

Systeme respiratoire:

2. Bronchite aiguë et chronique

Paul M. Tulkens, Dr Med. Lic. Sc. Biomed., Agr. Ens. Sup.

Faculté de pharmacie et sciences biomédicales

Faculté de médecine et de médecine dentaire

Université catholique de Louvain

Bruxelles, Belgique



Université d'Abomey-Calavi
Cotonou, Bénin



Ces diapositives sont reprises des cours donnés à l'Université catholique de Louvain par les Prof. F. Van Bambeke et P. Tulkens

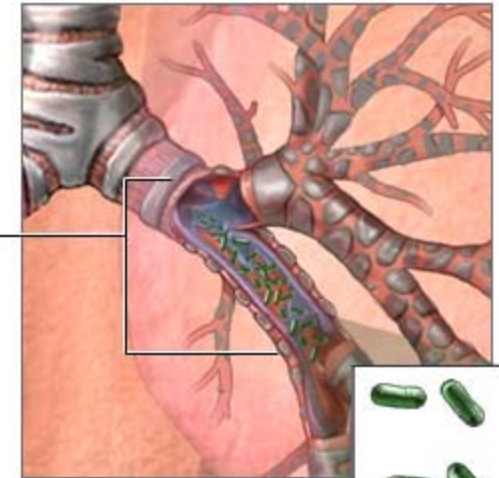
La bronchite aiguë: physiopathologie

- affection aiguë fréquente, d'origine **infectieuse**
- pathogènes respiratoires

- dommage de l'épithélium
 - libération de cytokines
 - inflammation
 - sécrétions
 - réduction de la motilité



Inflamed primary and secondary bronchi



Acute bronchitis usually results from an infection such as a cold or flu



Bacteria

ADAM.

Agents pathogènes: **virus**
rarement: *Mycoplasma pneumoniae*
Chlamydia pneumoniae
Bordetella pertussis

Figure 1: Key Indicators for Considering a COPD Diagnosis

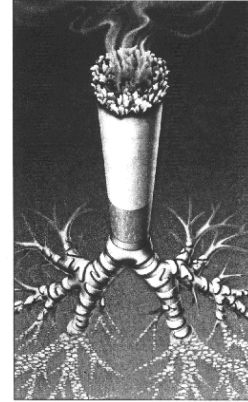
Consider COPD, and perform spirometry, if any of these indicators are present in an individual over age 40. These indicators are not diagnostic themselves, but the presence of multiple key indicators increases the probability of a diagnosis of COPD.

- **Dyspnea** that is:
 - Progressive (worsens over time).
 - Usually worse with exercise.
 - Persistent (present every day).
 - Described by the patient as an "increased effort to breathe," "heaviness," "air hunger," or "gasping."
- **Chronic cough:** May be intermittent and may be unproductive.
- **Chronic sputum production:**
 - Any pattern of chronic sputum production may indicate COPD.
- **History of exposure to risk factors:**
 - Tobacco smoke (including popular local preparations).**
 - Occupational dusts and chemicals.
 - Smoke from home cooking and heating fuel.

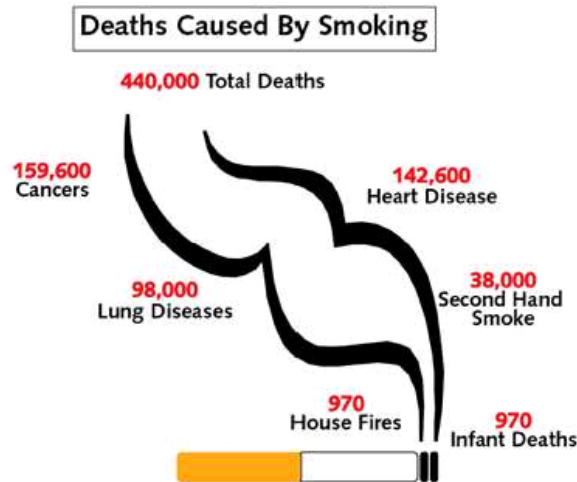
Est-ce
de la
BPCO ?

