Inhalothérapie : théorie, pratique LAMA + LABA

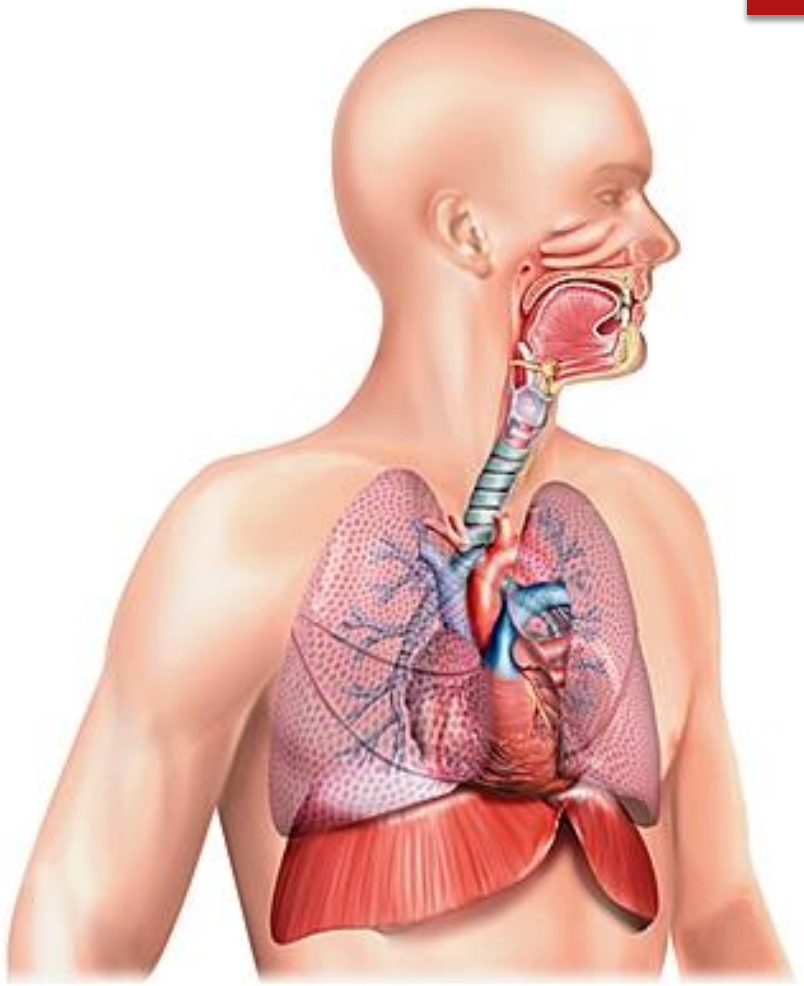
DR JOSSART CAROLINE
MME OUMAZIZ PASCALE
CHU CHARLEROI – PNEUMOLOGIE – REVALIDATION

Introduction

Inhalothérapie

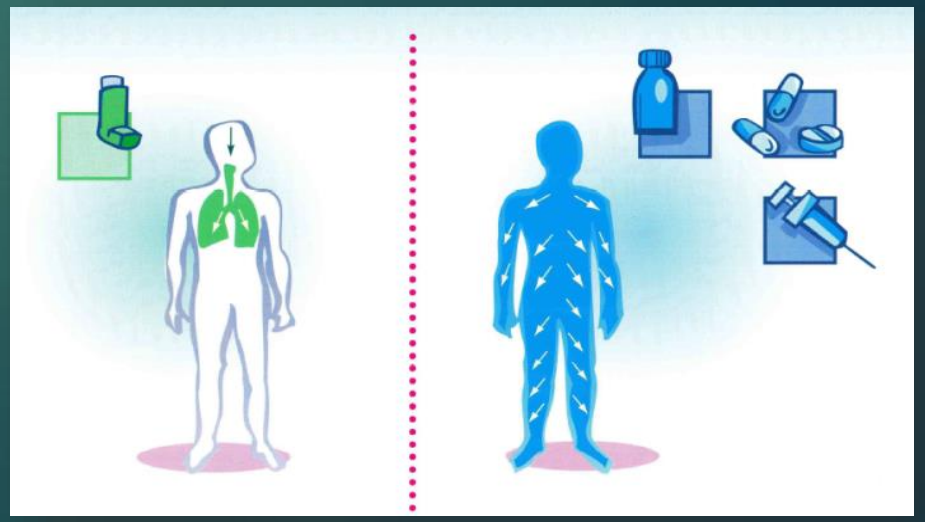
- L'**inhalothérapie** regroupe les médicaments et inhalateurs qui sont utilisés dans les maladies respiratoires.

- Les indications sont :
  - BPCO
  - Asthme
  - Bronchectasies



Avantages de la voie inhalée

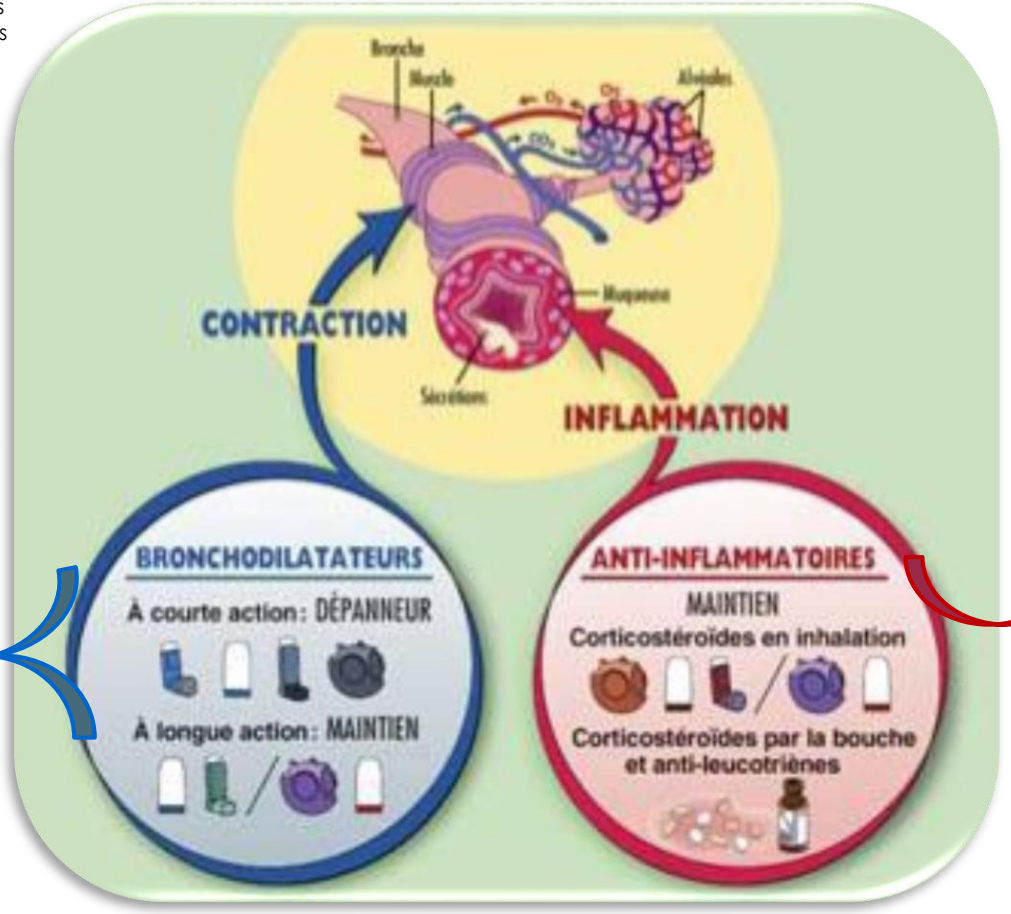
- Administration du médicament directement sur le site d'action
- Simplicité d'administration
- Effet rapide et efficacité
- Doses moins fortes pour un même effet
- Peu d'effets secondaires systémiques



Inhalothérapie

LAMA : **L**ong-**A**cting **M**uscarinic acetylcholine receptor **A**ntagonists
SAMA : **S**hort-**A**cting **M**uscarinic acetylcholine receptor **A**ntagonists

LABA : **L**ong-**A**cting **β**2-adrenergic receptor **A**gonists
SABA : **S**hort-**A**cting **β**2-adrenergic receptor **A**gonists

