

Prise en charge de la BPCO

Pr Bruno HOUSSET

CHI de Créteil

Déclaration liens d'intérêts

SUBVENTIONS À TITRE COLLECTIF	RÉMUNÉRATION ET AVANTAGES À TITRE PERSONNEL
FFP OREP	AstraZeneca, Mundipharma, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Nycomed/Altana, Chiesi, GlaxoSmithKline, Novartis.

Prise en charge de la BPCO

Pr Bruno HOUSSET
CHI de Créteil

BPCO : un enjeu de santé publique

- Fréquente
- Sous-diagnostiquée
- Grave
- Couteuse
- Traitable
- Évitable

BPCO : une maladie fréquente

- Selon l'OMS :
 - 3 millions de personnes décédées de cette maladie en 2005
- En France
 - Une prévalence de 4 à 10% de la population de plus de 40 ans
 - Environ 3,5 millions d'adultes dont 1 million symptomatiques
 - Au 31/12/2011 : 343 721 ALD 14 au rythme de 41 424 dans l'année

Et le diagnostic est fait... une fois sur quatre !

BPCO : une maladie grave

- Selon OMS :
 - 3 millions de morts en 2005
 - 6^{ème} cause de décès en 2008 dans les pays à haut revenu
 - 3^{ème} cause de mortalité mondiale en 2030
- En France
 - 16 000 morts par an
 - 40 000 ALD 14 par an
 - 100 000 patients sous OLD
 - 100 000 séjours en hospitalisation par an – 800 000 journées

Deviens la cinquième cause de handicap en 2020

BPCO : une maladie couteuse

- 3,5 milliards d'euros par an (3,5 % de l'ensemble des dépenses de santé)
- Coût moyen d'une oxygénothérapie à domicile : 10 000 euros/an
- Coût annuel moyen de prise en charge selon le stade
 - Stade II : 3697 euros
 - Stade III: 3813 euros
 - Stade IV: 7502 euros
- Les coûts sont dus pour moitié aux hospitalisations

20 % des malades = 70 % des coûts

BPCO : une maladie évitable

- Facteurs de risque identifiés :
 - Tabac
 - Expositions professionnelles
 - Altération de la fonction respiratoire dans l'enfance
- Facteurs génétiques
- Rôle d'un diagnostic précoce : arrêt du tabac ?

BPCO : une maladie traitable

- Approche pharmacologique
 - Bronchodilatateurs
(adrénergiques ou/et anticholinergiques)
 - Anti-inflammatoires
(limiter la corticothérapie)
- Approche non pharmacologique :
 - **Réhabilitation respiratoire**
 - Vaccins

GOLD 2007 – SPLF 2010

Degré de sévérité (tous : VEMS/CVF <0,7)

I : LÉGÈRE
VEMS > 80%

II : MODÉRÉE
VEMS : 50/60 - 80%

III : SÉVÈRE
VEMS : 30 - 50/60%

IV : TRÈS SÉVÈRE
VEMS < 30%

Éviction du (des) facteur(s) de risque ; ~~vaccinations ; éducation~~

+ Bronchodilatateur à courte durée d'action à la demande

+ Bronchodilatateur à longue durée d'action + réhabilitation

+ Corticoïde inhalé associé à un bêta-2 agoniste de longue durée d'action si exacerbations répétées

- ± OLD si insuffisance respiratoire
- Envisager les traitements chirurgicaux

Bronchodilatateurs

- Béta 2 mimétiques
 - Inhalés de courte, longue et très longue durée d'action
 - per os
- Anticholinergiques
 - Inhalés de courte, longue et très longue durée d'action
- Anti-phosphodiesterases

Bronchodilatateurs – Points clés

- Les bronchodilatateurs représentent le principal traitement **symptomatique** de la BPCO (G1+).
 - Ils sont donnés en traitement de fond ou en traitement d'appoint pour réduire les symptômes et les exacerbations.
- Les principaux traitements bronchodilatateurs sont les β 2 mimétiques et les anticholinergiques utilisés seuls (G1+).
 - Leur association est indiquée si elle apporte un **bénéfice symptomatique supplémentaire** par rapport à l'administration d'un seul bronchodilatateur.
- Le traitement de fond par bronchodilatateurs de longue durée d'action est **plus pratique** qu'un traitement par bronchodilatateurs de courte durée d'action (G2+)

Place des bronchodilatateurs dans la prise en charge de la BPCO en état stable

- **Traitement pharmacologique en fonction de la sévérité de la maladie**
 - **Il manque des preuves scientifiques claires pour justifier un traitement de fond avec de fortes doses de bronchodilatateurs en nébulisation.**
 - En général, les aérosols ne sont pas appropriés (G2-)
 - à moins que ce traitement ait montré, chez un patient sévère en état stable mal contrôlé, une meilleure efficacité clinique que le traitement conventionnel.
- **Traitement symptomatique des poussées aiguës des bronchopneumopathies chroniques obstructives**

Effets secondaires des bronchodilatateurs plus marqués chez le sujet âgé

- **β 2 agonistes**

- Tachycardie
- Tremblements
- Hypokaliémie

- **Anticholinergiques**

- Sécheresse buccale, glaucome, rétention d'urine
- augmentation d'évènements cardiovasculaires ? non retrouvée pour le tiotropium dans plusieurs analyses rétrospectives et une analyse prospective récente (TIOSPIR)

- **Méthylxanthines**

- Seuil de toxicité (arythmies, nausées, céphalées, épilepsie) proche du seuil thérapeutique
- Dosages nécessaires
- Non recommandée en première intention

Enjeux du traitement pharmacologique

- Critères d'évaluation
- Différences minimales cliniquement significatives
- Identification de sous-groupes « cibles »
- Adhésion – Observance