La bronchite chronique: physiopathologie

Chronic
bronchitis
and smoking



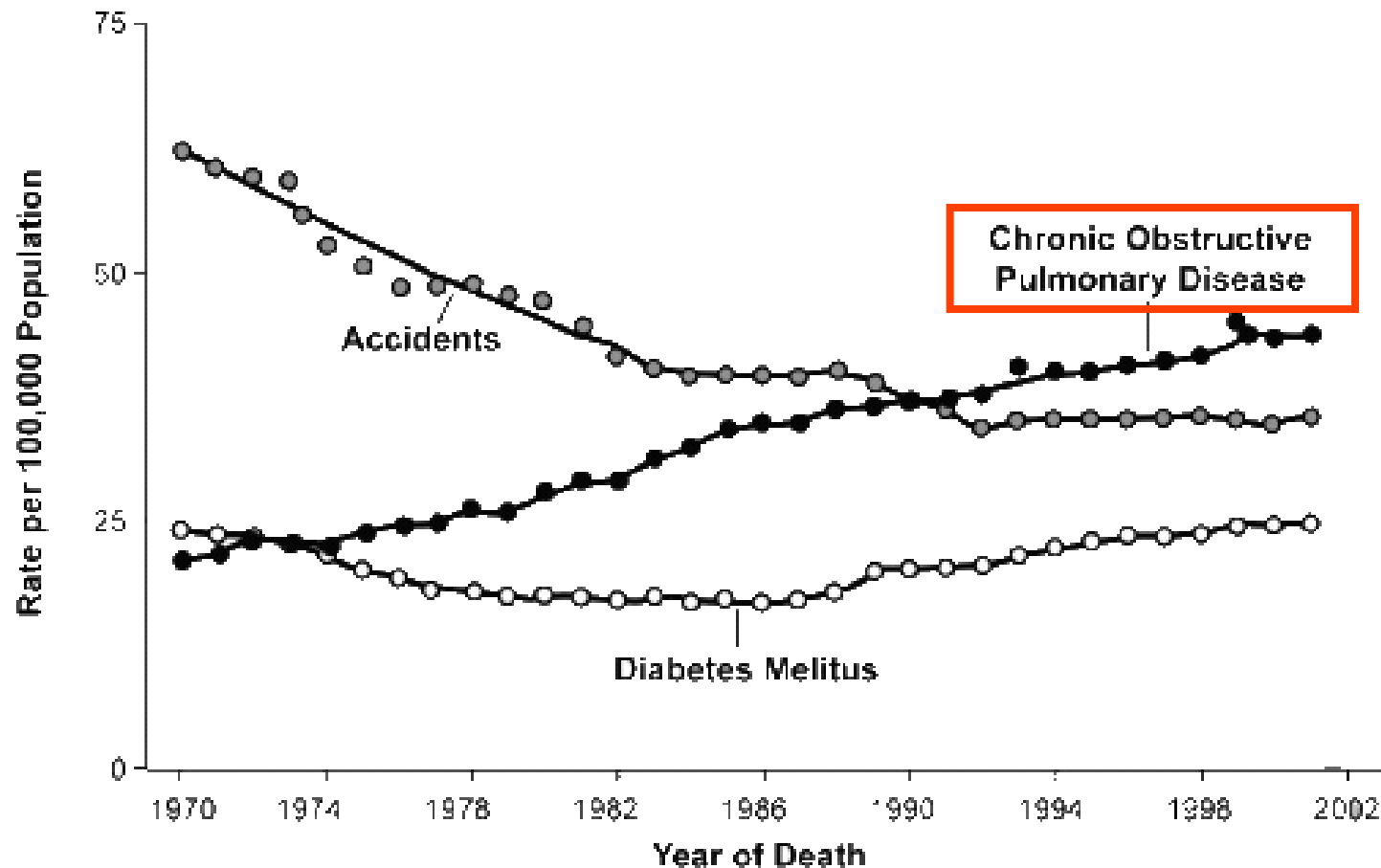
- Affection chronique **progressive** caractérisée par une limitation du flux d'air dans les bronches; partiellement réversible
- Origine : **réaction inflammatoire anormale** vis-à-vis de polluants aériens entraînant de la bronchoconstriction



cause majeure = fumée de cigarette
(50 % des fumeurs de plus de 50 ans !!)

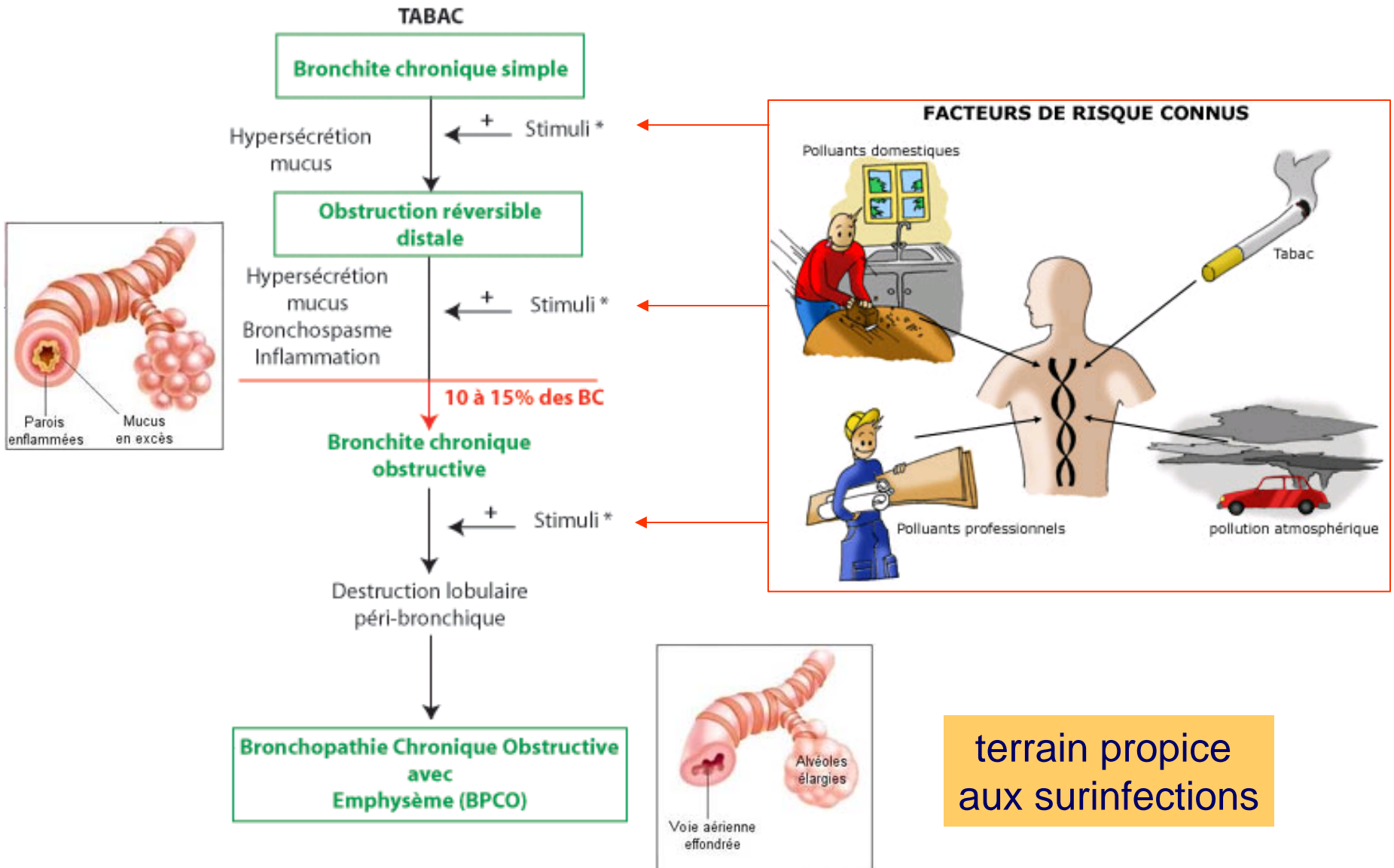
Population à risque !

