

Guide de référence éclair

Pharmacothérapie chez les patients ayant une MPOC – Mise à jour de 2019 sur les données probantes



Lignes directrices pour la pratique clinique de la Société canadienne de thoracologie

Résumé

La présente mise à jour des lignes directrices met de l'avant de nouveaux résultats importants sur le traitement pharmacologique de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) qui devraient modifier la pratique clinique et améliorer la prise en charge de la maladie. Nous présentons une mise à jour des données probantes et des recommandations, et des observations cliniques d'experts sur la pharmacothérapie d'entretien pour les patients dont la MPOC est stable. La présente mise à jour ne porte pas sur le diagnostic et le traitement non pharmacologique de la MPOC.

Chez les patients ayant une MPOC et dont l'essoufflement, l'intolérance à l'effort et la détérioration de l'état de santé persistent malgré une monothérapie d'antimuscarinique à longue durée d'action (AMLA) ou de bêta2-agoniste à longue durée d'action (BALA), nous recommandons une progression du traitement vers une bithérapie AMLA/BALA. Chez les patients présentant un risque élevé d'exacerbations, il faut privilégier une bithérapie AMLA/BALA plutôt qu'une association de corticostéroïde en inhalation (CSI)/BALA, sauf chez les patients ayant déjà subi des exacerbations et dont le nombre d'éosinophiles de sang périphérique est élevé. Il n'y a pas lieu de recourir à la monothérapie de CSI; lorsqu'ils sont indiqués, les CSI doivent être utilisés uniquement en association avec des bronchodilatateurs. Pour la mise en place du traitement dans les cas de MPOC, il est proposé d'adopter une approche pratique et fondée sur les données probantes selon laquelle une inhalothérapie combinée est supérieure à la monothérapie et une trithérapie est supérieure

à une bithérapie chez certaines populations de patients. Étant donné que la supériorité de la trithérapie ou de la bithérapie à l'aide d'un bronchodilatateur pourrait ne pas être observée chez tous les patients, il faudra envisager une dégression de traitement pour certains patients (qui ne présentent pas de risque élevé d'exacerbations futures), mais sous une étroite supervision médicale, car le risque de détérioration clinique est réel et persiste. La décision de modifier un traitement doit toujours être prise après une évaluation complète du patient et des avantages possibles d'une modification du traitement; ainsi qu'une évaluation de tous les effets indésirables du traitement et une vérification de l'observance du patient, de sa technique d'inhalation et de ses préférences.

La pharmacothérapie joue un rôle fondamental, mais elle ne doit jamais être utilisée comme seul traitement pour la prise en charge des patients ayant une MPOC. Les cliniciens doivent toujours associer et optimiser les traitements pharmacologiques et non pharmacologiques en ayant le double objectif de soulager les symptômes et de prévenir les exacerbations aiguës de la MPOC (EAMPOC).

Le présent document est un guide de référence éclair dont la version complète est accessible sur le site Web de la Société canadienne de thoracologie :

cts-sct.ca/collection-des-lignes-directrices/?lang=fr

Jean Bourbeau, Mohit Bhutani, Paul Hernandez, et al. Canadian Thoracic Society Clinical Practice Guideline on pharmacotherapy in patients with COPD – 2019 update of evidence. Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine, 3:4, 210-232.

Prise en charge complète de la MPOC

En pratique clinique, une approche complète et intégrée des soins doit comprendre :

- un diagnostic de MPOC confirmé par la spirométrie;
- l'évaluation clinique du patient; et
- la prise en charge complète – qui comprend des interventions non pharmacologiques et pharmacologiques (figure 1).

