UCL Université catholique de Louvain

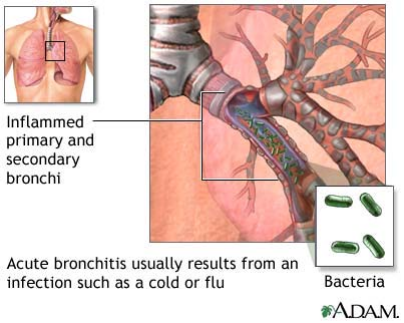
Médicaments et traitement de la bronchite (aiguë-chronique)

Françoise Van Bambeke

FARM2133

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



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

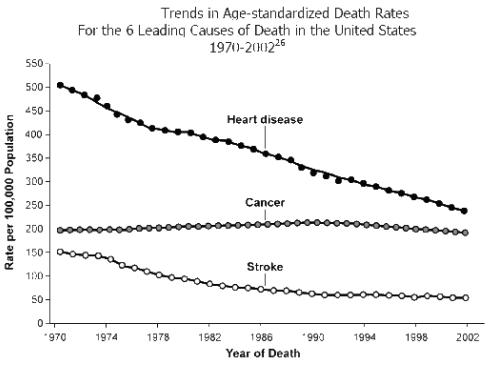
La bronchite chronique: physiopathologie

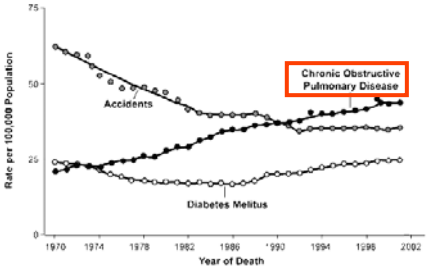
- Affection chronique **progressive** caractérisée par une limitation du flux d'air dans les bronches; partiellement réversible
- Origine : **réaction inflammatoire anormale** vis-à-vis de polluants aériens entraînant de la bronchoconstriction

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

Population à risque !

bronchite chronique et mortalité

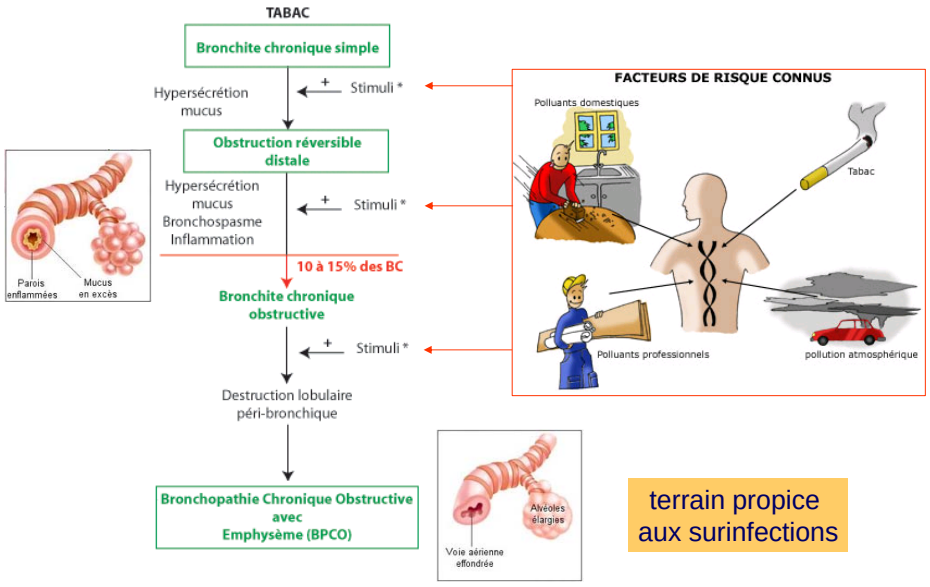




Reprinted from Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 19702002. JAMA 2005;294(10):12559. with permission from JAMA

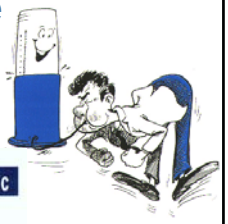
http://www.goldcopd.com

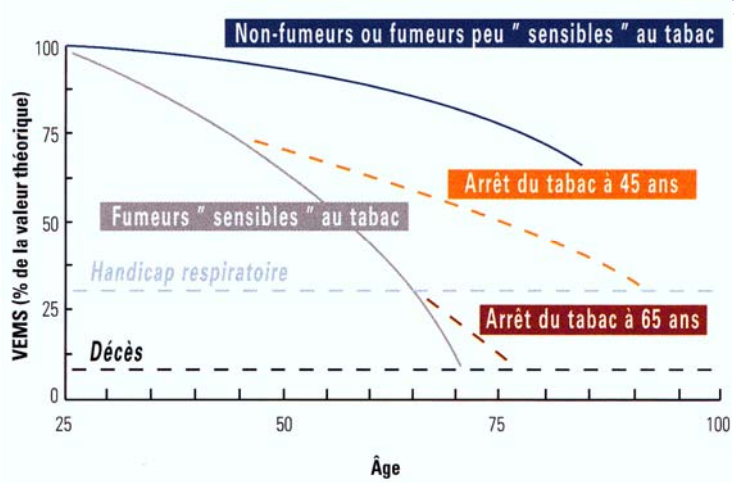
La bronchite chronique : physiopathologie