Pharmacologie : Présent et à venir

- Multiplication de molécules de la même classe :
 β 2 mimétiques LDA et TLDA
 - Olodaterol
 - Vilanterol
 - Abediterol
 - Carmoterol
 - AZD3199
 - PF-610355

Pharmacologie : Présent et à venir

- Multiplication de molécules de la même classe :
Anticholinergiques - LAMA

TABLE 2

Onset, duration of action (DoA) and potency of LAMAs licensed and undergoing investigation

Drug name	Onset of action (mins)	$t_{1/2}$ (hrs)	% recovery (at 6 hrs)	pIC ₅₀	Refs
Ipratropium bromide	14.9 ± 2.8	3 ± 0.2	110 ± 10	9.5 ± 0.04	Villetti <i>et al.</i> 2006 [17]
Tiotropium bromide	–	>6	27 ± 3	9.5 ± 0.1	Villetti <i>et al.</i> 2006 [17]
Glycopyrronium bromide	19.7 ± 3.5	3.7 ± 0.2	101 ± 10	10.4 ± 0.02	Villetti <i>et al.</i> 2006 [17]
Acclidinium bromide	30	7	–	9.5 ± 0.1	Frampton <i>et al.</i> 2012 [39]
GSK573719 (Umeclidinium)	–	–	–	–	–
GSK233705 (Darotroplum)	–	–	–	–	–
CHF5407	–	>6	25 ± 2	9.5 ± 0.04	Villetti <i>et al.</i> 2010 [17]
TD-4208	–	–	–	–	–
AZD9164	~15	–	–	–	Bjermer <i>et al.</i> 2012 [65]
RBx 343E48F0	–	–	–	–	–
PF-4522971	–	–	–	–	–
ALKS 27/Trospium	~15	–	–	–	Oleson <i>et al.</i> 2010 [70]

Abbreviations: mins, minutes; $t_{1/2}$, is the time taken for response to carbachol to return to 50% recovery after washout of the test antagonist in human bronchus; hrs, hours; % recovery: percentage of response to carbachol obtained 6 hours after the wash out of the test antagonist. All data are mean (± standard error of the mean (SEM)) of at least four observations; pIC₅₀, represents the -log molar concentration of the test antagonist producing a 50% reversal of carbachol induced tonic contraction in human isolated bronchus.

Bronchodilatateurs de longue durée d'action en monothérapie

- **Béta-2-mimétiques de longue durée d'action (LABA)**

- l'indacaterol, comparé au LABA de référence, le salmétérol, est supérieur en terme
 - amélioration du VEMS à 12 semaines (+60ml, $p < 0,001$)
 - qualité de vie (SGRQ amélioré de 6,1 points en moyenne, $p < 0,05$)
 - dyspnée.
- non infériorité de l'indacatérol comparé au tiotropium concernant l'amélioration du VEMS, avec cependant un nombre plus faible d'exacerbation dans le groupe tiotropium (INVIGORATE).

- **Antimuscariniques de longue durée d'action (LAMA).**

- bromide de glycopyrronium ou NVA237 AMM européenne.
 - amélioration significativement du VEMS et du délai jusqu'à la première exacerbation, par rapport au placebo (GLOW 1 et 3).
 - Equivalence tiotropium et glycopyrronium sur le VEMS, la dyspnée (TDI), la qualité de vie (SGRQ), et les risques d'exacerbations.
- Umeclidinium améliore qualité de vie (SGRQ), dyspnée (TDI).
- bromure d'aclidinium, faible bénéfice face au placebo sur le VEMS : intérêt clinique insuffisant

QVA149 : indacatérol + glycopyrronium

- Association supérieure à chacun des composants et au tiotropium sur le VEMS mais différences de faible amplitude
- Etude SPARK vs glycopyrronium et tiotropium en ouvert. Après 64 semaines, fréquence annuelle des exacerbations modérées à sévères plus faible avec l'indacatérol/glycopyrronium qu'avec le glycopyrronium RR = 0,88, IC95% = [0,77 ; 0,99], p = 0,038. **Aucune différence significative vs tiotropium** sur la fréquence annuelle des exacerbations modérées à sévères et sur la fréquence des exacerbations sévères.
- non-infériorité de l'association fixe indacatérol/glycopyrronium (110 µg/50 µg) par rapport à l'association libre de ces mêmes principes actifs aux mêmes doses (VEMS - 4 semaines) idem vs association libre formotérol (12 µg) x2/jour + tiotropium (18 µg) x1/jour (SGRQ - 26 semaines).
- **glycopyrronium+indacaterol versus tiotropium = bénéfice significatif** (SGRQ), VEMS, taux d'EABC, symptômes quotidiens, dyspnée ou utilisation des traitements de secours.
- Etude BLAZE seul le sous-groupe atteint de BPCO sévère semble avoir un bénéfice de QVA 149 versus tiotropium (HR= 0.76, p=0.042), et non les BPCO modérées HR= 0.36 , p=0.167.
- Etude multicentrique LANTERN, comparant **QVA 149 vs SFC** sur 26 semaines chez 741 patients : amélioration du VEMS et du temps jusqu'à la première exacerbation (HR=0.65, p=0.028)
- Etude FLAME comparant QVA 149 et SFC sur un plus grand nombre de patients (3360), avec VEMS entre 25 et 60%, sur un suivi long, 52 semaines, est en cours.

