

Bronchodilatateurs dans la BPCO: Pour qui? Pourquoi?

Update de pneumologie
Lausanne, 7 novembre 2013

Jean-William Fitting
Service de pneumologie
CHUV

Bronchodilatateurs inhalés

β 2-agonistes:

SABA: short-acting β 2-adrenergic receptor agonists

LABA: long-acting β 2-adrenergic receptor agonists

Anticholinergiques:

SAMA: short-acting muscarinic acetylcholine
receptor antagonists

LAMA: long-acting muscarinic acetylcholine
receptor antagonists

GOLD 2013:

quel bronchodilatateur en première intention?

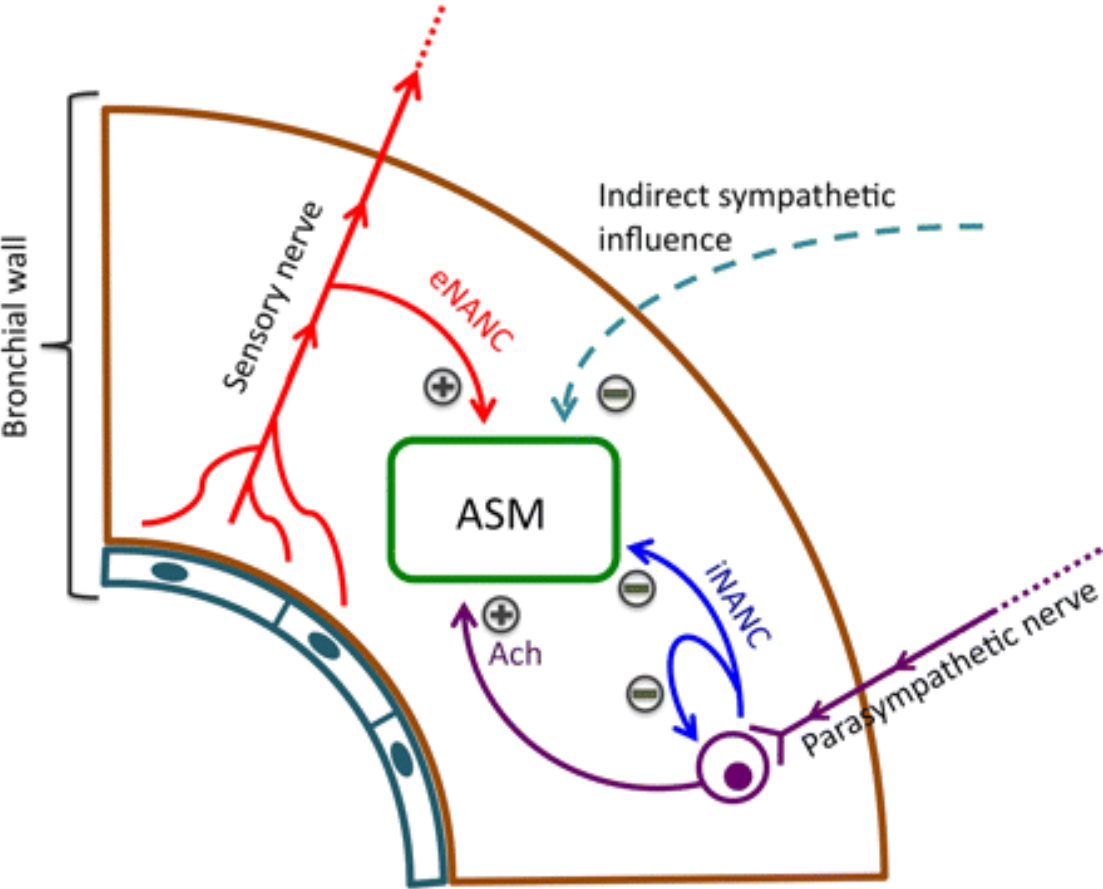
- VEMS >50% prédit (GOLD I-II) et peu symptomatique:

SAMA ou SABA

- VEMS <50% prédit (GOLD III-IV) ou très symptomatique:

LAMA et/ou LABA

Contrôle du tonus musculaire bronchique



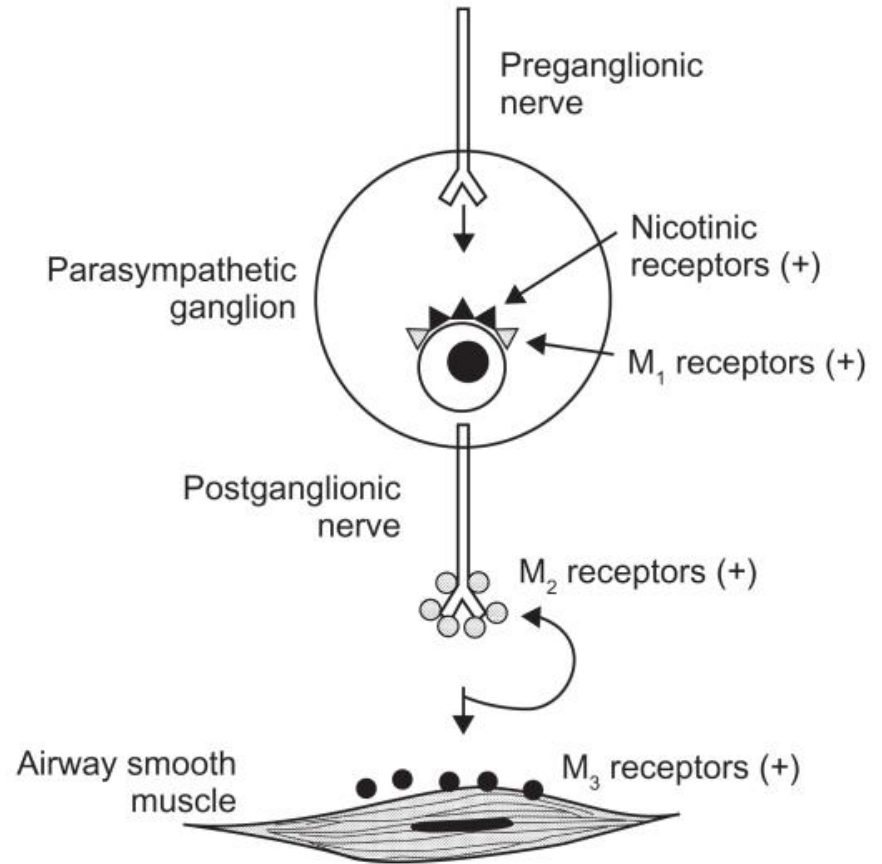
Cazzola, Pharmacol Rev 2012;64:450-504

Récepteurs muscariniques

M1: facilitent la neurotransmission

M2: - présynaptique → inhibition
feedback de largage d'Ach
- postsynaptique → inhibition des β 2-récepteurs
- myocarde → bradycardie

M3: - muscle lisse → constriction
- glandes muqueuses → sécrétion
- endothelium vasculaire
→ vasodilatation
- cell. épithéliales et inflammatoires
- vessie, intestins, œil, glandes salivaires



Récepteurs β -adrénergiques (β -AR)

- 70% des β -AR pulmonaires sont du type β_2
Densité des β_2 -AR : plus importante dans les bronches périphériques
- Localisation des β_2 -AR : muscle lisse bronchique, épithélium, muscle lisse vasculaire, glandes sous-muqueuses
- Expression des β_2 -AR sur les cellules inflammatoires: mastocytes, macrophages, neutrophiles, lymphocytes, éosinophiles
- Effet bronchodilatateur:
Protéine Gs \rightarrow adényl cyclase \rightarrow cAMP \rightarrow PKA \rightarrow canaux K⁺
 \rightarrow hyperpolarisation muscle lisse \rightarrow relaxation

SABAs

- **Salbutamol** (Ventolin®)
Terbutaline (Bricanyl®)
Fenoterol (Berotec®; C: Berodual®)
- Début d'action en 5 min
- Effet maximum dès 15 minutes
- Faible fixation au récepteur → durée d'action de 4-6 h

LABAs

Formoterol

(Oxis®; C: Symbicort®, Vannair®)

β2-agoniste complet

Effet maximal supérieur

Début d'action en 5 min

Durée d'action de ± 12 h

(durée d'action dépendante de la concentration)

Salmeterol

(Serevent®; C: Seretide®)

β2-agoniste partiel

(doit occuper plus de récepteurs pour avoir le même effet)

Effet maximal moindre

Début d'action en 10 min

Durée d'action de >12 h

(longue durée intrinsèque, indépendante de la concentration)

(Ultra) LABAs

Indacaterol (Onbrez®)

- β 2-agoniste complet (pas d'antagonisme de SABA)
- Haute efficacité intrinsèque
- Début d'action en 5 min (\cong salbutamol et formoterol)
- Durée d'action de 24 h

+ olodaterol, vilanterol, carmoterol ...

Anticholinergiques inhalés: SAMA

Ipratropium (Atrovent®)

- Antagoniste non sélectif des récepteurs M1, M2, M3
- Début d'action en 15-30 min
- Action maximale en 90 min
- Durée d'action de 6 h

Anticholinergiques inhalés: LAMAs

Tiotropium (Spiriva®)

- Antagoniste relativement sélectif des récepteurs M1 et M3
- Début d'action en 15-30 min, action maximale en 1-3 h
- Durée d'action de 24 h *Yohannes, Int J COPD 2013;8:117-25*

Glycopyrronium (Seebri®)

- Antagoniste relativement sélectif des récepteurs M1 et M3
- Début d'action en 5 min
- Durée d'action de 24 h *Buhl, Int J COPD 2012;7:729-41*

Acclidinium (Eklira®)