terrain propice aux surinfections

La bronchite chronique : tabac et fonction respiratoire





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 purrulentes

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

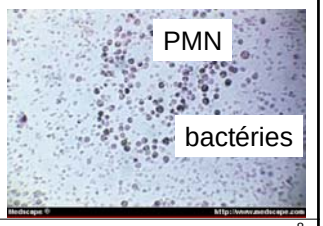
La bronchite aiguë et chronique: signes cliniques

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 β2 anticholinergiques (théophylline)	par inhalation
• Anti-inflammatoires	corticostéroïdes	
• (Fluidifiants des sécrétions	N-acétyl-cystéine)	

• Antibiotiques en cas d'exacerbation infectieuse

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.

http://www.goldcopd.com

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

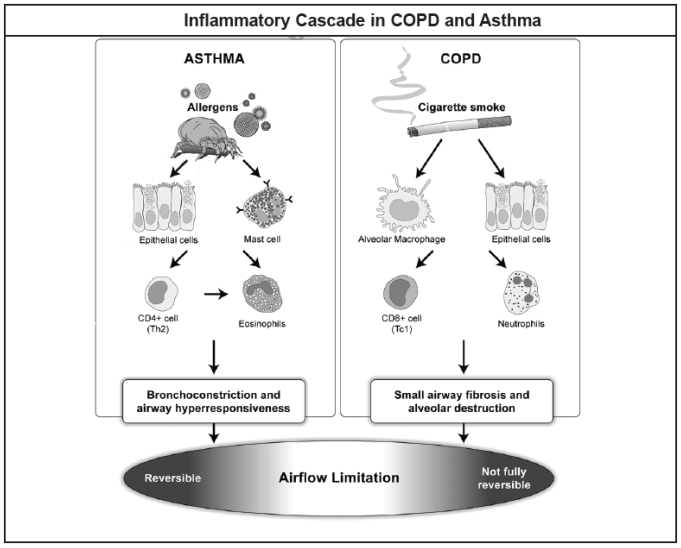
Médicaments de substitution sans nicotine

- 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)

CBIP, fiche de transparence 2008; mise à jour 2010

Asthme et bronchite chronique, un parallèle …



http://www.goldcopd.com

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

disponibles uniquement 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 ... !!

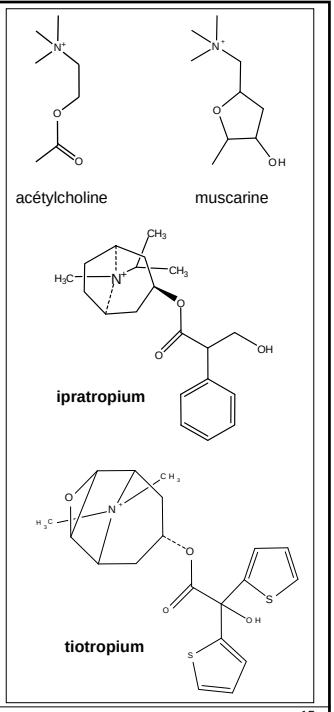
- **ipratropium**: antagoniste non-spécifique (récepteurs M1, M2 et M3) et à courte durée d'action :
  - rarement utilisés seuls mais plutôt en association abec les β-2 agonistes (association fixes avec salbutamol/fénotérol)
- **tiotropium**: antagoniste spécifique et à action prolongée

  → dissociation rapide du récepteur M2
  [récepteurs de rétrocontrôle; évite la libération réactionnelle d'acétylcholine]

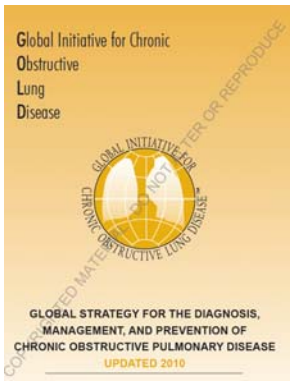
  → dissociation lente des récepteurs M1 et M3
  [broncholidatation prolongée]

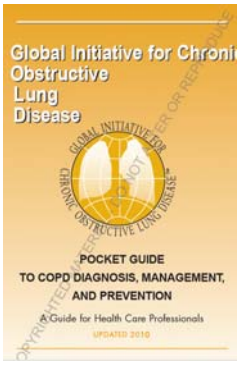
  → indication uniquement dans le traitement de la BPCO

La spécialité ne fait l'objet d'un remboursement que lorsqu'elle est utilisée pour le traitement d'entretien de bénéficiaires atteints de bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO), modérées à très sévères (stade II, III et IV de la nouvelle classification GOLD 2003, pour "Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, updated 2003").