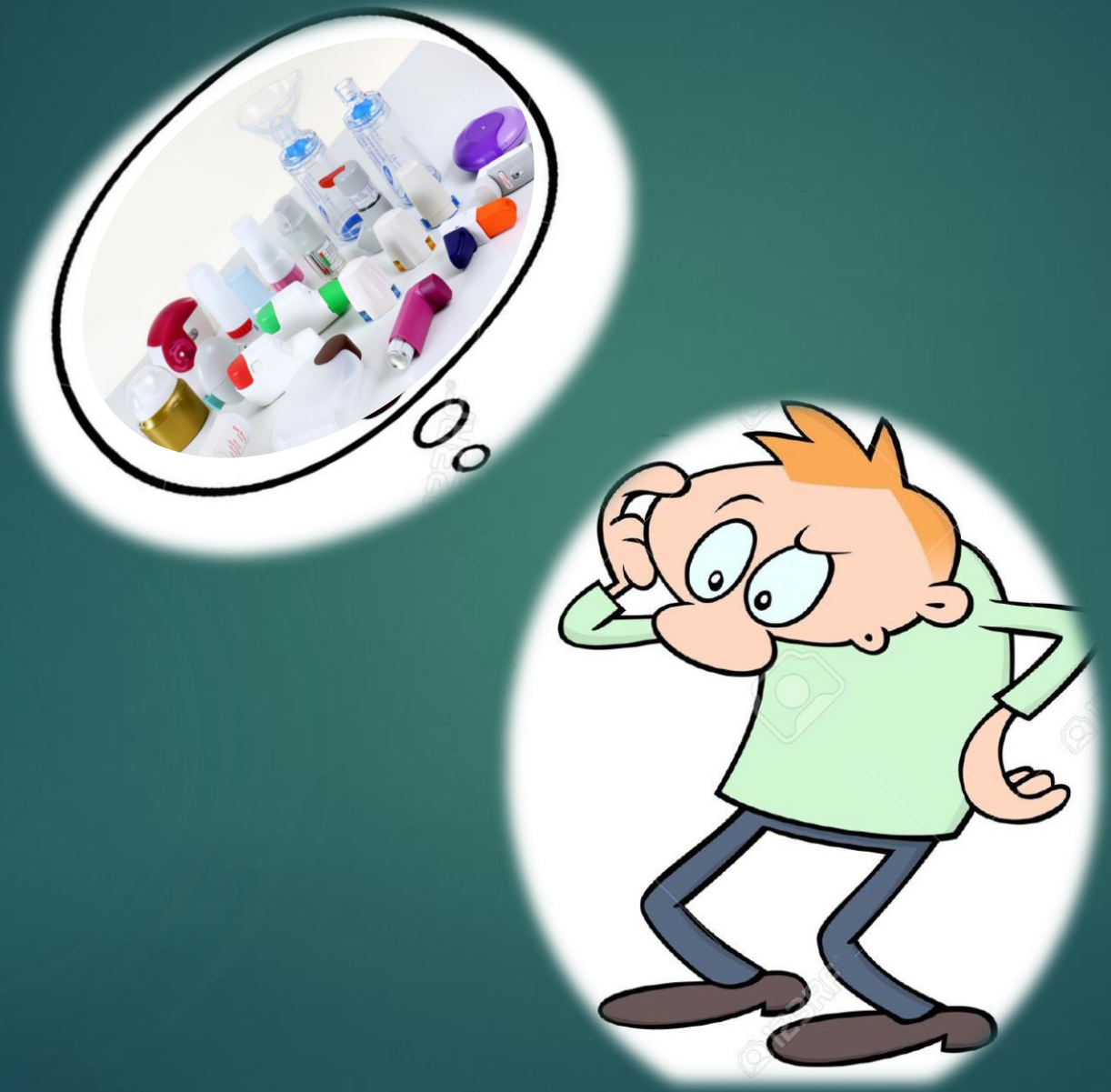


Anticholinergiques
LAMA
SAMA

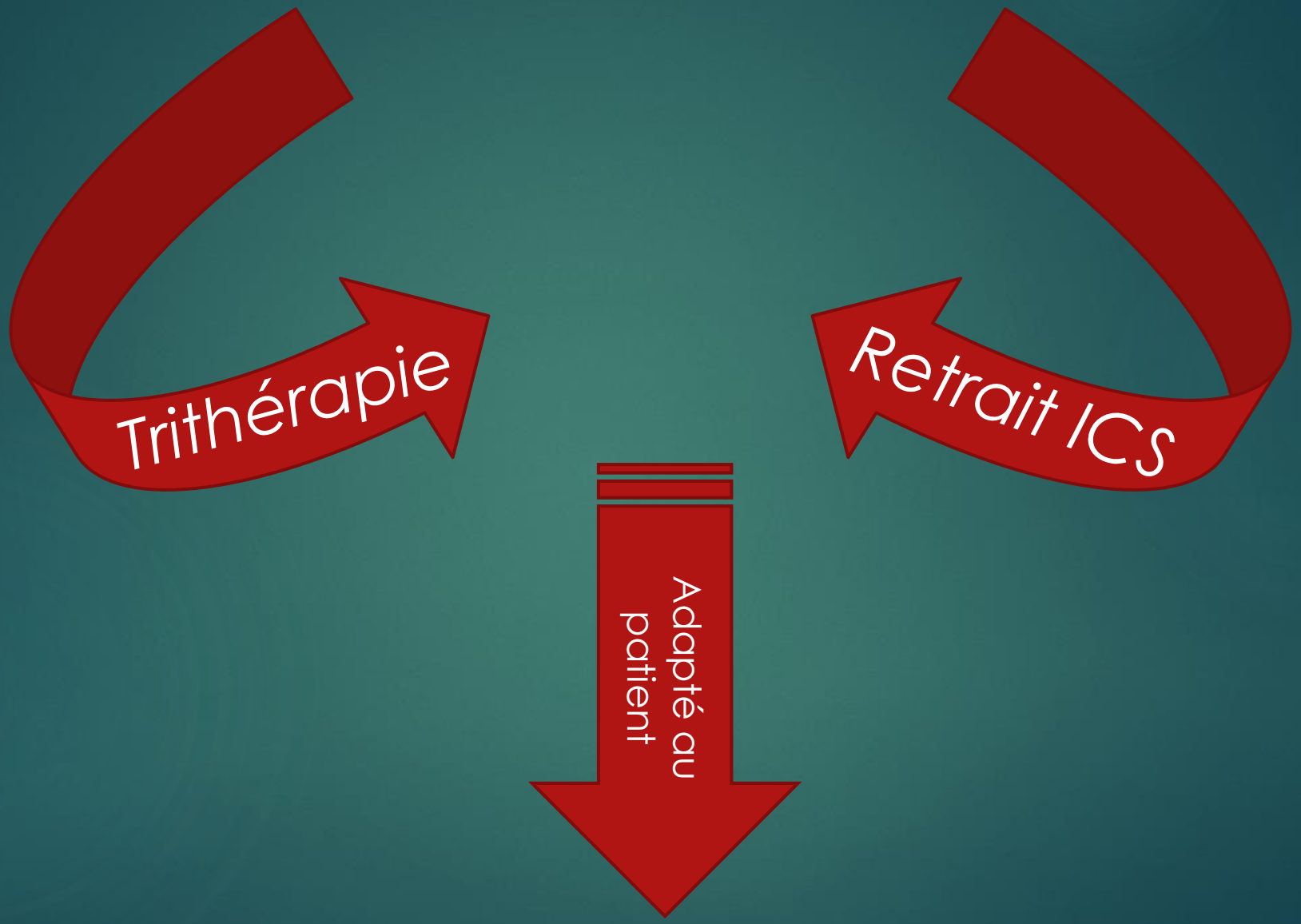
B2 mimétiques
LABA
SABA

Corticoïdes inhalés

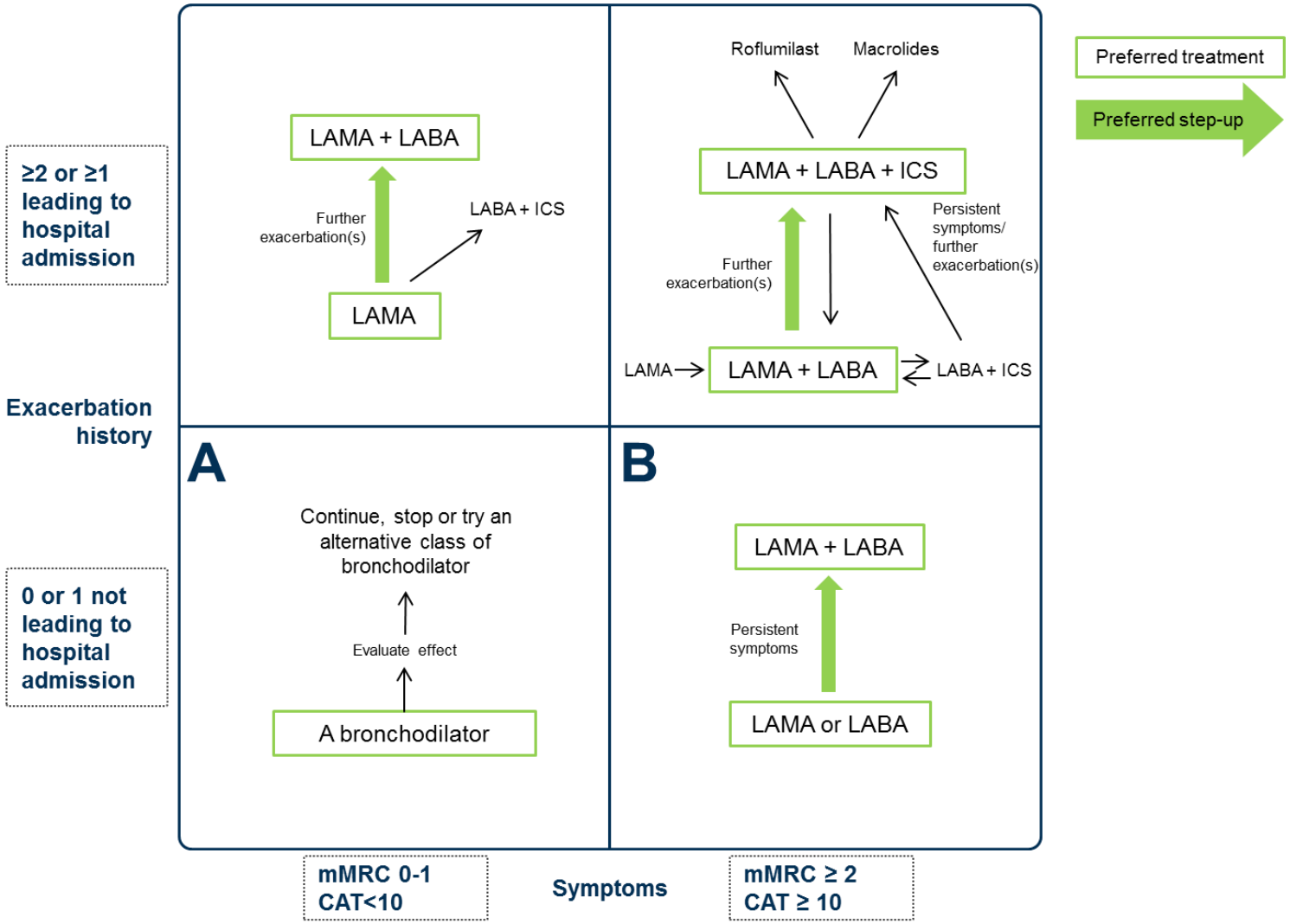
Choix du traitement



Choix de la molécule


Trithérapie
Retrait ICS
Adapté au patient

GOLD Traitement de la BPCO



ICS : pneumonie>< exacerbation

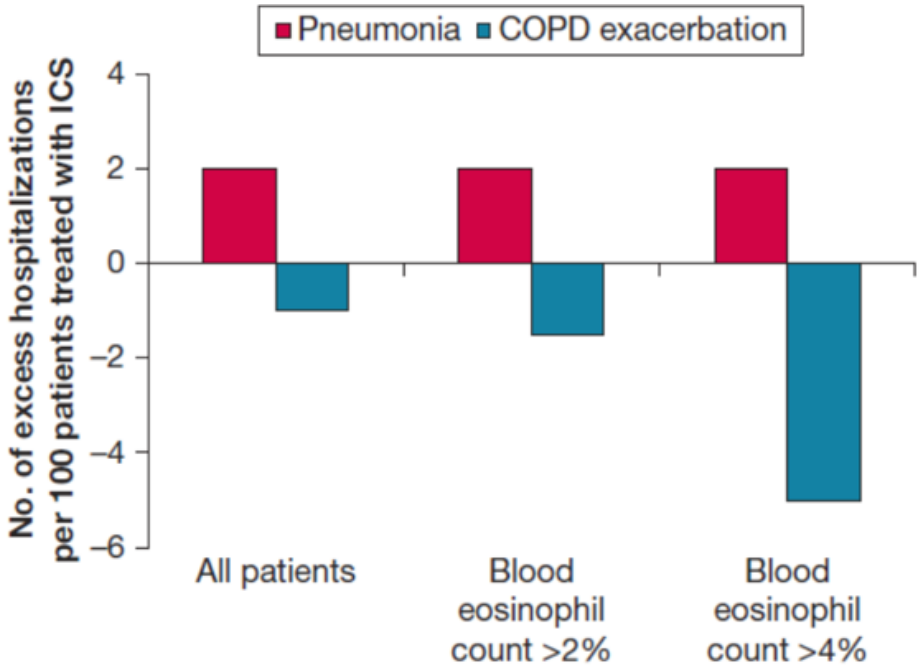


Figure 1 – *Expected excess incidence of hospitalization for COPD exacerbation and for pneumonia per 100 patients with COPD treated with ICS for 1 year, overall, and stratified according to two cutoff values of blood eosinophil count. ICS = inhaled corticosteroids.*

- Chest. 2017
- Precision Medicine Urgency: The Case of Inhaled Corticosteroids in COPD.
- Suissa S[1], Ernst P[2]

Etude ICS >< LABA-LAMA

FLAME
NEJM 2016

- RCT – 3362 patients (GOLD 2-3-4)
- ≥ 1 exacerbation l'année précédente
- Indacatérol/glycopyrronium (Ultibro® 110/50) >< salmétérol/fluticasone (Sérétide® 500/50)

Etude ICS >< LABA-LAMA

FLAME

Moins de pneumonies dans le groupe indacatérol/glycopyrronium

Peu d'arrêts pour effets secondaires dans les deux groupes

Mortalité 1,4 % dans les deux groupes

Table 2. Adverse Events and Serious Adverse Events.*

Variable	Indacaterol–Glycopyrronium Group (N=1678)	Salmeterol–Fluticasone Group (N=1680)
	number (percent)	
Patients with ≥1 adverse event	1459 (86.9)	1498 (89.2)
Adverse events that occurred in ≥3% of either treatment group†		
Worsening of chronic obstructive pulmonary disease	1299 (77.4)	1374 (81.8)
Nasopharyngitis	197 (11.7)	195 (11.6)
Viral upper respiratory tract infection	132 (7.9)	138 (8.2)
Bacterial upper respiratory tract infection	125 (7.4)	168 (10.0)
Lower respiratory tract infection	82 (4.9)	98 (5.8)
Upper respiratory tract infection‡	81 (4.8)	83 (4.9)
Pneumonia	53 (3.2)	80 (4.8)
Cough	50 (3.0)	51 (3.0)
Dyspnea	49 (2.9)	51 (3.0)
Influenza	35 (2.1)	56 (3.3)
Oral candidiasis	20 (1.2)	71 (4.2)
Serious adverse event§	308 (18.4)	334 (19.9)
Death	24 (1.4)	24 (1.4)
Patients who discontinued because of adverse event	126 (7.5)	143 (8.5)
Patients who discontinued because of serious adverse event	85 (5.1)	87 (5.2)