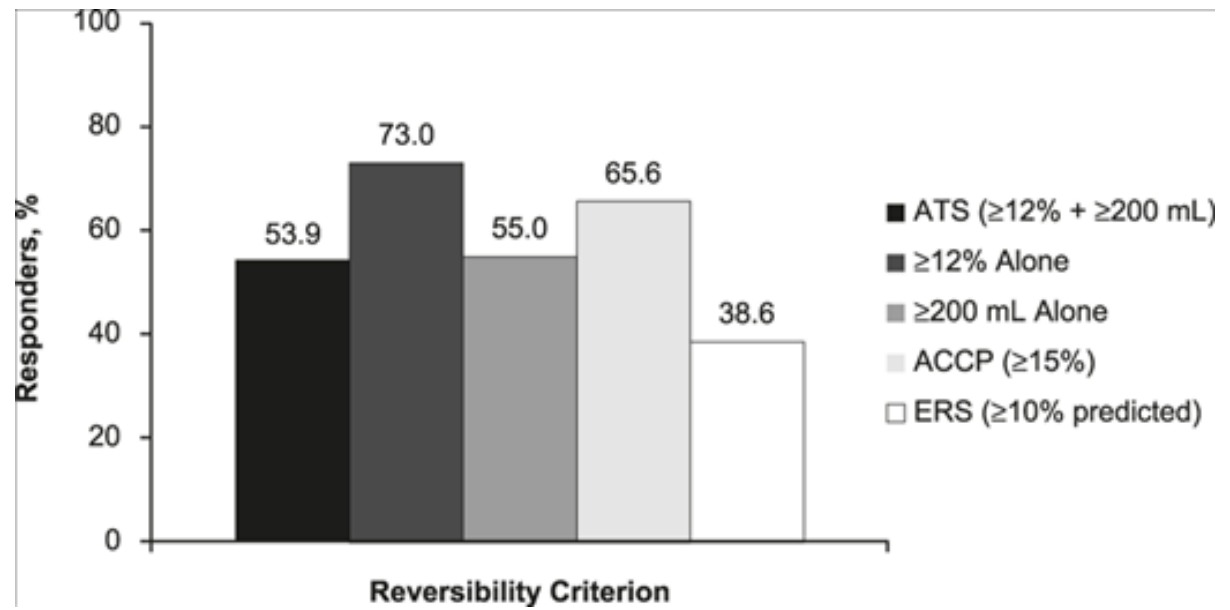
- Antagoniste relativement sélectif des récepteurs M1 et M3
- Début d'action en 15 min
- Durée d'action de <24 h → administration 2 x/jour
- Demi-vie plasmatique de 2.2 min (>60 min pour ipratropium et tiotropium) → très faible risque d'effets secondaires

Sims, Int J COPD 2011;6:457-66

Test de réversibilité dans la BPCO

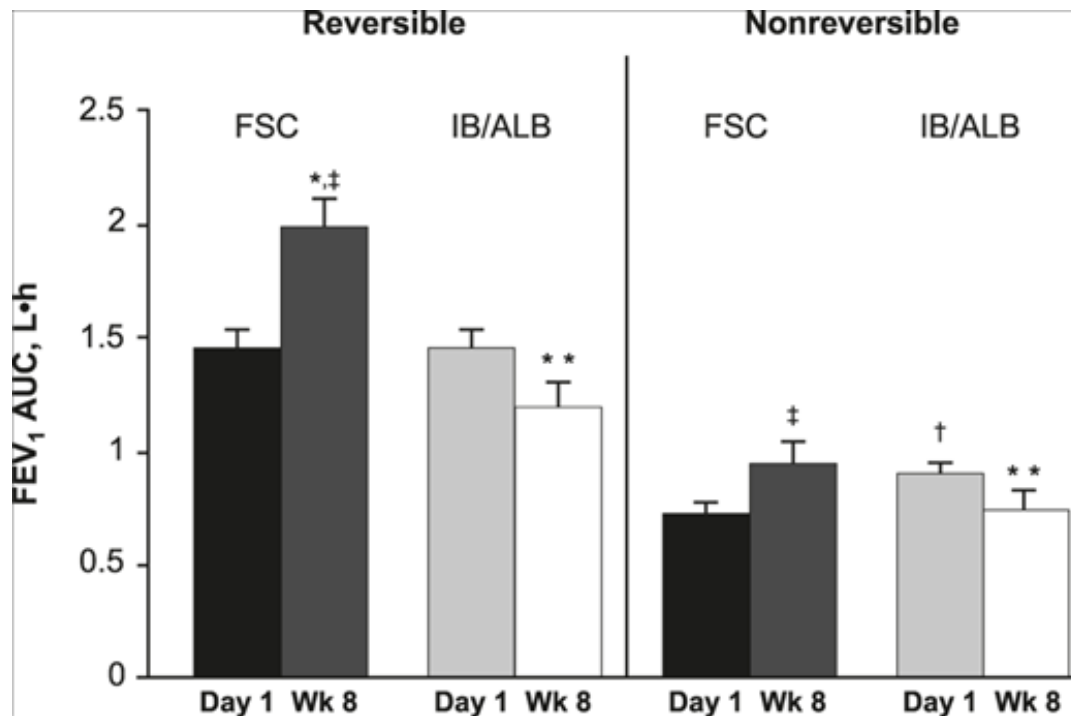
- Critères de réversibilité significative?
- Ne permet pas de distinguer asthme et BPCO
- MCID = minimal clinically important difference:
Δ VEMS: 100-140 ml ? 5-10 % ?

Proportion de patients montrant une réversibilité après bronchodilatateurs dans l'étude UPLIFT



Test de réversibilité dans la BPCO

- Ne permet pas de prédire le bénéfice d'un traitement bronchodilatateur à long terme dans la BPCO (dyspnée, qualité de vie, exacerbations)



Effet bronchodilatateur des LABAs et LAMAs dans la BPCO

Critère: VEMS (MCID = 100 ml)

formoterol (2x)	≈	salmeterol (2x)
indacaterol (1x)	>	formoterol (2x), salmeterol (2x)
tiotropium (1x)	>	formoterol (2x), salmeterol (2x)
indacaterol (1x)	≈	tiotropium (1x)
glycopyrronium (1x)	≈	tiotropium (1x)
aclidinium (2x)	≈	tiotropium (1x)