Autres associations fixes

- Umeclidinium / Vilanterol.
 - BPCO modérée à sévère, exacerbateurs peu fréquents, 24 semaines : VEMS significativement amélioré versus chaque composé séparément. Les résultats étaient similaires pour la dyspnée : TDI augmenté de 1,2 ($p < 0,001$), et le recours aux traitements de secours : - 0,8 bouffées/jour ($p = 0,001$).
 - vs tiotropium : amélioration significative du VEMS de 60 à 90 ml selon la dose utilisée, de la qualité de vie et de la dyspnée.
 - Aucune différence en terme d'effets indésirables graves avec ce traitement en comparant au placebo, y compris concernant les effets cardio-vasculaires.
- Trithérapie associant deux bronchodilatateurs de longue durée d'action et un stéroïde inhalé
 - Fluticasone et vilanterol pendant 4 semaines puis +/- umeclidinium pendant 12 semaines : amélioration significative du VEMS, diminution du recours aux traitements de secours, amélioration non significative de la qualité de vie (SGRQ). Effets indésirables relevés sont les mêmes dans les deux groupes.

Avenir ?

- Les deux propriétés ($\beta+$ et anticholinergique) dans la même molécule :

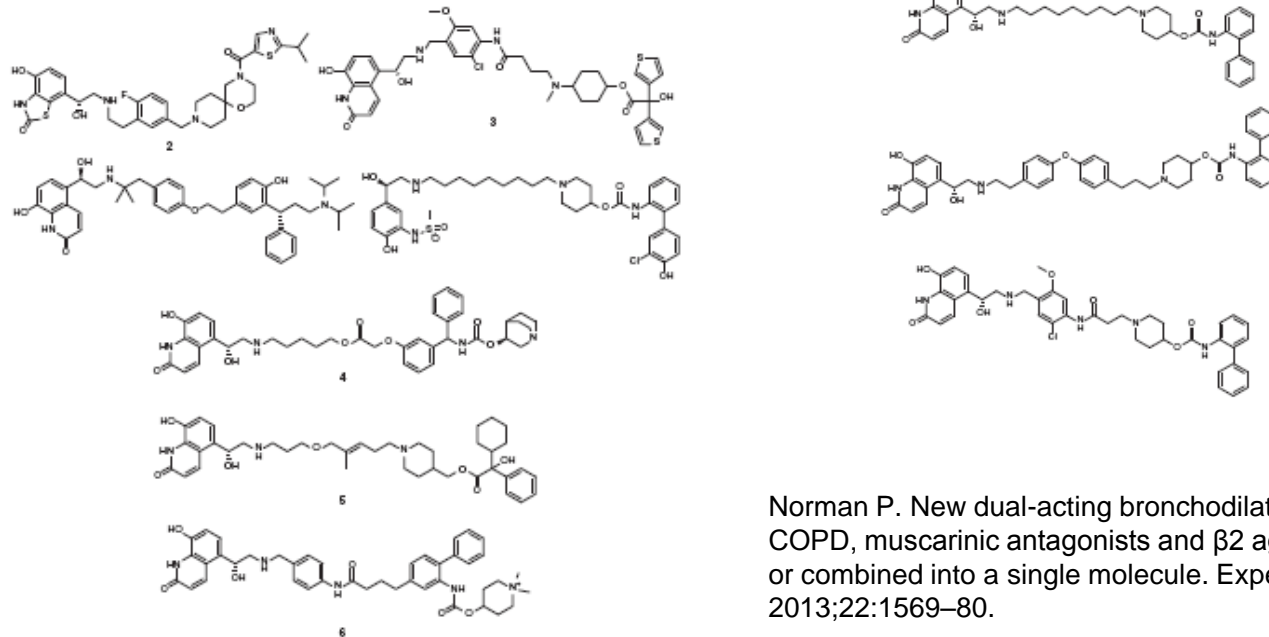


Figure 4. MASAs from AstraZeneca (2); Almirall (1); Pfizer (PF-3429281 and PF-4343235); Chiesi, 4 and 5; and Teijin (6).

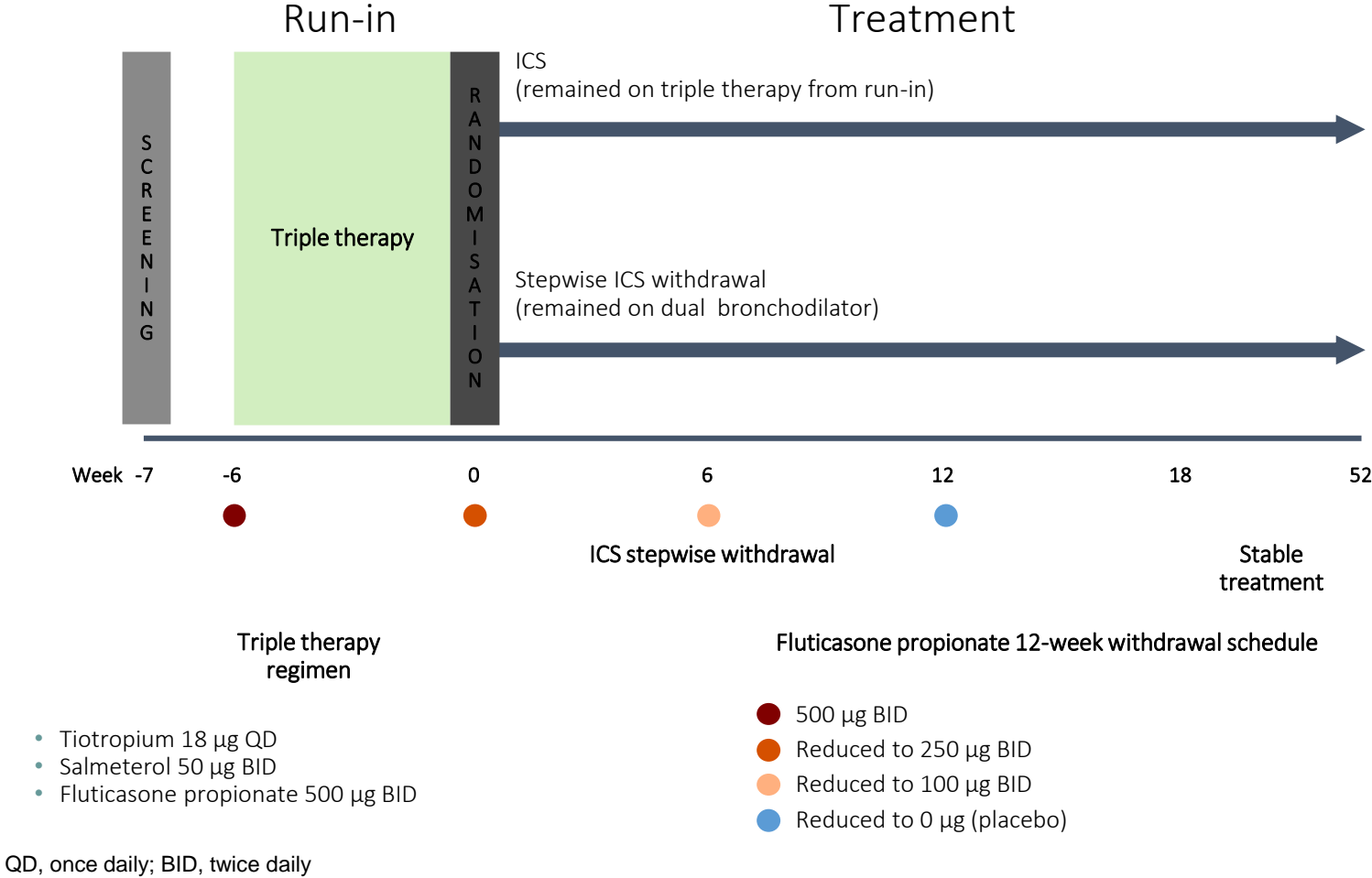
Norman P. New dual-acting bronchodilator treatments for COPD, muscarinic antagonists and β_2 agonists in combination or combined into a single molecule. *Expert Opin Investig Drugs* 2013;22:1569–80.