bronchite chronique et mortalité

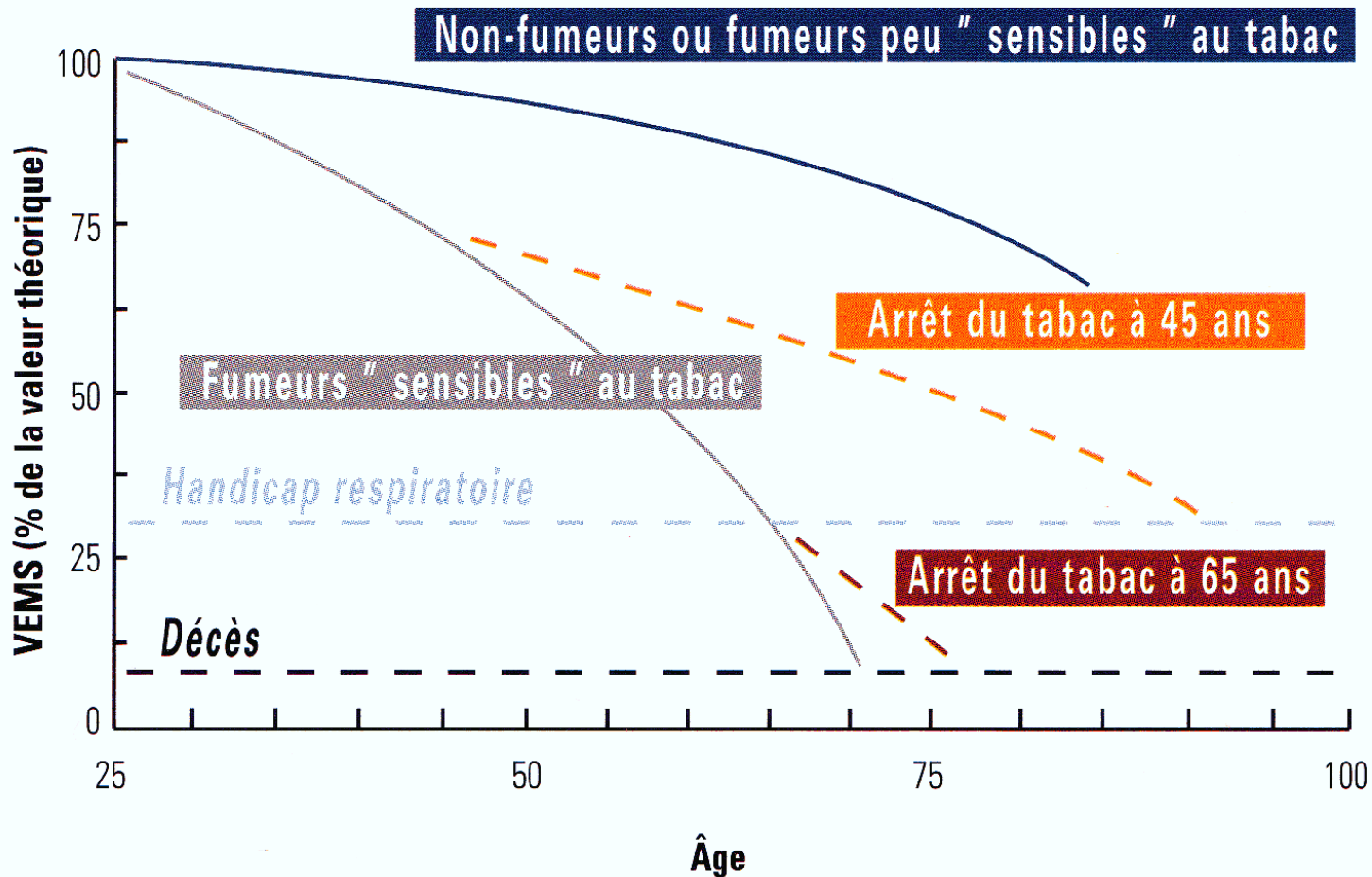
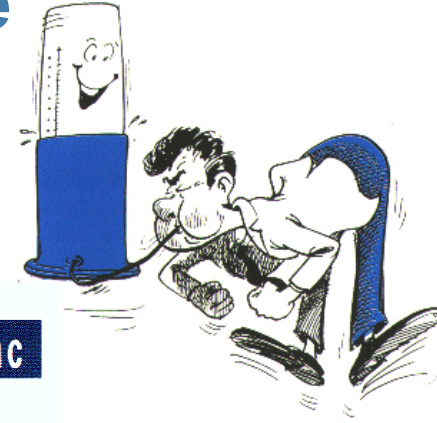


Reprinted from Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA* 2005;294(10):12559. with permission from JAMA

La bronchite chronique : physiopathologie



La bronchite chronique : tabac et fonction respiratoire



Fumer réduit l'espérance de vie !