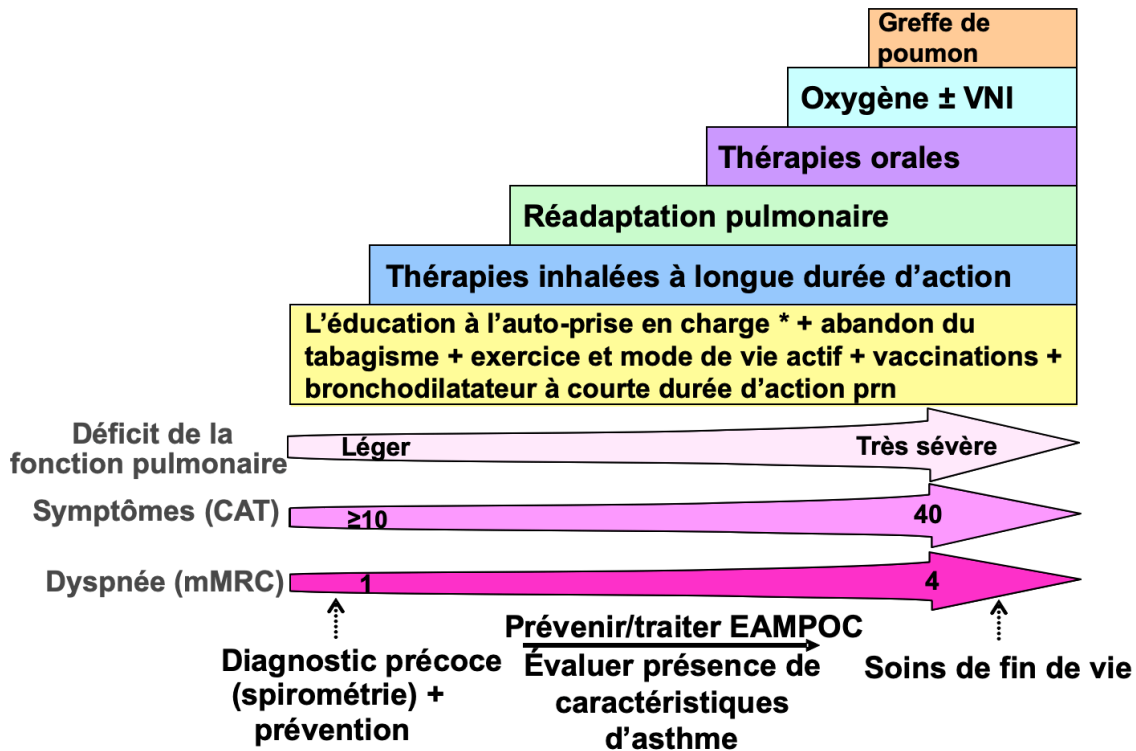


Figure 1: Une approche intégrée des soins qui inclut le diagnostic de la MPOC par la spirométrie, l'évaluation du fardeau des symptômes et le risque d'exacerbations futures ainsi qu'un monitoring continu, une évaluation des caractéristiques de l'asthme et une prise en charge complète, à la fois pharmacologique et non pharmacologique.

* = **L'éducation à l'auto-prise en charge** inclut une explication et une vérification de la technique appropriée d'utilisation de l'inhalateur, l'explication et la vérification des techniques de respiration, la reconnaissance précoce des EAMPOC, l'élaboration et la mise en œuvre d'un plan d'action (s'il y a lieu).

mMRC est une version modifiée de l'échelle du Conseil de recherche médicale (échelle d'essoufflement de 0 à 4) qui s'aligne avec le rapport de la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) – mise à jour de 2019. Cette version est différente de ce qui avait été précédemment utilisée dans nos lignes directrices.

Abréviations : CAT = test d'évaluation de la MPOC; mMRC = échelle modifiée du Conseil de recherche médicale; prn = au besoin; EAMPOC = exacerbation aiguë de la MPOC; thérapies inhalées à longue durée d'action = antagoniste muscarinique à longue durée d'action et/ou β 2-agoniste à longue durée d'action, corticostéroïde inhalé; VNI = ventilation non invasive.

Évaluation des données probantes et élaboration et classification des recommandations

Le système GRADE est un outil utilisé à grande échelle pour caractériser la qualité des données probantes et la force d'une recommandation. Le système GRADE repose sur un principe fondamental selon lequel la qualité et la force d'une recommandation sont interdépendantes, mais distinctes. Si la classification de la force d'une recommandation doit refléter la qualité des données probantes, elle repose également sur l'acceptabilité de l'intervention pour les patients et les médecins, la faisabilité de son utilisation dans le contexte dans lequel les lignes directrices seront utilisées et l'impression des membres du comité des lignes directrices quant à l'utilité de l'intervention en fonction de leur expérience et de leurs connaissances personnelles.

| Grade de recommandation | |
|--|-----------|
| Fort recommandation, données probantes de grande qualité | 1A |
| Fort recommandation, données probantes de qualité modérée | 1B |
| Fort recommandation, données probantes de faible ou très faible qualité | 1C |
| Faible recommandation, données probantes de grande qualité | 2A |
| Faible recommandation, données probantes de qualité modérée | 2B |
| Faible recommandation, données probantes de faible ou très faible qualité | 2C |

Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH et coll. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines report from an American College of Chest Physicians task force. Chest. 2006;129(1):174-181.