Algorithme de traitement de la BPCO recommandations GOLD



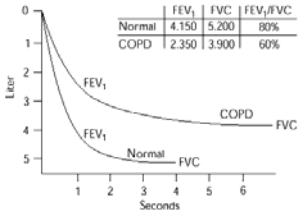


http://www.goldcopd.com

Evaluation de la capacité respiratoire

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

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



	FEV_1	FVC	FEV_1/FVC
Normal	4.150	5.200	80%
COPD	2.350	3.900	60%

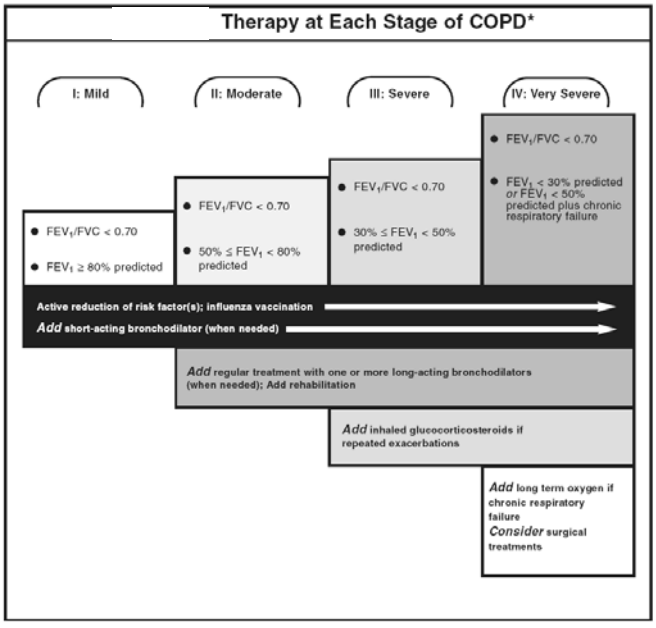
Figure 1. Normal spirogram and spirogram typical of patients with mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. Calculation of FEV_1, FVC, and FEV_1/FVC ratio is also shown. Reprinted from Management of COPD, component 1: Assess and monitor disease. In: Global strategy for the diagnosis, management, 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	$FEV_1/FVC < 0.70$ $FEV_1 \geq 80\%$ predicted
Stage II: Moderate	$FEV_1/FVC < 0.70$ $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ predicted
Stage III: Severe	$FEV_1/FVC < 0.70$ $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ predicted
Stage IV: Very Severe	$FEV_1/FVC < 0.70$ $FEV_1 < 30\%$ predicted or $FEV_1 < 50\%$ predicted plus chronic respiratory failure

FEV_1: forced expiratory volume in one second; FVC: forced vital capacity; respiratory failure: arterial partial pressure of oxygen (PaO_2) less than 8.0 kPa (60 mm Hg) with or without arterial partial pressure of CO_2 ($PaCO_2$) greater than 6.7 kPa (50 mm Hg) while breathing air at sea level.

http://www.goldcopd.com

Algorithme de traitement - GOLD



http://www.goldcopd.com

Place des médicaments - GOLD

bronchodilatateurs

Combination bronchodilator therapy. Although monotherapy with long-acting β_2-agonists appears to be safe[411,412], combining bronchodilators with different mechanisms and durations of action may increase the degree of bronchodilation for equivalent or lesser side effects[440]. For example, a combination of a short-acting β_2-agonist and an anticholinergic produces greater and more sustained improvements in FEV_1 than either drug alone and does not produce evidence of tachyphylaxis over 90 days of treatment[126,147,148] (**Evidence A**). In a large study, combination therapy that includes a long-acting inhaled bronchodilator/anti-inflammatory combination (salmeterol/fluticasone propionate) compared to the long-acting bronchodilator (tiotropium) showed no difference in exacerbation rate although more patients randomized to combination treatment completed the study[425].

http://www.goldcopd.com

Place des médicaments - GOLD

corticoïdes

Glucocorticosteroids

The effects of oral and inhaled glucocorticosteroids in COPD are much less dramatic than in asthma, and their role in the management of stable COPD is limited to specific indications.

