

Roflumilast (Daxas®) – adjuvant pour les patients avec BPCO souffrant de constantes exacerbations

Martin Brutsche

Pneumologie & Schlafmedizin, Kantonsspital St. Gallen

La BPCO est caractérisée par une insuffisance respiratoire persistante, en règle générale progressive, et qui s'accompagne d'une inflammation chronique des voies aériennes et du poumon [1]. Les exacerbations, autrement dit des phases passagères d'aggravation des symptômes, impliquent souvent des hospitalisations et sont associées à une progression de la maladie, à des coûts importants et à une surmortalité. La prévention des exacerbations revêt une importance considérable.

Informations concernant la substance

Le nouveau mécanisme d'action du roflumilast est spécifiquement dirigé contre la composante inflammatoire de la BPCO [2]. Si les corticostéroïdes agissent plutôt sur les éosinophiles typiques de l'asthme [3], le roflumilast exerce son action sur les granulocytes neutrophiles qui prédominent dans la BPCO [4, 5]. La phosphodiesterase 4 (PDE4) est exprimée par les cellules inflammatoires et la musculature lisse des voies aériennes [6]. L'inhibition de la PDE4 augmente les taux de cAMP et l'activité de la protéine kinase A, ce qui stimule la phosphorylation protéique. Les protéines phosphorylées inhibent les cellules inflammatoires et les processus fibrotiques [2]. Le roflumilast, administré en une seule dose journalière par voie orale, est rapidement et presque entièrement résorbé, avant d'être transformé en un métabolite actif, le roflumilast-N-oxyde, qui dispose d'une efficacité et d'une spécificité proche de celles de la substance mère et qui est responsable à environ 90% de l'inhibition de la PDE4. La demi-vie du roflumilast-N-oxyde est de l'ordre de 30 heures et l'état stationnaire est atteint en environ six jours [2].

Efficacité clinique

Les premiers essais réalisés chez des patients avec BPCO modérée à sévère ont trouvé de légères améliorations de la fonction pulmonaire et de la qualité de vie liée à la santé [7, 8]. Les études qui ont suivi ont testé l'efficacité du roflumilast dans la prévention des exacerbations lorsqu'il est ajouté aux schémas thérapeutiques classiques de la BPCO [9-11]. Indépendamment du type de traitement de base (bêta-2-mimétiques à courte et à longue durée d'action [LABA] ou corticostéroïdes inhalés), le roflumilast a significativement réduit jusqu'à 21% l'incidence des exacerbations modérées à sévères. En d'autres termes, il faut traiter trois patients – par exemple par des LABA – durant un an pour éviter une exacerbation modérée à sévère [12]. Une analyse post-hoc récente a confirmé cette réduction du nombre d'exacerbations et a montré que les patients souffrant d'exacerbations fréquentes peuvent passer à un stade plus stable avec moins d'épisodes aigus de ce type [13].

Tout traitement de BPCO repose sur l'administration de bronchodilatateurs destinés à lutter contre la dyspnée. Le roflumilast peut être administré en tant qu'adjuvant et cette approche a été intégrée aux guidelines internationales et suisses [1, 14]. On ne dispose pas, à ce jour, de données comparatives directes sur l'utilisation du roflumilast comme traitement adjuvant à la corticothérapie par voie inhalée. L'étude REACT actuellement en cours examine ces effets [15].

Comme le roflumilast présente une disponibilité systémique, d'autres effets métaboliques ne sont pas exclus. Dans un essai clinique, on a ainsi observé sous roflumilast une diminution des taux d'HbA1c chez des diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués sans BPCO [16]. Une analyse post-hoc des résultats des principales études sur le roflumilast a montré une diminution des événements cardiovasculaires graves chez les patients sous roflumilast par rapport à ceux sous placebo [17]. Ces effets nécessitent cependant une confirmation.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées, l'inappétence, les douleurs abdominales, les diarrhées, les troubles du sommeil et les céphalées [2, 11]. Ces effets indésirables surviennent au début du traitement, sont réversibles et disparaissent avec la poursuite de ce dernier. La prudence est de mise chez les patients de petit poids, car on a rapporté lors des essais cliniques des cas de perte pondérale d'origine indéterminée (env. 2 kg). Les études cliniques ont également mis en évidence de rares cas de comportement suicidaire, raison pour laquelle la prudence est recommandée chez les patients dépressifs.

Utilisation et coûts

Le roflumilast est donné sous forme d'une seule prise par jour par voie orale. Il est indiqué dans le traitement adjuvant chez les patients avec BPCO sévère souffrant d'exacerbations fréquentes malgré un traitement de LABA bien conduit. Le traitement est pris en charge par l'assurance obligatoire et le coût journalier est de 1,94 Fr., autrement dit 709 Fr. par an [18]. Les études d'économie de santé ont démontré le rapport coût-efficacité favorable mesuré par le score QALY (Quality Adjusted Life Years) [19].

Correspondance:

Prof. Martin Brutsche
Kantonsspital St. Gallen
CH-9016 St. Gallen
[martin.brutsche\[at\]kssg.ch](mailto:martin.brutsche[at]kssg.ch)

Références

Vous trouverez la liste des références à www.medicalforum.ch.