Sommaire des recommandations

Section 1 L'amélioration des symptômes, de la tolérance à l'effort, de l'activité physique et de l'état de santé en cas de MPOC stable

L'essoufflement (dyspnée) à l'effort est le symptôme respiratoire le plus invalidant que présentent les patients ayant une MPOC. Étant donné que l'évolution de la maladie diminue la capacité des patients à faire de l'exercice et nuit, par conséquent, à leur capacité de poursuivre leurs activités quotidiennes, ils considèrent le soulagement de ce symptôme comme l'un des résultats les plus importants dans la prise en charge de leur maladie. L'essoufflement contribue également aux manifestations extrapulmonaires établies de la MPOC, notamment l'anxiété, la dépression, les maladies cardiovasculaires et le déconditionnement des muscles locomoteurs périphériques. Fait important, il est fortement associé à une augmentation de la morbidité et de la mortalité chez les adultes ayant une MPOC. Un essoufflement persistant est associé à un risque accru d'exacerbation. La dyspnée et les exacerbations ne sont pas des résultats indépendants ou dichotomiques, et on les observe souvent chez un même patient. Le soulagement de l'essoufflement constitue un objectif fondamental de la prise en charge de la MPOC.

Les bronchodilatateurs inhalés sont les médicaments de base dans la prise en charge pharmacologique de la MPOC. Il existe deux classes principales de bronchodilatateurs : les bêta2-agonistes et les antagonistes muscariniques. Ils sont tous deux offerts en formulation à longue durée d'action et à courte durée d'action. Ils peuvent être utilisés en monothérapie, associés dans le cadre d'une bithérapie à deux bronchodilatateurs ou associés avec des CSI dans le cadre d'un traitement d'entretien. Les bronchodilatateurs améliorent le couplage neuromécanique de l'appareil respiratoire et retardent la survenue de contraintes mécaniques, procurant un soulagement de l'essoufflement à l'effort et une amélioration concomitante de la tolérance à l'effort chez les patients ayant une MPOC.

Les recommandations suivantes fournissent des lignes directrices sur l'utilisation optimale de pharmacothérapies d'entretien inhalées et orales éprouvées pour soulager l'essoufflement et améliorer la tolérance à l'effort, l'activité physique et l'état de santé chez les patients dont la MPOC est stable.

Tableau 1 — Recommandations de 2019 pour le soulagement des symptômes et l'amélioration de la tolérance à l'effort, de l'activité physique et de l'état de santé chez les patients dont la MPOC est stable

Section 1: Comment un clinicien choisit-il des pharmacothérapies d'entretien appropriées pour des patients MPOC stable afin de réduire le fardeau des symptômes (notamment la dyspnée et l'intolérance à l'effort), augmenter l'activité physique et améliorer l'état de santé?