Patients who discontinued because of nonserious adverse event	49 (2.9)	70 (4.2)

* The safety analysis included patients who received a drug during the treatment period. Patients were included in the analysis for the treatment they received; one patient who had been assigned to the salmeterol–fluticasone group had mistakenly received indacaterol–glycopyrronium.

† These events were coded according to preferred terms in the *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, a standardized dictionary for clinical trials.

‡ This category includes upper respiratory tract infections not otherwise specified as viral or bacterial.

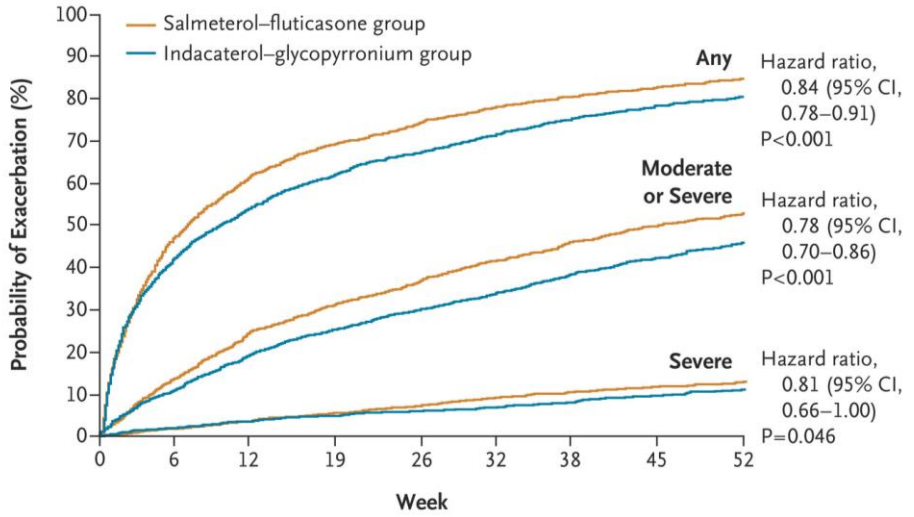
§ A definition of serious adverse events is provided in Section 3 in the Supplementary Appendix.

Etude ICS >< LABA-LAMA

FLAME

Indacatérol/glycopyrronium (Ultibro® 110/50) était plus efficace que salmétérol/fluticasone (Sérétide® 500/50) pour prévenir les exacerbations

B Time to First Exacerbation



Patients at Risk

Any exacerbation					
Indacaterol–glycopyrronium group	1675	763	535	409	281
Salmeterol–fluticasone group	1679	642	415	313	217
Moderate or severe exacerbation					
Indacaterol–glycopyrronium group	1675	1299	1091	948	711
Salmeterol–fluticasone group	1679	1210	975	820	608
Severe exacerbation					
Indacaterol–glycopyrronium group	1675	1530	1434	1368	1138
Salmeterol–fluticasone group	1679	1507	1389	1303	1071

Etudes : retrait de ICS

INSTEAD
ERJ 2014

- RCT – 581 patients (GOLD 2)
- Aucune exacerbation l'année précédent
- Salmétérol/fluticasone (Sérétide® 500/50) >< Indacatérol (Onbrez®150)

WISDOM
NEJM 2014

- RCT – 2485 patients (GOLD 3 et 4)
- ≥ 1 exacerbation l'année précédente
- Tiotropium (Spiriva® 18) + Salmétérol (Sérévent® 50) +/- Fluticasone 500

SUNSET
AJRCCM 2018

- RCT – 1053 (GOLD 3 et 4)
- ≤ 1 exacerbation l'année précédente – sous triple thérapie ≥ 6 mois
- Tiotropium (Spiriva® 18) + Salmétérol/ Fluticasone (Sérétide® 500/50)>< indacatérol/ glycopyrronium (Ultibro® 110/50)

Etudes : retrait de ICS

INSTEAD

ERJ 2014

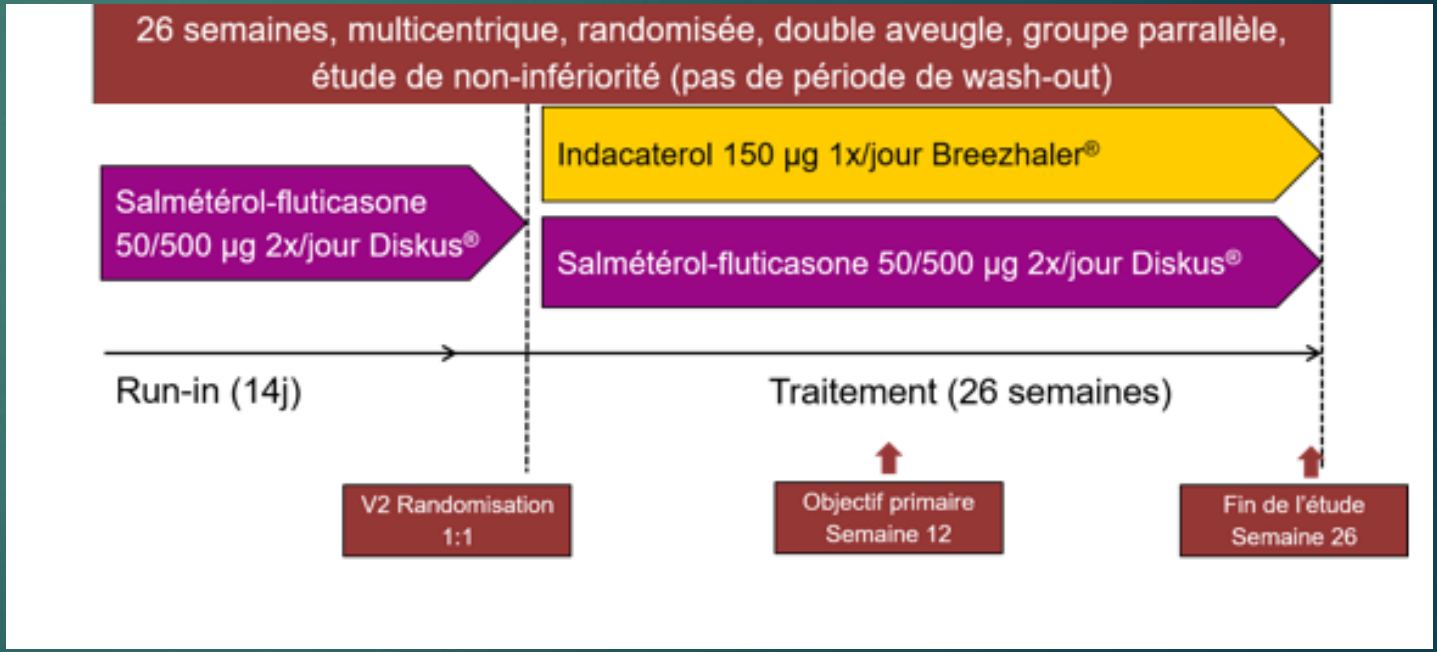
- RCT – 581 patients (GOLD 2)
- Aucune exacerbation l'année précédente
- Salmétérol/fluticasone (Sérétide® 500/50) >< Indacatérol (Onbrez®150)