Cazzola, Pharmacol Rev 2012;64:450-504

Fuhr, Chest 2012;141:745-52

Rodrigo, Chest 2012;142:1104-10

Buhl, Int J COPD 2012;7:729-41

Yohannes, Int J COPD 2013;8:117-25

Thérapie combinée

β 2-agonistes et anticholinergiques

Bases théoriques:

1. Effet potentiellement additif de 2 mécanismes distincts
2. Les **β 2-agonistes** diminuent la neurotransmission cholinergique au niveau pré-jonctionnel, et donc amplifient l'effet bronchodilatateur des anticholinergiques
3. Les **anticholinergiques** diminuent l'effet constricteur de l'acétylcholine libérée par les β 2-agonistes, et donc amplifient l'effet bronchodilatateur des β 2-agonistes

Cazzola, Pharmacol Rev 2012;64:450-504

Tashkin, Respir Res 2013;14:49

Thérapie combinée LABA-LAMA

Effet bénéfique de la thérapie **combinée** en comparaison avec la monothérapie:

Critères: VEMS ($\Delta >100$ ml), dyspnée, qualité de vie

formoterol + tiotropium

formoterol + glycopyrronium

salmeterol + tiotropium ?

indacaterol + tiotropium

indacaterol + glycopyrronium

olodaterol + tiotropium

Bénéfice des bronchodilatateurs au-delà du VEMS

- **Volumes pulmonaires**
- **Capacité d'effort**
- **Dyspnée**
- **Qualité de vie**
- **Exacerbations**

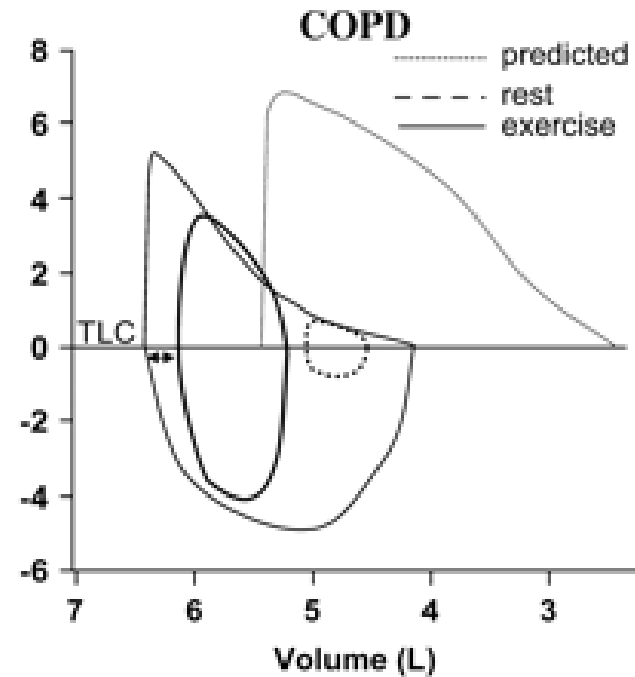
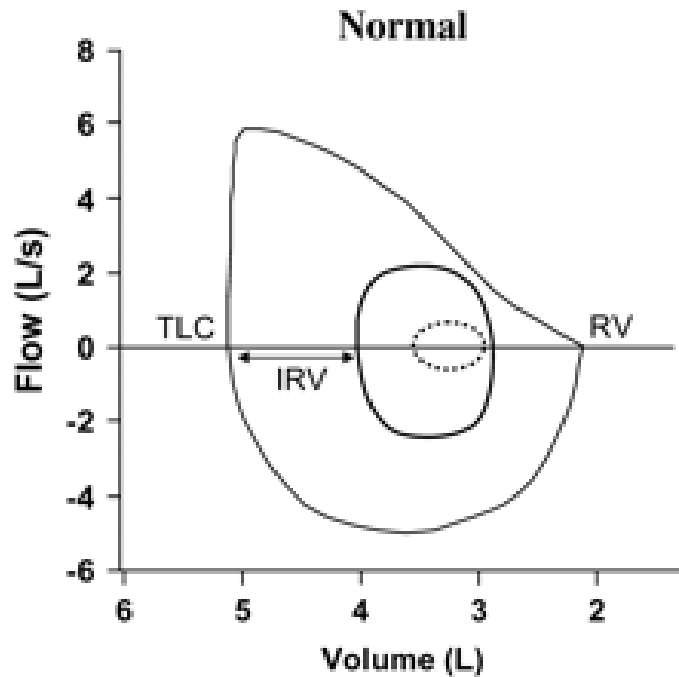
Bronchodilatateurs et volumes pulmonaires

VEMS: critère principal des autorités d'enregistrement

Mais réversibilité souvent plus marquée sur les volumes:

- Patients avec hyperinflation, % avec réversibilité significative:
 - 11% sur VEMS; 26% sur capacité inspiratoire (CI) ; 53% sur CVF
Newton, Chest 2002;121:1042-50
- Patients sans réversibilité significative sur VEMS:
 - 34% avec réversibilité significative sur CVF
Ben Saad, Pulm Pharmacol Ther 2008;21:767-73
- Patients de stade GOLD IV sans réversibilité sur VEMS:
 - 49% avec réversibilité significative sur CVF
Tashkin, Eur Respir J 2008;31:742-50

Hyperinflation dynamique à l'effort



Capacité inspiratoire:

←-----→ IC - rest

←-----→ IC - exercise

←-----→ IC - rest

←-----→ IC - exercise

Critères d'amélioration de la capacité d'effort dans la BPCO

"Minimum clinical important difference"	MCID:
• Test progressif sur cycloergomètre:	+ 8.3 W
• Test d'endurance sur cycloergomètre:	+ 101 s ou 33 %
• Test de marche de 6 min:	+ 54 m + 35 m ou 10 %

Lacasse, Lancet 1996;348:1115-9

Puente-Maestu, Eur Respir J 2009;34:340-5

Aguilaniu, Int J COPD 2010;5:57-71

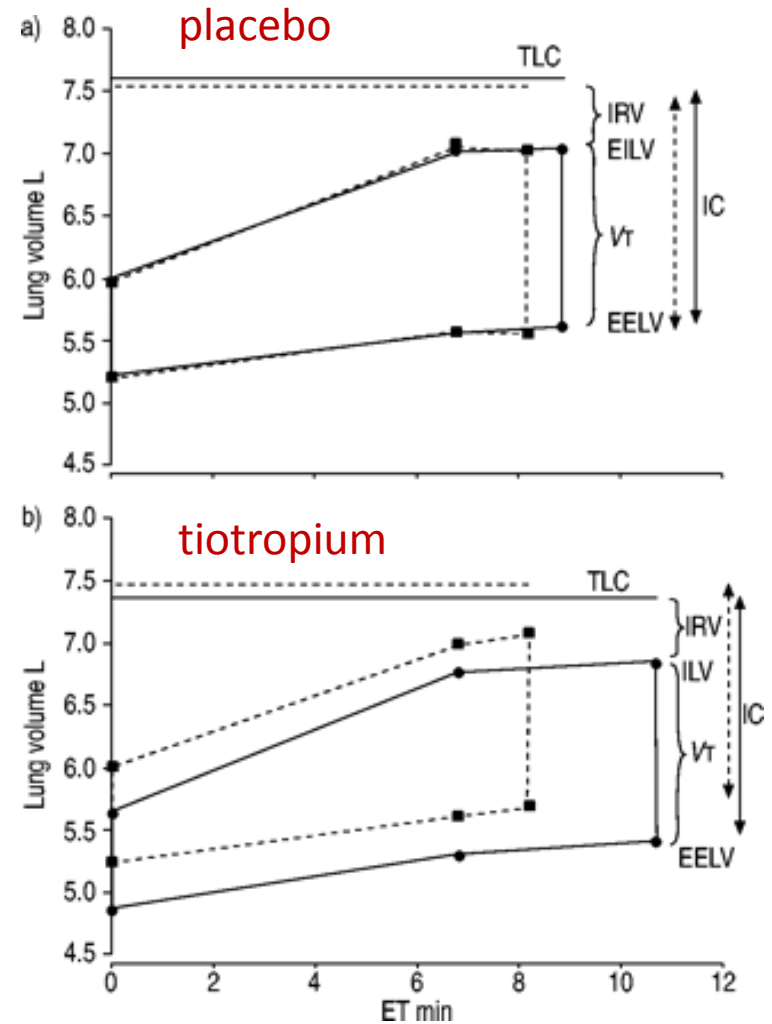
Effet du tiotropium sur l'hyperinflation dynamique à l'exercice

Méthodes:

- tiotropium vs placebo pendant 6 semaines
- Endurance à 75% Wmax

Résultats:

- tiotropium vs placebo:
 - ↑ endurance 105 s (+21%)
 - ↑ capacité inspiratoire exercice (+150-250 ml)
 - ↓ dyspnée



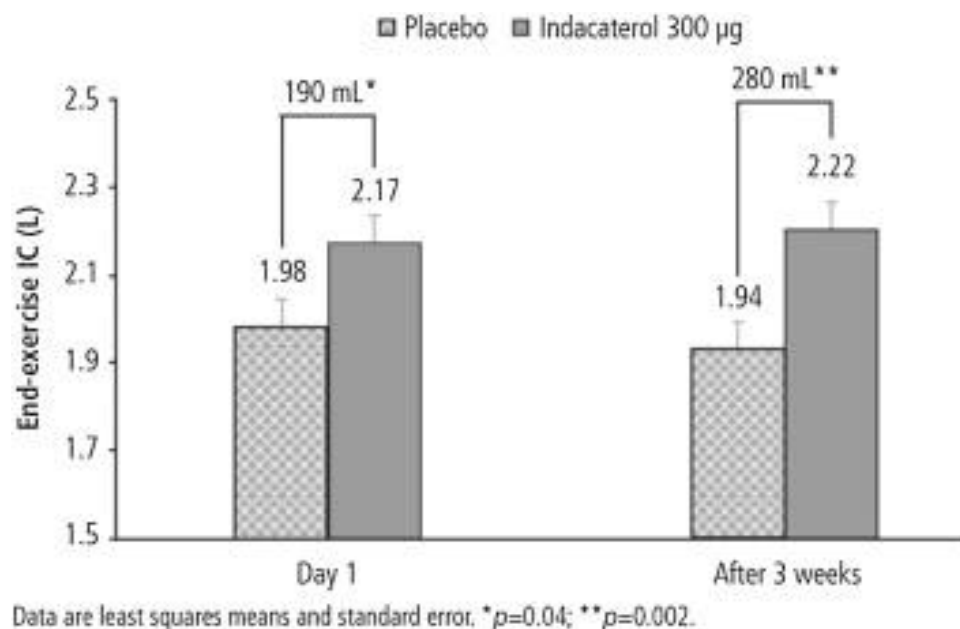
Effet de l'indacaterol sur l'hyperinflation dynamique à l'exercice