| N° | Grade | Ligne directrice | Observations cliniques |
|-----|------------------|--|--|
| 1.1 | 1A | Nous recommandons l'utilisation d'un bronchodilatateur inhalé à longue durée d'action, soit une monothérapie d'AMLA ou de BALA, pour réduire la dyspnée, accroître la tolérance à l'effort et améliorer l'état de santé. | Nous recommandons le recours à un AMLA de préférence à un BALA pour prévenir les EAMPOC (voir Tableau 2). |
| 1.2 | 1A | Nous recommandons une bithérapie AMLA/BALA inhalés chez les patients qui présentent une dyspnée persistante, une intolérance à l'effort et/ou un état de santé médiocre malgré la prise d'une monothérapie d'AMLA ou de BALA inhalé. | L'essoufflement et la tolérance à l'effort s'améliorent davantage au moyen d'une bithérapie AMLA/BALA qu'au moyen d'une monothérapie; l'état de santé n'a pas fait l'objet d'études à titre de paramètre principal. |
| 1.3 | 2A | Nous suggérons le recours à un traitement à l'aide d'un bronchodilatateur inhalé à longue durée d'action, p. ex. AMLA, BALA ou bithérapie AMLA/BALA, pour améliorer le taux d'activité physique. | Un bronchodilatateur à longue durée d'action peut améliorer la capacité à faire de l'exercice, mais sans améliorer le taux d'activité physique, à moins qu'une intervention sur le plan comportemental soit également offerte. |
| 1.4 | 2A | Nous suggérons, chez les patients ayant une MPOC et dont l'état de santé demeure médiocre malgré l'utilisation d'un BALA comme traitement d'entretien, un traitement par une bithérapie AMLA/BALA plutôt que par une association de CSI/BALA. | Une association de CSI/BALA doit être privilégiée plutôt qu'une bithérapie AMLA/BALA seulement chez les patients ayant une MPOC et atteints d'asthme concomitant. |
| 1.5 | 2A | Nous suggérons une trithérapie AMLA/BALA/CSI chez les patients dont la dyspnée et l'état de santé ne se sont pas améliorés au cours de la dernière année malgré une bithérapie AMLA/BALA inhalés. | On peut souvent observer une dyspnée et une exacerbation chez le même patient. |
| 1.6 | Consensus | Chez les patients dont la MPOC est stable et dont la dyspnée, la tolérance à l'effort ou l'état de santé ne s'améliore pas malgré une trithérapie AMLA/BALA/CSI ou une bithérapie AMLA/BALA, on peut envisager une dégression du traitement. Les données sont insuffisantes pour déterminer si une dégression du traitement (le passage de la trithérapie AMLA/BALA/CSI à la bithérapie AMLA/BALA ou à la monothérapie d'AMLA ou de BALA) est sécuritaire ou ne réduit pas les avantages pour le patient. | Le sevrage des CSI peut entraîner une détérioration de l'état de santé et de la fonction pulmonaire chez certains patients. Il ne faut pas entreprendre une dégression du traitement chez les patients présentant un risque élevé d'EAMPOC (voir Tableau 2). |
| 1.7 | 2C | Les données sont insuffisantes ou ambiguës pour déterminer si l'ajout d'un traitement oral, tel que les théophyllines, les inhibiteurs de la phosphodiesterase-4, les mucolytiques, les statines, les stéroïdes anabolisants, les plantes médicinales chinoises orales ou les inhibiteurs de la phosphodiesterase-5, apporte des avantages supplémentaires à la monothérapie d'AMLA ou de BALA ou à la bithérapie AMLA/BALA pour réduire la dyspnée, accroître la tolérance à l'effort ou le taux d'activité ou améliorer l'état de santé. | |
| 1.8 | Consensus | Nous recommandons d'éviter la monothérapie de CSI chez les patients dont la MPOC est stable. | Lorsqu'ils sont indiqués, les CSI doivent idéalement être administrés dans le cadre d'un traitement d'association chez les patients ayant une MPOC. |

Sommaire des recommandations

Section 2 La prévention d'exacerbations aiguës en cas de MPOC stable

Au Canada, les EAMPOC continuent d'être la principale cause d'hospitalisation aiguë (en soins de courte durée) chez les adultes et sont associés aux coûts les plus élevés en matière de soins hospitaliers (2016-2017). Le coût des hospitalisations liées à la MPOC est plus de 30 % plus élevé que celui du trouble de santé qui occupe le rang suivant sur le plan des coûts (insuffisance cardiaque). Les EAMPOC entraînent de mauvais résultats et des conséquences indésirables. Elles accélèrent le déclin de la fonction pulmonaire, diminuent considérablement la qualité de vie et sont des prédicteurs importants de futures EAMPOC. Elles sont des manifestations aiguës et imprévisibles d'une maladie chronique associée à

une mortalité accrue. La MPOC est la troisième cause de décès en importance dans le monde.

La prise en charge de la MPOC stable représente un objectif de traitement fondamental et réalisable pour diminuer l'incidence et la gravité des EAMPOC. En outre, l'administration d'un traitement préventif approprié aux patients présentant un risque accru d'exacerbations augmente la probabilité de réduire et de prévenir les consultations à l'urgence et les hospitalisations. Chez les patients atteints de MPOC sévère, la diminution des EAMPOC peut également entraîner une réduction de la mortalité.