Etudes : retrait des ICS

INSTEAD

Retrait corticoïdes

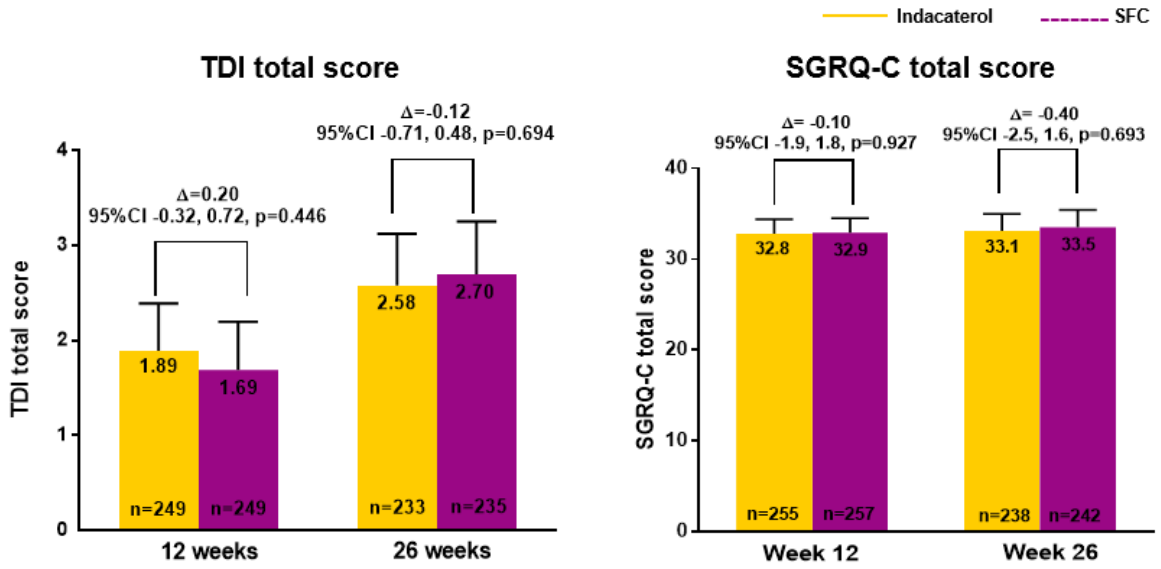
Salmétérol/fluticasone (Sérétide® 500/50) >< Indacatérol (Onbrez®150)



Etudes : retrait de ICS

INSTEAD

Pas de différence au niveau de dyspnée et de la qualité de vie



Etudes : retrait de ICS

INSTEAD

Pas de différence pour les exacerbations

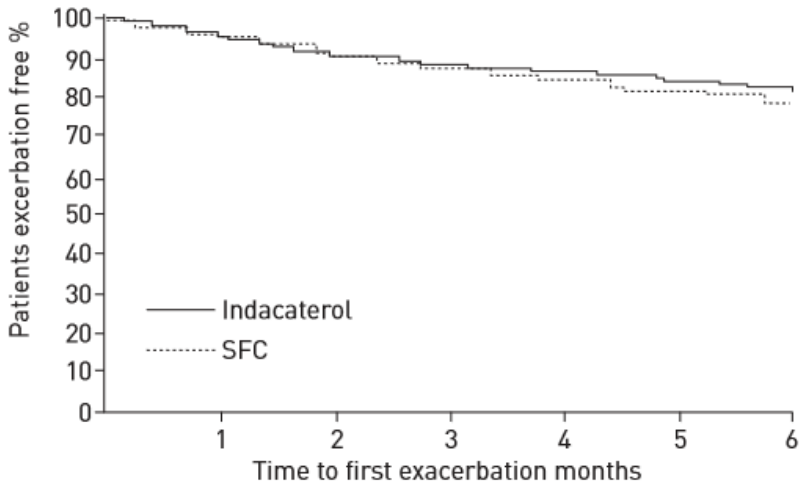


FIGURE 5 Time to first moderate or severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbation up to week 26 (full analysis set). SFC: salmeterol/fluticasone fixed-dose combination.

Etudes : retrait de ICS

WISDOM

NEJM 2014

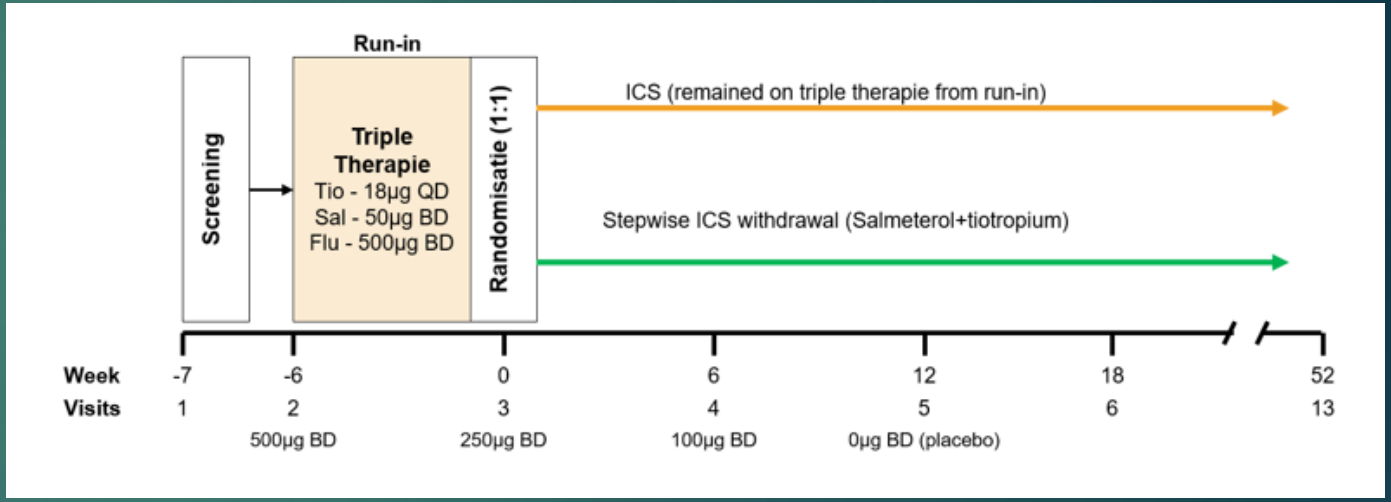
- RCT – 2485 patients (GOLD 3 et 4)
- ≥ 1 exacerbation l'année précédente
- Tiotropium (Spiriva® 18) + Salmétérol (Sérévent® 50) +/- Fluticasone 500

Etudes : retrait de ICS

WISDOM

Le retrait progressif des corticoïdes

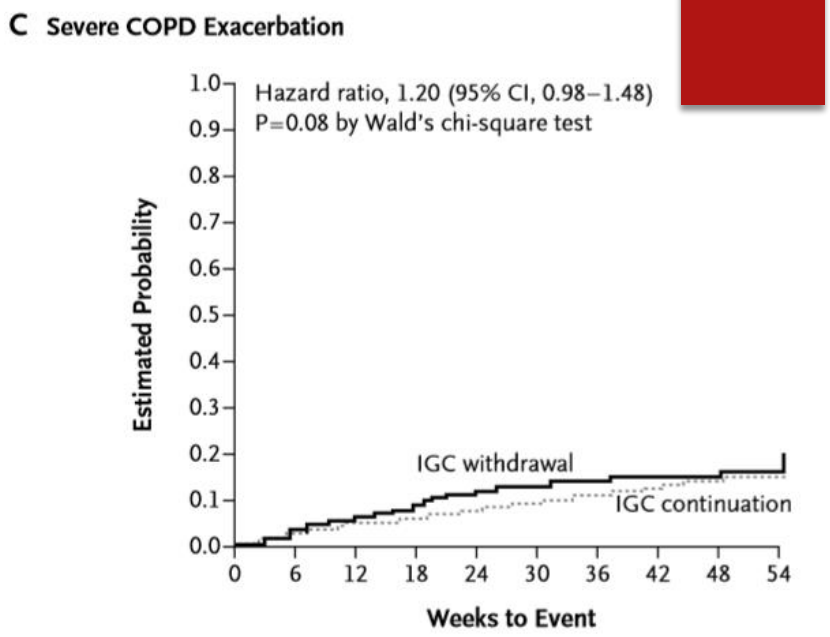
Tiotropium (Spiriva® 18) + Salmétérol (Sérévent® 50) +/- Fluticasone 500