Place de la corticothérapie inhalée

- Surprescrite
- Couteuse
- Dangereuse

- Nécessaire ?

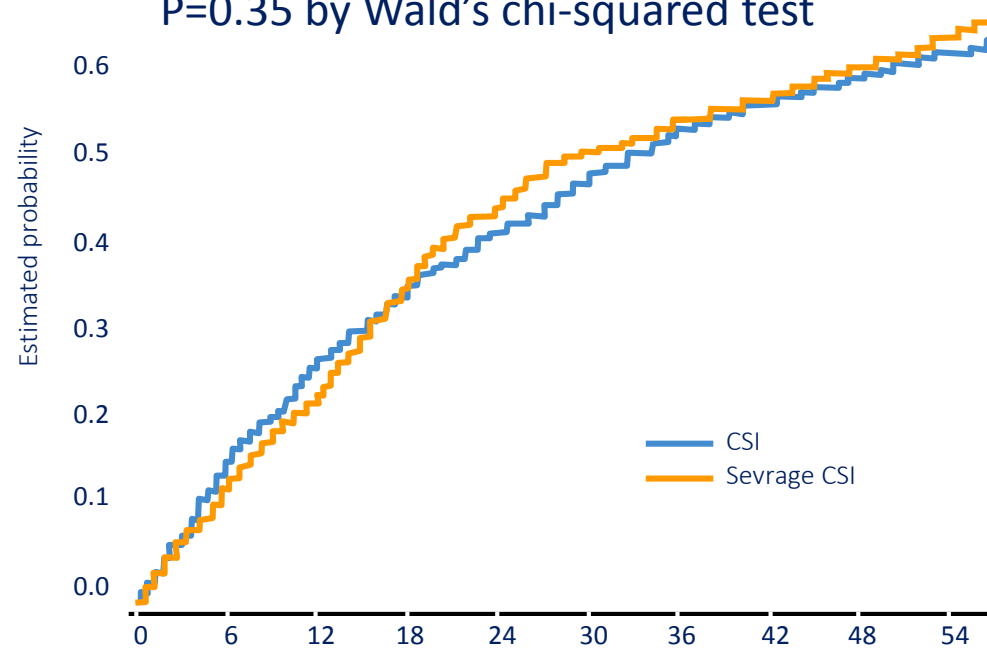
Schéma de l'étude WISDOM



Probabilité d'exacerbation modérée ou sévère de la BPCO

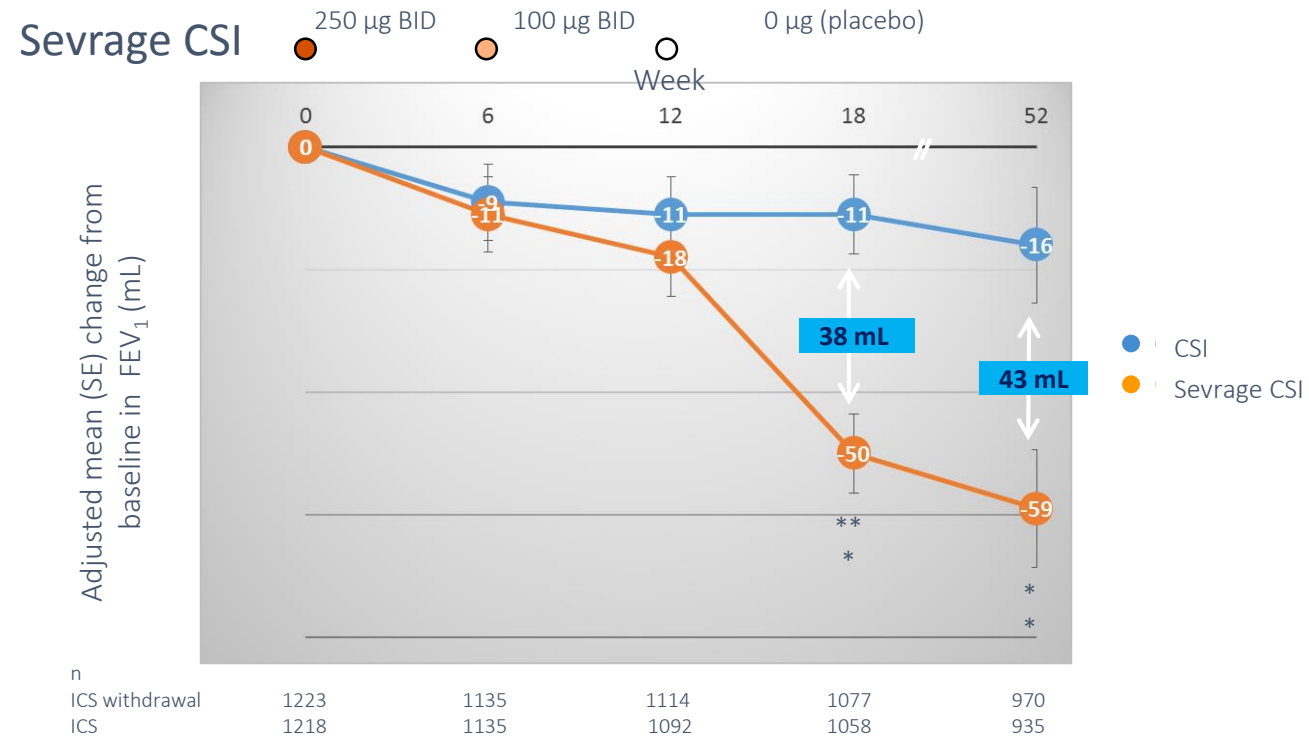
Hazard ratio, 1.06 (95% CI, 0.94–1.19)

P=0.35 by Wald's chi-squared test



No. at risk	Time to events (weeks)									
ICS	1243	1059	927	827	763	694	646	615	581	14
ICS withdrawal	1242	1090	965	825	740	688	646	607	570	19

Changement de la fonction respiratoire (VEMS)



p<0.01; *p<0.0001 vs ICS; restricted maximum likelihood repeated measures model; baseline values 970 mL for ICS, 981 mL for ICS withdrawal
SE, standard error

Modifications de la dyspnée et de la qualité de vie

Assessment of dyspnea
mMRC scale

Non significant changes

Assessment health status SGRQ

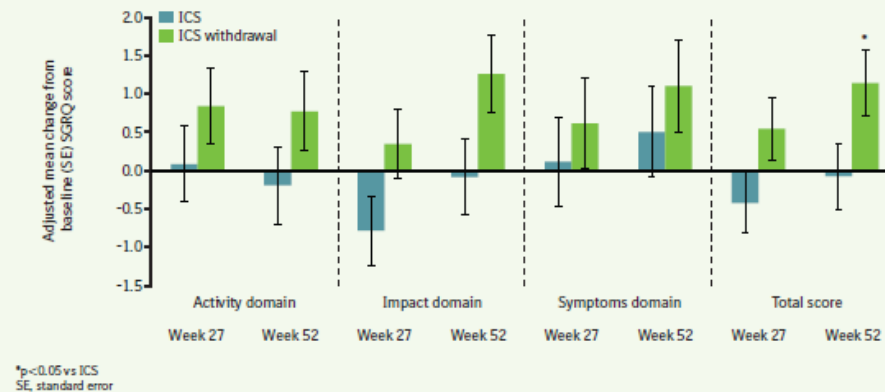
**Significant changes ,but
smaller than minimum
clinically important difference**

Table 2. Repeated measures analysis (change from baseline) in on-treatment mMRC dyspnoea scale (treated set).

Visit	Treatment	n	Adjusted mean (SE)	Comparison vs ICS		
				Adjusted mean (SE)	95% CI	p value
Week 18	ICS	1140	-0.030 (0.022)	0.029 (0.031)	(-0.033, 0.091)	0.3588
	ICS withdrawal	1143	-0.001 (0.022)			
Week 52	ICS	1043	-0.028 (0.024)	0.064 (0.034)	(-0.004, 0.131)	0.0632
	ICS withdrawal	1019	0.035 (0.024)			

SE, standard error; CI, confidence interval.

Figure 4. SGRQ score (change from baseline).