Les recommandations suivantes fournissent des lignes directrices sur l'utilisation optimale des pharmacothérapies d'entretien inhalées et orales éprouvées pour la prévention des EAMPOC chez les patients dont la MPOC est stable, et non pour le traitement des exacerbations aiguës.

Tableau 2 — Recommandations de 2019 pour la prévention des exacerbations aiguës en cas de MPOC stable

Section 2:

Comment un clinicien choisit-il des pharmacothérapies d'entretien appropriées pour des patients dont la MPOC est stable afin de réduire le risque d'EAMPOC?

| N° | Grade | Ligne directrice | Observations cliniques |
|------|------------------------|---|---|
| 2.1 | 1A | Nous recommandons le recours à une monothérapie d'AMLA ou de BALA plutôt qu'à un BDCA prn. | Cette recommandation s'applique aux patients présentant un faible risque d'EAMPOC. |
| 2.2 | 1A | Nous recommandons une monothérapie d'AMLA plutôt qu'une monothérapie de BALA. | Cette recommandation s'applique aux patients présentant un faible risque d'EAMPOC. |
| 2.3 | 1A 2C | Nous recommandons une monothérapie d'AMLA plutôt qu'un antimuscarinique à courte durée d'action (AMCA). ET Nous suggérons une monothérapie de BALA plutôt qu'un AMCA. | Cette recommandation s'applique aux patients présentant un faible risque d'EAMPOC. |
| 2.4 | 1B | Nous recommandons une bithérapie AMLA/BALA pour les patients qui présentent des EAMPOC en dépit de l'utilisation d'une monothérapie d'AMLA ou de BALA. | |
| 2.5 | 1A | Nous recommandons une bithérapie de BALA/CSI plutôt qu'un BDCA prn pour prévenir les EAMPOC chez les patients présentant un risque élevé d'EAMPOC. ET Nous recommandons une bithérapie de BALA/CSI plutôt qu'une monothérapie de BALA pour prévenir les EAMPOC chez les patients présentant un risque élevé d'EAMPOC. | |
| 2.6 | 1B | Nous recommandons une bithérapie AMLA/BALA ou une bithérapie de BALA/CSI pour les patients présentant un risque élevé d'EAMPOC. | |
| 2.7 | 1A | Nous recommandons la trithérapie AMLA/BALA/CSI pour les patients présentant un risque élevé d'EAMPOC en dépit d'une monothérapie de BALA ou d'une bithérapie (CSI/BALA ou AMLA/BALA). | |
| 2.8 | 1A | Nous recommandons le recours à du roflumilast oral chez les patients atteints de bronchite chronique et présentant un risque élevé d'EAMPOC malgré un traitement inhalé à longue durée d'action optimal. | |
| 2.9 | 1B | Nous recommandons un traitement à la N-acétylcystéine orale (600 mg deux fois par jour) chez les patients atteints de bronchite chronique et présentant un risque élevé d'EAMPOC malgré un traitement inhalé à longue durée d'action optimal. | |
| 2.10 | 2A | Nous recommandons la prise d'un macrolide comme traitement d'entretien chez les patients présentant un risque élevé d'EAMPOC malgré un traitement inhalé à longue durée d'action optimal. | Les avantages doivent être évalués par rapport aux risques de résistance bactérienne, de déficience auditive et d'interactions avec les médicaments qui prolongent l'intervalle QT. |
| 2.11 | 2B | Nous suggérons d'éviter l'utilisation de théophylline à libération lente par voie orale, car ce médicament ne permet pas de prévenir les EAMPOC chez les patients qui reçoivent un traitement inhalé à longue durée d'action optimal. | |

Abréviations et définitions pour tableaux 1 et 2

MPOC stable

Les patients sont considérés comme ayant une MPOC stable dans toutes les situations cliniques autres que pendant une période d'exacerbation aiguë de MPOC (EAMPOC). Toutefois, les patients dont la MPOC est stable peuvent présenter des symptômes qui s'aggravent et/ou avoir subi une exacerbation.