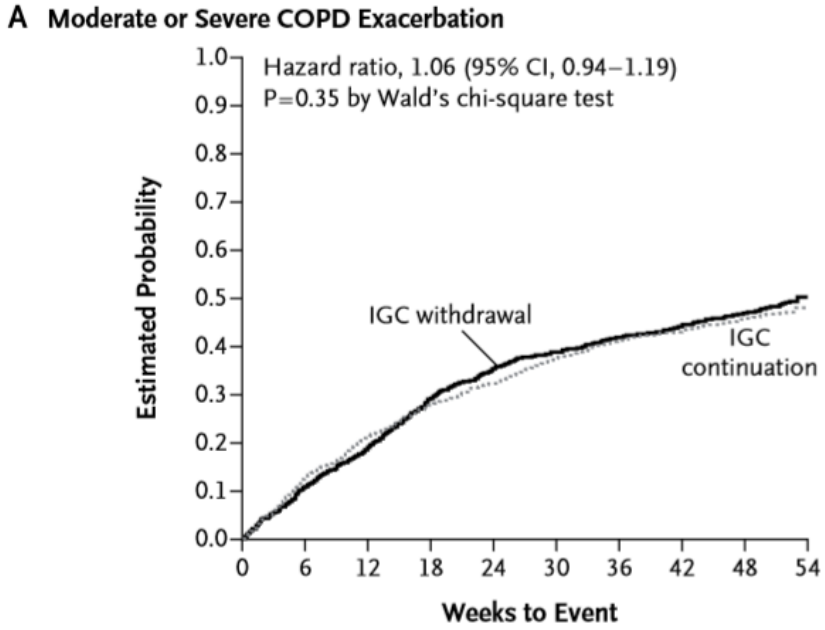


Etudes : retrait de ICS

WISDOM

Le retrait progressif des corticoïdes n'augmente pas le risque d'exacerbations

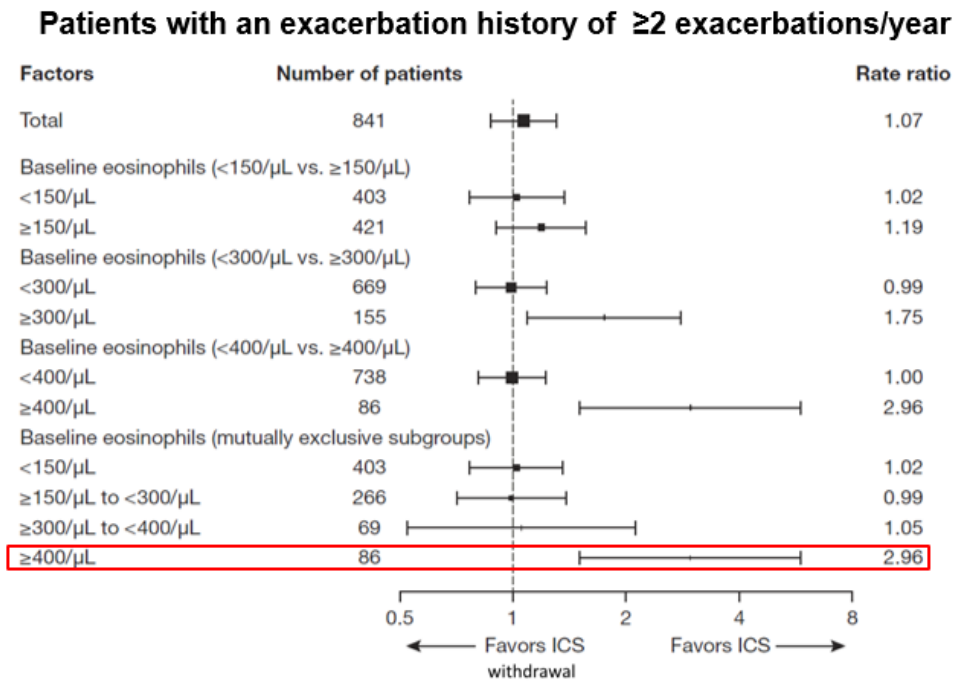




Etudes : retrait de ICS

WISDOM

≥ 2 exacerbations/an et éosinophilie sanguine ≥ 400/µl : augmentation du risque d'exacerbation après l'arrêt ICS



Etudes : retrait de ICS

SUNSET

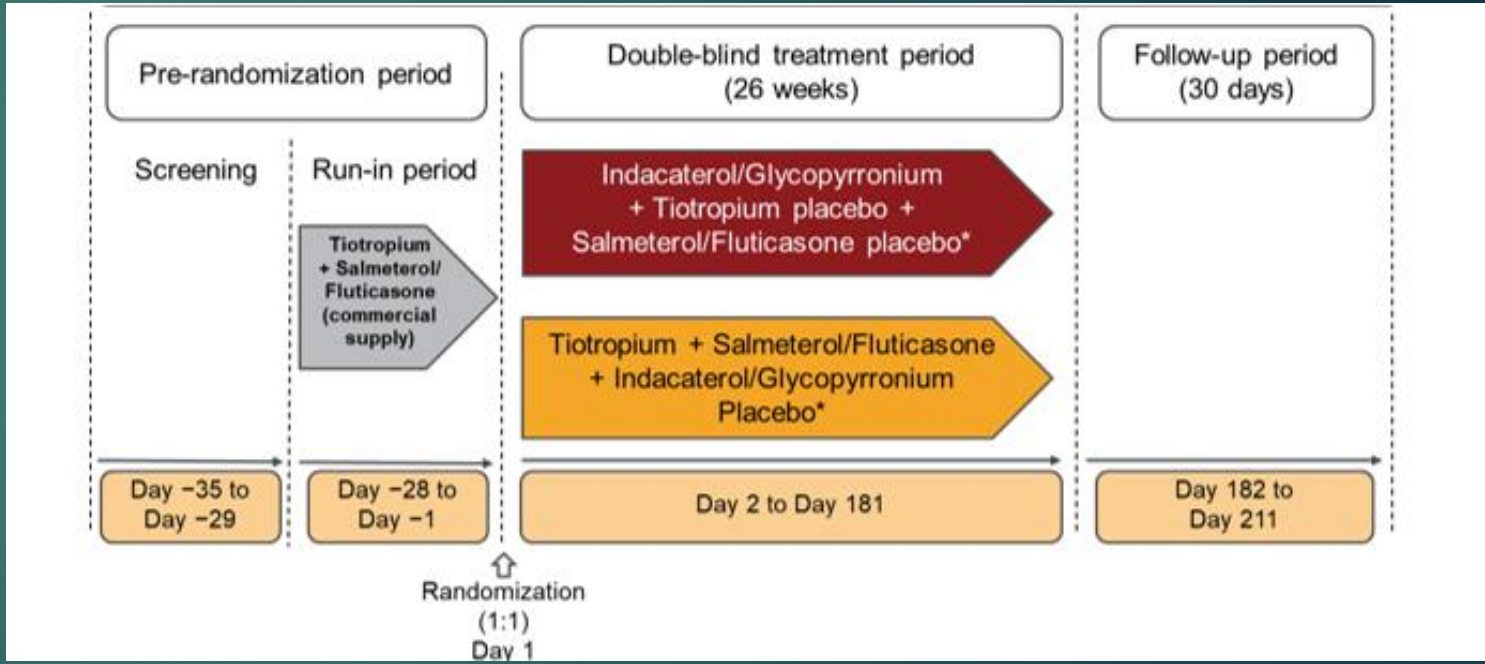
AJRCCM 2018

- RCT – 1053 (GOLD 3 et 4)
- ≤ 1 exacerbation l'année précédente – sous triple thérapie ≥ 6 mois
- Tiotropium (Spiriva® 18) + Salmétérol/ Fluticasone (Sérétide® 500/50)>< indacatérol/ glycopyrronium (Ultibro® 110/50)

Etudes : retrait de ICS

SUNSET

Retrait direct des ICS chez les patients traités au long court par LABA/LAMA/ICS

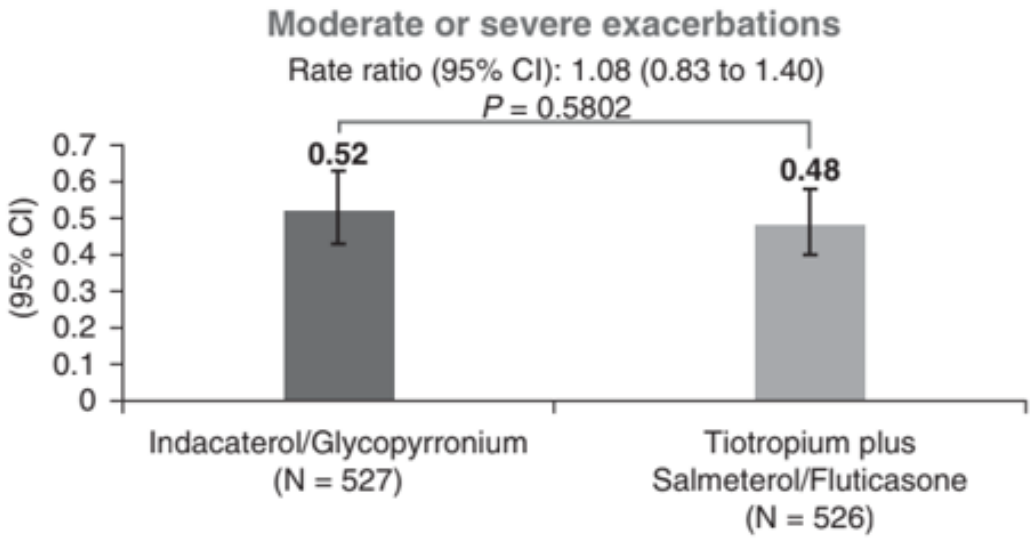


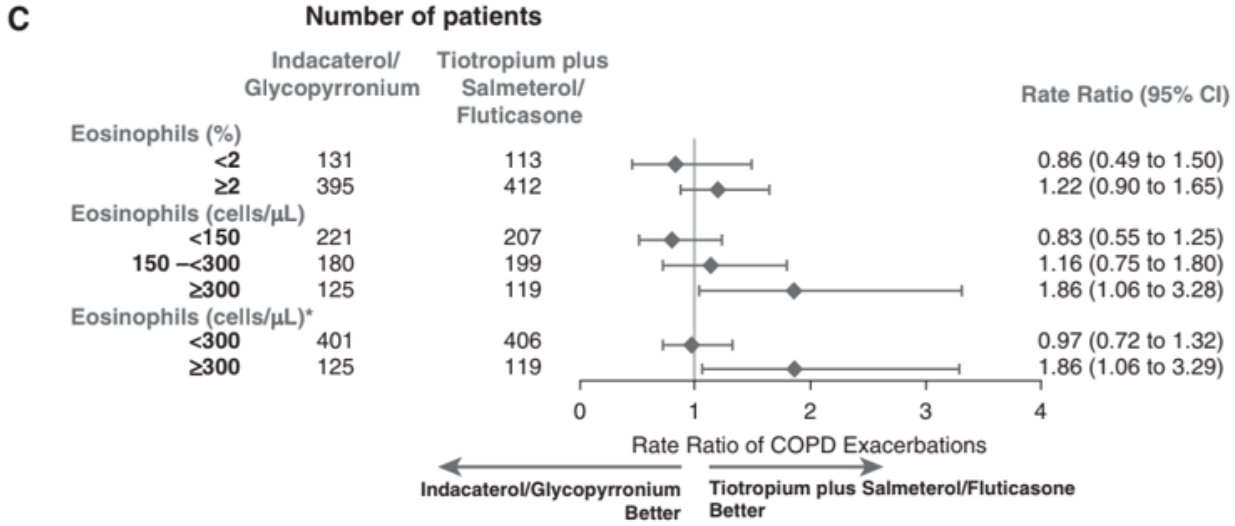
Etudes : retrait de ICS

SUNSET

Pas de différence pour les exacerbations

Patients avec taux d'éosinophiles sanguins > 300µ/l présentent un risque plus important d'exacerbations lors du retrait





Choix du device

Aérosol

Aérosol + chambre

Poudre

Aérosol par inspiration

Nébulisation

Poudre à dose unique

Formes et posologie

- Différents devices pour une même molécule
- Différentes molécules dans un même device
- Différentes doses pour une même molécule ou une même association
- Attention posologie !
  - 1 x 1 - 2 x 1 - 1 x 2 – 2 x 2
  - À la demande

Quels sont pour les paramètres les plus importants pour le choix de l'inhalateur ?