Réhabilitation respiratoire

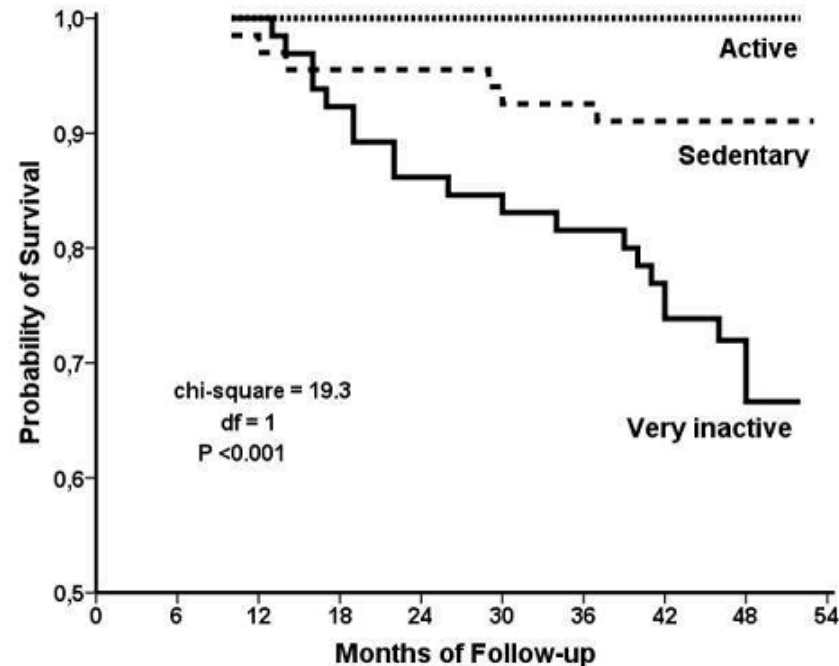
Une nécessité thérapeutique

Définition

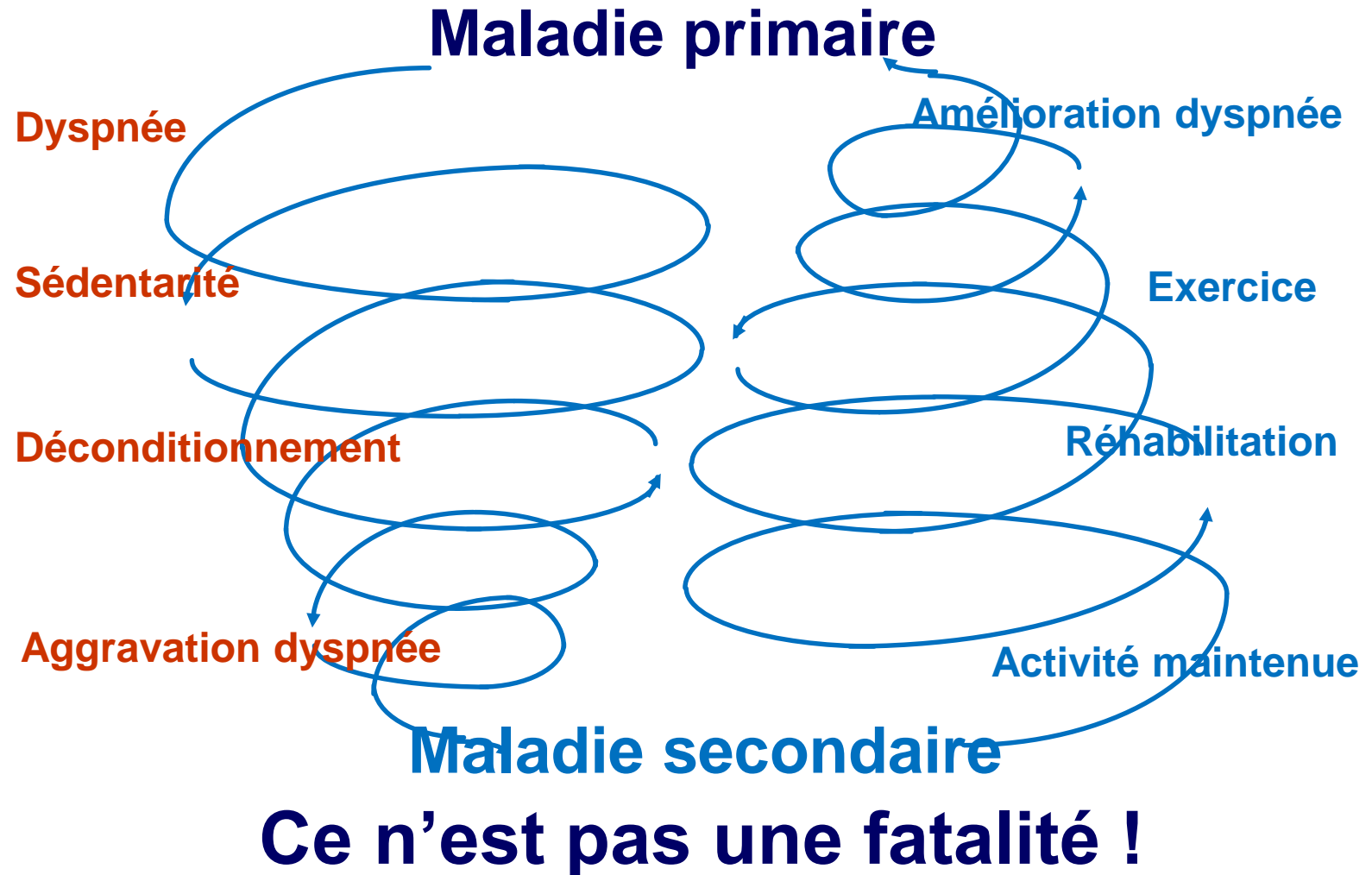
- La réhabilitation est un ensemble de **moyens** proposés au patient atteint d'une **maladie respiratoire chronique** pour **réduire le handicap** et **améliorer la qualité de vie**.
- Objectif principal : maintenir **dans la durée** un niveau d'**activités physiques** quotidiennes jugé nécessaire à la **santé physique et psychique** du patient, de façon à diminuer les **conséquences systémiques** de la maladie et les **coûts de santé**.

Valeur pronostique de l'activité physique sur la mortalité « toutes causes »

170 patients
BPCO modérée
Suivi 4 ans
26 décès
Facteur prédictif
essentiel =
Activité physique



Le cercle vicieux du déconditionnement



Programme de soins de réhabilitation respiratoire

Plusieurs composantes :

Entraînement à l'exercice

Education thérapeutique

Sevrage tabagique

Prise en charge psychologique

Suivi nutritionnel

Prise en charge sociale

Programme évalué avant, pendant et après

Efficacité parfaitement démontrée

en termes de

- qualité de vie
- dyspnée
- tolérance à l'effort
- réduction des exacerbations, des consultations en urgence, et de la durée des hospitalisations (impact positif sur les dépenses de santé)

Niveau de preuve A

Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française sur la réhabilitation du malade atteint de BPCO. Rev Mal Respir. 2005 nov;22(5 Pt 3):7S8–7S14.

Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française sur la prise en charge de la BPCO. Rev Mal Respir. 2010 juin;27 Suppl 1:S1–76, I-XXXI.

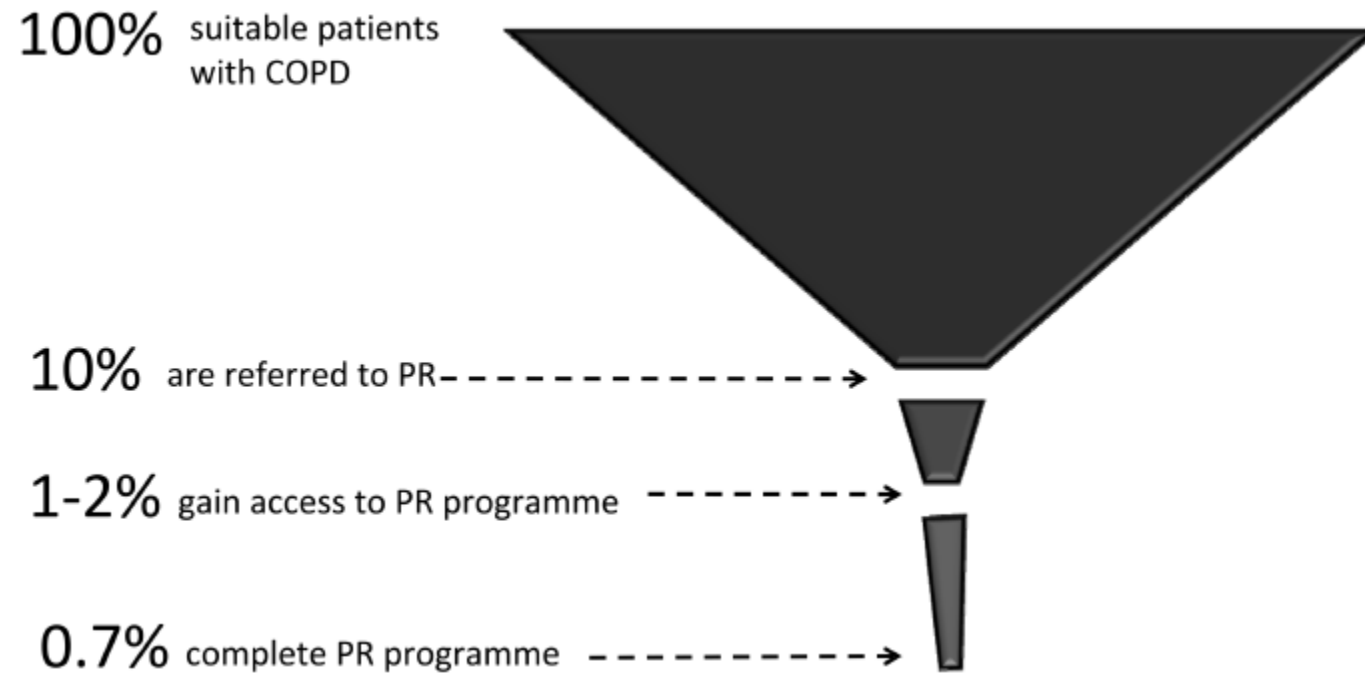
Indications et offre de soins nécessaire

La réhabilitation respiratoire s'adresse à ***chaque patient présentant un handicap secondaire à l'évolution de la BPCO***, quel que soit le degré de la déficience respiratoire.

Or :

- **3,5 millions de sujets atteints de BPCO**
- **300.000 BPCO sévères**
- **40.000 ALD pour insuffisance respiratoire / an**

**= Accès notoirement insuffisant
(# 30.000 prises en charge par an)**



Johnston K, Grimmer-Somers K. Pulmonary rehabilitation: overwhelming evidence but lost in translation? *Physiother Can.* 2010;62(4):368–73.

GOLD 2007 – SPLF 2010

Degré de sévérité (tous : VEMS/CVF <0,7)