Bronchopathie chronique obstructive (BPCO) et exacerbations



- épisodes d'**aggravation de l'inflammation** et de la **dyspnée**
- favorisés par
 - des infections (souvent virales)
 - une exposition à des polluants
- accompagnés de **surinfections bactériennes** avec sécrétions purrulententes

Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria spp
Streptococcus pneumoniae.
Chlamydia - Mycoplasma
Pseudomonas

La bronchite aiguë et chronique: signes cliniques

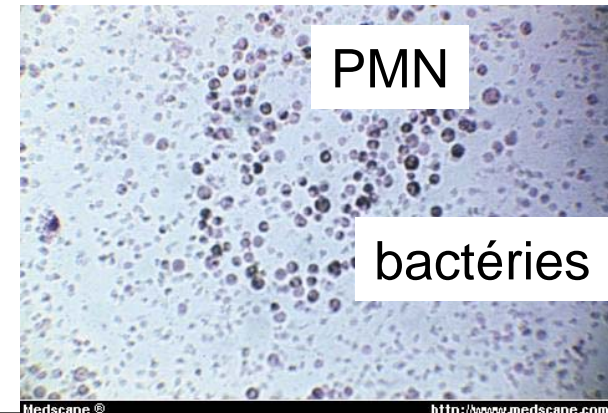


Bronchite aiguë:

- toux aiguë, sans signe d'infection des voies supérieures, chez un patient sans antécédant d'affection pulmonaire.
- fièvre (peu)
- dyspnée et sifflements (parfois)
- chez l'enfant, laryngo-trachéo-bronchite
- (sputum)

Bronchite chronique:

- toux chronique, parfois non productive
- dyspnée progressive et persistante, aggravée par l'exercice
- sifflements
- sputum



La bronchite aiguë : traitement

Traitement symptomatique !

- Analgésique-antipyrétique à action anti-inflammatoire
 - aspirine (éviter chez l'enfant ...)
 - ibuprofen
- Antitussifs

SI persistance > 6 jours : antibiotique

- amoxicilline
- macrolide (résistance !)

La bronchite chronique : traitement

Traitement non pharmacologique

- assainir l'environnement (polluants!)
- arrêter de fumer
- vacciner
(grippe [réduction de mortalité de 50 %] -pneumonie)



Traitement pharmacologique

- | | | |
|---|---|------------------|
| • Bronchodilatateurs: | agonistes β_2
anticholinergiques
(théophylline) | } par inhalation |
| • Anti-inflammatoires | corticostéroïdes | |
| • (Fluidifiants des sécrétions | N-acétyl-cystéine) | |
| • Antibiotiques en cas d'exacerbation infectieuse | | |

par inhalation

La bronchite chronique : traitement

Traitement non pharmacologique

- assainir l'environnement (polluants!)
- arrêter de fumer
- vacciner
(grippe-pneumonie)

Strategy to Help a Patient Quit Smoking

1. **ASK:** Systematically identify all tobacco users at every visit.
Implement an office-wide system that ensures that, for EVERY patient at EVERY clinic visit, tobacco-use status is queried and documented.
2. **ADVISE:** Strongly urge all tobacco users to quit.
In a clear, strong, and personalized manner, urge every tobacco user to quit.
3. **ASSESS:** Determine willingness to make a quit attempt.
Ask every tobacco user if he or she is willing to make a quit attempt at this time (e.g., within the next 30 days).
4. **ASSIST:** Aid the patient in quitting.
Help the patient with a quit plan; provide practical counseling; provide intra-treatment social support; help the patient obtain extra-treatment social support; recommend use of approved pharmacotherapy if appropriate; provide supplementary materials.
5. **ARRANGE:** Schedule follow-up contact.
Schedule follow-up contact, either in person or via telephone.

La bronchite chronique : traitement

Traitements pour le sevrage tabagique

Options thérapeutiques

Non-médicamenteuses



- prise en charge personnelle
- conseils par un médecin, un dentiste ou une infirmière
- soutien psychologique individuel, collectif ou par téléphone
- divers: thérapie d'aversion, exercices, acupuncture, hypnothérapie, thérapies comportementales, prévention de rechutes