Les bronchodilatateurs

Les bronchodilatateurs ouvrent les voies respiratoires dans les poumons en détendant les muscles lisses des voies respiratoires. Ils diminuent également l'hyperinflation des poumons. Les médicaments bronchodilatateurs peuvent avoir une courte ou une longue durée d'action. Les différents types de bronchodilatateurs à courte ou à longue durée d'action agissent de diverses façons.

- **Les bronchodilatateurs à courte durée d'action** sont les **BACA** (bêta2-agonistes à courte durée d'action) ou les **AMCA** (antimuscariniques à courte durée d'action).
- **Les bronchodilatateurs à longue durée d'action** sont les **BALA** (bêta2-agonistes à longue durée d'action) ou les **AMLA** (antimuscariniques à longue durée d'action).

CSI

corticostéroïde inhalé

Un BDCA prn (au besoin)

doit accompagner tous les traitements recommandés.

Traitement d'association – symbole « / »

Les traitements d'association peuvent être des produits d'association (dans le même inhalateur) et des schémas d'association (dans des inhalateurs distincts). L'utilisation d'un ou de plusieurs inhalateurs dans le cadre d'un traitement d'association représente la réalité clinique des différentes approches de prise en charge des patients en fonction de diverses considérations, par exemple l'accès aux médicaments, la réponse au traitement, les troubles médicaux autres que la MPOC et les préférences des patients.

Exacerbations

Les exacerbations sont des manifestations reposant sur des circonstances, c'est-à-dire un ou des symptômes respiratoires qui s'aggravent au-delà de leur variabilité habituelle au quotidien et qui peuvent nécessiter l'utilisation d'antibiotiques et/ou de corticostéroïdes à action générale (systémiques) et/ou de services de soins de santé. Les degrés de gravité d'une exacerbation sont les suivants :

- **légère** (symptômes respiratoires qui s'aggravent ou nouveaux symptômes respiratoires sans modification des médicaments prescrits);
- **modérée** (ordonnance d'antibiotiques et/ou de corticostéroïdes à prise orale); et
- **sévère** (hospitalisation ou consultation à l'urgence).

Risque faible ou élevé de futures exacerbations

Les patients sont considérés comme présentant un :

- **Faible risque** d'exacerbations s'ils ont présenté ≤ 1 exacerbation modérée ne nécessitant pas de consultation à l'urgence ou d'hospitalisation au cours de la dernière année.
- **Risque élevé** d'exacerbations s'ils ont présenté ≥ 2 exacerbations modérées ou ≥ 1 exacerbation sévère nécessitant une consultation à l'urgence ou une hospitalisation au cours de la dernière année.

Thérapies orales

Thérapies orales = roflumilast, N-acétylcystéine, azithromycine à dose quotidienne. Les corticostéroïdes oraux ne sont pas indiqués comme traitement d'entretien dans les cas de MPOC.

Une thérapie inhalée à longue durée d'action optimale

est un traitement qui a été adapté en fonction des antécédents du patient en matière d'exacerbations, conformément à la figure 2.