Méthodes:

- indacaterol vs placebo pendant 3 semaines
- Endurance à 75% Wmax

Résultats:

- Indacaterol vs placebo:
 - ↑ endurance 111 s
 - ↑ capacité inspiratoire exercice (+190-280 ml)



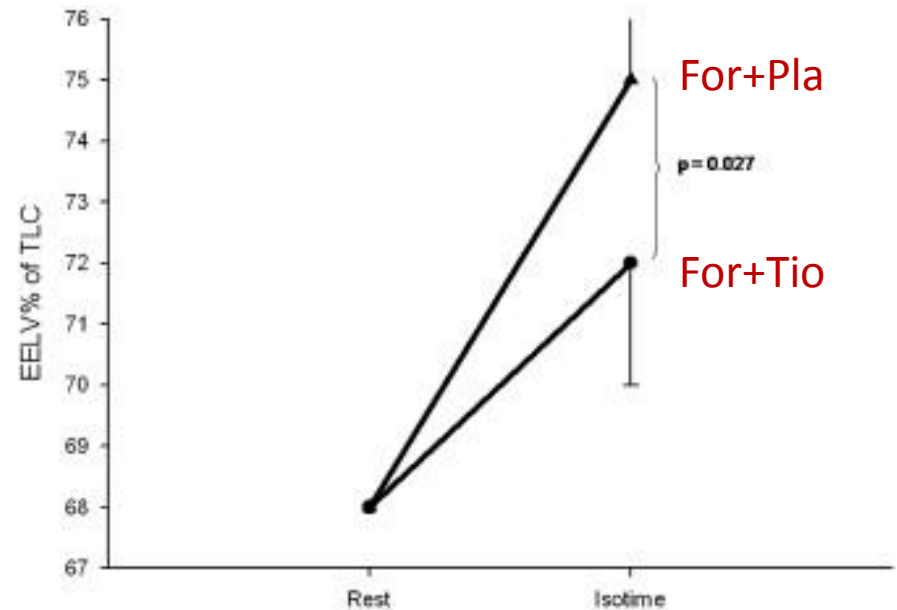
Effet d'un traitement bronchodilatateur combiné sur l'hyperinflation dynamique à l'exercice

Méthodes:

- formoterol + placebo
vs
formoterol + tiotropium
pendant 2 semaines
- endurance sur tapis roulant
à 75% vitesse max

Résultats:

- formoterol + tiotropium:
↑ endurance (+124% vs +68%)
↑ capacité inspiratoire exercice
(+130 ml)



Effet des LABAs et LAMAs sur la dyspnée et la qualité de vie dans la BPCO

Critères: MCID Transitional Dyspnea Index (TDI) = +1
 MCID St George Resp. Quest. (SGRQ) = -4

tiotropium (1x)	>	salmeterol (2x)
glycopyrronium (1x)	≈	tiotropium (1x)
indacaterol (1x)	>	formoterol (2x), salmeterol (2x)
indacaterol (1x)	>	tiotropium (1x)

Cazzola, Pharmacol Rev 2012;64:450-504

Rodrigo, Chest 2012;142:1104-10

Buhl, Int J COPD 2012;7:729-41

Yohannes, Int J COPD 2013;8:117-25

Prévention des exacerbations de BPCO

En monothérapie comparée à un placebo, les bronchodilatateurs suivants diminuent le taux annuel d'exacerbations:

LABAs

salmeterol

formoterol

indacaterol

LAMAs

tiotropium

glycopyrronium

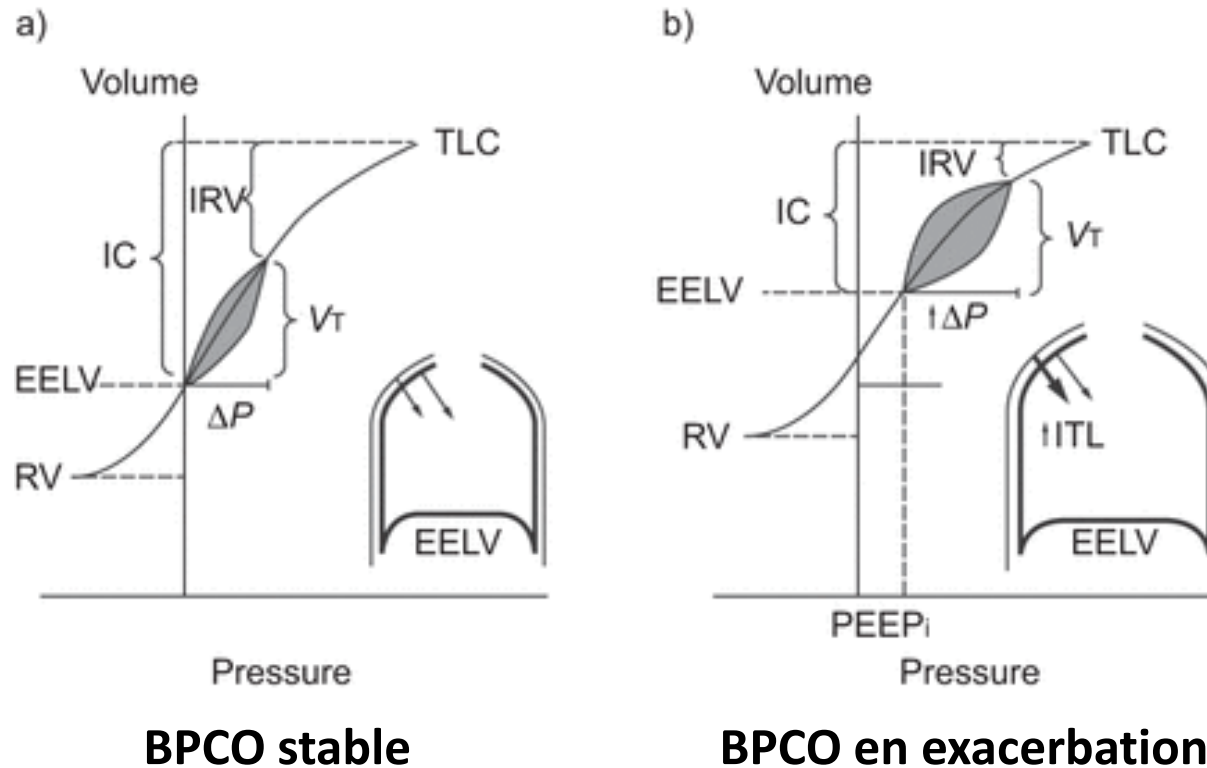
aclidinium

OR global: 0.67 – 0.83

Wang, Clin Pharm Ther 2012;37:204-11

Wedzicha, Eur Respir J 2012;40:1545-54

Prévention des exacerbations par les bronchodilatateurs: effet sur la mécanique respiratoire



Bronchodilatateurs → ↓ capacité résiduelle fonctionnelle
→ ↓ hyperinflation dynamique → ↓ dyspnée
→ ↑ drainage bronchique → ↓ infections

LABAs et inflammation

- β 2-ARs présents sur cell. épithéliales et endothéliales, macrophages, neutrophiles, lymphocytes, éosinophiles
- **LABAs in vitro:**
 - ↓ libération anion superoxide (O_2^-) des macrophages et éosinophiles
 - ↓ production TNF- α , IL-8, GM-CSF
- **LABAs in vivo:**
 - ↓ production IL-6 et TNF- α
 - ↓ afflux neutrophiles par LPS
 - ↓ adhésion neutrophiles aux cellules endothéliales
- **LABAs chez les patients:**
 - Pas d'effet anti-inflammatoire prouvé

LAMAs et inflammation

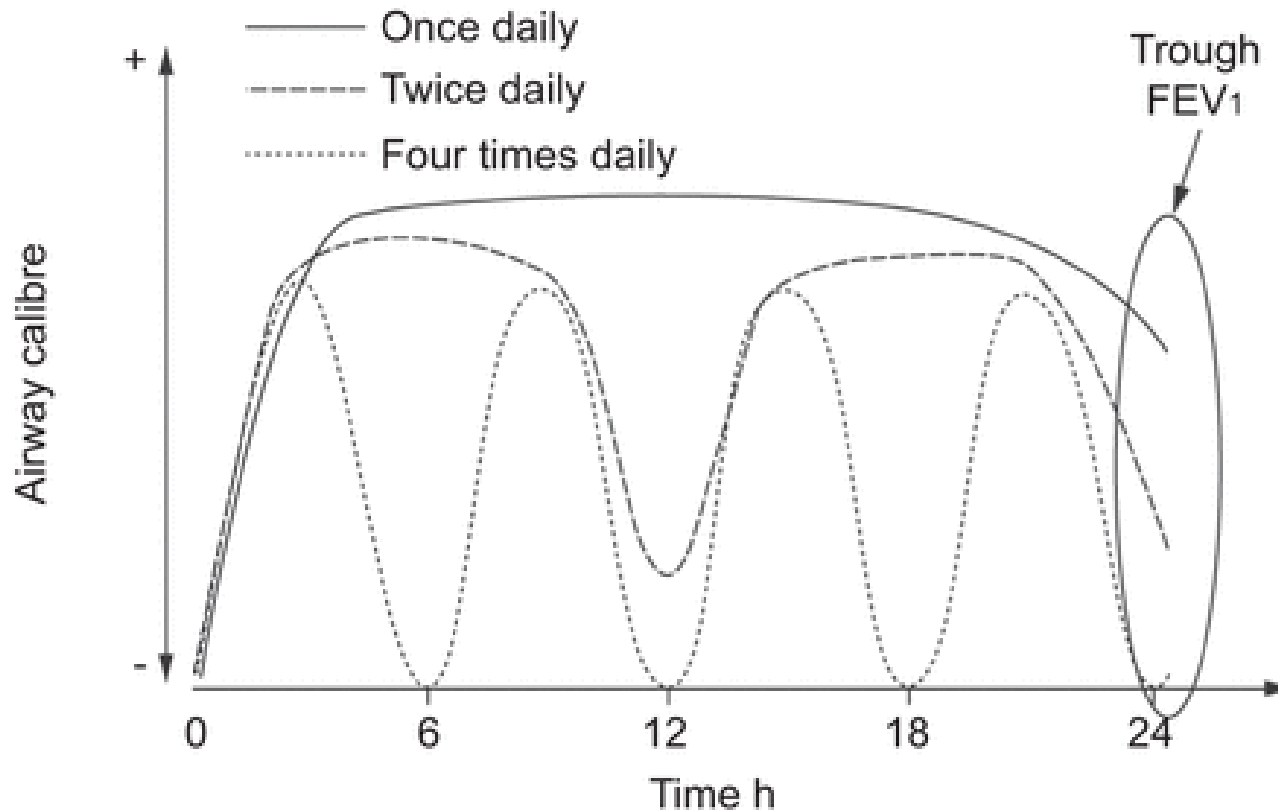
- Système cholinergique non neuronal: cell. épithéliales, macrophages, mastocytes, monocytes, éosinophiles, neutrophiles, lymphocytes → effet pro-inflammatoire
- **LAMAs in vitro:**
 - Tiotropium: ↓ IL-8 et LTB4 bronchique
 - Tiotropium: ↓ prolifération fibroblastes et myofibroblastes
 - Aclidinium: ↓ myofibroblastes induits par la fumée de cigarette
- **LAMAs in vivo:**
 - Tiotropium: ↓ inflammation broncho-pulmonaire
- **LAMAs chez patients:**
 - Tiotropium: ↓ exacerbations, mais pas de corrélation avec IL-6 ou MPO des expectorations, ni IL-6 ou CRP sérique