Médicamenteuses



Traitement nicotinique



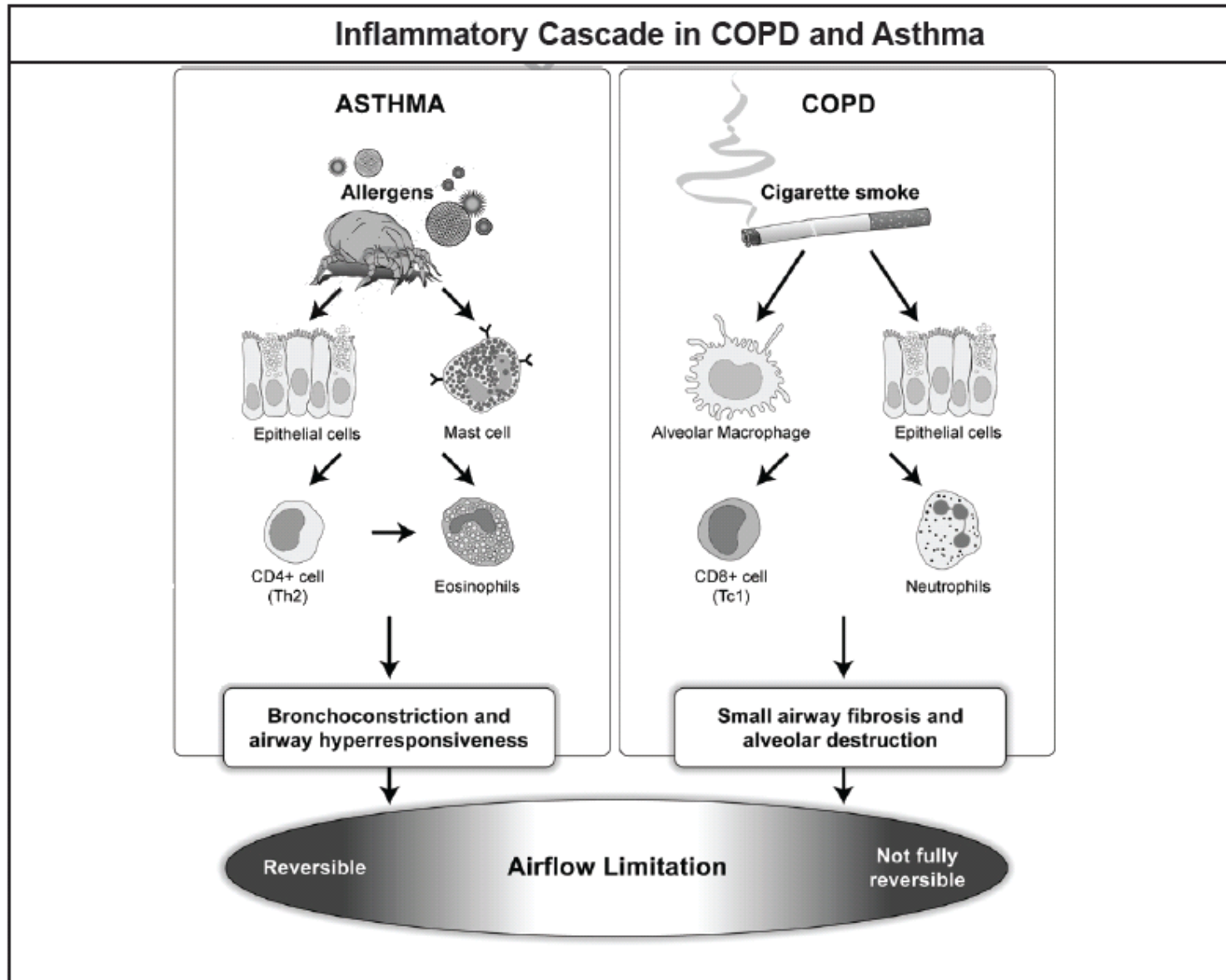
Médicaments de substitution sans nicotine

- bupropione
- nortriptyline*
- ISRS*
- anxiolytiques*
- clonidine*
- sélégiline*
- mécamylamine**
- naltrexone*
- cytisine**
- varénicline
- rimonabant*

* Le sevrage tabagique n'est pas une indication reprise dans la notice belge (juin 2008)

** Non disponible en Belgique (juin 2008)

Asthme vs bronchite chronique



Médicaments bronchodilateurs

- β_2 -mimétiques à courte durée d'action
(action rapide; traitement de crise)
- β_2 -mimétiques à longue durée d'action
(traitement de fond)
- Antagonistes muscariniques:
meilleur effet bronchodilatateur que dans l'asthme
(tonus cholinergique)
 - ipratropium: antagoniste non spécifique; courte durée d'action
 - tiotropium: antagoniste spécifique M3; longue durée d'action

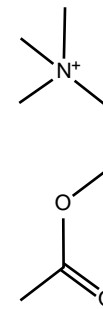
sous forme d'aérosol à poudre sèche :
peu adéquat chez les patients avec un faible capacité respiratoire !

Anticholinergiques

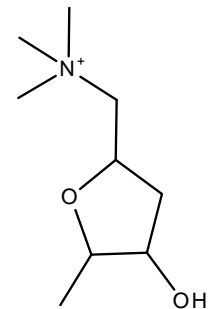
Le système cholinergique joue un rôle important dans la bronchopneumopathie obstructive chronique ... !!

- **ipratropium**: antagoniste non-spécifique (récepteurs M1, M2 et M3) et à courte durée d'action :
 - rarement utilisés seuls mais plutôt en association avec les β -2 agonistes (association fixes avec salbutamol/fénotérol)

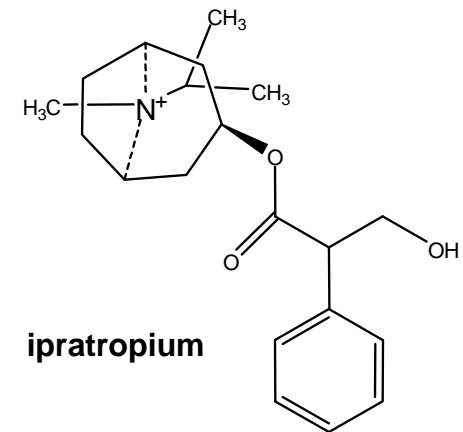
- **tiotropium**: antagoniste spécifique et à action prolongée
 - dissociation rapide du récepteur M2 [récepteurs de rétrocontrôle; évite la libération réactionnelle d'acétylcholine]
 - dissociation lente des récepteurs M1 et M3 [bronchodilatation prolongée]
- indication uniquement dans le traitement de la BPCO