A : Meilleure déposition pulmonaire – avec minimum d'effets secondaires

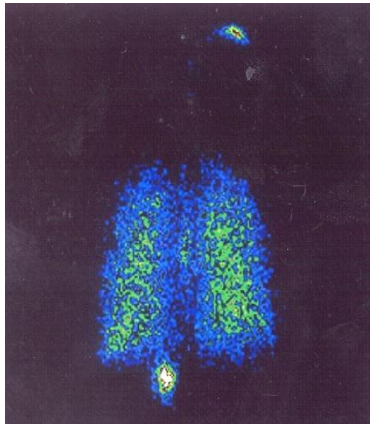
B : La facilité d'utilisation de l'inhalateur

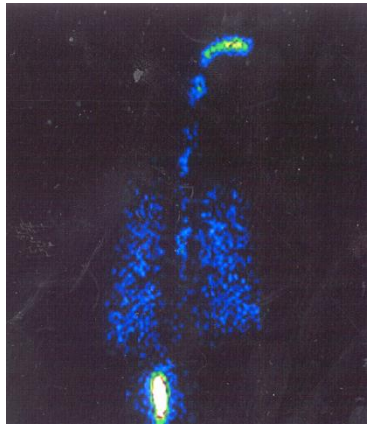
C : Force inspiratoire faible

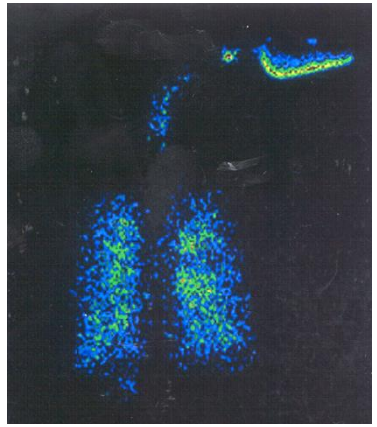
D : Le coût

Les 4

Déposition



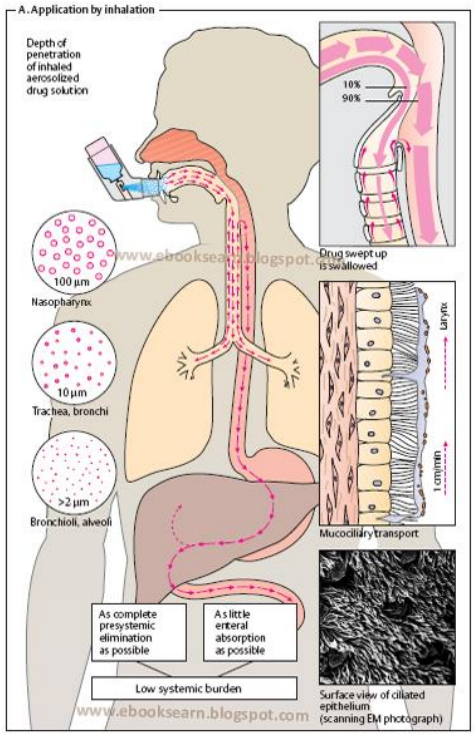


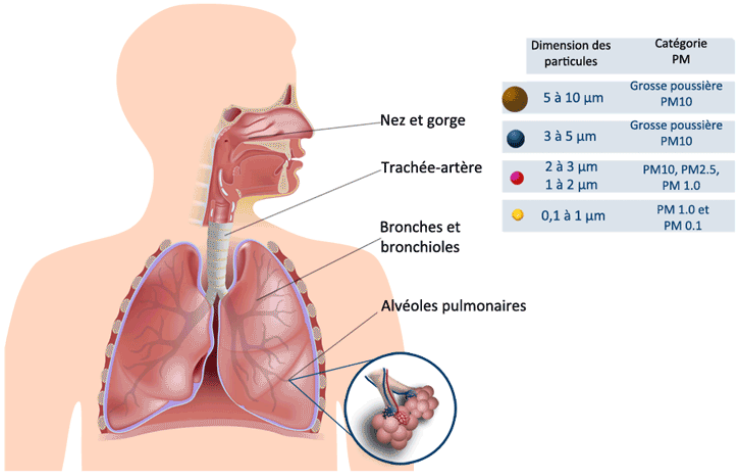


Respimat®	MDI	MDI + Aerochamber

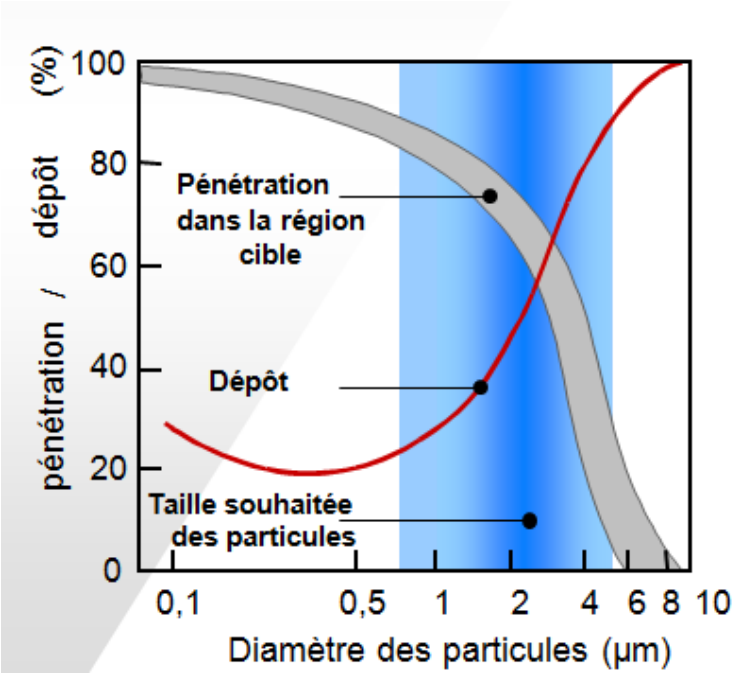
pMDI CFC, inhalateur-doseur pressurisé aux chlorofluorocarbones ; MDI, inhalateur-doseur ;

Newman SP, et al. *Chest* 1998;113;957-963.

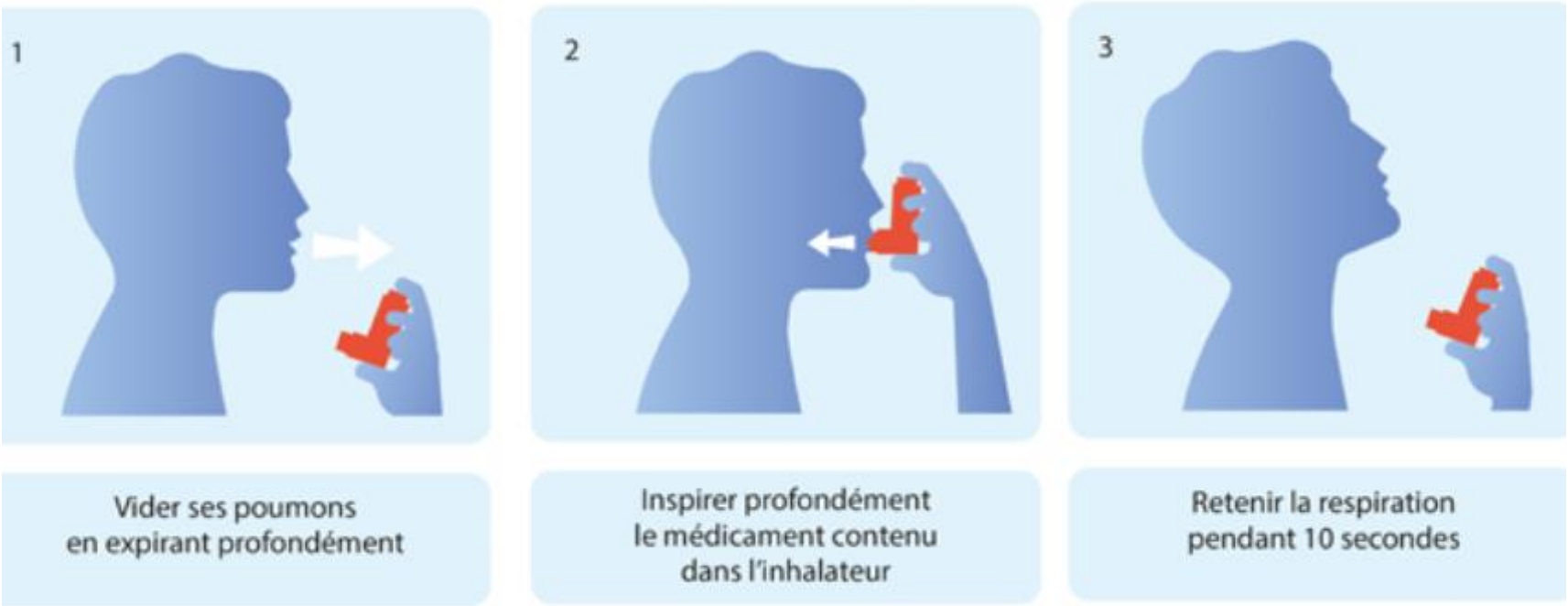




Organes respiratoires exposés aux poussières fines: plus les particules sont petites, plus elles pénètrent profondément dans l'appareil pulmonaire.



