroïdes topiques [1]. Il ne faut cependant pas oublier à ce propos que l'une des plus grandes études réalisées dans ce domaine a trouvé une augmentation de l'incidence des pneumonies sous une préparation combinée [11].

L'inhibiteur de la phosphodiesterase-4 roflumilast est une nouvelle approche. Il n'a certes pas d'effets immédiats sur la mécanique ventilatoire, mais diminue le taux d'exacerbations de l'ordre de 20% chez les patients avec BPCO modérée à sévère [12]. On ne connaît pas encore avec certitude à l'heure actuelle les effets de ce médicament chez les patients déjà sous inhalations de corticostéroïdes topiques. Les patients traités par un produit de cette nouvelle classe de substances doivent être étroitement surveillés à la recherche d'éventuels effets indésirables (nausées, inappétence, douleurs abdominales et perte de poids).

On essayait autrefois de donner de façon récurrente des antibiotiques comme prévention au long cours, mais cette approche a été abandonnée depuis. Des données plus récentes ont cependant montré que des traitements d'azithromycine à visée immunomodulatrice, pour ne citer qu'un exemple, permettent de réduire la fréquence des exacerbations [13]. Des craintes relatives aux risques de résistances empêchent néanmoins pour l'instant de recommander ce type de traitement au long cours à plus large échelle. L'utilisation fréquente dans la pratique quotidienne de mucolytiques et d'antioxydants, tels que la N-acétylcystéine ou la carbocystéine, reste aussi controversée à l'heure actuelle [1]. Certaines données suggèrent que ces substances pourraient protéger dans une certaine mesure des exacerbations les patients ne prenant pas de stéroïdes inhalés.

La réhabilitation est aussi efficace juste après une exacerbation et améliore de plus l'évolution à long terme.

Approches non pharmacologiques pour la réduction des exacerbations

La sédentarité est un facteur de risque reconnu de la BPCO [14] d'où l'intérêt de la réhabilitation pulmonaire dans le traitement [15]. Il n'est guère étonnant, dans ce contexte, que l'introduction immédiate d'une réhabilitation pulmonaire dès la fin d'une exacerbation influence favorablement le cours de la maladie. Une méta-analyse de Puhan [16] a mis en évidence une diminution remarquable de 78% du risque d'hospitalisation et de 72% du risque de mortalité. Cela signifie que la réhabilitation pulmonaire ne doit pas seulement servir à améliorer la qualité de vie, la tolérance à l'effort et la capacité de travail, mais aussi à réduire le taux d'exacerbations.

Il est intéressant de constater que la chirurgie de réduction de volume pulmonaire peut aussi diminuer la fréquence des exacerbations [17]. Cet effet va de pair avec l'augmentation du volume expiratoire maximal seconde.

L'oxygénothérapie à domicile fournit une contribution essentielle à la stabilisation de la BPCO. Une étude qui a porté sur l'«omission de la pose de l'indication à l'oxygénothérapie» a observé une nette augmentation du taux d'hospitalisations chez les patients privés d'oxygénothérapie. Contrairement à l'oxygénothérapie à domicile, l'intérêt de la ventilation assistée à domicile, moins cou-

rante, n'est pas clairement démontré dans l'optique de la réduction du taux d'exacerbations.

Le rapport coût-efficacité de la vaccination contre la grippe influenza est en revanche impressionnant, puisque cette dernière procure une réduction de 70% de la mortalité et de l'ordre de 52% du taux d'hospitalisations [18]. La même remarque vaut pour le vaccin pneumococcique. On peut dire globalement que les vaccinations sont les interventions à la fois les plus efficaces et les plus économiques pour la réduction de l'incidence des exacerbations. On sait depuis longtemps, notamment depuis la publication de l'étude Lung Health [19], que le sevrage du tabac diminue aussi la fréquence des exacerbations. L'augmentation des exacerbations chez les patients avec BPCO qui continuent à fumer est l'une des causes du pronostic les plus défavorables dans cette population. L'utilisation de lysats bactériens est une autre approche intéressante, dans la mesure où cette forme d'immunothérapie peut aussi entraîner une certaine réduction du nombre d'exacerbations, même si ses effets à long terme sont encore trop peu documentés [1].

La réduction de la fréquence des exacerbations est l'un des objectifs de la prise en charge de la BPCO

Le suivi des patients avec BPCO sur des décennies est une tâche relativement lourde. Il ne vise pas seulement une réduction de la mortalité et une prévention des complications, mais aussi une amélioration du devenir de la maladie. Nous ne devons donc pas nous focaliser uniquement sur ces critères et nous concentrer aussi sur l'amélioration de la dyspnée, de la qualité de vie et justement du taux d'exacerbations. Bien qu'il n'existe pour l'instant aucune méthode permettant de stopper la progression de la BPCO ni, à plus forte raison, de la guérir, nous sommes tout de même en mesure aujourd'hui de limiter la fréquence des exacerbations grâce au cumul des mesures mentionnées ci-dessus. L'identification des «patients atteints de BPCO et souffrant de fréquentes exacerbations» permettra d'intensifier le suivi et les traitements, ce qui nous rapprochera en définitive un peu plus de notre objectif d'une plus grande personnalisation de la thérapie.

Références

- 1 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
- 2 Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1987;106:196–204.
- 3 Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2010;363:1128–38.
- 4 Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005;60:925–31.

- 5 Spencer S, Jones PW. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax.* 2003;58:589–93.
- 6 COD Guidelines.sdfsf.
- 7 Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med.* 1999;340:1941–7.
- 8 Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2003;348:2618–25.
- 9 Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest.* 2007;131:9–19.
- 10 Friedman M, Serby CW, Menjoge SS, Wilson JD, Hilleman DE, Witek TJ, Jr. Pharmacoeconomic evaluation of a combination of ipratropium plus albuterol compared with ipratropium alone and albuterol alone in COPD. *Chest.* 1999;115:635–41.
- 11 Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007;356:775–89.
- 12 Chong J, Poole P, Leung B, Black PN. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011:CD002309.
- 13 Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011;365:689–98.
- 14 Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Anto JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax.* 2006;61:772–8.
- 15 Lacasse Y, Brosseau L, Milne S, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002:CD003793.
- 16 Puhon MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011:CD005305.
- 17 Washko GR, Fan VS, Ramsey SD, et al. The effect of lung volume reduction surgery on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:164–9.
- 18 Nichol KL. The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease. *Vaccine.* 1999;17 Suppl 1:S91–3.
- 19 Anthonisen NR, Lindgren PG, Tashkin DP, Kanner RE, Scanlon PD, Connett JE. Bronchodilator response in the lung health study over 11 yrs. *Eur Respir J.* 2005;26:45–51.

Correspondance:

Dr Martin Frey
 Médecin-chef du service de pneumologie
 Klinik Barmelweid
 5027 Barmelweid
 martin.frey[at]barmelweid.ch