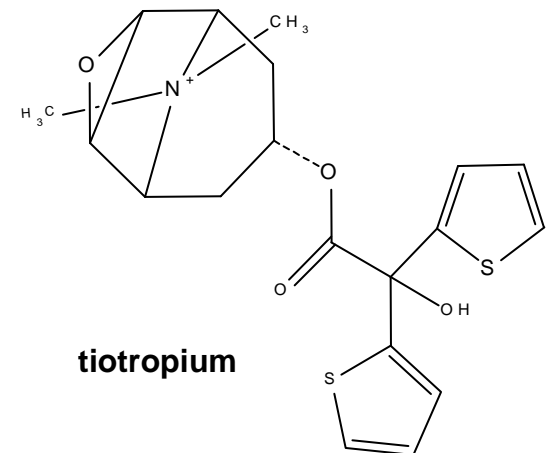
acétylcholine



muscarine

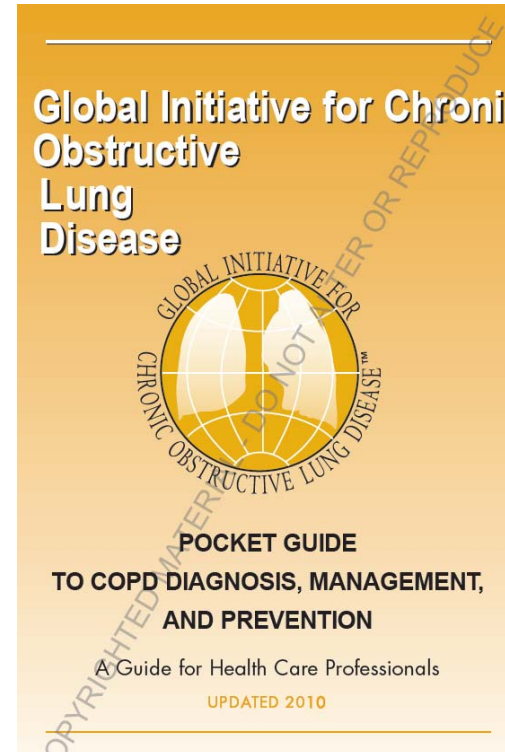
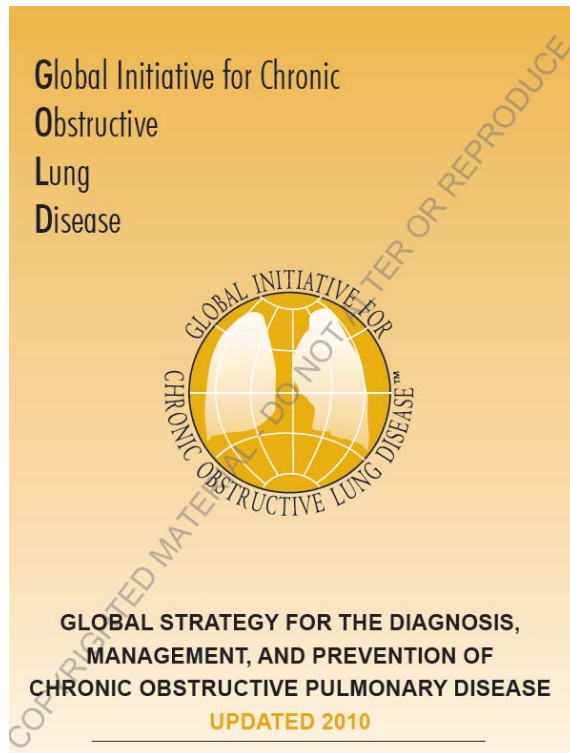


ipratropium



tiotropium

Algorithme de traitement de la BPCO recommandations GOLD



<http://www.goldcopd.com>

Evaluation de la capacité respiratoire

indice de Tiffeneau : FEV₁ /FVC ratio (VEMS/CVF)

Volume expiré en 1 sec / capacité expiratoire maximale
(Valeur normale ~ 80 %)

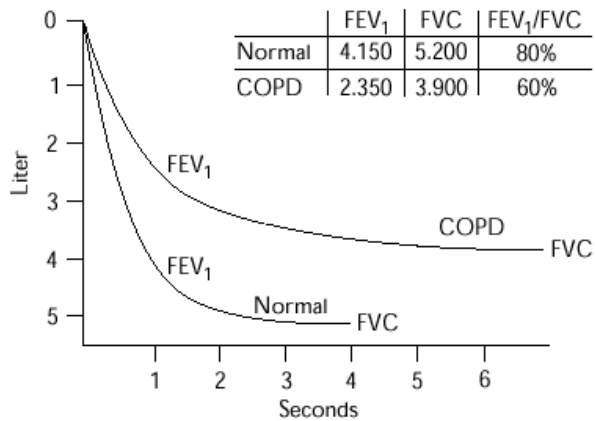
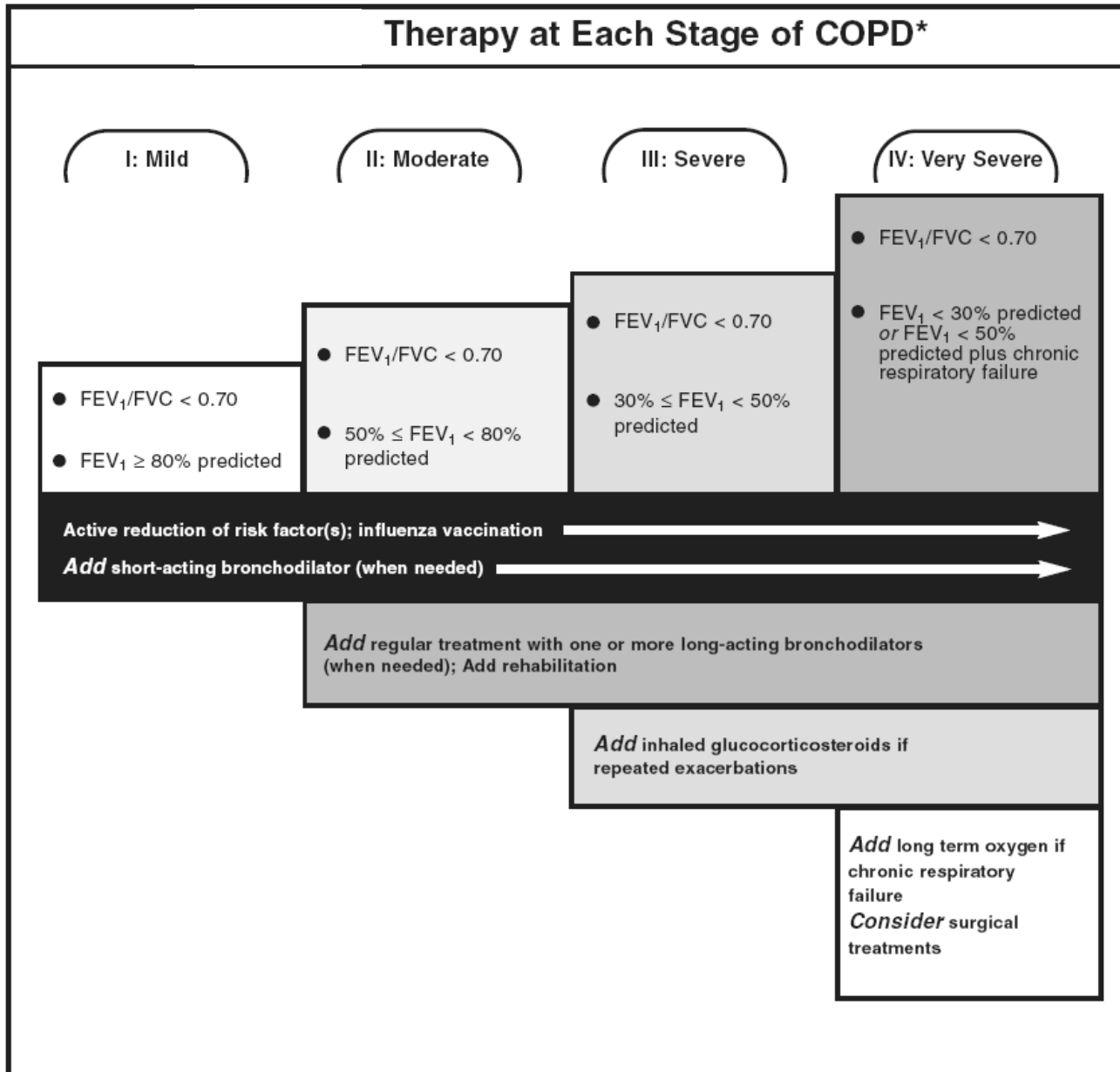