Quelle est la taille idéale des particules pour une inhalation efficace ?



Facilité d'utilisation

1 ou 2x/jour

- L'observance est un peu plus élevée pour une administration une fois par jour que pour une administration deux fois par jour (93 contre 84 %).
- Oublier 1 fois le médicament à prendre une fois par jour a le même effet qu'oublier 2 à 3 fois de suite le médicament à prendre deux fois par jour.

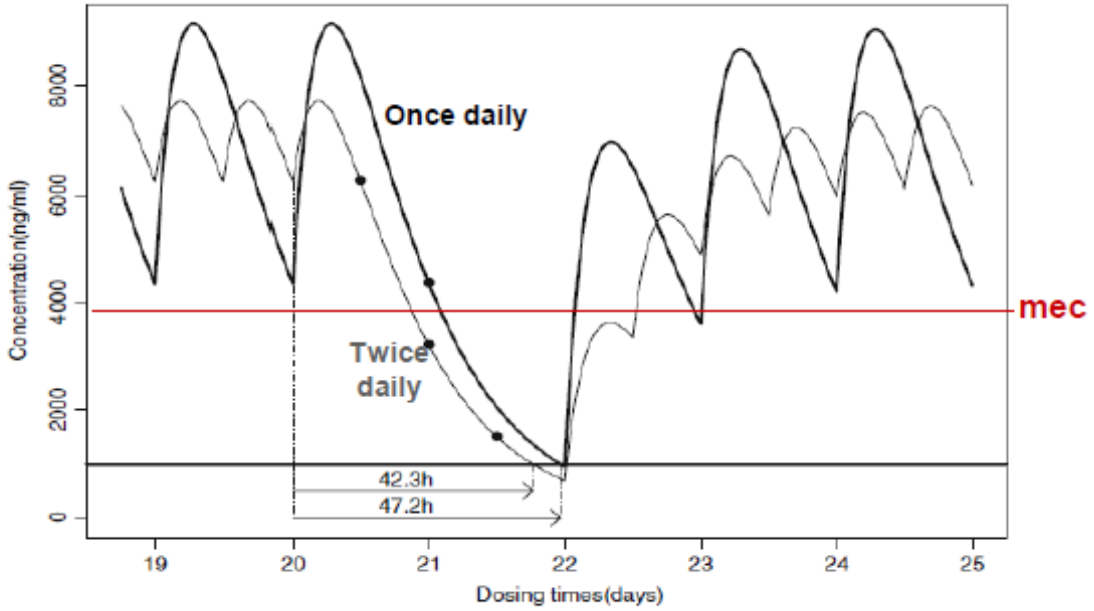
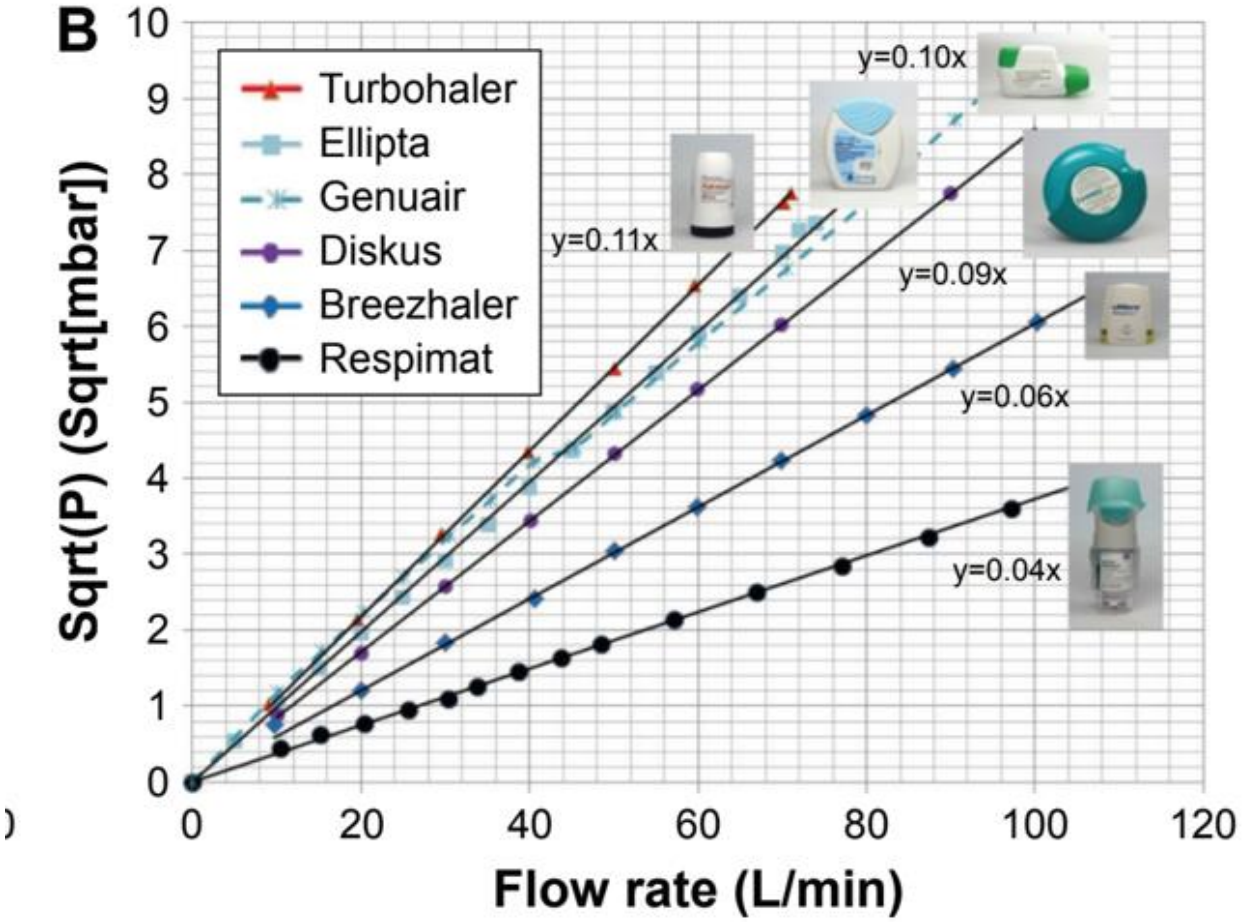


Fig. 2 Pharmacokinetic projections of representative patients during a QD or BID dosing regimen assuming that the patients maintain pharmacokinetic steady state. The y-axis gives the evolution of the concentration of PI as a function of time. The consequences of missing one QD or three BID doses are illustrated. The time to reach a critical concentration of 1000 ng/ml is 42.3 h and 47.2 h, respectively, for a BID and a QD regimen when the drug is lopinavir/ritonavir

Estimation of the comparative therapeutic superiority of QD and BID dosing regimens, based on integrated analysis of dosing history data and pharmacokinetics

Laetitia Comté · Bernard Vrijens · Eric Tousset · Paul Gérard · John Urquhart



ORIGINAL RESEARCH

In vitro dose comparison of Respimat® inhaler with dry powder inhalers for COPD maintenance therapy

Force inspiratoire

4 associations LAMA-LABA en Belgique

aclidinium bromide/formoterol

glycopyrronium /indacatérol

umeclidinium bromide /vilanterol

tiotropium/olodatérol

4 associations LAMA-LABA en Belgique

aclidinium bromide/formoterol

glycopyrronium /indacatérol

umeclidinium bromide /vilanterol

tiotropium/olodatérol

4 associations LAMA-LABA en Belgique

aclidinium bromide/formoterol

glycopyrronium /indacatérol

umeclidinium bromide /vilanterol

tiotropium/olodatérol

4 associations LAMA-LABA en Belgique

aclidinium bromide/formoterol

glycopyrronium /indacatérol

umeclidinium bromide /vilanterol

tiotropium/olodatérol

Quel est selon vous le puff le plus cher ?

Le puff le plus cher c’est celui qui est mal utilisé !!

En pratique

Quel pourcentage de patients qui utilise correctement leur inhalateur ?

Quel pourcentage de patients qui utilise correctement leur inhalateur ?

- **Seuls 21 % des patients sont en mesure d'utiliser correctement un pMDI après avoir lu la notice (après consignes 52 %).** Lavorini et al., Breathe, 2008, vol.5(2), 121

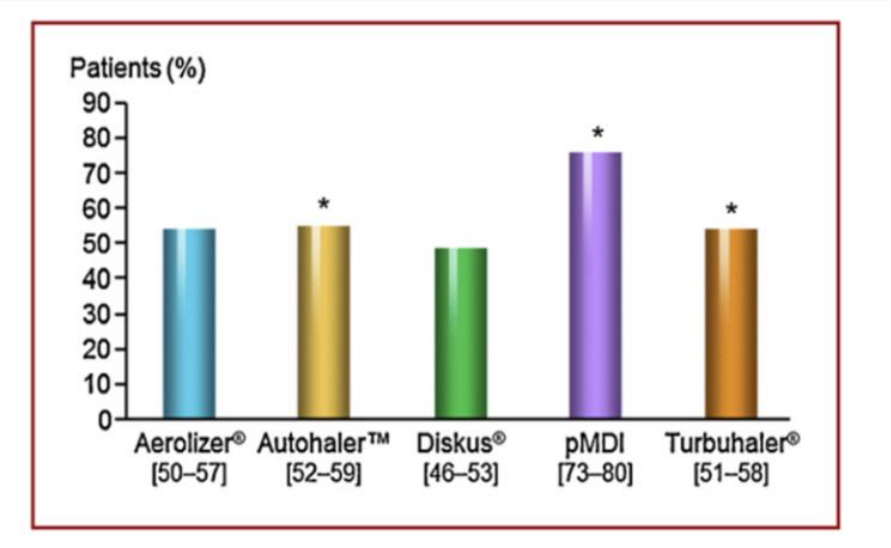


Figure 1. Pourcentage de patients réalisant les manipulations des dispositifs avec au moins une erreur. pMDI = aérosol doseur pressurisé.
D'après Molimard et al. [4].