I : LÉGÈRE
VEMS > 80%

II : MODÉRÉE
VEMS : 50/60 - 80%

III : SÉVÈRE
VEMS : 30 - 50/60%

IV : TRÈS SÉVÈRE
VEMS < 30%

Éviction du (des) facteur(s) de risque ; ~~vaccinations ; éducation~~

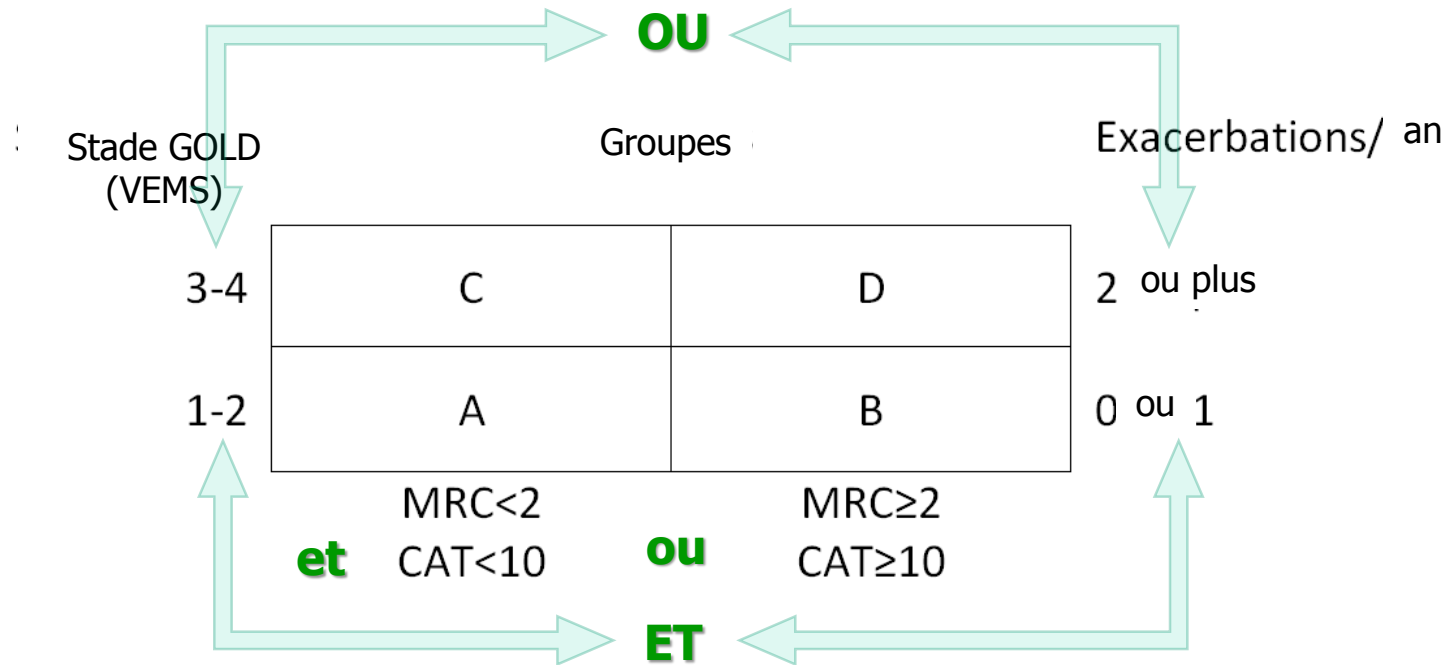
+ Bronchodilatateur à courte durée d'action à la demande

+ Bronchodilatateur à longue durée d'action + réhabilitation

+ Corticoïde inhalé associé à un bêta-2 agoniste de longue durée d'action si exacerbations répétées

- ± OLD si insuffisance respiratoire
- Envisager les traitements chirurgicaux

La nouvelle classification GOLD 2011



Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med 2013;187:347–65.

Implications thérapeutiques

Grade	Option 1	Option 2	Autres alternatives
A	SABA ou SAMA	SABA + SAMA ou LAMA ou LABA	Théophylline
B	LAMA ou LABA	LABA + LAMA	Théophylline SABA et/ou SAMA
C	LABA + CSI et/ou LAMA	LAMA + LABA	Théophylline SABA et/ou SAMA Envisager iPDE4
D	LABA + CSI et/ou LAMA	CSI + LABA + LAMA CSI + LABA + iPDE4 LAMA + iPDE4 CSI + LAMA LABA + LAMA	Théophylline SABA et/ou SAMA Carbocystéine

Etape 1

Diagnostic de BPCO (VEMS/CV post BD < 0,70)

Réhab respi+PEC COMORBIDITES

dyspnée permanente et/ou exacerbations ? → NON

SABA &/or SAMA

OUI

Etape 2

LABA or LAMA

Etape 3

Effet insuffisant (sur dyspnée et/ou exacerbations) *

LABA+LAMA

VEMS (post BD) > 50%

VEMS (post BD) < 50%

*

Effet insuffisant *

Exacerbations/hospitalisation

CSI+LABA

* Vérifier

- diagnostic différentiel,
- observance,
- technique de prise
- éducation thérapeutique/réhab respi

Etape 4

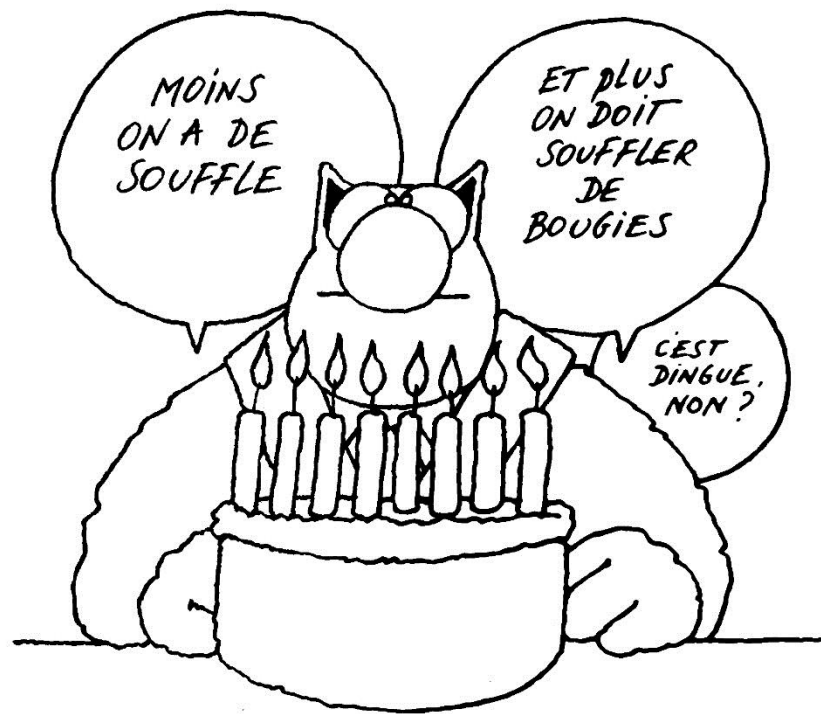
Effet insuffisant (sur dyspnée et/ou exacerbations) *

Triple traitement

Etape 5

+/- macrolides

+/- IPDE4 si BC



MOINS
ON A DE
SOUFFLE

ET PLUS
ON DOIT
SOUFFLER
DE
BOUGIES

C'EST
DINGUE,
NON ?