Figure 1. Normal spirogram and spirogram typical of patients with mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. Calculation of FEV₁, FVC, and FEV₁/FVC ratio is also shown. Reprinted from Management of COPD, component 1: Assess and monitor disease. In: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Available at <http://www.goldcopd.com/workshop/ch5p1.html>. Accessed 5 September 2001.

Spirometric Classification of COPD Severity Based on Post-Bronchodilator FEV ₁	
Stage I: Mild	FEV ₁ /FVC < 0.70 FEV ₁ ≥ 80% predicted
Stage II: Moderate	FEV ₁ /FVC < 0.70 50% ≤ FEV ₁ < 80% predicted
Stage III: Severe	FEV ₁ /FVC < 0.70 30% ≤ FEV ₁ < 50% predicted
Stage IV: Very Severe	FEV ₁ /FVC < 0.70 FEV ₁ < 30% predicted or FEV ₁ < 50% predicted plus chronic respiratory failure

FEV₁: forced expiratory volume in one second; FVC: forced vital capacity; respiratory failure: arterial partial pressure of oxygen (PaO₂) less than 8.0 kPa (60 mm Hg) with or without arterial partial pressure of CO₂ (PaCO₂) greater than 6.7 kPa (50 mm Hg) while breathing air at sea level.

Algorithme de traitement - GOLD



Autres médicaments...

mucolytiques

Mucolytic (mucokinetic, mucoregulator) agents (ambroxol, erdosteine, carbocysteine, iodinated glycerol). The regular use of mucolytics in COPD has been evaluated in a number of long-term studies with controversial results¹⁸⁷⁻¹⁸⁹. Although a few patients with viscous sputum may benefit from mucolytics^{190,191}, the overall benefits seem to be very small, and the widespread use of these agents cannot be recommended at present (**Evidence D**). There is some evidence, however, that in COPD patients who have not been treated with inhaled glucocorticosteroids, treatment with mucolytics such as carbocysteine may reduce exacerbations⁴²⁶.

xanthines

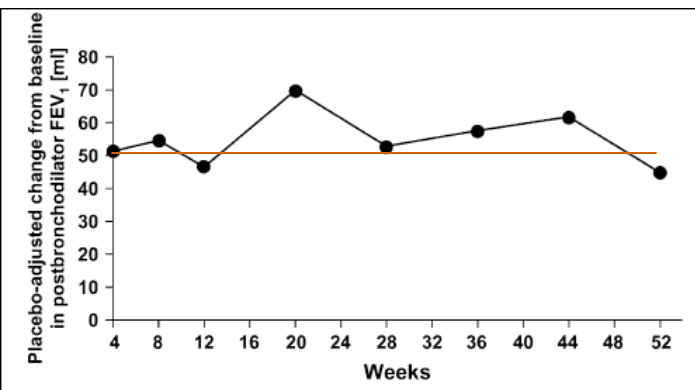
. Theophylline is effective in COPD, but due to its potential toxicity inhaled bronchodilators are preferred when available. All studies that have shown efficacy of theophylline in COPD were done with slow-release preparations.

un médicament pour demain ?

roflumilast

- Approuvé pour la BPCO
- par l'EMA en avril 2010
- par la FDA en mars 2011

Phosphodiesterase-4 inhibitors. The principal action of phosphodiesterase-4 inhibitors (PDE4-inhibitors) is to reduce inflammation through inhibition of the breakdown of intracellular cyclic AMP. The PDE4-inhibitor, roflumilast, has been approved for use only in some countries. It is a once daily oral medication with no direct bronchodilator activity, although it has been shown to improve FEV₁ in patients treated with salmeterol or tiotropium⁴⁵⁴.