	Au moins 1 erreur essentielle	Erreur la plus fréquente
Diskus	15 %	-Manœuvre d'inhalation
Turbuhaler	18 %	-Activation (tourner)
Diskhaler	21 %	-Ouverture-fermeture
Cyclohaler	45 %	-Mise en place de la gélule
pMDI + chambre d'inhalation	47 %	-Agiter -Activer à plusieurs reprises !!!!!!!!
pMDI	81 %	-Agiter -Coordination main-poumon

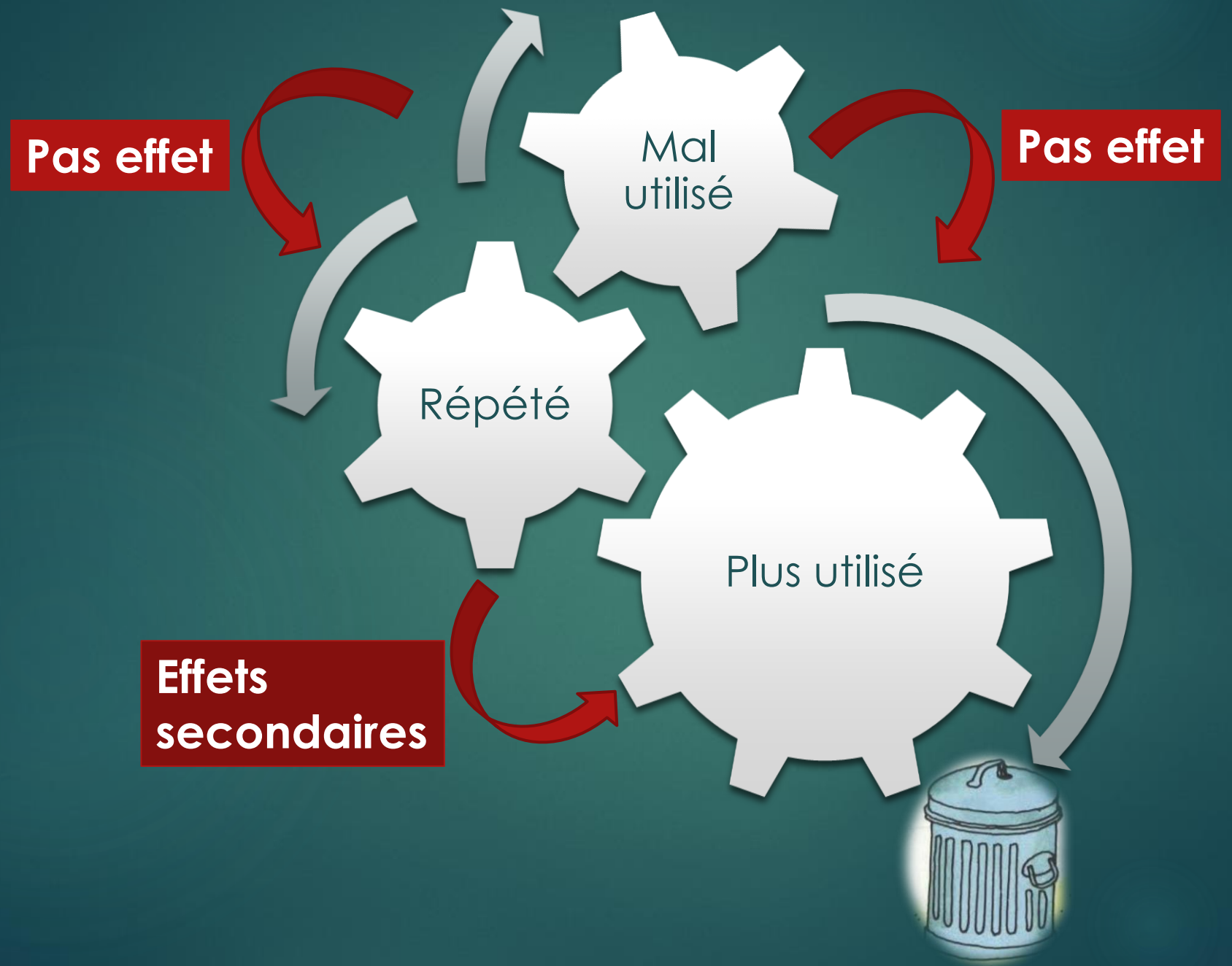
Rootmensen GN et al. (2010) J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 23(5): 323-328

- Ne pas enlever le capuchon
- Ne pas armer
- Avaler l’eau après rinçage de la bouche
- Avaler la gélule
- Se servir du puff comme déo ou parfum ou pour avoir de l'air
- Inhaler un objet coincé dans le puff

Facteurs liés à un mauvais usage de l'inhalateur

- Âge > 60 ans
- Moins instruit
- Pas reçu d'instructions concernant une utilisation correcte
  - **Consignes : 52 % d'utilisation correcte contre 35 %**
- ≥ 2 comorbidités
- Veuf/veuve
- Faibles revenus

1. Rootmensen et al. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2010; 23(5):323-328
2. 2.Dalcin et al. J Bras Pneumol 2014; 40(1):13-20


Pas effet
Mal utilisé
Pas effet
Répété
Plus utilisé
Effets secondaires

Effets secondaires

- **LABA (Béta2 mimétiques):**
  - Tremblements des mains (fréquent)
  - Palpitations (fréquent)
  - Céphalées
  - Vertiges
  - Toux
- **LAMA (Anticholinergiques):**
  - Toux
  - Palpitations
  - Sécheresse buccale
  - Goût amer
  - Céphalées

Effets secondaires:

- Corticoides
  - Candidose
    - Oropharyngée 1-9%
    - Oesophagienne
  - Enrouement
  - Toux
  - Sensation de soif (enfants)
  - Hypertrophie de la langue
  - Dermatite péribuccale

- Rincer la bouche
- Gargariser
- Chambre d’inhalation
- Diminuer la dose
- Inhalateur à poudre
- Evaluer la nécessité d’un soin de bouche

Aérosol, puff
=
Traitement aussi important que IV ou PO

→ Mentionner liste des médicaments
  → ⚠ pas tous dans la Iprescription
→ Vérification de prise
→ Tenir compte pour effets secondaires

Traitement de fond vs Traitement d'urgence

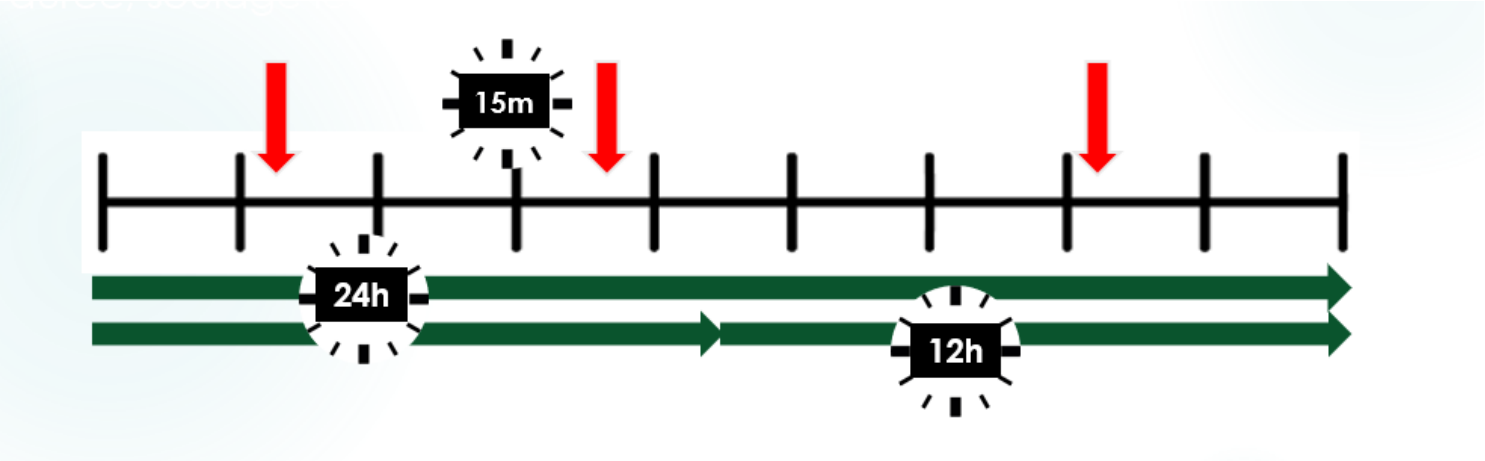
- **Traitement de fond**
  - Améliore la fonction respiratoire
  - Diminue les symptômes du quotidien
  - Améliore la qualité de vie
  - Diminue les exacerbations

- **Traitement d'urgence**
  - Soulage les symptômes aigus

Traitement de fond vs Traitement d'urgence

Traitement de fond ou quotidien : agit lentement mais longtemps, soigne la maladie (LAMA-LABA-ICS)

Traitement d'urgence ou de secours : agit rapidement mais de courte durée, soulage les crises (SABA-SAMA)



Education du patient

- Expliquer la maladie, le but du traitement
- Un puff est un médicament
- Expliquer la différence entre traitement de fond et traitement d' urgence

→ **Pour bien inhaler : il faut de bonnes explications !!!!**

- Démonstration **FAIRE** devant le patient
- **Essai** avec un échantillon
- Donner **fiche** technique, montrer une vidéo

Education du patient

- **REFAIRE** aux consultations suivantes

  - **Rôle de tous**
    - Pneumologues, Médecins traitants
    - Pharmaciens
    - Infirmières
    - Kinés – Ergos

Conclusion

Conclusion

- **Inhalothérapie : traitement du patient BPCO**
  - **Diminuer les exacerbations**
  - **Améliorer les symptômes**
- Multitude de molécules et d'inhalateurs
- Traitement **adapté** pour **chaque** patient
  - Retrait dans la majorité des cas des corticoïdes
  - A garder chez patients exacerbateurs fréquents ou éosinophilie sanguine élevée …. À définir
  - Inhalateur adapté aux capacités du patient
- Education du patient indispensable
  - Utilisation adéquate
  - Maximiser effets et Minimiser effet secondaires

Merci pour votre attention