Inhaled glucocorticosteroids. Most studies have shown that regular treatment with inhaled glucocorticosteroids does not modify the long-term decline of FEV_1 in patients with COPD[98-100,161] (**Evidence A**). Based on a single large study of patients with FEV_1 less than 60% regular treatment with inhaled glucocorticosteroids can decrease the rate of decline of lung function[437] (**Evidence B**). Regular treatment with inhaled glucocorticosteroids has been shown to reduce the frequency of exacerbations and thus improve health status[140] for symptomatic COPD patients with an FEV_1 < 50% predicted (*Stage III: Severe COPD* and *Stage IV: Very Severe COPD*) and repeated exacerbations (for example, 3 in the last 3 years)[162-165] (**Evidence A**) an withdrawal from treatment with inhaled glucocorticosteroids can lead to exacerbations in some patients[166]. Treatment with inhaled glucocorticosteroids increases the likelihood of pneumonia and does not reduce overall mortality[411, 442, 443].

http://www.goldcopd.com

Place des médicaments - GOLD

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 results[187-189]. 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 carbocisteine may reduce exacerbations[426].

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.

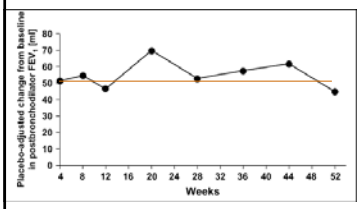
http://www.goldcopd.com

un médicament pour demain ?

roflumilast

Approuvé pour la BPCO
- par l'EMEA 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 FEV_1 in patients treated with salmeterol or tiotropium[454].



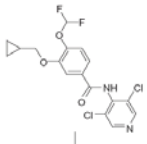
→ indiqué au grade IV

ANALYSIS OF EXACERBATIONS

Exacerbations	Rate/Patient/yr* Roflumilast (*n* = 760)	Rate/Patient/yr* Placebo (*n* = 753)	Effect Size* Rate Ratio (SE)	Effect Size* 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

http://www.goldcopd.com; Am J Respir Crit Care Med. 2007 176:154-61

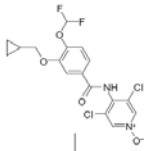
un médicament pour demain ?



Roflumilast

CYP3A4
CYP1A2

Pyridyl *N*-oxidation



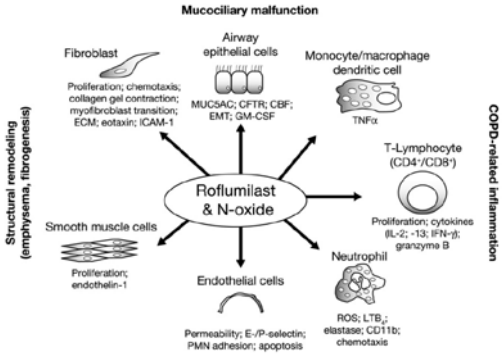
Roflumilast *N*-oxide

O-Dealkylation
CYP3A4,
CYP2C19
CYP1A1

Glucuronidation

Urinary excretion

Phosphodiesterase 4 (PDE4)
enzyme métabolisant AMPc dans les cellules inflammatoires, musculaires lisses des bronches, nerveuses pulmonaires



Drug Des Devel Ther. 2010 4:147-58; Pulm Pharmacol Ther. 2010 23:235-56

Exacerbation: 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

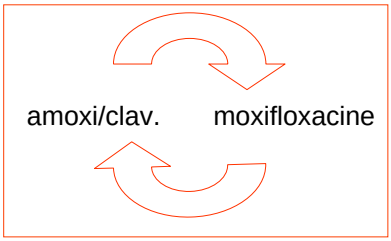
- Pas de place pour les mucolytiques
- Pas de place pour la théophilline

Exacerbation: traitement antibiotique

SI surinfection : antibiotique

- premier choix: beta-lactame (amoxi / (clav) ou cephalo II
- alternative si allergie IgE médiée: moxifloxacine

- si > 3 exacerbations/ an : alternance



si comorbidités / sputum purulent

(Klebsiella, *Pseudom.*, Gram (-))

fluoroquinolone (ciprofloxacine [MAIS dose !!])

éventuellement cephalosporine III, amoxi/clav, carbapenème

Plus d'info ?

- Global Initiative for COPD (GOLD)
  http://www.goldcopd.com
- Fiche de transparence sur le sevrage tabagique
  http://www.cbip.be/pdf/tft/TF_Taba.pdf
- Documentation INAMI
  http://www.inami.fgov.be/drug/fr/drugs/groups/asthma_bpco_copd/pdf/prospectus.pdf
- Recommandations BAPCOC traitement antibiotique
  http://www.health.belgium.be/eportal/Myhealth/Care/Properuse/Antibiotics/Humanmedicine/Recommendations/index.htm