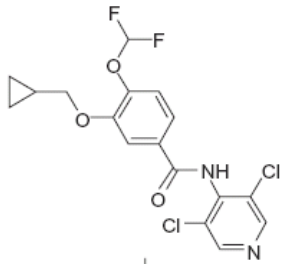


ANALYSIS OF EXACERBATIONS

→ indiqué au grade IV

Exacerbations	Rate/Patient/yr*		Effect Size*		
	Roflumilast (n = 760)	Placebo (n = 753)	Rate Ratio (SE)	Difference versus Placebo (%)	p Value†
Overall moderate or severe exacerbations	0.857	0.918	0.934 (0.075)	6.6	0.451
Moderate exacerbations requiring systemic corticosteroids	0.395	0.483	0.816 (0.090)	18.4	0.029
Moderate or severe exacerbations requiring systemic corticosteroids	0.474	0.549	0.864 (0.090)	13.6	0.183
Moderate or severe exacerbations in patients in GOLD stage IV	1.014	1.588	0.639 (0.131)	36.1	0.024

un médicament pour demain ?

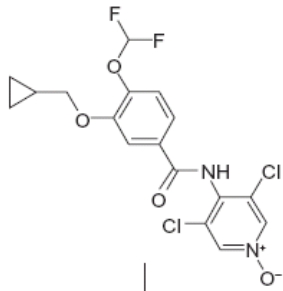


Roflumilast

Phosphodiesterase 4 (PDE4)

enzyme métabolisant AMPc dans les cellules inflammatoires, musculaires lisses des bronches, nerveuses pulmonaires

CYP3A4
CYP1A2
Pyridyl N-oxidation

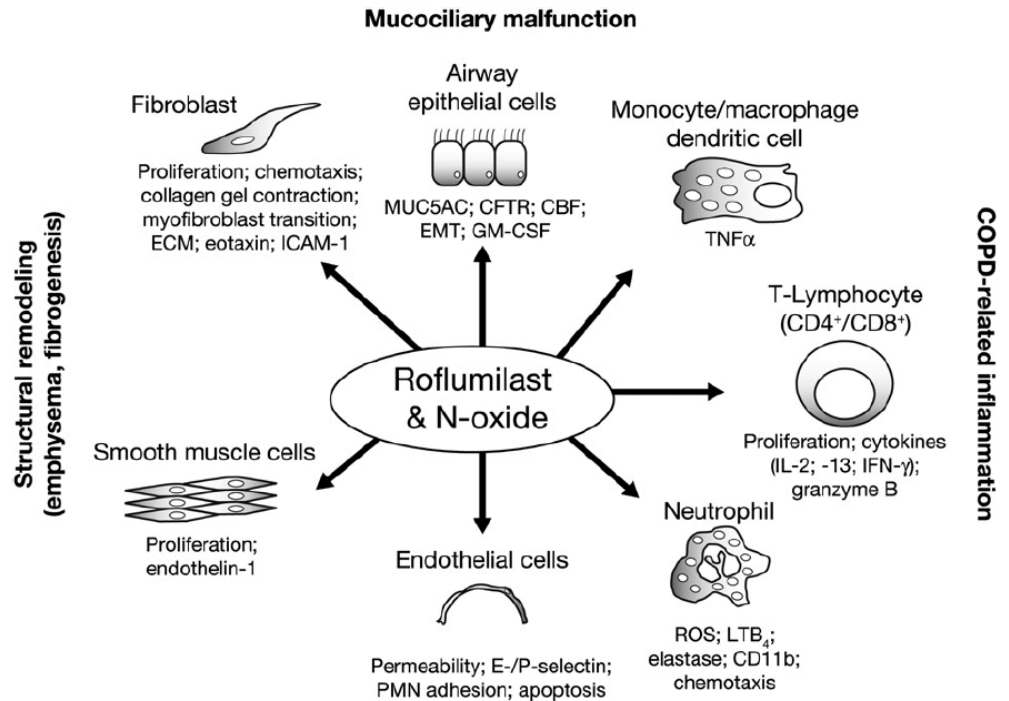


Roflumilast N-oxide

O-Dealkylation
CYP3A4,
CYP2C19
CYP1A1

Glucuronidation

Urinary excretion



Exacerbations non-infectieuses: prise en charge globale

1. Vérifier la technique d'inhalation
 2. Bronchodilatateurs (association)
 3. Augmenter la dose/fréquence de bronchodilatateurs
 4. Améliorer la forme d'administration (chambre d'expansion)
 5. Corticoïdes oraux si pas d'amélioration dans les deux jours et si pas de contre-indication
- Pas de place pour les mucolytiques
 - Pas de place pour la théophylline



Exacerbations infectieuses...

- premier choix:
 - β -lactame active contre les producteurs de β -lactamase (amoxicilline plus acide clavulanique ou céfuroxime-axétil)
 - macrolide (**mais risque élevé de résistance...**)
- si sputum purulent et abondant : obtenir une culture
 - absence de producteurs de β -lactamases (*S. pneumoniae*):
 - amoxicilline à dose et fréquence suffisante
 - si présence d'*Haemophilus* et/ou de *Moraxella*,
 - amoxicilline plus acide clavulanique (dose et fréquence suffisante et/ou préparation "retard")
 - fluoroquinolone à activité anti-pneumococcique (**moxifloxacine [ou lévofloxacine à dose suffisante]**)
 - éventuellement ceftriaxone (IV ou IM)

Exacerbations infectieuses (suite)

- si comorbidité
 - *Klebsiella, Pseudom.*, Gram (-)
 - FQ (ciproflo. MAIS dose !!)
 - éventuel. ceph III, amoxy/clav
- si comorbidité et sputum purulent
 - *Klebsiella, Pseudomonas*, autre Gram (-)
 - FQ (ciproflo. MAIS dose !!)
 - sur base d'antibiogramme:
cephalo III, carbapenème