Pharmacothérapie de la MPOC

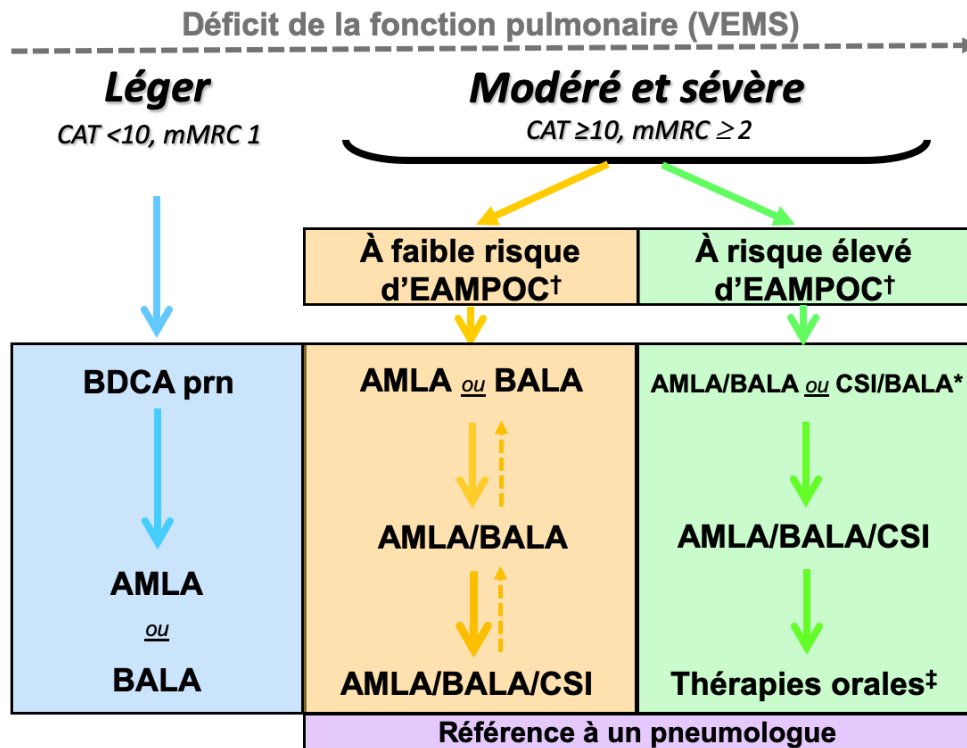


Figure 2 : La pharmacothérapie de la MPOC favorise une approche jumelant les décisions thérapeutiques avec le fardeau des symptômes et le risque de futures exacerbations. Pour en savoir plus sur l'algorithme traitement de patients qui ont une MPOC et des caractéristiques d'asthme (ACO), veuillez consulter l'énoncé de position de la SCT 2017 : Mise à jour de la pharmacothérapie chez les patients ayant une MPOC.

mMRC est une version de l'échelle du Conseil de recherche médicale (échelle d'essoufflement de 0 à 4) qui s'aligne avec le rapport de la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) – mise à jour de 2019. Cette version est différente de ce qui avait été précédemment utilisée dans nos lignes directrices.

Un **BDCA prn** (au besoin) doit accompagner tous les traitements recommandés. **Les flèches pleines** indiquent une progression du traitement pour parvenir à une prise en charge optimale des symptômes de dyspnée et/ou de limitation de l'activité ainsi qu'à une prévention de l'EAMPOC lorsque la situation le justifie. **Les flèches pointillées** indiquent un potentiel de dégression prudente du traitement ainsi qu'un monitoring étroit des symptômes, des exacerbations et de la fonction pulmonaire du patient. **Le symbole « / »** désigne des produits d'association (dans le même inhalateur) et des schémas d'association (dans des inhalateurs distincts). Les CSI doivent idéalement être administrés en association dans un seul inhalateur.

† Les patients sont considérés comme présentant un **faible risque d'exacerbation aiguë** s'ils ont subi ≤ 1 EAMPOC modérée (une EAMPOC modérée est une situation exigeant une ordonnance d'antibiotiques et/ou de corticostéroïdes à action générale) sans consultation à l'urgence ou hospitalisation au cours de la dernière année; ou un **risque élevé d'exacerbation aiguë** s'ils ont subi ≥ 2 EAMPOC modérées ou ≥ 1 exacerbation sévère au cours de la dernière année (une EAMPOC sévère est une situation exigeant une hospitalisation ou une consultation à l'urgence).

* Un taux d'**éosinophiles sanguins** ≥ 300 cellules/μL chez des patients ayant déjà présenté une EAMPOC peut être utile pour prédire une réponse favorable à des CSI administrés en association dans un seul inhalateur.

‡ **Thérapies orales** = le roflumilast, la N-acétylcystéine, l'azithromycine à dose quotidienne, peuvent être envisagés chez les patients présentant un risque élevé d'EAMPOC en dépit d'une thérapie inhalée à longue durée d'action optimale. Les corticostéroïdes oraux ne sont pas indiqués comme traitement d'entretien dans les cas de MPOC.

CAT = test d'évaluation de la MPOC; mMRC = échelle modifiée du Conseil de recherche médicale; BDCA prn = bronchodilatateur à courte durée d'action au besoin; EAMPOC = exacerbation aiguë de la MPOC; AMLA = antagoniste muscarinique à longue durée d'action; BALA = β2-agoniste à longue durée d'action; CSI = corticostéroïde inhalé.