Powrie, Eur Respir J 2007;30:472-8

Zhang, Fund Clin Pharmacol 2012;26:118-34

Milara, Eur Respir J 2013;41:1264-74

Bronchodilatateurs: courte durée ou longue durée?



Wedzicha, *Eur Respir J* 2012;40:1545-54

Bronchoconstriction et remodelage bronchique

48 sujets asthmatiques

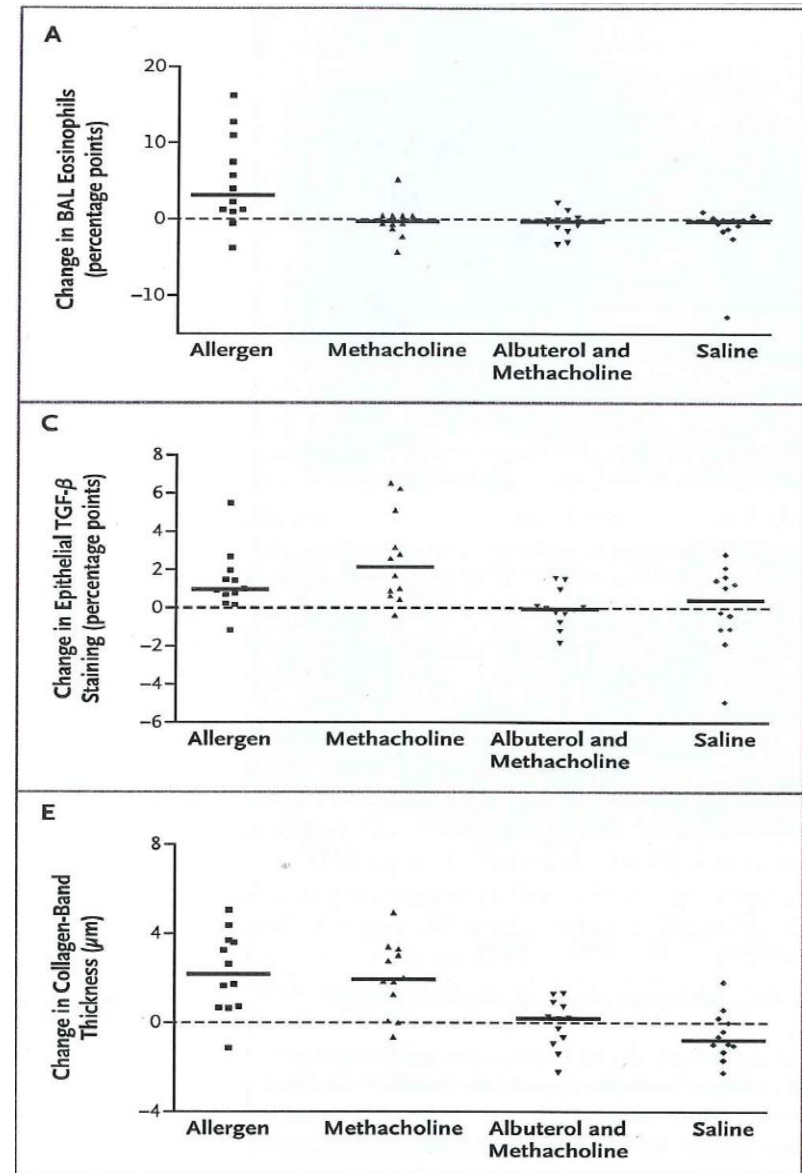
4 groupes pour tests d'inhalation:

- Allergène
- Méthacholine
- Méthacholine après salbutamol
- NaCl

Protocole:

- Bronchoscopie + LBA + biopsies
- 3 tests d'inhalation à intervalles 48h
- Bronchoscopie + LBA + biopsies après 4 jours

Grainge, NEJM 2011;364:2006-15



En conclusion, quels bronchodilatateurs et pour qui?

Avantages des bronchodilatateurs de **longue durée** dans la BPCO:

- Obstruction permanente → bronchodilatation continue
- Effet bronchodilatateur plus puissant
- Effet favorable sur l'hyperinflation pulmonaire
 - bénéfiques:
 - ↓ dyspnée
 - ↑ capacité d'effort
 - ↑ qualité de vie
- Diminution des exacerbations
- Combinaison logique LABA - LAMA